

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA
TRANSCRANEAL PARA EL DETERIORO COGNITIVO LEVE Y EL
TRASTORNO NEUROCOGNITIVO MAYOR NO ALZHEIMER:
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

Francisco Javier Bohórquez Rivero

Diana Fernanda Cruz Cruz

Sindy Estefany Ramírez Pereira

Universidad El Bosque

Instituto Colombiano del Sistema Nervioso Clínica Montserrat

Postgrado de psiquiatría

Bogotá, 2018

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA
TRANSCRANEAL PARA EL DETERIORO COGNITIVO LEVE Y EL
TRASTORNO NEUROCOGNITIVO MAYOR NO ALZHEIMER:
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

Francisco Javier Bohórquez Rivero

Diana Fernanda Cruz Cruz

Sindy Estefany Ramírez Pereira

Dra. Lina Prieto

Asesor Metodológico

Dra. María Teresa López

Asesor Científico

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Psiquiatría

Universidad El Bosque

Instituto Colombiano del Sistema Nervioso Clínica Montserrat

Postgrado de psiquiatría

Bogotá, 2018

Nota del director de investigaciones

Nota del director de la división de postgrados

Nota del director de programa de psiquiatría

Nota del jurado

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

Gracias a Dios por permitirnos hacer parte del Instituto Colombiano del Sistema Nervioso-Clínica Montserrat y a la Universidad El Bosque, por guiarnos y llevarnos de su mano en todo este proceso, por darnos impulso para continuar en los momentos difíciles y ayudarnos a superar los obstáculos, sin esta familia nada de esto hubiera sido posible.

Gracias a nuestras familias, quienes fueron soporte y fuerza cuando más lo necesitamos, su paciencia, entusiasmo y alegría, sin las cuales no habiéramos podido culminar. Su apoyo incondicional, en los momentos de cansancio y tristeza, sus palabras de ánimo y sus abrazos fueron nuestra vitamina en este proceso.

A nuestros compañeros, con quienes compartimos tantas jornadas académicas, tantas clases y anécdotas, siempre los llevaremos en nuestros corazones y en cada uno de nuestros recuerdos.

A nuestros maestros, de quienes nos llevamos su inmensa sabiduría.

Contenido

Introducción	10
Marco Teórico	11
___ Demencias: más allá de la enfermedad de Alzheimer.....	11
___ Epidemiología	14
___ Carga y costos en salud del deterioro cognitivo leve y demencias.	15
___ Opciones de tratamiento en deterioro cognitivo leve y demencia.....	16
___ Estimulación magnética transcraneal, una opción prometedora.	18
Planteamiento del problema	21
Justificación.....	23
Objetivos	25
___ General	25
___ Específicos	25
Metodología	26
___ Pregunta de investigación.....	26
___ Criterios de elegibilidad.	27
___ Fuentes de búsqueda.....	27
___ Búsqueda de términos	28
___ Materiales y métodos	31
___ Control de sesgos	32
Aspectos éticos.....	33
Cronograma.....	34
Presupuesto	35
Resultados	36
___ Eficacia de la EMTr en las funciones cognitivas	39
___ Características de la población estudiada.....	41
___ Protocolos de EMTr	42
___ Seguridad y tolerabilidad	42
Discusión.....	43
Conclusiones	46
Referencias.....	47

Lista de tablas

Tabla 1. Estrategia PICOT para la formulación de la pregunta de investigación.	26
Tabla 2. Definición conceptual y descriptores equivalentes utilizados.....	29
Tabla 3. Calidad de la información reportada por ensayos clínicos, Escala de Jadad.....	32
Tabla 4. Niveles de evidencia según la AHRQ.	32
Tabla 5. Cronograma general de actividades.	34
Tabla 6. Presupuesto general del proyecto.....	35
Tabla 7. Calidad de la información reportada por los estudios, Escala de Jadad.....	39
Tabla 8. Riesgo de sesgo individual de los estudios incluidos, Herramienta Cochrane.....	40

Lista de figuras

Figura 1. Flujograma de selección de artículos.....	38
---	----

Lista de anexos

Anexo 1. Sintaxis de búsqueda y resultados en Pubmed.	55
Anexo 2. Sintaxis de búsqueda y resultados en Lilacs.....	55
Anexo 3. Sintaxis de búsqueda y resultados en Embase.	56
Anexo 4. Sintaxis de búsqueda y resultados en PsycINFO y PsycExtra.....	56
Anexo 5. Sintaxis de búsqueda y resultados en las bases de datos de Cochrane.	57
Anexo 6. Sintaxis de búsqueda y resultados en Clinicaltrials.gov	57

Introducción: El deterioro cognitivo leve (DCL) y las demencias afectan la independencia, el autocuidado y la calidad de vida de pacientes y familiares. Se realizó una revisión sistemática de la literatura (RSL) para determinar la evidencia disponible en cuanto a eficacia y seguridad de la estimulación magnética transcraneal (EMTr) en pacientes con deterioro cognitivo leve o trastorno neurocognitivo mayor de etiología distinta a enfermedad de Alzheimer. **Métodos:** Tres revisores independientes realizaron una búsqueda y RSL. Se incluyeron ensayos clínicos controlados en los que se evaluó la eficacia, los efectos adversos y mortalidad de la EMTr en mayores de 60 años con deterioro cognitivo leve o trastorno neurocognitivo mayor de cualquier origen distinto al Alzheimer. Se evaluó el riesgo de sesgo individual según la herramienta de la Colaboración Cochrane y la calidad de la evidencia encontrada según la escala de Jadad. **Resultados:** De 412 artículos encontrados, se incluyeron tres artículos que evaluaron 88 pacientes mayores de 60 años con DCL que recibieron diez sesiones de EMTr entre 10 y 20 Hz. Los hallazgos en eficacia resultaron heterogéneos. La intervención fue en general segura y bien tolerada. **Discusión:** La evidencia sugiere que la EMTr es un procedimiento seguro que tiene algún grado de efecto en el DCL. Sin embargo, las falencias metodológicas y la heterogeneidad entre los estudios incluidos limita la posibilidad de extrapolar los hallazgos y brindar recomendaciones claras respecto al uso de EMTr en esta población.

Palabras clave: Estimulación magnética transcraneal, demencia, deterioro cognitivo leve

Introduction: Mild cognitive impairment (MCI) and dementia affect the independence, self-care and quality of life of patients and their family members. A systematic review of the literature (RSL) was performed to determine the available evidence regarding the efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with MCI or major neurocognitive disorder of etiology other than Alzheimer's disease. **Methods:** Three independent reviewers conducted a search and RSL. Controlled clinical trials were included in which the efficacy, adverse effects and mortality of rTMS were evaluated in those over 60 years of age with MCI or major neurocognitive disorder of any origin other than Alzheimer's. The risk of individual bias was evaluated according to the Cochrane Collaboration Tool and the quality of the evidence was assessed with the Jadad scale. **Results:** Of 412 articles found, three articles that evaluated 88 patients older than 60 years with MCI who received ten rTMS sessions between 10 and 20 Hz were included. The efficacy findings were heterogeneous. The intervention was generally safe and well tolerated. **Discussion:** The evidence suggests that rTMS is a safe procedure that has some degree of effect in the MCI. However, methodological flaws and heterogeneity among the included studies limit the possibility of extrapolating the findings and providing clear recommendations regarding the use of rTMS in this population.

Key words: Transcranial magnetic stimulation, dementia, mild cognitive impairment

Introducción

La estimulación magnética transcraneal (EMT) ha sido empleada para estudiar una amplia variedad de funciones cerebrales. Fue descrita por Barker et al. (1) como una herramienta no invasiva para la investigación de la corteza motora. La EMT funciona a partir de una bobina electromagnética que produce un campo magnético intenso y localizado que puede excitar o inhibir un área cortical específica. La EMT repetitiva (EMTr) usa campos magnéticos alternantes que inducen corrientes eléctricas en el tejido cortical sobre el que se aplica la estimulación directa, aunque también puede efectuar cambios en áreas distantes interconectadas, lo cual podría explicar su eficacia en el tratamiento de los trastornos afectivos (2).

El efecto antidepresivo de la terapia electroconvulsiva es ampliamente conocida, así como sus efectos adversos cognitivos temporales e inmediatos. En contraste con las hipótesis iniciales que planteaban los mismos efectos para la estimulación magnética, el uso de esta técnica mostró, por el contrario, mejoría en pacientes expuestos a protocolos de alta frecuencia en la corteza prefrontal izquierda (3). El cuerpo de conocimientos que se ha ido fortaleciendo en estas tres décadas ha mostrado resultados interesantes en torno a los efectos cognitivos de la EMT, aunque la influencia de los parámetros (intensidad, duración, frecuencia, entre otros) y los mecanismos moleculares subyacentes no son del todo claros.

En este sentido, se propone revisar sistemáticamente la literatura disponible con el fin de determinar la eficacia y seguridad de la estimulación magnética transcraneal en pacientes con deterioro cognitivo leve o trastorno neurocognitivo mayor de etiología distinta a enfermedad de Alzheimer.

Marco Teórico

Demencias: más allá de la enfermedad de Alzheimer

El trastorno neurocognitivo mayor es un trastorno neuropsiquiátrico en el que se evidencia un deterioro en las funciones cognitivas cuya aparición, a diferencia del delirium, es progresiva y no se asocia a alteraciones en el estado de conciencia. En consecuencia, genera un progresivo deterioro de la funcionalidad previa en los diferentes ámbitos en que el paciente se desarrolla (4).

Según el DSM 5, la demencia tiene unos hallazgos clínicos característicos dados por el declive de su funcionamiento previo en uno o más dominios cognitivos que interfieren con la autonomía del paciente en sus actividades diarias, no aparecen en el contexto de un delirium y no pueden ser explicados por otro trastorno mental. El diagnóstico se apoya en el discurso del paciente, lo referido por sus cuidadores y las pruebas neuropsicológicas que dan un resultado cuantitativo (5).

Entre las alteraciones de las funciones cognitivas la característica más usual es la pérdida de memoria, que altera de manera temprana la memoria de trabajo y reciente pero progresivamente afecta la memoria a largo plazo. Como consecuencia, pacientes y cuidadores suelen consultar por olvidos que se manifiestan de manera continua, cambios en la personalidad del paciente (en los cuales se puede evidenciar acentuación de rasgos de personalidad preexistentes, desinhibición, hostilidad, irritabilidad), fluctuaciones del ánimo, afasias, apraxias y agnosias (4).

Según el DSM 5, los trastornos neurocognitivos se clasifican en tres grupos principales: delirium, trastorno neurocognitivo leve y trastorno neurocognitivo mayor. El término de demencia antes hacía referencia a la enfermedad de Alzheimer, dando una connotación negativa al diagnóstico cuando una persona joven presentaba un déficit neurocognitivo por otra etiología (como por ejemplo cuando son secundarias a trauma o alguna enfermedad), retrasando su diagnóstico y su intervención oportuna. La introducción en el DSM 5 ha logrado clasificar esos pacientes que presentan deterioro leve en sus dominios cognitivos pero que aun así generan un deterioro en su funcionalidad previa (6). Hoy en día el concepto de trastorno neurocognitivo mayor engloba a un amplio número de patologías, a saber:

a. Demencia tipo Alzheimer: Es el tipo de demencia más frecuente, siendo la etiología aún desconocida, pero con avances científicos que dan luces a su identificación. En su fisiopatología se observan dos tipos lesiones: ovillos neurifibrilares (compuestos de proteína tau) y placas neuríticas (proteínas β -amiloide) que generan neurotoxicidad directa en la corteza cerebral (7). Se ha observado que hasta el 40% de los pacientes tiene antecedentes familiares de Alzheimer e incluso hay familias en las que tres genes siguen patrones de herencia autosómica dominante: el gen de la proteína precursora de amiloide (APP, cromosoma 21), la presenilina 1 (PSEN1, cromosoma 14) y la presenilina 2 (PSEN2, cromosoma 1), estas dos últimas relacionadas con una aparición precoz de la enfermedad; se han identificado además otros genes que determinan el riesgo de presentar la enfermedad y se conocen como ApoE (sobre todo los polimorfismos del alelo 4) (7). En la enfermedad de Alzheimer los niveles de acetilcolina y noradrenalina disminuyen, lo cual es congruente con la degeneración del núcleo basal de Meynert y el *locus caeruleus*. Otros

neurotransmisores cuyas alteraciones parecen estar implicadas en la etiología del Alzheimer son los péptidos neuroactivos de la somatostatina y corticotropina (4).

b. Demencia frontotemporal (enfermedad de Pick): caracterizada por degeneración en la región frontal y temporal, en donde se observan acúmulos de proteína tau, ovillos y cuerpos de Pick, inclusiones de ubiquitina, alteraciones espongiiformes, gliosis. Es difícil de distinguir de la enfermedad de Alzheimer que en estadios tempranos puede mostrar alteraciones en la conducta y la personalidad y luego progresa a fallas mnésicas, alteraciones en el lenguaje expresivo y comprensivo y alteración en la funcionalidad. Una característica importante de esta enfermedad es su aparición temprana, usualmente antes de los 60 años (4,7).

c. Enfermedad por cuerpos de Lewy: en esta enfermedad, además de los síntomas similares a los de Alzheimer, aparecen alucinaciones, signos extrapiramidales y parkinsonismo. En los estudios anatomopatológicos se encuentran inclusiones de cuerpos de Lewy, los cuales son depósitos proteiformes compuestos de α -sinucleína en la corteza y el tronco del encéfalo (4,7).

d. Demencia vascular: antes conocida como demencia multifarcto, la cual aparece con más frecuencia en hombres que mujeres y se asocia a hipertensión arterial y factores de riesgo cardiovascular. En las neuroimágenes se observan cambios de múltiples infartos en vasos de pequeño calibre que ocasionan múltiples lesiones parenquimatosas diseminadas. Sus manifestaciones son diversas pues dependen del área cerebral afectada (aunque con frecuencia las lesiones del hemisferio izquierdo producen alteraciones en el lenguaje y las del derecho alteraciones visoespaciales (4,7).

e. Enfermedad de Huntington: asociada a aparición de demencia subcortical con manifestaciones de predominio motor. En estadios iniciales se observa enlentecimiento psicomotor que dificulta la realización de actividades complejas, sin mayor afectación del lenguaje, la introspección y la memoria. A medida que avanza la enfermedad se observan síntomas depresivos, psicóticos y coreoatetosis (4,7).

f. Otros trastornos neurocognitivos mayores: Como la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson (además de la lentificación de los movimientos y el pensamiento, aparecen depresión y deterioro de las capacidades cognitivas (4,7), el complejo demencia-sida o demencia-VIH, está asociada a alteraciones en el parénquima cerebral documentadas por neuroimagen (4), el trastorno neurocognitivo mayor ocasionado por traumatismo craneoencefálico (que se caracteriza por impulsividad, disartria y labilidad emocional (4), entre otros.

Epidemiología

En el mundo aproximadamente 50 millones de personas están diagnosticadas con demencia, y cada año se diagnostican 10 millones de nuevos casos, siendo el Alzheimer el tipo más común entre un 60-70% de todos los casos (8). Según datos de la Organización Mundial de la Salud, se estima que para 2050 dos mil millones de personas sean mayores de 60 años, por lo que se prevé que el número de casos aumente.

Según la Organización Panamericana de la Salud, aproximadamente 6.5% y 8.5% de las personas mayores de 60 años en las Américas presenta algún tipo de demencia. En América Latina y el Caribe se prevé un aumento de los 3.4 millones de casos actuales a 7.6 millones en el 2030, superando la proyección de 7.1 millones en Estados Unidos y Canadá (8).

En Colombia, el Sistema Integral de Información SISPRO reportó 252.577 casos de demencias entre 2009 y 2015, siendo el 64,1% mujeres y el 35,9% hombres (9). Del mismo modo, la Encuesta Nacional de Salud, Bienestar y Envejecimiento SABE 2015 permitió encontrar una prevalencia de demencias del 9,4%, incrementándose con la edad hasta alcanzar incluso el 57,4% en los mayores de 85 años (9). Este estudio también encontró mayores tasas de la enfermedad en estratos socioeconómicos bajos, zonas rurales, regiones costeras (Atlántica y Pacífica) y personas con bajo nivel educativo (9).

Carga y costos en salud del deterioro cognitivo leve y demencias.

Las demencias constituyen una de las principales causas de discapacidad en el mundo, lo que conlleva a que el manejo de esta enfermedad tenga una carga económica enorme en el sistema de salud y en sus cuidadores (4). Según el reporte mundial de la salud de 2003 las demencias contribuyen al 11,2% de los años vividos con discapacidad en pacientes mayores de 60 años, siendo un porcentaje mayor que el de otras enfermedades (10). A medida que la población global ha ido envejeciendo y la prevalencia de la enfermedad ha ido en aumento, los costos globales han pasado de 215 mil millones de dólares al año en 2005 a 818 mil millones en 2015 (10) con un panorama en incremento que es poco alentador.

Además de la gran carga que genera en el sistema de salud, el manejo de las demencias implica la presencia de un cuidador permanente de tal carga económica que sólo en Estados Unidos durante 1998 el costo originado por cuidadores asciende a 18 millones de dólares al año. Se calcula que el cuidado de un paciente con enfermedad de Alzheimer exige entre 15 y 70 horas semanales según su severidad, teniendo en cuenta que la mediana del valor de

hora por cuidador es de aproximadamente 14,69 dólares, el costo de un cuidador se calcula en 66.750 dólares por año (10).

Según el Informe Mundial sobre la Enfermedad de Alzheimer el costo mundial de la demencia para el año 2015 fue de 818 mil millones de dólares al año (11). Del total de los gastos anuales, el 85% corresponde a los cuidados de sus familiares, lo cual demuestra que todo paciente con diagnóstico de demencia requiere de un abordaje social eficaz que complemente al tratamiento farmacológico habitual (12). En el Reino Unido, por ejemplo, gran parte de los adultos mayores ya tiene un compromiso cognoscitivo clínicamente importante por lo que vive en instituciones a un costo de 8.2 billones de dólares anuales (10).

Según lo calculado en Estados Unidos, un paciente con demencia tipo Alzheimer exige al sistema de salud sobrecostos de más del 60%. Un diagnóstico precoz acompañado de programas de intervención temprana e integral, permite disminuir estos sobrecostos de forma importante (10). En este sentido, el diseño de estrategias y políticas de salud pública que impacten en el manejo apropiado de la enfermedad, podría reemplazar y posiblemente reducir gran parte de sus costos (12).

Opciones de tratamiento en deterioro cognitivo leve y demencia.

En la demencia tipo Alzheimer los inhibidores de la colinesterasa (donepezilo, rivastigmina, galantamina) y la memantina son las principales opciones farmacológicas aprobadas en la actualidad (12). La elección del tratamiento depende de los resultados de la evaluación clínica y de las pruebas neuropsicológicas formales pues su eficacia varía según la severidad de la enfermedad (13).

Por su parte, aún no está disponible algún tratamiento farmacológico aprobado especialmente para la demencia por cuerpos de Lewy, la demencia vascular, ni la demencia frontotemporal. Dada la intensa pérdida de neuronas colinérgicas en la demencia por cuerpos de Lewy, los inhibidores de colinesterasa como la rivastigmina han demostrado mejoría en la cognición y en las alteraciones comportamentales, pero los resultados son variados y poco concluyentes; en el caso de memantina, algunos estudios han demostrado eficacia al parecer mediada por sus efectos dopaminérgicos (4). Los antipsicóticos típicos suelen estar contraindicados ya que pueden provocar acinesia y rigidez prolongada y entre los atípicos la quetiapina puede ser útil en el manejo de los síntomas conductuales, sin perder de vista los riesgos metabólicos que caracterizan a este tipo de medicamentos (4).

En la demencia frontotemporal los inhibidores de la colinesterasa y la memantina por lo general agravan los síntomas neuropsiquiátricos. Aunque se han usado agentes dopaminérgicos (como levodopa/carbidopa) para los síntomas motores, su uso debe ser cauteloso pues a dosis altas pueden inducir alucinaciones (4).

En la demencia vascular el tratamiento se enfoca principalmente en el manejo de los factores de riesgo cardiovasculares, el uso de medidas preventivas ambientales como la práctica del ejercicio, una adecuada dieta y control de patologías como la hipertensión arterial, la dislipidemia y la diabetes mellitus (7).

En cuanto al tratamiento farmacológico del deterioro cognitivo leve, la FDA aún no ha aprobado ninguna opción farmacológica (13) y, de hecho, una revisión sistemática no encontró evidencia de que el uso de inhibidores de la colinesterasa prevenga la progresión de deterioro cognitivo leve a la demencia (14). Sin embargo, existen estudios en fase 2 con aducanumab, un anticuerpo monoclonal que actúa directamente sobre el β amiloide, que reduce las concentraciones de proteína amiloide en el cerebro de pacientes con demencia

tipo Alzheimer en fase prodrómica o leve (12). Complementos como la vitamina E, el ácido fólico y el Ginkgo biloba no han mostrado eficacia para la prevención y tratamiento de la progresión del deterioro cognitivo leve (12).

Múltiples síntomas afectivos y conductuales suelen ser comórbidos al deterioro cognitivo, por lo que a menudo los pacientes con demencias y deterioro cognitivo leve pueden beneficiarse de psicoterapia de apoyo y educativa (7). Además, aunque la evidencia de intervenciones que incluyen danza y movimiento, arteterapia y medidas de asistencia tecnológica es baja, su utilidad clínica aún no se ha descartado por completo (15).

Estimulación magnética transcraneal, una opción prometedora.

En 1984 Anthony Barker y sus colaboradores, basados en los principios de Faraday de inducción electromagnética, consiguieron desarrollar un estimulador neuronal, cuyas aplicaciones clínicas e investigación se han venido incrementando continuamente. Gracias al auge de su aplicación, su diseño se ha venido perfeccionando con la adición de bobinas, frecuencia de impulsos, mecanismos de refrigeración, entre otros (16).

La EMT es una técnica neurofisiológica que permite la estimulación no invasiva de sectores del cerebro a través de pulsos electromagnéticos controlados en periodos determinados. Se ha utilizado para estudiar y evaluar las relaciones causales entre la actividad cerebral y el comportamiento, e investigar el sustrato neurofisiológico de los síntomas de diversos trastornos neuropsiquiátricos (16).

La EMT ha sido aplicada hasta la fecha en pacientes con trastornos afectivos (bipolares y monopares), psicosis, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, trastornos de atención, tartamudez, trastornos de movimiento, epilepsia, infarto cerebral, lesiones medulares, entre

otros. Dados sus resultados en pacientes con depresión resistente a los medicamentos, la FDA autorizó su uso como tratamiento para esta enfermedad (17).

Debido a que los dispositivos de EMT generan pulsos electromagnéticos en zonas determinadas del cerebro, pueden ocasionar episodios convulsivos que han sido controlados y que no suelen prolongarse en el tiempo, a la vez que en grupos significativos de pacientes hay presencia de cefalea leve que responde a analgésicos. Algunos pacientes se quejan de hipoestesia, molestia subcutánea en la zona de la intervención y bloqueo de la percepción visual por cortos periodos (16).

La EMTr es una variación que complementa la técnica de la EMT en cuanto a la cantidad de impulsos (tren) ubicados sobre una misma región cortical, usualmente entre cientos y miles de estímulos administrados durante períodos prolongados. Sus diferencias con el pulso único y emparejado no solo incluyen la frecuencia de estimulación, sino también su efecto sobre la corteza cerebral, pues es capaz de inducir efectos, ya sea a largo plazo de facilitación o de supresión que sobreviven a la estimulación (18).

Se han empleado estimulaciones a alta ($>5\text{Hz}$) y baja ($<1\text{ Hz}$) frecuencia, con hipotéticos efectos excitatorios e inhibitorios, respectivamente (19). Algunos estudios han demostrado que ambos tipos de estimulación podrían tener efectos positivos en determinados trastornos según el área que sea estimulada (20); estos efectos no sólo son locales ya que pueden extenderse a áreas estructuralmente distantes pero conectadas (21).

La hipótesis de la alteración en la plasticidad sináptica como aspecto clave en la fisiopatología del trastorno neurocognitivo mayor sugiere un rol en la EMTr como herramienta neuro-moduladora y neuro-rehabilitadora. En modelos murinos, por ejemplo, se ha encontrado que la EMTr tiene un rol beneficioso en la demencia vascular, lo cual parece ser mediado por el incremento en la expresión de mRNA y proteínas de factor

neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el subtipo 1 del receptor NMDA (NMDAR1) y sinaptofisina (SYN) (22). En humanos, autores como Cotelli et al. (23–25) y Ahmed et al. (26) han encontrado que la aplicación de EMTr en la corteza prefrontal dorsolateral mejora el lenguaje y, en general, las funciones cognitivas en pacientes con enfermedad de Alzheimer. En demencia vascular, una sesión de EMTr mejoró el funcionamiento cognitivo de siete pacientes incluidos en un estudio piloto controlado y aleatorizado, aunque no se observaron efectos en otras funciones cognitivas (27). Asimismo, la EMTr de alta frecuencia sobre la corteza prefrontal dorsolateral mejoró la producción verbal de pacientes con afasia primaria progresiva (28,29) y ha mostrado incluso ser una alternativa al tratamiento convencional de los síntomas secundarios de la demencia.

Planteamiento del problema

El deterioro cognitivo leve (DCL) es un estado intermedio entre el envejecimiento normal y la demencia muy temprana (30), en el que las personas tienen déficits cognitivos subjetivos y deterioro de la memoria objetiva, sin afectar sus actividades diarias (31). Este no es necesariamente un pródromo de la demencia, aunque la evidencia sugiere que los pacientes con el subtipo amnésico es probable que progresen a trastorno neurocognitivo mayor (30,32,33).

Aunque algunos adultos mayores se desempeñan tan bien como los adultos jóvenes (34), el procesamiento de la memoria disminuye con el envejecimiento, particularmente en las tareas de memoria episódica, que implican la codificación y la recuperación de información. Estos dependen de la integridad del lóbulo temporal medial y de la interacción con la corteza prefrontal lateral (PFC) (35,36); la corteza parietal posterior también está involucrada en esta red (32,37,38).

Dichos déficits cognitivos, incluso leves, causan gran angustia a los ancianos con DCL y demencias leves, que sienten que su autonomía, independencia y capacidad de llevar vidas de alta calidad se ven negativamente afectadas. Estas deficiencias a menudo se consideran el aspecto más debilitante del envejecimiento (39).

La EMT emerge como una herramienta terapéutica con beneficios clínicos en enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Su funcionamiento se basa en generar un campo magnético rápidamente variable sobre el cuero cabelludo en sujetos despiertos, que induce

una corriente eléctrica transitoria en la superficie cortical y una función neuronal modulante directamente debajo de la espiral, y en las regiones cerebrales conectadas (40).

De este modo, la EMT cumple una importante contribución para el estudio de los mecanismos de la función cognitiva y la plasticidad del comportamiento en el cerebro humano (41). Dado que la EMTr puede interferir transitoriamente con el procesamiento cortical (42), el cambio en los comportamientos conductuales y cognitivos ocurre a la inversa. La EMTr promueve la modulación de los circuitos corticales mediante la inducción de cambios en la plasticidad sináptica y la reorganización cortical, así como la modulación de la actividad neuronal más allá del período de estimulación (43), por lo que los efectos de sesiones repetidas pueden durar días e incluso semanas (44).

Justificación

La población mundial está envejeciendo. A medida que la atención en salud ha venido mejorando, las enfermedades crónicas también se han incrementado alrededor del globo, entre ellas los trastornos neurocognitivos. En consecuencia, los costos globales de las demencias han pasado de 215 mil millones de dólares al año en 2005 a 818 mil millones en 2015 (10) con un panorama en incremento que es poco alentador.

Según la Organización Panamericana de la Salud, en América Latina y el Caribe se prevé un aumento de los 3.4 millones de casos actuales a 7.6 millones en el 2030, superando la proyección de 7.1 millones en Estados Unidos y Canadá (8). Esta región se enfrenta a los mismos retos de los países ricos, pero con una menor preparación y menos conciencia de la magnitud del problema. Por ejemplo, Gleichgerrcht et al. han reportado cómo en el personal médico, incluso neurólogos, en muchas ocasiones el diagnóstico de demencia se lleva a cabo sin lograr realizar un diagnóstico del subtipo específico en cada caso particular (45) y brindar un tratamiento eficaz y personalizado.

Por otra parte, la población no logra distinguir con claridad la diferencia entre el envejecimiento exitoso y el declive cognitivo clínicamente significativo, no hay promoción de la detección temprana, el bajo nivel educativo y el estigma (además de las barreras de los sistemas de salud) alejan a los pacientes y familiares de la atención especializada (46).

La carga de las demencias debe ser medida también a nivel individual, toda vez que estas enfermedades neurodegenerativas crónicas e incurables afectan la independencia, el

autocuidado y la calidad de vida de pacientes y familiares. Ante la ausencia de opciones farmacológicas efectivas, el incremento de nuevos casos y la preocupación de sus cuidadores, el conocimiento de la evidencia disponible de nuevas alternativas terapéuticas es una obligación para los clínicos que diariamente atienden a adultos mayores en su práctica diaria.

Objetivos

General

Determinar la eficacia y seguridad de la estimulación magnética transcraneal en pacientes con deterioro cognitivo leve o trastorno neurocognitivo mayor de etiología distinta a enfermedad de Alzheimer.

Específicos

- Describir la población con deterioro cognitivo leve o trastorno neurocognitivo mayor de etiología distinta a enfermedad de Alzheimer susceptible de recibir tratamiento con estimulación magnética.
- Describir los esquemas de tratamiento con estimulación magnética transcraneal en pacientes con deterioro cognitivo leve o trastorno neurocognitivo mayor de etiología distinta a enfermedad de Alzheimer.
- Determinar el efecto de la estimulación magnética en la calidad de vida en pacientes con deterioro cognitivo leve o trastorno neurocognitivo mayor de etiología distinta a enfermedad de Alzheimer.
- Determinar los efectos adversos relacionados con la estimulación magnética en pacientes con deterioro cognitivo leve o trastorno neurocognitivo mayor de etiología distinta a enfermedad de Alzheimer.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura que incluyó estudios en los que se evaluó la eficacia y seguridad de la estimulación magnética transcraneal en pacientes con deterioro cognitivo leve o trastorno neurocognitivo mayor de etiología distinta a enfermedad de Alzheimer. Para la creación de la pregunta de investigación se tuvo en cuenta la estrategia PICOT, así:

Tabla 1. Estrategia PICOT para la formulación de la pregunta de investigación.

Paciente y problema	Pacientes con deterioro cognitivo leve o trastorno neurocognitivo mayor de etiología distinta a enfermedad de Alzheimer.
Intervención	Estimulación magnética transcraneal.
Comparación	Placebo.
Resultado (Outcomes)	Mejoría en al menos un dominio cognitivo.
Tiempo	Dos Meses de seguimiento a los pacientes.

Pregunta de investigación

¿Es eficaz y segura la estimulación magnética transcraneal en pacientes con deterioro cognitivo leve o trastorno neurocognitivo mayor de etiología distinta a enfermedad de Alzheimer?

Criterios de elegibilidad.

Se incluyeron ensayos clínicos controlados en los que se evaluó la eficacia, los efectos adversos y mortalidad de la estimulación magnética transcraneal en población mayor de 60 años con deterioro cognitivo leve o trastorno neurocognitivo mayor de cualquier origen distinto al Alzheimer. Se incluyeron sólo artículos publicados en inglés o español de mayo de 1985 a diciembre de 2017. Los estudios que aún no han finalizado y aquellos con alto riesgo de sesgo, fueron excluidos de la revisión.

Fuentes de búsqueda

PubMed, EMBASE, Cochrane Library y Lilacs fueron las bases de datos primarias donde se inició la búsqueda sistemática de información. Además se revisaron las bases de datos Database of Abstracts and Reviews of Effectiveness (DARE), Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (CDSR) y Centre for Reviews and Dissemination (CRD) para evaluar revisiones sistemáticas similares previas e incluir estudios que puedan escapar a la búsqueda primaria. Igualmente, el portal ClinicalTrials.gov fue revisado para detectar ensayos clínicos terminados aún no publicados (en caso de ser necesario, se contactó a los autores para evaluar su estado y resultados). Con el fin de disminuir el sesgo de publicación se revisaron las bases de datos grises OpenGrey y PsycEXTRA y se realizó una búsqueda en bola de nieve a partir de las referencias bibliográficas de los artículos más relevantes.

Búsqueda de términos

Se emplearon los descriptores definidos en la Tabla 2. Se utilizó la siguiente sintaxis de búsqueda:

(a) AND [(b OR c OR d OR e) NOT (f)]

Tabla 2. Definición conceptual y descriptores equivalentes utilizados

		Descriptores equivalentes				
	Definición conceptual	MeSH	DECS	EMTREE	PsycINFO Headings	Cochrane Thesaurus
a	Técnica que implica el uso de bobinas eléctricas en la cabeza para generar un breve campo magnético que alcanza la corteza cerebral.	"Transcranial Magnetic Stimulation"[Mesh]	"TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION" [Palabras]	'transcranial magnetic stimulation'/exp	Keywords: {transcranial magnetic stimulation}	transcranial magnetic stimulation/
b	Trastorno mental orgánico adquirido con pérdida de habilidades cognitivas de suficiente gravedad como para interferir con el funcionamiento social u ocupacional.	"Dementia"[Mesh]	"DEMENTIA" [Palabras]	'dementia'/exp	Keywords: {dementia}	dementia/
c	Grupo heterogéneo de trastornos neurodegenerativos caracterizados por atrofia del lóbulo frontal y temporal asociada a pérdida neuronal, gliosis y demencia.	"Frontotemporal lobar degeneration"[Mesh]	"FRONTOTEMPORAL DEMENTIA" [Palabras]	'frontotemporal dementia'/exp	Keywords: {semantic dementia}	frontotemporal lobar degeneration/
d	Pérdida de funciones	"Dementia, Multi-Infarct"[Mesh],	"DEMENTIA MULTI INFARCT",	'multiinfarct dementia'/exp	Keywords: {vascular	dementia, vascular/

	corticales superiores con conciencia retenida debido a múltiples infartos cerebrales corticales o subcorticales.	"Dementia, Vascular"[Mesh]	"VASCULAR DEMENTIA" [Palabras]	dementia}		
e	Deterioro cognitivo más allá de lo esperado para la edad y educación de un sujeto que no interfieren significativamente con sus actividades diarias.	"Cognitive Dysfunction"[Mesh]	"MILD COGNITIVE IMPAIRMENT" [Palabras]	'mild cognitive impairment'/exp	Keywords: {cognitive impairment}	mild cognitive impairment/
f	Enfermedad neurodegenerativa de inicio insidioso que ocurre principalmente después de los 60 años, y está marcada patológicamente por atrofia cortical severa, placas seniles y ovillos neurofibrilares.	"Alzheimer Disease"[Mesh]	"ALZHEIMER" [Palabras]	'Alzheimer disease'/exp	Keywords: {Alzheimer's disease}	Alzheimer disease/

Materiales y métodos

Para identificar los artículos candidatos a evaluación se realizó una búsqueda por parte de dos revisores cegados e independientes. En primer lugar se revisaron los títulos y resúmenes arrojados por la búsqueda en cada base de datos, excluyendo aquellos que no fueron relevantes. Los artículos que pasaron esta fase, fueron leídos en su totalidad de manera independiente por los mismos dos revisores para así determinar su inclusión definitiva en la revisión de acuerdo con los criterios de selección ya expuestos. En caso de que los revisores no estuvieran de acuerdo respecto a la inclusión de algún artículo en particular, ambos debatieron su eventual inclusión hasta llegar a consenso. El total de artículos encontrados fue registrado en cada paso de la búsqueda sistemática para la posterior construcción del flujograma.

Un tercer investigador recolectó los datos relevantes de cada estudio en un instrumento diseñado para tal fin que incluyó Título, Primer autor, País y año de publicación, Métodos (enmascaramiento, el tipo de intervención, N, n, tipo de Comparación, tipo de Medida de Asociación, tiempo de seguimiento, criterios diagnósticos), Resultados (cambios en los dominios cognitivos estudiados, calidad de vida, eventos adversos), riesgo de sesgo individual de cada estudio incluido (según lo propuesto en el protocolo de la Colaboración Cochrane) (47) y calidad de la evidencia encontrada (según los resultados de la escala de Jadad, Tabla 3) (48). La evidencia hallada en la presente revisión sistemática se calificó según la clasificación de la US Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (Tabla 4) (49). El presente informe final se redactó siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA (50).

Tabla 3. Calidad de la información reportada por ensayos clínicos, Escala de Jadad.

		SÍ (1)	NO (0)
1	¿El estudio se describe como aleatorizado?		
2	¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?		
3	¿El estudio se describe como doble ciego?		
4	¿Se describe el método de enmascaramiento y este método es adecuado?		
5	¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y los abandonos?		
		TOTAL	

Tabla 4. Niveles de evidencia según la AHRQ.

Ia	Evidencia obtenida de un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados
Ib	Evidencia obtenida de por lo menos un ensayo clínico aleatorizado y controlado
IIa	Evidencia obtenida de al menos un estudio bien diseñado, controlado, pero sin aleatorización
IIb	Evidencia científica obtenida de al menos un estudio bien diseñado cuasi experimental
III	Evidencia obtenida de estudios bien diseñados, descriptivos no experimentales como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
IV	Evidencia obtenida de informes de comités de expertos, opiniones o experiencias clínicas de autoridades en la materia

Control de sesgos

En este estudio, el control de sesgos estuvo dado por el cumplimiento de los criterios de selección, la realización del proceso por parte de dos revisores independientes y el empleo de herramientas de búsqueda que incluyeron literatura gris y datos aún no publicados. La evaluación del riesgo de sesgo individual de cada estudio incluido se realizó utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane, que evalúa los sesgos de selección, realización, detección, desgaste y notificación selectiva de resultados (47).

Aspectos éticos

Este proyecto cumple con los requisitos y normas establecidas en la Declaración de Helsinki en su revisión de 2000 y las Normas Éticas Internacionales para Investigaciones Biomédicas de la Organización Mundial de la Salud de 1996. Dado que este estudio tiene un carácter meramente documental, corresponde a una investigación sin riesgo según lo define el artículo 11 de la Resolución No. 008430, emanada del Ministerio de Salud el 4 de Octubre de 1993, “Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.” En este manuscrito prevalece la obligación no sólo legal, sino moral de respetar la propiedad intelectual, por lo cual se reconoce y respeta el buen nombre del autor de cada uno de los escritos y los trabajos consultados en las diferentes fuentes. No hay conflictos de interés que declarar por parte de los investigadores.

Cronograma

Tabla 5. Cronograma general de actividades.

	<i>2017</i>			<i>2018</i>				
	<i>O</i>	<i>N</i>	<i>D</i>	<i>E</i>	<i>F</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	<i>M</i>
Formulación de la pregunta de investigación								
Revisión del estado del arte								
Diseño metodológico								
Búsqueda de artículos								
Lectura y análisis de los resultados								
Presentación del informe final								

Presupuesto

La financiación de la presente revisión sistemática de la literatura corrió por cuenta de los investigadores. A continuación, se desglosa el presupuesto general del proyecto.

Tabla 6. Presupuesto general del proyecto

<i>Concepto</i>	<i>Valor Unitario</i>	<i>Cantidad</i>	<i>Valor Total</i>
Cartucho para impresora	\$70.000	2	\$140.000
Resma de papel carta	\$8.000	2	\$16.000
Encuadernación	\$4.000	2	\$8.000
CD	\$2.000	1	\$2.000
Investigador 1	\$32.000/h	220	\$7.040.000
Investigador 2	\$32.000/h	220	\$7.040.000
Investigador 3	\$27.000/h	220	\$5.940.000
Tutoría	\$55.000/h	64	\$3.520.000
		<i>TOTAL</i>	\$23.706.000

Resultados

Dos de los investigadores, cegados e independientes, realizaron la búsqueda sistemática y revisaron en dos fases los artículos encontrados, proceso en el que hubo consenso entre los revisores, excepto en algunas ocasiones en que se requirió de debate entre ellos sin la mediación de un tercero. Un tercer investigador recolectó la información de interés y evaluó la calidad y riesgo de sesgo de los estudios. Todo este proceso se realizó con el apoyo y seguimiento de los asesores del proyecto. La búsqueda inicial arrojó 412 artículos, de los cuales se seleccionaron finalmente tres referencias. El proceso de selección está diagramado en la Figura 1 (Anexos 1 al 6).

Fueron incluidos tres artículos para la revisión final: “Transcranial magnetic stimulation does not improve mild cognitive impairment in Parkinson's disease” de Buard et al. (51), “Transcranial Magnetic Stimulation to Address Mild Cognitive Impairment in the Elderly: A Randomized Controlled Study” de Drumond et al. (52) y “Repetitive TMS of the default mode network: A randomized, double-blinded, cross-over study trial in MCI patients” de Di Lorenzo et al. (53). Los tres estudios fueron realizados en sujetos con deterioro cognitivo leve (DCL).

Los artículos de Buard et al. y Drumond et al. mostraron una buena calidad metodológica, al tener puntajes de 4 y 5, respectivamente, en la escala de Jadad. El artículo de Di Lorenzo correspondió a un abstract de póster, por lo que la información resultó muy escasa y se evidenció una calidad metodológica baja ya que los autores no describieron el

método utilizado para generar la secuencia de aleatorización, el método de enmascaramiento ni las pérdidas de seguimiento o abandonos (Tabla 7).

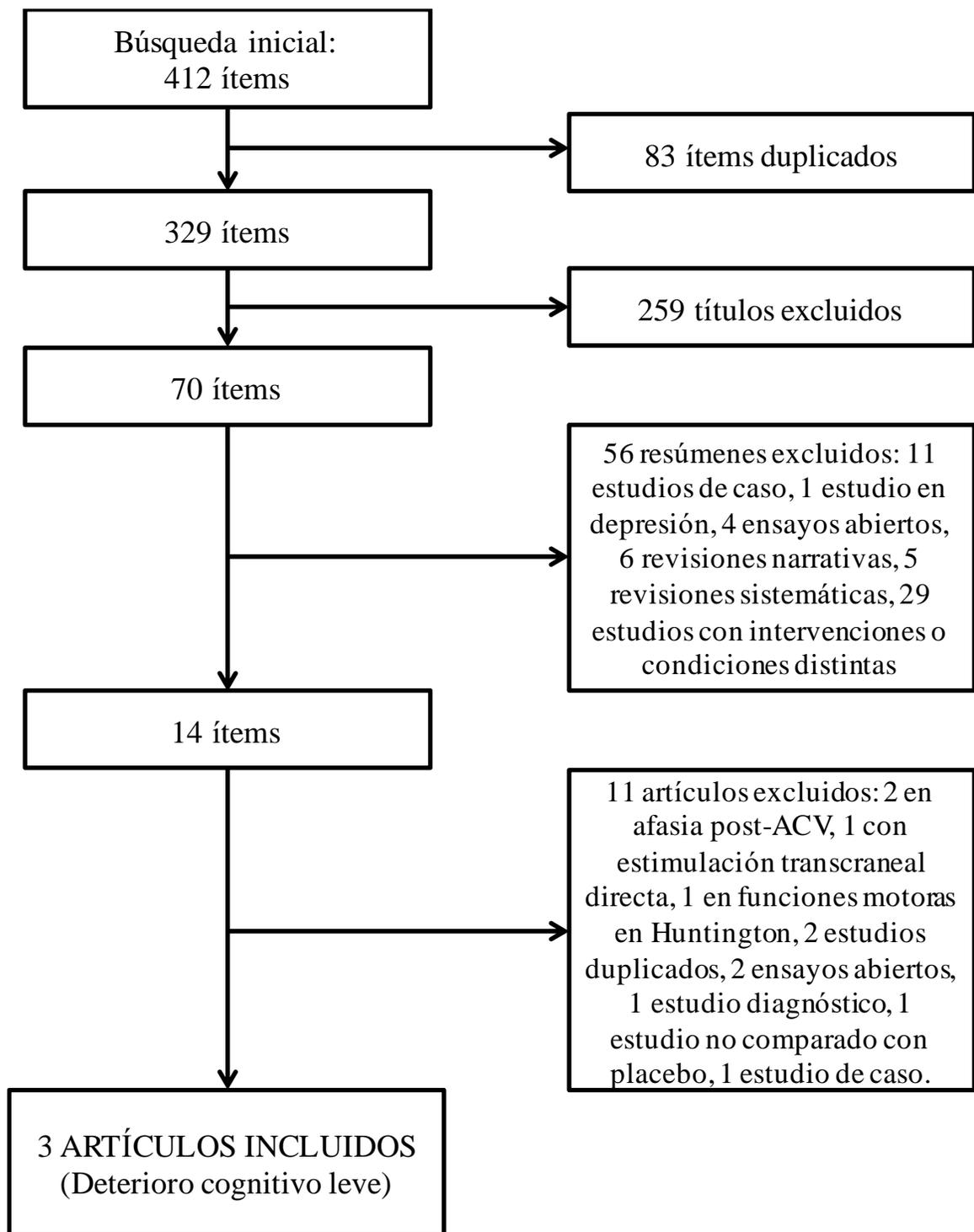


Figura 1. Flujograma de selección de artículos.

Tabla 7. Calidad de la información reportada por los estudios, Escala de Jadad.

	Di Lorenzo et al.	Buard et al.	Drumond et al.
¿El estudio se describe cómo aleatorizado?	Sí	Sí	Sí
¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?	No	Sí	Sí
¿El estudio se describe como doble ciego?	Sí	Sí	Sí
¿Se describe el método de enmascaramiento y este método es adecuado?	No	Sí	Sí
¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y los abandonos?	No	No	Sí
PUNTAJE TOTAL	3/5	4/5	5/5

En el artículo de Drumond et al. se observó un bajo riesgo de sesgo en todos los ítems de la herramienta Cochrane. En el artículo de Buard et al., por su parte, el riesgo de sesgo de notificación selectiva de resultados no es claro pues no se pudo tener acceso al protocolo de investigación original. Esta situación también se presentó con el estudio de Di Lorenzo et al., en el que los autores tampoco reportaron cómo se realizó la generación aleatoria de la secuencia, cómo se ocultó la asignación al grupo tratamiento o control y cómo se realizó el cegamiento de los participantes y del personal (Tabla 8).

Eficacia de la EMTr en las funciones cognitivas

Buard et al., por ejemplo, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en el puntaje total de la escala DRS-2 de pacientes con DCL secundario a Enfermedad de Parkinson tratados con EMTr versus sham ($p=0,1$). Incluso, el puntaje total de la DRS-2

Tabla 8. Riesgo de sesgo individual de los estudios incluidos, Herramienta Cochrane.

	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultación de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Notificación selectiva de los resultados	Otros sesgos
Drumond et al.						
Buard et al.						
Di Lorenzo et al.						

(135,7 vs. 134,3; $p=0,02$) y de la sub-escala de conceptualización (36,7 vs. 35,8; $p=0,02$), empeoró en los pacientes tratados con EMTr. Las únicas diferencias estadísticamente significativas entre pacientes tratados con EMTr y placebo se observaron en los puntajes de la sub-escala de iniciación/perseveración de la DRS-2 ($p=0,01$) y el test dígito-símbolo oral ($p=0,006$), ambas a favor del grupo sham. Los autores no hallaron diferencias estadísticamente significativas en la escala de mejoría de la Impresión Clínica Global ($p=0,83$) ni en la escala de depresión y ansiedad hospitalaria entre los grupos de tratamiento ($p=0,76$).

En el estudio de Drumond et al., por su parte, se encontró un puntaje significativamente superior en el test de memoria conductual de Rivermead (RBMT) en el grupo activo tras diez sesiones ($p=0,04$), diferencia que se mantuvo incluso un mes después del tratamiento ($p=0,029$). Tras las diez sesiones mejoró significativamente la memoria lógica en el grupo

sham ($p=0,03$), pero un mes después el puntaje promedio fue similar en el grupo activo y el grupo control (25,47 vs. 26,89). Hubo una mejoría inicial en el test de secuencia letra-número a favor del grupo sham ($p=0,03$), pero un mes después no hubo diferencias entre los grupos ($p=0,48$). En el TMT-B también hubo una mejoría inicial a favor del grupo sham ($p=0,03$) pero un mes después favoreció el brazo activo del estudio ($p=0,02$), aunque en ninguno de los dos grupos hubo diferencias con respecto al inicio ($p=0,98$). En la nominación animal y fluencia verbal no hubo diferencias significativas tras el tratamiento ($p=0,095$) y un mes después el puntaje promedio fue similar en el grupo activo y el grupo control (18,8 vs. 19).

DiLorenzo et al., por su parte, demostraron que la memoria episódica de los pacientes con DCL tratados con EMTr mejoró, aunque no reportaron las medidas de asociación estadística ni las pruebas neuropsicológicas empleadas.

Características de la población estudiada

En el artículo de Buard et al. se incluyeron 46 pacientes (22 aleatorizados al brazo activo y 24 al brazo control – sham) con DCL por Parkinson cuyo diagnóstico se hizo a partir de los criterios MDS (*Level II Movement Disorders Society Taskforce*) (54), con $68,5 \pm 7,6$ años de edad en promedio, $15,4 \pm 3,0$ años de educación en promedio, en su mayoría hombres (71,7%) y diestros (93,5%). En el artículo de Drumond et al. se incluyeron 31 pacientes con DCL amnésico y tres con DCL no amnésico que cumplieran criterios de Petersen (55) por al menos un año, con $65,1 \pm 3,8$ años de edad en promedio, $13,6 \pm 4,5$ años de educación en promedio, en su mayoría mujeres (64,7%); se aleatorizaron 17 sujetos al brazo activo (con dos drop-outs posteriores) y 19 al brazo sham. El estudio de Di

Lorenzo et al. incluyó once pacientes con DCL en un protocolo aleatorizado y cruzado (dos semanas de tratamiento >> dos semanas de wash-out >> dos semanas de tratamiento), aunque los autores no aclararon bajo qué criterios se realizó este diagnóstico ni explicitaron las características sociodemográficas de los participantes.

Protocolos de EMTr

Buard et al. realizaron diez sesiones de EMTr de 20 Hz cada una en la corteza prefrontal dorsolateral bilateral durante dos semanas. Drumond et al., por su parte, administraron una sesión diaria de 2,000 pulsos/día de 10Hz al 110% (cada tren de cinco segundos, con intervalos de 25 segundos), durante diez días. Di Lorenzo et al. realizaron diez sesiones de EMTr en precuña a 20 Hz durante dos semanas. En los tres estudios se compararon las intervenciones con un protocolo idéntico de sesiones con placebo (sham).

Seguridad y tolerabilidad

Según Drumond et al. la EMTr fue segura y bien tolerada, con efectos adversos leves y transitorios en especial en el grupo activo y al inicio del tratamiento (cefalea, cervicalgia, dolor y quemazón de cuero cabelludo). En el estudio de Buard et al. no se presentaron eventos adversos significativos y en el de DiLorenzo et al. estos no fueron reportados.

Discusión

Los resultados de los estudios incluidos en esta revisión, aunque heterogéneos, muestran que la EMTr es un procedimiento seguro y con cierta eficacia en algunas variables neurocognitivas de pacientes con deterioro cognitivo leve y deterioro cognitivo leve por enfermedad de Parkinson. Drumond et al. (52), por ejemplo, reportaron una mejoría sostenida en memoria episódica (vida diaria) tras diez sesiones de EMTr, efecto que se mantuvo en el tiempo incluso un mes después de la última estimulación.

La persistencia de este efecto a largo plazo, que ya antes se ha reportado en pacientes con enfermedad de Alzheimer, ha generado gran interés en la neuromodulación mediada por EMT. La constancia de los efectos benéficos a nivel cognitivo son inducidos por mecanismos de potenciación a largo plazo (LTP), los cuales corresponden a un incremento de la conexión interneuronal que inicialmente dura entre 30 y 60 minutos y depende de la modificación de las proteínas existentes a través de procesos de fosforilación, y puede extenderse días e incluso semanas gracias a cambios en la expresión génica y la síntesis de proteínas (43).

Varios aspectos genéticos deben tenerse en cuenta entonces en la respuesta a la EMTr, como la presencia del polimorfismo Val66Met en el gen BDNF que al incidir en la síntesis proteica, afecta la reactividad cortical y la plasticidad cortical (56,57). Un estudio reciente también mostró que el estatus APOE modula los cambios en la conectividad inducidos por la EMTr en ancianos con quejas mnésicas sin demencia (58).

Se ha descrito previamente que la respuesta a EMT en población geriátrica requiere protocolos más prolongados y pulsos de intensidad y frecuencia mayores a los empleados en sujetos más jóvenes, esto en parte debido a la atrofia cerebral que amplía la distancia entre el cuero cabelludo y la corteza (59). La intensidad de la estimulación está directamente relacionada con el umbral motor en reposo, por lo que cuenta con una variación interindividual importante (60).

No obstante, los artículos incluidos tienen múltiples limitaciones. Casi todos los estudios incluidos cuentan con un tamaño muestral pequeño, lo que limita la posibilidad de extrapolar los hallazgos y brindar recomendaciones claras respecto al uso de EMTr en esta población a partir de esta revisión de la literatura. Otro problema importante es que no es claro qué población es la más susceptible de beneficiarse con esta intervención terapéutica pues los hallazgos tienen una importante variabilidad entre los pacientes tratados con EMTr y con placebo y, de hecho, ya antes se ha reportado que la capacidad de modificar la plasticidad cerebral en personas muy deterioradas a nivel cognitivo puede ser baja (26). Por su parte, se evidenció también una importante variabilidad en los parámetros de simulación, los protocolos de intervención y la duración del seguimiento.

Por su parte, la edad al inicio de la enfermedad, la duración de la misma y su estadio clínico son variables que pueden influir en los resultados de las intervenciones en deterioro cognitivo, parámetro que fue reportado, pero no fue directamente comparado con los desenlaces de interés. La influencia de la lateralidad en los hallazgos en pacientes con Parkinson tampoco fue tomada en cuenta en los desenlaces clínicos. Asimismo, aunque la mejoría del estado anímico producto de la EMTr pudo haber incidido en los resultados cognitivos globales, en los estudios se evidenció mejoría cognitiva independientemente del

afecto. Esto es coherente con estudios previos en los que se ha observado mejoría en el desempeño cognitivo que no es explicado por factores relacionados con el estado de ánimo (61).

En resumen, los efectos de la EMTr pueden diferir según el estadio de la enfermedad, la edad al inicio, la duración de los síntomas, el grado de atrofia cortical y la reserva cognitiva individual. Por ello, los estudios futuros deben tener en cuenta estos aspectos específicos y explorar su papel en los resultados de esta intervención en el mediano y largo plazo en cohortes mucho más numerosas, así como el efecto en la calidad de vida de los sujetos con deterioro cognitivo variable que no fue tomada en cuenta en ninguno de los estudios.

De cualquier modo, los estudios en intervenciones para mejorar las habilidades cognitivas son de importancia excepcional y su ejecución muy probablemente tenga impacto en la salud pública. La proporción de personas ancianas y la esperanza de vida vienen en rápido aumento alrededor del mundo, lo que obliga al desarrollo de estrategias terapéuticas encaminadas a mejorar el bienestar y la independencia de las personas de la tercera edad (62). La EMTr puede ser vista como una herramienta para la mejora cognitiva en los ancianos con DCL, retrocediendo o compensando los déficits cognitivos (63) y mejorando la calidad de vida. La EMTr podría interactuar de forma sinérgica con técnicas de entrenamiento cognitivo que aseguren un mayor efecto (64).

Conclusiones

La evidencia encontrada sugiere que la EMTr es un procedimiento seguro que tiene algún grado de efecto en el deterioro cognitivo leve y el trastorno neurocognitivo mayor de etiología distinta a enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, las falencias metodológicas y la heterogeneidad entre los estudios incluidos limita la posibilidad de extrapolar los hallazgos y brindar recomendaciones claras respecto al uso de EMTr en esta población.

Los esquemas de tratamiento estudiados consistieron en protocolos de diez sesiones de entre 10 y 20 Hz en pacientes mayores de 60 años con DCL por Parkinson, DCL amnésico y DCL no especificado.

La presente revisión sistemática de la literatura no arrojó datos respecto al efecto de esta intervención en la calidad de vida de los pacientes. Se recomienda que los estudios futuros tengan en cuenta esta variable, así como el efecto del estadio de la enfermedad, la edad al inicio, la duración de los síntomas, el grado de atrofia cortical y la reserva cognitiva individual en los resultados de esta intervención en el mediano y largo plazo en cohortes mucho más numerosas.

Referencias

1. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-Invasive Magnetic Stimulation of Human Motor Cortex. *Lancet*. 1985;325(8437):1106–7.
2. Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2002;5(1):73–103. Available from: <https://academic.oup.com/ijnp/article-lookup/doi/10.1017/S1461145702002791>
3. Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: A systematic review. *J Neural Transm*. 2010;117(1):105–22.
4. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock’s comprehensive textbook of psychiatry. 9th ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Publishing; 2013.
6. Sachdev PS, Mohan A, Taylor L, Jeste D V. DSM-5 and mental disorders in older individuals: An overview. *Harv Rev Psychiatry*. 2015;23(5):320–8.
7. Stern TA, Fava M, Rosenbaum JF, Wilens TE. Massachusetts general hospital comprehensive clinical psychiatry. Elsevier Health Sciences; 2015.
8. Organización Mundial de la Salud. OMS | Demencia [Internet]. WHO. World Health Organization; 2017 [cited 2018 Apr 7]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/es/>
9. Subdirección de Enfermedades No Trasmisibles Grupo Gestión Integrada para la Salud Mental. Boletín de salud mental - Demencia [Internet]. 2017 [cited 2018 Apr 7]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/Bol>

etin-demencia-salud-mental.pdf

10. Sánchez CR De, Nariño D, Fernando J, Cerón M. Epidemiología y carga de la Enfermedad de Alzheimer. *Acta Neurológica Colomb.* 2010;26(3):87–94.
11. Martin Prince A, Wimo A, Guerchet M, Gemma-Claire Ali M, Wu Y-T, Prina M, et al. *World Alzheimer Report 2015 The Global Impact of Dementia An Analysis of prevalence, incidence, cost and trends.* 2015 [cited 2018 Apr 7]; Available from: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>
12. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet.* 2017;390(10113):2673–734.
13. Knopman DS, Petersen RC. Mild cognitive impairment and mild dementia: A clinical perspective. *Mayo Clin Proc [Internet].* 2014;89(10):1452–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.06.019>
14. Cooper C, Li R, Lyketsos C, Livingston G. Treatment for mild cognitive impairment: Systematic review. *Br J Psychiatry.* 2013;203(4):255–64.
15. Dahm KT, Dalsbø TK, Håvelsrud K, Reinar LM. Effect of psychological interventions for people with dementia [Internet]. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services; 2014 [cited 2018 Apr 7]. 54 p. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0097809/pdf/PubMedHealth_PMH0097809.pdf
16. Rotenberg A, Horvath JC, Pascual-Leone A, editors. *Transcranial Magnetic Stimulation [Internet].* New York, NY: Springer New York; 2014 [cited 2018 Apr 7]. (NeuroMethods; vol. 89). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-0879-0>
17. DeNoon D. FDA Approves First Transcranial Magnetic Stimulation Device for Depression [Internet]. WebMD. 2008 [cited 2018 Apr 7]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/581830>
18. Oberman L, Eldaief M, Fecteau S, Ifert-Miller F, Tormos JM, Pascual-Leone A. Abnormal modulation of corticospinal excitability in adults with Asperger's

syndrome. *Eur J Neurosci* [Internet]. 2012 Sep [cited 2018 Apr 7];36(6):2782–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22738084>

19. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res*. 2000;133(4):425–30.
20. Fitzgerald P. Is it Time to Introduce Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation into Standard Clinical Practice for the Treatment of Depressive Disorders? *Aust New Zeal J Psychiatry* [Internet]. 2003;37(1):5–11. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1046/j.1440-1614.2003.01115.x>
21. Paus T, Castro-alamancos M. Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation : a combined TMS / PET study. *Physiology*. 2000;14(5):2000–2000.
22. Wang F, Geng X, Tao H-Y, Cheng Y. The Restoration After Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment on Cognitive Ability of Vascular Dementia Rats and Its Impacts on Synaptic Plasticity in Hippocampal CA1 Area. *J Mol Neurosci* [Internet]. 2010;41(1):145–55. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12031-009-9311-7>
23. Cotelli M, Calabria M, Manenti R, Rosini S, Zanetti O, Cappa SF, et al. Improved language performance in Alzheimer disease following brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(7):794–7.
24. Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, Zanetti O, Miniussi C. Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline. *Eur J Neurol*. 2008;15(12):1286–92.
25. Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, Geroldi C, Zanetti O, Rossini PM, et al. Effect of Transcranial Magnetic Stimulation on Action Naming in Patients With Alzheimer Disease. *Arch Neurol* [Internet]. 2006;63(11):1602–4. Available from: <http://archneur.ama-assn.org/cgi/content/abstract/63/11/1602>
26. Ahmed MA, Darwish ES, Khedr EM, El Serogy YM, Ali AM. Effects of low versus

- high frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cortical excitability in Alzheimer's dementia. *J Neurol*. 2012;259(1):83–92.
27. 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. *J Neurol Sci*. 2005;229–230:157–61.
 28. Finocchiaro C, Maimone M, Brighina F, Piccoli T, Giglia G, Fierro B. A case study of primary progressive aphasia: Improvement on verbs after rTMS treatment. *Neurocase*. 2006;12(6):317–21.
 29. Trebbastoni A, Raccah R, De Lena C, Zangen A, Inghilleri M. Repetitive deep transcranial magnetic stimulation improves verbal fluency and written language in a patient with primary progressive aphasia-logopenic variant (LPPA). *Brain Stimul* [Internet]. 2013;6(4):545–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2012.09.014>
 30. Petersen RC, Negash S. Mild cognitive impairment: An overview. *CNS Spectr*. 2008;13(1):45–53.
 31. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild Cognitive Impairment. *Parc Neurol* [Internet]. 1999;56(10):1464–8. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=2007477824>
 32. Cotelli M, Calabria M, Manenti R, Rosini S, Maioli C, Zanetti O, et al. Brain stimulation improves associative memory in an individual with amnesic mild cognitive impairment. *Neurocase*. 2012;18(3):217–23.
 33. Jicha G a, Parisi JE, Dickson DW, Johnson K, Cha R, Ivnik RJ, et al. Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia. *Arch Neurol* [Internet]. 2006;63(5):674–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682537>
 34. Cabeza R, Anderson ND, Locantore JK, McIntosh AR. Aging gracefully:

Compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage*. 2002;17(3):1394–402.

35. Sandrini M, Brambilla M, Manenti R, Rosini S, Cohen LG, Cotelli M. Noninvasive stimulation of prefrontal cortex strengthens existing episodic memories and reduces forgetting in the elderly. *Front Aging Neurosci*. 2014;6(OCT):1–9.
36. Simons JS, Spiers HJ. Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4(8):637–48.
37. Cotelli M, Manenti R, Zanetti O, Miniussi C. Non-Pharmacological Intervention for Memory Decline. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2012;6(March):1–17. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2012.00046/abstract>
38. Cabeza R, Ciaramelli E, Olson IR, Moscovitch M. The parietal cortex and episodic memory: An attentional account. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(8):613–25.
39. Voytek B, Gazzaley A. Stimulating the aging brain. *Ann Neurol*. 2013;73(1):1–3.
40. Jahanshahi M, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation studies of cognition: an emerging field. *Exp Brain Res* [Internet]. 2000;131(1):1–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s002219900224>
41. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology* [Internet]. 1993;43(11):2412–2412. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.43.11.2412-a>
42. Siebner HR, Hartwigsen G, Kassuba T, Rothwell JC. How does transcranial magnetic stimulation modify neuronal activity in the brain? Implications for studies of cognition. *Cortex* [Internet]. 2009;45(9):1035–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2009.02.007>
43. Hoogendam JM, Ramakers GMJ, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul* [Internet]. 2010;3(2):95–118. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2009.10.005>
44. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Avanzini G, Bestmann S, et al.

Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2009;120(12):2008–39. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>

45. Gleichgerricht E, Flichtentrei D, Manes F. How much do physicians in Latin America know about behavioral variant frontotemporal dementia? *J Mol Neurosci* [Internet]. 2011;45(3):609–17. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21611804>
46. Manes F. The huge burden of dementia in Latin America. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016;15(1):29. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00360-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00360-9)
47. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Vol. 5. Wiley Online Library; 2008.
48. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1–12.
49. Blanco Restrepo JH, Maya Mejía JM, Torres de Galvis Y. *Fundamentos de salud pública* [Internet]. Corporación para Investigaciones Biológicas; 2016 [cited 2018 Apr 7]. Available from: <http://www.fondoeditorialcib.com/producto/salud-publica-tomo-iii-edpidemiologia-basica-y-principios-de-investigacion/>
50. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507–11.
51. Buard I, Sciacca DM, Martin CS, Rogers S, Sillau SH, Greher MR, et al. Transcranial magnetic stimulation does not improve mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2017;0(0):1–3.
52. Drumond Marra HL, Myczkowski ML, Maia Memória C, Arnaut D, Leite Ribeiro P, Sardinha Mansur CG, et al. Transcranial Magnetic Stimulation to Address Mild Cognitive Impairment in the Elderly: A Randomized Controlled Study. *Behav*

Neurol. 2015;2015.

53. Di Lorenzo F, Bonni S, Picazio S, Ponzio V, Pellicciari MC, Casula E, et al. Repetitive TMS of the default mode network: a randomized, double-blinded, cross-over study trial in MCI patients. *Brain Stimul* [Internet]. 2017;10(2):530. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1935861X17305430>
54. Goldman JG, Holden S, Ouyang B, Bernard B, Goetz CG, Stebbins GT. Diagnosing PD-MCI by MDS Task Force criteria: how many and which neuropsychological tests? *Mov Disord*. 2015 Mar;30(3):402–6.
55. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999 Mar;56(3):303–8.
56. Nardone R, Tezzon F, Höller Y, Golaszewski S, Trinkka E, Brigo F. Transcranial magnetic stimulation (TMS)/repetitive TMS in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 2014;129(6):351–66.
57. Cheeran B, Talelli P, Mori F, Koch G, Suppa A, Edwards M, et al. A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *J Physiol*. 2008;586(23):5717–25.
58. Peña-Gomez C, Solé-Padullés C, Clemente IC, Junqué C, Bargalló N, Bosch B, et al. APOE status modulates the changes in network connectivity induced by brain stimulation in non-demented elders. *PLoS One*. 2012;7(12):e51833.
59. Stokes MG, Chambers CD, Gould IC, English T, McNaught E, McDonald O, et al. Distance-adjusted motor threshold for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(7):1617–25.
60. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*. 2014;125(11):2150–206.
61. Martis B, Alam D, Dowd SM, Hill SK, Sharma RP, Rosen C, et al. Neurocognitive

effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe major depression. *Clin Neurophysiol.* 2003;114(6):1125–32.

62. Vallence A-M, Goldsworthy MR. Can noninvasive brain stimulation enhance function in the ageing brain? *J Neurophysiol.* 2013;111(1):1–3.
63. Clark VP, Parasuraman R. *Neuroenhancement: enhancing brain and mind in health and in disease.* Elsevier; 2014.
64. Bentwich J, Dobronevsky E, Aichenbaum S, Shorer R, Peretz R, Khaigrekht M, et al. Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study. *J Neural Transm.* 2011;118(3):463–71.

Anexos

Anexo 1. Sintaxis de búsqueda y resultados en Pubmed.

Base de datos: Pubmed	
Descriptor: "Transcranial Magnetic Stimulation"[Mesh], "Dementia"[Mesh], "Frontotemporal Lobar Degeneration"[Mesh], "Dementia, Multi-Infarct"[Mesh], "Dementia, Vascular"[Mesh], "Cognitive Dysfunction"[Mesh], "Alzheimer Disease"[Mesh].	
Fecha de búsqueda	02/01/18
Sintaxis de búsqueda	Resultados
1. ("Transcranial Magnetic Stimulation"[Mesh])	9160
2. ("Dementia"[Mesh] OR "Frontotemporal Lobar Degeneration"[Mesh] OR "Dementia, Multi-Infarct"[Mesh] OR "Dementia, Vascular"[Mesh] OR "Cognitive Dysfunction"[Mesh])	145615
3. ("Alzheimer Disease"[Mesh])	80422
4. 2 NOT 3	65193
5. 1 AND 4	67

Anexo 2. Sintaxis de búsqueda y resultados en Lilacs.

Base de datos: Lilacs	
Descriptor: "TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION", "DEMENTIA", "DEMENTIA COMPLEX, AIDS", "DEMENTIA MULTI INFARCT", "FRONTOTEMPORAL DEMENTIA", "VASCULAR DEMENTIA", "MILD COGNITIVE IMPAIRMENT", "ALZHEIMER".	
Fecha de búsqueda	02/01/18
Sintaxis de búsqueda	Resultados
1. "TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION" [Palabras]	42
2. "DEMENTIA" or "DEMENTIA COMPLEX, AIDS" or "DEMENTIA MULTI INFARCT" or "FRONTOTEMPORAL DEMENTIA" or "VASCULAR DEMENTIA" or "MILD COGNITIVE IMPAIRMENT" [Palabras]	4496
3. "ALZHEIMER" [Palabras]	1745
4. 2 NOT 3	3094
5. 1 AND 4	4

Anexo 3. Sintaxis de búsqueda y resultados en Embase.

Base de datos: EMBASE	
Descriptores: 'transcranial magnetic stimulation'/exp, 'dementia'/exp, 'frontotemporal dementia'/exp, 'multiinfarct dementia'/exp, 'mild cognitive impairment'/exp, 'Alzheimer disease'/exp	
Fecha de búsqueda	02/01/18
Sintaxis de búsqueda	Resultados
1. 'transcranial magnetic stimulation'/exp	19210
2. 'dementia'/exp OR 'frontotemporal dementia'/exp OR 'multiinfarct dementia'/exp OR 'mild cognitive impairment'/exp	305335
3. 'Alzheimer disease'/exp	163135
4. 2 NOT 3	142200
5. 1 AND 4	296

Anexo 4. Sintaxis de búsqueda y resultados en PsycINFO y PsycExtra

Base de datos: PsycINFO - PsycExtra	
Descriptores: {transcranial magnetic stimulation}, {dementia}, {semantic dementia}, {vascular dementia}, {cognitive impairment}, {Alzheimer's disease}	
Fecha de búsqueda	02/01/18
Sintaxis de búsqueda	Resultados
1. Keywords: {transcranial magnetic stimulation}	5286
2. Keywords: {dementia} OR {semantic dementia} OR {vascular dementia} OR {cognitive impairment}	46003
3. Keywords: {Alzheimer's disease}	27738
4. 2 NOT 3	38258
5. 1 AND 4	43

Anexo 5. Sintaxis de búsqueda y resultados en las bases de datos de Cochrane.

Base de datos: Cochrane Library - Database of Abstracts and Reviews of Effectiveness (DARE) - Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (CDSR) - Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	
Descriptor: transcranial magnetic stimulation/, dementia/, frontotemporal lobar degeneration/, dementia, vascular/, mild cognitive impairment/, Alzheimer disease/	
Fecha de búsqueda	02/01/18
Sintaxis de búsqueda	Resultados
1. transcranial magnetic stimulation/	1119
2. dementia/ OR frontotemporal lobar degeneration/ OR dementia, vascular/ OR mild cognitive impairment/	1819
3. Alzheimer disease/	2319
4. 2 NOT 3	1555
5. 1 AND 4	2

Anexo 6. Sintaxis de búsqueda y resultados en Clinicaltrials.gov

Base de datos: ClinicalTrials.gov	
Descriptor: Transcranial Magnetic Stimulation, Dementia, Frontotemporal Dementia, Vascular Dementia, Mild Cognitive Impairment, Alzheimer Disease	
Fecha de búsqueda	02/01/18
Sintaxis de búsqueda	Resultados
(Transcranial Magnetic Stimulation) AND ((Dementia OR Frontotemporal Dementia OR Vascular Dementia OR Mild Cognitive Impairment) NOT (Alzheimer Disease))	9