



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL REPETITIVA: UN TRATAMIENTO
ALTERNATIVO PARA ADOLESCENTES CON TRASTORNO DE DÉFICIT DE ATENCIÓN E
HIPERACTIVIDAD

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA:

GABRIELA ALETHIA BRUNNER MENDOZA

TUTORA PRINCIPAL:

DRA. JOSEFINA RICARDO GARCELL
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

COMITÉ TUTOR:

DRA. GINA LORENA QUIRARTE
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

DR. MARIO ARTURO RODRÍGUEZ CAMACHO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

QUERÉTARO, QRO. JUNIO DE 2022.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Esta tesis fue realizada en la Unidad de Neurodesarrollo pertenecientes al Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México y en la Clínica del Sistema Nervioso perteneciente a la Universidad Autónoma de Querétaro. El proyecto estuvo financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) número de becario 569054.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), al Instituto de Neurobiología, Campus Juriquilla, a la Universidad Autónoma de Querétaro (UAQ), a la Clínica del Sistema Nervioso, por unir fuerzas en la búsqueda de la generación de conocimiento.

Al Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada N. **569054**.

A la Dra. Josefina Ricardo-Garcell† por dedicar hasta el último día de su vida al conocimiento, a la investigación y a sus alumnos.

A los miembros de mi Comité Tutor la Dra. Gina Lorena Quirarte y al Dr. Mario Rodríguez Camacho, que tuvieron paciencia infinita con una aprendiz de investigador desde el primero al último día y que incluso en ausencia física de mi maestra, se aseguraron que llegara con bien a puerto.

A la Dra. Aurea Orozco Rivas, coordinadora del programa de Ciencias Biomédicas de la UNAM.

Al Dr. Gerardo Rojas Piloni por hacer honor a su nombramiento y poner en marcha los engranes de este proceso de titulación.

A los encargados de la Biblioteca del Campus Juriquilla, el Dr. Francisco Javier Valles Valenzuela y la Lic. Soledad Medina Malagón.

A la Dra. Nuri Aranda López y la Mtra. Leonor Casanova de la Unidad de Enseñanza del INB.

A la Lic. Ma. de Lourdes Lara Ayala† encargada del servicio de videoconferencia.

A la M.V.Z. Norma Serfín López por su apoyo técnico en la elaboración de la tesis.

A la Unidad de Cómputo del INB, en especial al Ing. Ramón Martínez Olvera, al Ing. Omar González Hernández, y a la Ing. María Eugenia Rosas Alatorre.

RESUMEN

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos del neurodesarrollo más frecuentes, que durante mucho tiempo fue considerado como exclusivo y limitado a la infancia. El TDAH es una entidad psiquiátrica que puede generar problemas en el entorno psicosocial de quien lo padece; durante la adolescencia la presencia de inatención, impulsividad e hiperactividad genera problemas de adaptación al entorno social, conductas de riesgo, propensión a uso y abuso de sustancias y mayor porcentaje en la mortalidad. Debido a la heterogeneidad en la presentación de este trastorno, el tratamiento ha tenido que adaptarse a diversos esquemas principalmente psicológicos y farmacológicos, que no siempre logran ser efectivos. Se estima que el 30% de los pacientes diagnosticados que reciben tratamiento farmacológico no llegan a presentar mejoría. Dentro de los tratamientos alternativos al farmacológico, destaca la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr), la cual pertenece al conjunto de tratamientos neuromodulatorios que han cobrado especial relevancia en entidades psiquiátricas como el Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y el Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC). El objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad de la EMTr sobre la corteza prefrontal medial (CPFm) en la presentación de síntomas clínicos en adolescentes con diagnóstico de TDAH. El estudio fue realizado en dos fases; en la primera fase, se exploró el efecto de la EMTr de alta frecuencia (5 Hz) durante 15 sesiones, en comparación con un grupo con las mismas características pero que recibió la EMTr en su versión placebo (SHAM) durante el mismo número de sesiones. En la segunda fase, se exploró la relación entre la severidad de los síntomas iniciales con la efectividad de la EMTr en cuatro grupos de pacientes: dos grupos con tratamiento farmacológico de metilfenidato (MTF) que recibieron EMTr a 5 Hz o a 1 Hz, un grupo con EMTr a 5 Hz y un grupo SHAM. Los resultados de la primera fase no mostraron diferencias significativas entre el grupo EMTr a 5 Hz y el grupo SHAM, sin embargo, los resultados de la segunda fase mostraron diferencias significativas con cambios tanto en el porcentaje como en la rapidez de la disminución de síntomas de TDAH. El grupo con tratamiento de MTF que recibió EMTr a 5 Hz respecto al grupo MTF evidenció cambios más rápidos (disminución de la sintomatología en menor tiempo), que perduraron a lo largo del protocolo, sin disminuir su porcentaje en comparación con el resto de los grupos. La presente investigación evidenció que el uso de EMTr a 5 Hz sobre la CPFm, en conjunto con MTF puede ser una herramienta alternativa eficaz en el tratamiento de pacientes con síntomas severos de TDAH.

ABSTRACT

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the main neurodevelopmental disorders. For a long time, it was considered a mental health condition exclusive and limited to childhood. ADHD is a psychiatric entity that can generate problems in the psychosocial environment of the patient. During adolescence, the presence of inattention, impulsivity, and hyperactivity generates problems of adaptation to their social environment, risky behaviors, a propensity to use and abuse substances, and a higher percentage of mortality. Due to the heterogeneity in the incidence of this disorder, the treatment has had to adapt to various schemes, mainly psychological and pharmacological, which are not always effective. It is estimated that 30% of diagnosed patients who receive drug treatment do not show improvement. Among the alternative treatments to the pharmacological one, the repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) stands out, this belongs to the set of neuromodulatory treatments that have gained special relevance in psychiatric entities such as Major Depressive Disorder (MDD) and obsessive-compulsive disorder (OCD). This study aimed to evaluate the effectiveness of rTMS in the occurrence of clinical symptoms in adolescents diagnosed with ADHD. The study was carried out in two phases; in the first phase, the effect of high frequency rTMS (5Hz) during 15 sessions was explored was compared with that of a group with the same characteristics but that received the rTMS in its placebo version (SHAM) during the same number of sessions. In the second phase, the relationship between the severity of the initial symptoms and the effectiveness of rTMS was explored in four groups of patients: two groups with drug treatment of methylphenidate (MTF) who received rTMS at 5Hz or 1Hz; a group with EMTr at 5Hz, and a SHAM group. The results of the first phase did not show significant differences between the 5Hz rTMS group and the SHAM group, however, during the analysis of the second phase, there were significant differences that showed changes in both the percentage and the speed of the decrease of ADHD symptoms. The group that received rTMS at 5Hz with MTF showed more rapid changes (decrease in symptoms in the shortest time), which lasted through the protocol without decreasing their percentage compared to the rest of the groups. The present research showed that the use of 5 Hz rTMS in conjunction with MTF on mPFC can be an effective alternative tool in the treatment of patients with acute and severe symptoms of ADHD.

ÍNDICE

1. Lista de abreviaturas	7
2. Introducción	8
3. Antecedentes	9
4. Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad	11
5. Estimulación Magnética Transcraneal (EMTr)	22
6. Justificación	28
7. Preguntas de investigación	29
8. Hipótesis	30
9. Objetivo general	30
10. Objetivos particulares	31
11. Materiales y métodos	31
12. Resultados	37
13. Discusión	41
14. Conclusión	43
15. Aportaciones... ■	45
16. Limitaciones y recomendaciones.....	46
17. Referencias	48
18. Artículo publicado	57

LISTA DE ABREVIATURAS

APA: Asociación Americana de Psiquiatría
AR: Ácido Ritalínico
CCA: Corteza Cingular Angular
CEAL-TDAH: Cuestionario para Escolares y Adolescentes Latinoamericanos con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad
CF: Corteza Frontal
CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades
CPF: Corteza Prefrontal
CPFDL: Corteza Prefrontal Dorsolateral
CPFDLder: Corteza Prefrontal Dorsolateral derecha
CPFm: Corteza Prefrontal medial
COF: Corteza Orbitofrontal
DA: Dopamina
DLP: Depresión a Largo Plazo
DMN: Red de Modo por Defecto
EMT: Estimulación Magnética Transcraneal
DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales
EMTr: Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva
FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos
Fe: Hierro
LI: Liberación Inmediata
LP: Liberación Prolongada
LTP: Potenciación a Largo Plazo
MTF: Metilfenidato
ST: Síndrome de Tourette
TAS: Trastorno de Ansiedad por Separación
TB: Trastorno Bipolar
TCC: Terapia Cognitivo Conductual
TCL: Tempo Cognitivo Lento
TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad
tDCS: Estimulación Transcraneal por Corriente Directa
TDM: Trastorno Depresivo Mayor
TOD: Trastorno Oposicionista Desafiante
TPA: Trastorno Personal Antisocial
T $\frac{1}{2}$: Vida media de eliminación
PEM: Potencial Evocado Motor

INTRODUCCIÓN

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es uno de los desórdenes del neurodesarrollo más frecuentes en las primeras etapas de vida (niñez y adolescencia). Para poder entender dicha entidad psiquiátrica, ha sido necesaria su clasificación dependiendo de la severidad de los síntomas que presente el paciente al momento de la evaluación clínica, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición, revisada, (DMS-IV-R) habla de tres tipos: TDAH de tipo combinado, TDAH de predominio inatento, TDAH de predominio hiperactivo-impulsivo. De igual forma clasifica la gravedad al momento del diagnóstico en: leve, moderado, severo.

Aunque hoy en día existen diversas modalidades de tratamientos, entre los que destacan los farmacológicos, es importante mencionar que no siempre son una opción para la persona que mantiene dicha condición, y aunque las causas pueden ser diversas, la gravedad en la presentación de uno o más síntomas o su conjunción con otras comorbilidades al igual que las dificultades sociales que puede desencadenar pone de manifiesto la importancia de tener una opción terapéutica que no genere conflicto al paciente y por el contrario permita el apego al tratamiento y más tarde la estabilización de los síntomas

ANTECEDENTES

Adolescencia

La adolescencia es un periodo del desarrollo humano que ocurre entre la niñez y la edad adulta, el cual es caracterizado por el inicio de la pubertad con el subsecuente desarrollo de procesos neurobiológicos, sociales y cognitivos únicos (Larsen & Luna, 2018). Debido a la complejidad en los límites de la adolescencia, se ha dividido en tres etapas: la adolescencia temprana, la cual está marcada por el inicio de la pubertad, en algunos casos (principalmente en niñas) inicia a la edad de 10 años; la adolescencia media que inicia de dos a tres años después de la pubertad, y por último la adolescencia tardía que ocurre entre los 15 a 21 años (Morrison & Flegel, 2019). Durante la adolescencia, se incrementa la autonomía dentro del desarrollo del ser humano. Es en esta etapa, se observa un pico máximo (en comparación con la niñez y la edad adulta) de búsqueda de sensaciones y experiencias bajo nuevos contextos (Larsen & Luna, 2018).

La adolescencia como un periodo crítico del neurodesarrollo

La experiencia y la neurobiología del ser humano están íntimamente ligados y se desarrollan uno a la par del otro a lo largo de la vida. La neurobiología de un individuo puede dirigirlo hacia ciertos tipos de experiencias. Paradójicamente, las experiencias de un individuo pueden modelar su propia neurobiología a lo largo del tiempo (Larsen & Luna, 2018). Si bien es cierto que el desarrollo cerebral consta de una serie de expansiones y regresiones a nivel sináptico (Spear L P, 2013), una vez que un circuito se vuelve eficiente y confiable, siempre será ventajoso estabilizar la configuración de dicho circuito y prevenir que estos mismos mecanismos de plasticidad tengan un exceso de interconexiones o crecimiento neuronal (Larsen & Luna, 2018). Durante la adolescencia la poda neuronal es bastante pronunciada, resultando en una pérdida de hasta el 50% de las conexiones sinápticas en algunas regiones cerebrales, pero poco decaimiento en otras (Rakic, 1994). Por otro lado durante esta etapa la velocidad y flujo de información se eficientizan a través de regiones relativamente distantes, esto debido a que los axones se enriquecen de sustancia blanca durante este periodo aumentando notablemente la velocidad

de transmisión eléctrica (Lu, 2009). Casey (2007) y sus grupo de investigación propusieron un modelo en el cual no sólo la Corteza Prefrontal (CPF), sino también áreas subcorticales como las regiones límbicas estaban implicadas en el neurodesarrollo en esta etapa, lo cual tendría relación con la toma de decisiones y las adicciones (Casey, 2007). Por otro lado a lo largo de la vida el volumen de la sustancia gris sigue una “U” invertida con picos en su organización independientes entre cada lóbulo, siendo la CPF una de las últimas en alcanzar su etapa adulta (Lenroot, 2006), recordemos que esta área está altamente relacionada con el control de impulsos y las funciones ejecutivas.

Principales condiciones psiquiátricas en el adolescente

El Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM por sus siglas en inglés, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) en su quinta edición, describe que las principales enfermedades psiquiátricas que podemos encontrar

Adolescencia temprana (12-15 años)	Adolescencia tardía (15-21 años)
Trastorno de Ansiedad (incluyendo fobias)	Trastorno Depresivo Mayor
Trastorno por Déficit de Atención o Hiperactividad	Trastorno Depresivo Persistente (Distimia)
Trastorno del Espectro Autista	Trastorno Bipolar
Trastorno de Conducta	Trastorno Dismórfico Corporal
Trastorno de Desregulación Disruptiva del Estado de Ánimo	Disforia de Género
Trastorno del Aprendizaje	Trastorno del Ritmo Circadiano de Sueño-Vigilia
Encopresis /Enuresis	Trastornos relacionados con sustancias
Trastorno Obsesivo Compulsivo	Trastornos de alimentación

durante esta etapa pueden clasificarse a grandes rasgos dependiendo de la frecuencia de aparición en condiciones de diagnóstico temprano (12 a 15 años) o de diagnóstico tardío (Tabla 1).

Tabla 1. Principales condiciones de salud mental en el área de psiquiatría en pacientes adolescentes (Modificado de Morrison & Flegel, 2019).

TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD

Antecedentes históricos

El médico alemán Melchior Adam Wiekard describió por primera vez el TDAH en 1775 (Barkley & Peters, 2012). Posteriormente, en 1902 Still describe como una deficiencia moral este trastorno. En los años 40 se relacionan los síntomas de inatención e hiperactividad a un daño menor en el cerebro (Barkley, 1997); en los años 50 la FDA (por sus siglas en inglés United States Food and Drug Administration) aprueba el uso de metilfenidato (MTF) en condiciones psiquiátricas de narcolepsia y depresión en adultos, en los 60 el MTF es aprobado por la FDA como tratamiento farmacológico de primera elección para el tratamiento de los síntomas del TDAH; en los años 70 el DSM-II describió al TDAH como una reacción hiperquinética; en los años 80, en la tercera edición del DSM se consideran criterios diagnósticos basados en la sintomatología, más adelante se definen criterios diagnósticos específicos para la inatención, la hiperactividad o la impulsividad. En la actualidad, el DSM-IV ha mejorado la descripción de los criterios diagnósticos, y por primera vez propone el diagnóstico en la edad adulta (Faraone et al., 2015).

Definición actual

El TDAH es un desorden del neurodesarrollo caracterizado por altos niveles de inatención, hiperactividad incontrolable e impulsividad, y está clasificado en tres subtipos clínicos: predominantemente inatento, predominantemente impulsivo, y combinado (American Psychiatric Association, 2014; Faraone et al., 2015).

El DSM-IV, considera cinco criterios principales (A-E) para definir el TDAH: el criterio A1, identifica nueve signos de inatención; el criterio A2, identifica nueve criterios de impulsividad o hiperactividad. El criterio B, está relacionado a la edad de inicio; el criterio C, está relacionado a la presencia de síntomas en dos o más áreas de la vida; el criterio D (dominio de discapacidad) y, por último, el criterio E, relacionado a la aparición o exclusión de entidades comorbidas (Killeen, 2019).

De acuerdo con lo anterior, la inatención se define como la manifestación conductual de no concentrarse y la deambulación mental en actividades que conlleva a la falta

de persistencia y desorganización (American Psychiatric Association, 2014). En el caso de la impulsividad, se caracteriza por la inhabilidad de resistir las urgencias e impulsos, deficiencias en la espera a la gratificación, toma de decisiones apresuradas y sin reflexión, y comportamientos prematuros. Por último, la compulsión, caracterizada por acciones perseverantes y repetitivas (Cabarkapa et al., 2019).

Epidemiología

Inicialmente el TDAH era concebido como un trastorno restringido a las etapas de la infancia y la adolescencia, sin embargo, actualmente se ha demostrado su existencia en la edad adulta. Las estimaciones en cuanto a la prevalencia de este trastorno durante la infancia y la adolescencia son muy diversas, con reportes de prevalencia del 0.9% hasta el 20% (Polanczyk et al., 2007). Polansky et al. (2007) realizaron un metaanálisis de más de 100 estudios, en el cual se estimó que la prevalencia a nivel mundial de TDAH en niños y adolescentes era de 5.3% (Polanczyk et al., 2007). Por otro lado, Simon et al. (2009) encontraron una prevalencia de TDAH de 2.5% en adultos (Simon et al., 2009).

En el caso de la relación por sexo, diversos estudios han sugerido que la prevalencia del TDAH es mayor en hombres que en mujeres en un radio de 3:1. En México se estima que hay 1.5 millones de niños y adolescentes que podrían ser diagnosticados con TDAH (Palacios-Cruz et al., 2011).

En el 2016, un estimado aproximado de 6.1 millones de niños estadounidenses entre los 2-17 años (9.4% de la población entre esas edades en el país) habían recibido el diagnóstico de TDAH por parte de médicos o especialistas de la salud mental en algún momento de su vida. Para el caso de los adolescentes del estudio (13-17 años) el tratamiento de primera elección fue el farmacológico (32.5%), seguido del tratamiento combinado, es decir farmacológico y terapéutico (29.7%) (Danielson et al., 2018).

Lamentablemente en el caso de México los datos epidemiológicos en cuanto a salud mental y particularmente de TDAH en diferentes grupos etarios, es deficiente, por lo que no se cuenta con números exactos que nos brinden un panorama de la

situación del país en el caso del TDAH. Sin embargo, para poder reconocer la importancia de esta entidad, quienes trabajan en el campo de la salud mental en este país se apoyan de datos de países como E.U.A. el cual reportó que en una muestra de 34 653 adultos existía una prevalencia de TDAH del 2.51% (n=807). Este porcentaje tenía una mayor predisposición a presentar algún otro tipo de desorden psiquiátrico a lo largo de su vida en comparación con la población sin TDAH. Dentro de estas comorbilidades se encontraba el Trastorno Bipolar, Trastorno de Ansiedad Generalizada, Trastorno de Estrés postraumático y Desordenes de la personalidad (Bernardi et al., 2012).

Pi Davanzo et al. (2018) llevaron a cabo un estudio con una muestra de 61 adolescentes (13-19 años), en la que concluyeron que el 25% de los adolescentes tienen características desadaptativas de personalidad, lo que les genera mayores problemas sociales que el propio TDAH (Pi Davanzo et al., 2018).

Gallardo Saavedra et al. (2019) realizaron una investigación a 458 pacientes de escuelas primaria en dos Delegaciones de la Ciudad de México, en su estudio encontraron que en esta población mexicana el TDAH subtipo hiperactivo se presentó con mayor frecuencia en el género femenino; mencionan que la antigua prevalencia respecto al subtipo de TDAH y el género fue diferente en su estudio asociándolo a la disminución de restricciones de comportamiento que se han dado en los últimos años para el género femenino (Gallardo-Saavedra et al., 2019).

Diagnóstico del TDAH

El diagnóstico del TDAH es estrictamente clínico por lo que el primer paso es llevar a cabo una minuciosa historia clínica (Rusca-Jordán & Cortez-Vergara, 2020). Es importante valorar el TDAH desde todas las dimensiones (social, cognitiva, neurológica, etc.), además de indagar sobre los posibles trastornos comórbidos que aparezcan durante la intervención resulta absolutamente necesaria (Félix, 2017).

Al ser una condición que se contextualiza en múltiples disciplinas desde paradigmas biomédicos, psicológicos y sociológicos, cada uno proporciona una serie de discursos que pueden discrepar uno de otro con relación a la etiología e

intervenciones que deben seguirse, lo que puede llegar a dificultar el diagnóstico (Rusca-Jordán & Cortez-Vergara, 2020).

Los individuos con presencia de síntomas de TDAH en etapas tempranas, tienen un riesgo mayor de presentar Trastorno Depresivo Mayor (TDM), Trastorno Bipolar (TB), Trastorno de Ansiedad por Separación (TAS), Trastorno Oposicionista Desafiante (TOD), Trastorno de la Personalidad Antisocial (TPA), Síndrome Tourette (ST) y uso y abuso de sustancias en comparación con controles (Polanczyk & Rohde, 2007), así mismo en la mayoría de los casos el paciente adolescente llega a la clínica principalmente por alguna de las comorbilidades anteriores y no por el TDAH.

Criterios diagnósticos DSM-IV y CIE-10

Los criterios diagnósticos tanto en la clasificación de acuerdo con el DSM-IV-TR como al CIE-10 (Clasificación de Internacional de Enfermedades); consideran una duración de síntomas mayor a seis meses, tener en cuenta el nivel de maduración y de desarrollo, la edad de comienzo menor de 7 años, generalización de los síntomas (varios contextos) y deterioro clínicamente significativo.

AI. Seis o más de los principales síntomas de falta de atención han persistido al menos durante seis meses con una intensidad que impide la adaptación y que no es acorde con el nivel de maduración y desarrollo.

AII. Seis o más de los principales síntomas de hiperactividad e impulsividad han persistido durante seis meses con una intensidad que impide la adaptación y que no es acorde con el nivel de maduración y desarrollo.

B. Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o desatención que causaban alteraciones antes de los 7 años.

C. Algunas de las alteraciones provocadas por los síntomas se presentan en dos o más ambientes (p.ej., en la escuela [o en el trabajo] y en casa).

D. Deben de existir pruebas claras de un deterioro clínicamente significativo de la actividad social, académica o laboral.

E. Los síntomas no aparecen exclusivamente en el transcurso generalizado del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico, y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental (p. ej., trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastornos disociativos o un trastorno de la personalidad).

El protocolo de investigación incluía la evaluación clínica del paciente no sólo en su etapa basal, sino también, de forma semanal para evaluar la respuesta al tratamiento.

Las pruebas clinimétricas utilizadas durante el estudio fueron:

- CEAL-TDAH
- DU-PAUL TDAH

El Cuestionario para Escolares y Adolescentes Latinoamericanos con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (CEAL-TDAH, en adelante sólo CEAL) (Comité Internacional para el Desarrollo y Estudio del Cuestionario para Escolares y Adolescentes Latinoamericanos con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (CEAL-TDAH), 2009), y la escala DU-PAUL (DuPaul et al., 1998). Ambas pruebas ofrecen un puntaje total y evalúan los síntomas principales del TDAH, excepto el tempo cognitivo lento (TCL) que sólo está presente en el CEAL. Tanto en CEAL como en DU-PAUL existe un punto de corte (puntuación que es sugerente o no de presentación y severidad de TDAH); que en el caso de CEAL es de 36 puntos y en DU-PAUL es de 27 puntos.

Bases biológicas del TDAH

Dentro del área de las ciencias básicas se han desarrollado diversos modelos para estudiar a fondo las implicaciones moleculares de algunas catecolaminas en la presencia del síndrome de TDAH. Uno de ellos ha sido el empleo de los ratones con

lesión “neonatal 6-hydroxydopamina” (6-OHDA) quienes en etapas juveniles se muestran hiperactivos en entornos nuevos, y muestran inatención y comportamientos hiperactivos en la etapa adulta (Bouchatta et al., 2020).

Factores genéticos

Aunque el TDAH es un diagnóstico categórico y se presenta como un trastorno que afecta principalmente a la conducta, esta condición está influenciada tanto por factores genéticos como por factores que emergen en las diferentes etapas del desarrollo. Se ha demostrado que los pacientes con padres o hermanos diagnosticados con TDAH, tienen un riesgo de 5 a 10 veces mayor de desarrollar este desorden comparado con la población general (Sprich et al., 2000). Asimismo, estudios realizados en gemelos muestran que el TDAH tiene una heredabilidad del 70 al 80% tanto en niños como en adultos (Joseph, 2002). Además, estudios de asociación del genoma completo han evidenciado variantes genéticas relacionadas al TDAH de las cuales el 40% son heredables. Existe evidencia de una alta comorbilidad de TDAH con TDM, problemas de conducta y esquizofrenia. Además, se han identificado cuatro loci compartidos que son un intron del AS3MT en el cromosoma 10q24, el gen CNNM2, CACNA1C y el CACNB2 relacionados con TDAH, Espectro autista, TDM, TB y Esquizofrenia identificaron (Sengupta et al., 2018). Diversas investigaciones han estudiado los posibles orígenes genéticos del TDAH por tanto, se han hecho hipótesis alrededor de los sistemas GABAérgicos y Glutamatérgicos (Marín & Rubenstein, 2003). La mayoría de los genes asociados al TDAH con un rol dentro del neurodesarrollo están involucrados en la formación y en la actividad de las sinapsis, cualquier interrupción de estos procesos tiene relación en la reducción del volumen cerebral observado en el TDAH. Además de un crecimiento aberrante en la migración neuronal y axonal los cuales son consistentes con la hipótesis de un retraso en la maduración observado en esta condición (Dark et al., 2018).

Para aumentar la heterogeneidad de esta condición existen factores nutricionales como la deficiencia de hierro (Fe) el cual juega un papel importante en la producción

de dopamina (DA) (Robberecht et al., 2020), la deficiencia de vitamina D (de Khoshbakht, 2018), el tabaquismo durante la gestación (Huang et al., 2018), los cuales podrían estar involucrados en la presencia y tipología del TDAH.

Stern et al. (2018) encontraron que existía una mayor probabilidad de diagnosticar TDAH en etapas tempranas de la infancia en pacientes que sufrían diversos tipos de victimización, abuso o negligencia (Stern et al., 2018).

Regiones corticales y subcorticales involucradas en el TDAH

La corteza frontal (CF) es una de las regiones corticales mayormente implicadas en la presentación del TDAH. El grosor cortical en esta región se ha correlacionado positivamente con la severidad de presentación de síntomas clínicos de esta condición (Almeida et al., 2010). Gehricke et al. (2017) evaluaron a 31 adultos jóvenes con TDAH, los hallazgos revelaron una disminución de las concentraciones de sustancia gris en el giro temporal superior izquierdo, giro temporal medio izquierdo y derecho, giro poscentral derecho, giro cingulado y cuerpo caloso y tallo temporal izquierdo y derecho (Gehricke et al., 2017).

Cuenta con múltiples conexiones a distintas regiones del cerebro tales como la Corteza motora, la corteza somato-sensorial, el núcleo caudado y el cerebelo; regulando en conjunto funciones de atención-ejecución, inhibición de comportamientos y pensamientos inapropiados al igual que la coordinación de acciones dirigidas a un objetivo específico (Arnsten & Li, 2005).

Así mismo la región prefrontal de la corteza cerebral de los primates no humanos y el hombre se ubica entre el polo frontal y la corteza premotora; en ella se identifican tres superficies: medial, orbital (basal) y lateral; en ella se identifican tres superficies: medial, orbital (basal) y lateral (Perlaza et al., 2005).

Perlaza et al. (2005), describieron la citoarquitectura de la corteza prefrontal (CPF) en humanos como una región heterogénea conformada por sectores granulares, disgranulares y agranulares definidos por el grado de desarrollo de la lámina IV, el cual se expresa en la clara separación de las láminas III y V (Perlaza et al., 2005).

La corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) es la principal región responsable de las funciones ejecutivas, los pacientes con síndrome prefrontal suelen tener problemas

en la memoria de trabajo por lo que se dificulta el mantenimiento de manera simultánea de distintos tópicos de información; al igual que hay problemas para la manipulación y reorganización de la información (Leonard, 2009), específicamente la CPFDL-derecha (CPFDLder) ha sido implicada en las habilidades inhibitorias en los humanos, por su parte la corteza orbitofrontal (COF) desempeña un tipo de inhibición en el dominio afectivo, permitiendo de esta forma tener un comportamiento social adecuado (Arnsten & Li, 2005).

Así mismo, diversos estudios han puesto de manifiesto los importantes cambios en la red de modo por defecto (DMN, por sus siglas en inglés) que se generan a lo largo de la infancia y la adolescencia principalmente en áreas de la corteza prefrontal medial (CPFm) (Fan et al., 2021), la cual juega un papel importante en diversas funciones, incluyendo procesos cognitivos, regulación de las emociones, motivación y socialización (Xu et al., 2019). Esta región incluye la corteza cingular anterior (CCA), la corteza subcallosa y el giro frontal medio (Shin et al., 2006).

Neurotransmisores y TDAH

La dopamina es el principal neurotransmisor asociado a los síntomas clínicos presentes en el TDAH. Este neurotransmisor está involucrado en el estado de ánimo, la excitación y el movimiento al igual que en la ejecución de actividades que requieren una toma de decisión inmediata, aprendizaje basado en experiencias y motivación (Speranza et al., 2021).

Al estudiar sujetos adultos con TDAH, Volkov (2009) encontró una menor disponibilidad de receptores D2, D3 y DAT en el tallo cerebral, la cual contiene la mayor cantidad de neuronas dopaminérgicas en el cerebro, en este mismo estudio se describieron menores niveles de estos receptores en regiones del hipotálamo en pacientes (Volkow et al., 2009).

Tratamiento del TDAH

Todo niño(a) o adolescente con TDAH debe tener un plan integral de tratamiento individualizado, que considere la potencial cronicidad y el impacto del cuadro, involucrando manejo psicofarmacológico y/o enfoques terapéuticos conductuales para mejorar las manifestaciones centrales de esta condición y un posible deterioro funcional asociado (Rusca-Jordán & Cortez-Vergara, 2020).

Los objetivos generales para el tratamiento del TDAH incluyen:

- Los síntomas cardinales del TDAH tanto en la escuela como en la casa.
- Conductas oposicionistas y disruptivas en casa.
- Conductas oposicionistas y disruptivas en la escuela.
- Problemas académicos.
- Terapia psicológica para padres-hijos y problemas de comunicación.
- Relación con pares.

Otros síntomas asociados son por ejemplo la ansiedad, la inestabilidad emocional, la depresión, los problemas en la coordinación motora, los trastornos específicos del lenguaje, y problemas del habla (Coghill et al., 2019).

Tratamiento psicológico

Una de las intervenciones psicológicas más utilizadas para disminuir los síntomas de TDAH es la Terapia Cognitivo-Conductual (TCC), principalmente en adultos (Antshel et al., 2014). La TCC es una forma de intervención en el comportamiento el cual busca reducir los síntomas de TDAH asociados a problemas específicos del paciente, mejorando comportamientos y hábitos al igual que generando situaciones donde ocurran mejores aproximaciones por parte del paciente (Drechsler et al, 2020).

Tratamiento farmacológico

Durante mucho tiempo el tratamiento para el TDAH en los adolescentes ha sido únicamente la extensión de los tratamientos utilizados con niños (Buitelaar, 2017). El grupo de Shirafkan et al. (2020) hace hincapié en la importancia del criterio de severidad para el inicio del tratamiento farmacológico en población pediátrica y adolescente, proponiendo que, a mayor severidad de síntomas, mayor la dosis inicial será requerida (Shirafkan et al., 2020).

Los fármacos más utilizados son los estimulantes como el Metilfenidato (MTF), otro tipo de medicación incluye la atomoxetina, guafacina y clonidina los cuales generalmente se prescriben en caso de que el MTF no tenga los resultados esperados, esté contraindicado en el paciente, exista intolerancia al medicamento o efectos adversos. Otros fármacos menos comunes en el tratamiento del TDAH incluyen el bupropión, modafenilo, y los antidepresivos tricíclicos (Caye et al., 2019). Sin embargo la adherencia al tratamiento es baja durante la adolescencia, como lo sugiere Rao K. et al. (2021) quienes observaron la adherencia al tratamiento declinaba principalmente entre los 18 y 19 años a pesar de los esfuerzos por partes de las aseguradoras (Rao K. 2021).

El MTF es efectivo para el tratamiento de los síntomas nucleares del TDAH (Jean-Tron et al., 2020). En 1944, Panizzan sintetizó por primera vez el MTF; más tarde CIBA Pharmaceuticals registró la patente para la síntesis del MTF en 1940 y más tarde en 1954, registró su uso para el tratamiento de patologías psiquiátricas (Espadas et al., 2018). Los efectos secundarios observados con frecuencia como efectos cardiovasculares, insomnio, disminución del apetito (Schachter et al., 2001), irritabilidad, cefalea, entre otros, se consideran transitorios y dependientes de la dosis, así mismo se han reportado efectos cardiovasculares y alteraciones del sueño con el uso de este medicamento (Jean-Tron et al., 2020). El MTF es un potente inhibidor del transportador presináptico de la dopamina y en menor medida de la noradrenalina (Volkow et al., 1996). A dosis terapéuticas, el MTF inhibe el 50% de los transportadores de DA en el estriado (Volkow et al., 1998). A diferencia de las anfetaminas que aumentan la liberación de dopamina, serotonina y

noradrenalina en la sinápsis, el MTF bloquea casi de forma única su recaptación, este bloqueo amplifica la neurotransmisión mediante el aumento en la concentración de dopamina liberada de forma pulsátil en el espacio sináptico (Volkow et al., 2002). El MTF se metaboliza por diferentes vías, tras la absorción, sufre un importante metabolismo de primer paso hepático principalmente mediante hidrólisis, generando el principal metabolito del MTF, el ácido ritalínico (AR) (Redalieu et al., 1982). Este metabolito que es farmacológicamente inactivo es fácilmente excretable y representa del 60 al 80% de la dosis de MTF administrado. Del 20 al 40% restante sufre un proceso de oxidación hepática (Modi et al., 2000). La depuración del MTF es rápida, con poca o ninguna acumulación diaria, incluso para las formulaciones de liberación prolongada. La vida media de eliminación ($T_{1/2}$) es de aproximadamente 2-6 h, mientras que la $T_{1/2}$ del ácido ritalínico es de 8h. Tras la administración de MTF de liberación inmediata, alrededor del 50% de la dosis es excretada por orina en las primeras 8h principalmente en forma de ácido ritalínico (45%), mientras que solo entre el 0.6-0.8% se excretan sin metabolizarse (Connor et al., 2004).

Tratamientos Neuromodulatorios

Estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS)

La tDCS (por sus siglas oficiales en inglés) es una técnica que consiste en una leve estimulación eléctrica (1-2mA) aplicada directamente sobre el cuero cabelludo mediante un par de electrodos (Nitsche et al., 2008), utilizada para el tratamiento de diversos desordenes psiquiátricos, se ha sugerido que sus efectos terapéuticos se logran por el cambio bidireccional de la corteza cerebral mediante la estimulación ánodo/cátodo (Yamada & Sumiyoshi, 2021). Los experimentos realizados a lo largo de los últimos años sugieren que la tDCS induce procesos de plasticidad, viabilidad neuronal, modulación de la transmisión sináptica y biosíntesis de moléculas, mediante la inducción de una cascada de eventos asociados con la modulación

glutamatérgica, GABAérgica, dopaminérgica, serotoninérgicas y colinérgica (Medeiros et al., 2012) y se ha utilizado en muestras pequeñas con resultados discretos de mejoría en el control de interferencia de adolescentes con TDAH (Breitling et al., 2016).

Estimulación Magnética Transcraneal (EMT)

La EMT es una herramienta utilizada en el campo de la estimulación cerebral no invasiva, que opera bajo el principio de Faraday de inducción electromagnética en el que la transmisión de un pulso de corriente breve a través de una bobina de cobre da como resultado la generación de un campo magnético fluctuante perpendicular al plano de la bobina en este caso la corteza cerebral (Rubio et al., 2016), generando una corriente magnética breve capaz de inducir corrientes eléctricas en el cerebro (Burke et al., 2019).

Los antecedentes de esta herramienta comienzan con el descubrimiento de Michael Faraday (1831) de un pulso de corriente eléctrica enviada a través de una bobina de alambre que induce un campo electromagnético. El porcentaje de cambio de este campo magnético determina la inducción de una corriente secundaria en un conductor cercano (Rotenberg et al., 2014), que en el caso de la EMT hace referencia a la corteza cerebral. En 1980, Merton y Morton demostraron la eficiencia de la estimulación de la corteza motora a través del cuero cabelludo en pacientes sanos utilizando la estimulación eléctrica transcraneal (Merton & Morton, 1980). Sin embargo, no dejaba de ser una técnica incómoda y en muchos casos dolorosa por lo que Barker et al. (1985) decidió reemplazarla por la EMT, utilizada inicialmente para la activación y determinación de la integridad de todo lo relacionado con la corteza motora y los tractos cortico-espinales (Barker et al., 1985).

Desde hace cinco años, dos de los dispositivos y protocolos de EMT han sido aprobados por FDA para el tratamiento del TDM refractario a tratamiento. Uno de los parámetros recientemente propuestos en el uso de la EMT es la dosificación

segura (Rossi et al., 2021). La dosis de la EMT está definida como todos los parámetros del dispositivo que influyen en la generación del campo magnético y el campo eléctrico (E- field) resultante inducido en el cuerpo, (Tabla. 2) (Peterchev et al., 2012).

Tabla 2. Factores involucrados en la dosificación de la estimulación electromagnética (Modificado de Rotenberg et al., 2014).

Parámetros que afectan el campo magnético	Parámetros del voltaje
Forma de la bobina	Amplitud del pulso
Tamaño de la bobina (longitud del embobinado)	Forma del pulso
Posición de la bobina	Polaridad del pulso
Propiedades eléctricas de la bobina	Intervalos entre pulsos

EMT Pulsos simples

Durante esta maniobra la corteza es estimulada una vez para provocar una respuesta evocada, en su presentación más típica, esta técnica está dirigida a la corteza motora para provocar un potencial evocado motor (PEM) en el músculo de la mano contralateral el cual es registrado por medio de un electromiógrafo.

¿Cómo esta compuesto un aparato de Estimulación Magnética Transcraneal?

Aunque cada uno de los aparatos cuenta con características específicas propias de sus fabricantes, en general un aparato de EMT esta conformado por elementos como:

- Sistema de Carga: el cual genera la corriente que se transformara el campo magnético que conforma la EMT. Un cargador convencional puede generar 8,000 A en menos de 100 ms.

- Uno o mas capacitores: estos permiten no sólo generar los pulsos sino también almacenarlos y descargarlos en sucesiones rápidas (típicamente con un voltaje de 7.5kV), para el caso de la EMT se requieren múltiples capacitores.
- Circuito de recarga de energía: esta unidad permite que tras la descarga el sistema se cargue nuevamente.
- Circuitería de la forma de pulso: este componente permite formar pulsos monofásicos o bifásicos (Rotenberg et al., 2014).

Bobina para la EMT

La EMT utiliza una bobina de estimulación que forma parte de la interface entre el sistema de estimulación y el sujeto o paciente (Goetz & Deng, 2017) está hecha de alambre de cobre capaz de producir breves y rápidos pulsos de corriente que pueden generar campos magnéticos de entre 1-2 Teslas (Burke et al., 2019). La características relevantes para su uso incluyen la forma, tamaño y número de vueltas en el embobinado todo lo anterior en conjunto a su posición y orientación determinan el patrón espacial del “E-field” inducido en el sujeto (Rossi et al., 2021), tradicionalmente se coloca de manera tangencial al cráneo induciendo un campo electromagnético perpendicular al plano en el que se posicione, atravesando pelo, piel, hueso, meninges hasta alcanzar la corteza cerebral (Burke et al., 2019).

Forma de Pulsos

- Monofásico: los pulsos monofásicos generan únicamente voltaje unidireccional, debido a que el curso inicial del voltaje (positivo) a través de la bobina produciría una oscilación opuesta (negativa), para poder generar un pulso monofásico es necesario el uso de un diodo de derivación y una resistencia de potencia, los pulsos monofásicos pueden ser generados una sola vez a menos que se tengan diversas fuentes de energía.
- Bifásico (Polifásico) los pulsos bifásicos generan una oscilación en el voltaje tanto positiva como negativa (Rotenberg et al., 2014).

La Estimulación Magnética Transcraneal (TMS) es un método de estimulación eléctrica al cerebro a través del cráneo intacto. Dependiendo de los parámetros de estimulación, la EMT es capaz de excitar o inhibir el cerebro, ofreciendo la oportunidad de estudiar varios aspectos acerca de su funcionalidad (Hallett, 2007). En general, las bajas frecuencias (menor o igual a 1 Hz) reducen la actividad neural y la excitabilidad cortical, mientras que las altas frecuencias (mayores a 5Hz) aumentan la actividad neural y la excitabilidad cortical, sin embargo, es importante mencionar que tanto la estimulación de bajas o altas frecuencias aplicadas a un mismo sitio del cráneo puede tener efectos muy diferentes en la actividad cerebral (Gorelick et al., 2014).

Puede aplicarse como un solo pulso o con trenes de varios pulsos, a este último se le denomina Estimulación Magnética Transcranial repetitiva (EMTr).

Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr)

La EMTr es capaz de cambiar y modular la actividad eléctrica más allá del periodo de estimulación. Es por ello que tienen un potencial uso terapéutico en el tratamiento de pacientes con daño neurológico y psiquiátrico (Ridding & Rothwell, 2007).

Mecanismos de acción de la EMTr

La Potenciación a Largo Plazo Long-Term Potenciation (LTP, por sus siglas en inglés) se describe como un aumento en las conexiones sinápticas que puede durar días o incluso semanas y meses, este mecanismo puede ser inducido bajo condiciones experimentales mediante una breve estimulación magnética a altas frecuencias, por el contrario, la Depresión a largo plazo o Long-Term Depression (LTD) abarca el debilitamiento de las sinapsis neuronales (Duffau, 2006).

Existen distintos protocolos de EMTr, mismos que pueden ser diferentes en su efecto dependiendo de variables dentro de las cuales están: la frecuencia del estímulo, intensidad del estímulo, forma del pulso magnético, duración del periodo de aplicación y el número total de estímulos aplicados (Classen & Stefan, 2012).

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 (Maeda & Pascual-Leone, 2003).

Banerjee et al. (2017) contribuye al entendimiento de la EMTr al reportar que un pulso simple de EMTr da lugar a cambios en los canales intracelulares de calcio en neuronas L4/L5, observando un incremento significativo en la concentración de Calcio 70 s después de la estimulación, mismo que duraba hasta 200 ms (Banerjee et al., 2017).

Esser et al. (2020) realizaron un modelo computarizado el cual emulaba el circuito tálamo cortical conformado por 33,000 neuronas piramidales, organizadas en 3 capas corticales, esto con el propósito de entender el posible funcionamiento de la TMS, en este estudio concluyen que tras un único pulso de EMT se desencadenan los siguientes cambios a nivel de corteza cerebral :

1. Tras el pulso supra-umbral desencadenado por la EMT, se activan directamente un gran porcentaje de neuronas corticales de las capas L2/3 y L5, tanto inhibitorias como excitatorias.
2. Tras ello, la despolarización neta permite una hasta 3 nuevas oleadas de disparos en las neuronas excitatorias de la L5, esto debido a que su tiempo refractario es más corto, en comparación con L2/3 y mayor radio de sinapsis excitatorias y no así inhibitorias.
3. Tras este último disparo las neuronas entran en periodo refractario y el impulso generado por la TMS pierde su efecto (Esser et. al., 2020).

Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva en psiquiatria

La EMTr comenzó a utilizarse en el Trastorno Depresivo Mayor como una opción terapeutica una vez que otras alternativas farmacológicas fallaban; usualmente los protocolos consisten en estimular a 10 Hz la CPDL izquierda a una intensidad del 120% del Umbral motor del paciente, diariamente durante 4- 6 semanas (Perera, 2016). Hoy en día existen protocolos para diversas condiciones psiquiátricas, entre

los que se encuentran protocolos para el TDM con estimulación de la CPFDL izquierda con altas frecuencias, la CPFDL derecha con bajas frecuencias, la estimulación simultánea de ambas cortezas y el uso de theta burst (Lefacheur, 2020). De igual forma los síntomas negativos de la esquizofrenia han tenido respuesta significativa con el protocolo convencional utilizado en el TDM, es decir, altas frecuencias en la CPFDL izquierda (Wagner, 2019). Disminución de los síntomas de dependencia en personas con alcoholismo, estimulando la CPFDL derecha con bajas frecuencias (Jansen, et al. 2015).

Efectos de la EMTr en población pediátrica

En una revisión sistemática, Allen et al. (2017) identificaron que entre el periodo 1985-2016 los principales efectos adversos reportados en población pediátrica (n= 230) tratados con EMTr, estos efectos adversos fueron considerados en grado 1 dentro de la Clasificación CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events por sus siglas en inglés), ya que no requirieron ningún tipo de atención, dentro de ellos se encontraban: dolor de cabeza, mareo, tic mandibular, náusea/vómito, ansiedad, rigidez del cuello (n= 3), dolor en el cuero cabelludo (n=2), dolor de cuello (n= 2), sueño (n=1) (Allen et al., 2017).

A pesar de los resultados prometedores de la EMTr en adultos, la traspolación de esta técnica a población pediátrica se ha visto limitada, en parte debido al poco entendimiento de los efectos de esta técnica en el cerebro en desarrollo (Malone & Sun, 2019).

EMTr en la CPFm

A pesar de todas las virtudes que la EMTr ofrece para su uso sobre la CPFm , en los protocolos neuromodulatorios, la adopción de este sitio como diana ha sido lento en comparación con otras como la CPFDL (corteza prefrontal dorsolateral). Una de las barreras ha sido la percepción de que la EMT en el área fronto polar puede generar mayor discomfort en comparación con los sitios tradicionales (Smith et al., 2021).

JUSTIFICACIÓN

El TDAH es uno de los trastornos del neurodesarrollo más comunes entre la población infantojuvenil. Su diagnóstico es principalmente clínico y aunque existen pruebas tanto clinimétricas como epidemiológicas para evaluar la sintomatología, estas no pueden utilizarse de ninguna manera como pruebas diagnósticas por sí solas. Por otro lado el TDAH es de presentación heterogénea por lo que dependiendo de los síntomas se le ha clasificado como principalmente inatento, principalmente hiperactivo y combinado; siendo esta última la que se encuentra con mayor presentación en la población infanto-juvenil. Al momento de ser evaluado a un paciente con sospecha de TDAH el clínico puede tener la experiencia y el respaldo de dichas pruebas para sugerir el grado en que se esta condición afecta al paciente es decir moderado o severo.

A pesar de que existe cánones en su tratamiento como el uso de esquemas multimodales (farmacológico y psicológicos) estos han resultado insuficientes en una proporción considerable de la población que lo padece. En el caso del tratamiento farmacológico, a pesar de que el MTF se considera el “estándar de oro” del tratamiento farmacológico, se ha reportado aproximadamente que el 20% de los pacientes con TDAH no obtienen beneficios con este fármaco y que un 50% a un 60% de los pacientes que reciben tratamiento con MTF no alcanzan nunca una remisión sintomatológica completa; esto debido a una pobre respuesta al tratamiento, pérdida de la efectividad tras periodos largos (resistencia), o por intolerancia al fármaco y efectos adversos.

Debido a que el TDAH es un trastorno que se presenta en todas las etapas del desarrollo y que su forma clínica puede variar, el tratamiento oportuno del TDAH cobra particular importancia en los niños y adolescentes.

Por otro lado, la tendencia en estos últimos años ha sido la de incorporar técnicas neuromodulatorias para el tratamiento de diversos padecimientos donde el tratamiento farmacológico ya no es suficiente (p.e. el Trastorno Depresivo Mayor); dentro de estas nuevas herramientas se encuentra la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr), la cual ha sido poco explorada en población adolescente y de la cual sin embargo podrían beneficiarse ampliamente los

adolescentes con TDAH, con un protocolo que considere no sólo el número de sesiones (15 sesiones) de la mayoría de los protocolos, sino también el uso de bobinas con mayor capacidad de acción en la corteza, como la bobina doble con la cual trae consigo la posibilidad de abarcar áreas poco exploradas de la superficie cerebral como la CPFm.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Existirán cambios en los síntomas leves de inatención, impulsividad o hiperactividad característicos del TDAH tras recibir EMTr a 5 Hz durante 15 sesiones en la CPFm?
2. ¿Existirán cambios en los síntomas severos de inatención, impulsividad o hiperactividad característicos del TDAH tras recibir EMTr a 5 Hz durante 15 sesiones en la CPFm?
3. ¿En los pacientes con TDAH severos y resistentes a tratamiento farmacológico con MTF, existirán cambios favorables en la disminución de los síntomas de inatención, impulsividad o hiperactividad tras recibir EMTr a 5 Hz durante 15 sesiones en la CPFm?
4. ¿Se obtendrá un mayor beneficio clínico en los pacientes con TDAH severo resistentes a tratamiento bajo un protocolo de EMTr a 5 Hz en comparación con pacientes resistentes a tratamiento farmacológico de MTF bajo un protocolo de EMTr a 1 Hz?

HIPÓTESIS

1. La EMTr a 5 Hz aplicada durante 15 sesiones sobre la CPFm, en adolescentes con TDAH moderado, disminuirá algunos de los síntomas de inatención, impulsividad o hiperactividad.
2. La EMTr a 5 Hz aplicada durante 15 sesiones sobre la CPFm, en adolescentes con síntomas severos de TDAH y resistentes al tratamiento con MTF, disminuirá algunos de los síntomas de inatención, impulsividad o hiperactividad.
3. La EMTr a 5 Hz aplicada durante 15 sesiones sobre la CPFm en adolescentes con síntomas severos de TDAH y resistentes a tratamiento con MTF, producirá mayor disminución de algunos de los síntomas de inatención, hiperactividad o impulsividad en comparación con quienes reciban la EMTr a 1 Hz.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la efectividad de la EMTr a altas frecuencias (5 Hz) con una bobina doble angulada a 120°, sobre la CPFm, en la disminución de los principales síntomas clínicos en adolescentes con diagnóstico de TDAH.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Evaluar el efecto de 15 sesiones de EMTr a 5 Hz aplicada sobre la CPFm en la sintomatología presente en un grupo de adolescentes con TDAH combinado.

2. Evaluar el efecto de 15 sesiones de EMTr SHAM aplicado sobre la CPFm en la sintomatología presente en un grupo de adolescentes con TDAH combinado.
3. Comparar la mejoría de la sintomatología del TDAH combinado en adolescentes que reciban 15 sesiones de EMTr a 5 Hz aplicada sobre la CPFm con los adolescentes que sólo recibieron EMTr SHAM.
4. Evaluar el efecto de 15 sesiones de EMTr a 1 Hz o 5 Hz aplicada sobre la CPFm en adolescentes con TDAH severo y resistentes a MTF sobre la sintomatología.

MATERIALES Y MÉTODOS

Participantes

Para el estudio se evaluaron adolescentes varones entre 13 a 18 años con diagnóstico clínico de TDAH combinado.

Criterios de inclusión

- Varones adolescentes (13 a 18 años).
- Diagnóstico confirmado de TDAH combinado por parte de un especialista (psiquiatra, paidopsiquiatra, neuropsicólogo), de acuerdo con los criterios del DSM-IV-TR.
- Libres de tratamiento farmacológico (con excepción del MTF) en los últimos seis meses.
- Coeficiente Intelectual dentro de los rangos de normalidad para la edad del sujeto.

Criterios de exclusión

- Historia clínica de ataques convulsivos o registro de actividad paroxística evaluada mediante electroencefalograma (EEG).
- Historia clínica de consumo de drogas.
- Antecedentes psiquiátricos con excepción de Trastorno Opositor Desafiante (TOD) o Trastorno de Ansiedad (TA).

Criterios de eliminación

- Negativa por parte del padre/ tutor o paciente para continuar en el estudio.
- Inasistencia a más de dos sesiones continuas.
- Inicio de tratamiento farmacológico psiquiátrico diferente a MTF.

Consideraciones bioéticas

La evaluación psiquiátrica y el tratamiento con la EMTr, se llevó a cabo en las instalaciones de la Clínica del Sistema Nervioso de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro (UAQ), bajo la aprobación del Comité de Ética de dicha institución. De igual forma, el Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) ratificó mediante la denominación del Protocolo INB 45-H, la viabilidad y el cumplimiento de los principios acordados en la Declaración de Helsinki (Helsinki Declaration, 2008).

Pruebas clinimétricas

Se utilizaron dos pruebas clinimétricas, el Cuestionario para Escolares y Adolescentes Latinoamericanos con Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (CEAL-TDAH, en adelante sólo CEAL) es un instrumento de evaluación de la severidad y de tamizaje, tipo likert, el cual fue diseñado con base en los criterios del DSM-IV para población latinoamericana, el instrumento se compone de 28 reactivos, de los cuales 15 evalúan inatención, siete hiperactividad

y cuatro impulsividad (CEAL-TDAH, 2009), y la escala DU-PAUL, la cual tiene como objetivo evaluar los niveles de atención e hiperactividad en niños/as que tengan entre 5 a 18 años.

Nos basamos en el hecho de que dichas pruebas ya que han sido utilizadas para complementar el diagnóstico de TDAH . Estas pruebas se realizaron antes de aplicar la EMTr y después de las 5, 10 y 15 sesiones respectivamente. Además, se utilizó la prueba de Coeficiente Intelectual (CI) SHIPLEY-2 para determinar la normalidad del CI del paciente.

Equipo de estimulación magnética

Se utilizó un equipo de estimulación magnética MagPro R30 y una bobina de mariposa Cool D-B80 (MagVenture®, Dinamarca), con un ángulo de 120° y un diámetro de embobinado de 2x95 mm. Para cubrir el área diana (CPFm), se seleccionó la derivación AFpz del Sistema 10-10 del electroencefalograma (EEG) (Figura 1A).

Procedimiento

A través de una convocatoria en redes sociales y pláticas psicoeducativas en distintos hospitales, escuelas y centros culturales, se reclutaron 30 pacientes adolescentes varones entre 13 a 18 años (edad media 14.6 ±1.6 años) con diagnóstico clínico de TDAH combinado, sin actividad epileptiforme (de acuerdo con el EEG), de los cuales se excluyeron del protocolo dos individuos por consumo de marihuana. Los pacientes se presentaban en compañía de sus padres o tutores para una primera entrevista. En ella, se les explicaba ampliamente en qué consistía el protocolo de investigación. Además, se profundizaba en su historia clínica para garantizar el cumplimiento de los criterios del estudio.

Si el sujeto era candidato al estudio, y tanto él como sus padres o tutores estaban de acuerdo con la información y el alcance del protocolo se firmaba el consentimiento informado.

En el grupo ACTIVO (EMTr 5Hz), la estimulación total fue de 1500 pulsos (30 trenes de 50 pulsos por tren con intervalos inter-trenes de 10 segundos) sobre la CPFm al

100% de su umbral motor. En este grupo, la bobina se colocó en contacto con la piel cabelluda, asegurándose de que no causara discomfort en el paciente, pero garantizando el contacto entre la bobina y el cráneo (Figura 1B). En el grupo SHAM, se posicionó la bobina de manera que la corteza cerebral no estuvo expuesta al campo magnético; sin embargo, el sujeto era capaz de percibir el sonido y peso de la bobina como en el protocolo ACTIVO (Figura 1C). Concluidas las 15 sesiones SHAM, se informó al paciente y al padre o tutor que hasta dicho momento su protocolo había sido simulado, y se continuó con las 15 sesiones ACTIVAS de acuerdo con lo estipulado por el Comité Ético para garantizar el tratamiento efectivo a los participantes de protocolos experimentales.

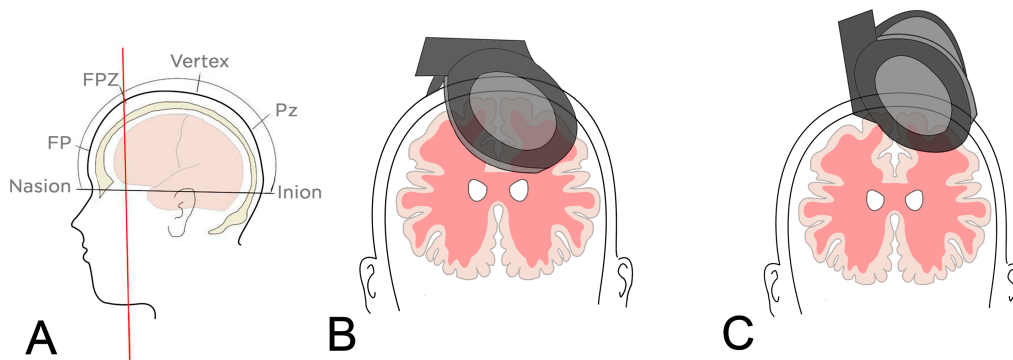


Figura (1). Esquema de la posición de la bobina angulada. A) De acuerdo al sistema internacional 10-10, ambas bobinas fueron posicionadas sobre Fpz (línea roja), B) Posición utilizada para los pacientes del grupo ACTIVO, C) Posición utilizada en los pacientes SHAM.

Análisis de datos

El análisis de los datos fue dividido en dos fases: en la primera se consideró un grupo ACTIVO y un grupo SHAM cada uno con una n=9. Se calculó mediante la prueba estadística de WILCOXON, con la finalidad de evaluar si existían diferencias significativas entre la sintomatología del grupo ACTIVO BASAL vs ACTIVO FINAL; el resultado fue: CEAL ($p=0.008$) y de $p=0.008$ para DU-PAUL; considerando ambas probabilidades significativas.

De igual forma se calculó para el grupo SHAM BASAL vs SHAM FINAL, el cual para el caso de CEAL fue de $p=0.028$ y para DU-PAUL de $p=0.110$; dejando ver de igual forma cambios significativos en el puntaje de las pruebas clinimétricas. La tercera pregunta de investigación consistía en saber si la EMTr a 5Hz mostraba cambios superiores a los encontrados con la EMTr SHAM. Para ello se calculó mediante la prueba U de Mann Whitney la probabilidad de que esto ocurriera; el resultado fue: CEAL ($U=28.50$, $p=0.29$), y DU-PAUL ($u=27.50$, $p=0.25$); es decir no hubo cambios significativos.

Para la segunda fase se pensaron en tres nuevas hipótesis las cuales no se había planteado hasta entonces:

- a) ¿Sería la severidad un factor determinante en la mejor evolución de los síntomas?
- b) ¿La EMTr en conjunto con el MTF podrá potenciar su efecto en aquellos pacientes que aún estando medicados no respondían a su tratamiento?
- c) ¿La EMTr a 5Hz+ MTF, disminuirá los síntomas clínicos de los pacientes en mayor medida que pacientes que reciban EMTr a 1hZ?

Para ello se consideraron los mismos grupos de la fase uno, pero reducidos cada uno en muestras de $n=5$ bajo el criterio de severidad, (de ahora en adelante nos referiremos a ellos como “ACTIVO severo y SHAM severo”), el cual será detallado más adelante. Otros dos grupos fueron incorporados ambos con tratamiento de MTF, pero diferentes frecuencias de estimulación: un grupo con tratamiento farmacológico de MTF activo con EMTr de bajas frecuencias (1Hz+MTF) y un grupo con tratamiento farmacológico de MTF activo con EMTr de altas frecuencias (5Hz+ MTF). Por lo tanto, esta segunda etapa tuvo un análisis estadístico de cuatro grupos, todos con una $n=5$.

Para poder hacer una elección lo más objetiva posible dentro de las muestras ACTIVA y SHAM (que hasta ese momento estaban conformadas por una $n=9$, cada uno), nos basamos en uno de los criterios de inclusión de esta investigación el cual correspondía al de pacientes con TDAH combinado. Para esto nos apoyamos de la prueba DU-PAUL la cual, a diferencia de la prueba CEAL, tiene la facilidad de dividir su puntaje total en 50% factores relacionados con la inatención y 50% factores

relacionados con la hiperactividad/impulsividad, en cambio, aunque CEAL nos ayuda en el diagnóstico, evalúa un criterio poco explorado en el TDAH denominado “Tempo cognitivo lento”, el cual no forma parte de los objetivos del tratamiento con EMTr en la CPFm.

Por lo tanto, la prueba DU-PAUL nos permite de manera óptima clasificar en principalmente inatentos, principalmente impulsivos y combinados a nuestra población.

Nuestro segundo criterio el cual es el de mayor trascendencia para la segunda fase es el criterio de SEVERIDAD, aquellos pacientes que cumplieran con el criterio anterior y además se alejaran por arriba del punto de corte, que para el caso de DU-PAUL corresponde a 27 puntos.

De esta forma aquellos pacientes que en su prueba DU-PAUL tuvieran un porcentaje lo más cercano al 50% inatento y 50% hiperactivo/impulsivo y que además se mantuvieran muy por encima del punto de corte en su puntaje BASAL formarían los grupos (n=5) de ACTIVOS y (n=5) SHAM.

Tanto el grupo ACTIVO severo y SHAM severo fue comparado con el grupo 5Hz+ MTF y 1Hz+ MTF usando la prueba Kruskal-Wallis.

Una última evaluación estadística por medio de una U de Mann Whitney se utilizó para comparar a los cuatro grupos con como se describe a continuación: ACTIVO severo vs 5 Hz+ MTF; ACTIVO severo vs 1 Hz+ MTF; SHAM severo vs 5Hz+ MTF, y SHAM severo vs 1 Hz+MTF. Todo esto se llevó a cabo con el programa SPSS v 21.0.

RESULTADOS

La muestra final de este estudio estuvo conformada por 28 adolescentes, con un promedio de edad de 14.6 ± 1.6 años y diagnóstico de TDAH combinado. El estudio se dividió en dos fases, la primera fase tuvo una $n=18$, a quienes se les aplicaron las pruebas CEAL y DU-PAUL y se obtuvieron sus puntajes crudos (tabla 4), al igual que las medidas de dispersión (tabla 5 y 6).

Tabla 4. Puntajes naturales de los pacientes EMTr 5 Hz ($n=9$) y SHAM ($n=9$) en las pruebas CEAL-TDAH y SHAM, durante su estapa BASAL y FINAL.

PUNTAJE CRUDO					
PACIENTE	GRUPO	CEAL-TDAH		DU-PAUL	
		BASAL	FINAL	BASAL	FINAL
1	EMTr 5 Hz	50	24	29	11
2	EMTr 5 Hz	66	44	46	29
3	EMTr 5 Hz	47	32	34	15
4	EMTr 5 Hz	61	31	44	22
5	EMTr 5 Hz	51	13	32	6
6	EMTr 5 Hz	58	32	29	15
7	EMTr 5 Hz	45	21	22	12
8	EMTr 5 Hz	76	49	50	26
9	EMTr 5 Hz	51	15	33	11
1	SHAM	64	23	41	11
2	SHAM	48	33	28	21
3	SHAM	44	36	30	25
4	SHAM	13	11	15	2
5	SHAM	67	36	27	21
6	SHAM	24	27	12	14
7	SHAM	13	5	11	3
8	SHAM	56	45	13	10
9	SHAM	12	41	4	25

Tabla 5. Medidas de dispersión de los puntajes obtenidos mediante la prueba CEAL-TDAH, en pacientes EMTr 5 Hz y SHAM. Bss (Basal). DESV. EST. (Desviación Estándar).

	CEAL-TDAH					
	PROMEDIO		MEDIANA		DESV. EST.	
	Bss	Final	Bss	Final	Bss	Final
EMTr 5 Hz	56.11	29	51	31	10.11	12.19
SHAM	37.89	28.56	44	33	22.64	13.47

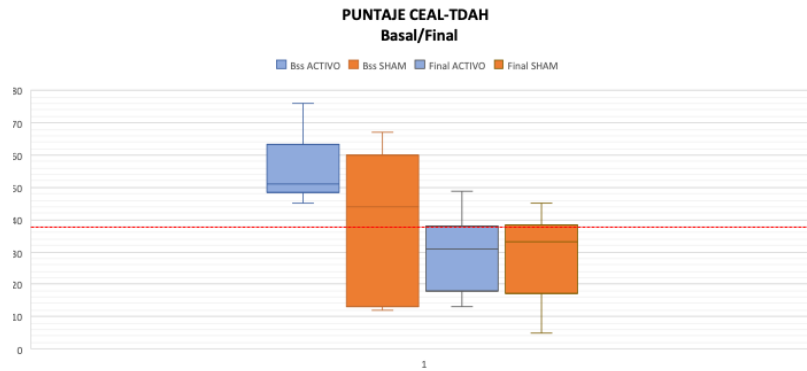


Figura 2. Puntaje promedio obtenido mediante la prueba clinimétrica CEAL-TDAH, en la etapa basal y final del estudio en los grupos EMTr 5 Hz (azúl) y SHAM (naranja), la línea punteada corresponde al punto de corte (36.8), para adolescentes de población abierta evaluados mediante CEAL-TDAH.

Tabla 6. Medidas de dispersión de los puntajes obtenidos mediante la prueba DU-PAUL en pacientes EMTr 5 Hz y SHAM. Bss (Basal). DESV. EST. (Desviación Estándar).

	DU-PAUL					
	PROMEDIO		MEDIANA		DESV. EST.	
	Bss	Final	Bss	Final	Bss	Final
EMTr 5 Hz	35.44	16.33	33	15	9.22	7.68
SHAM	20.11	14.67	15	14	11.88	8.65

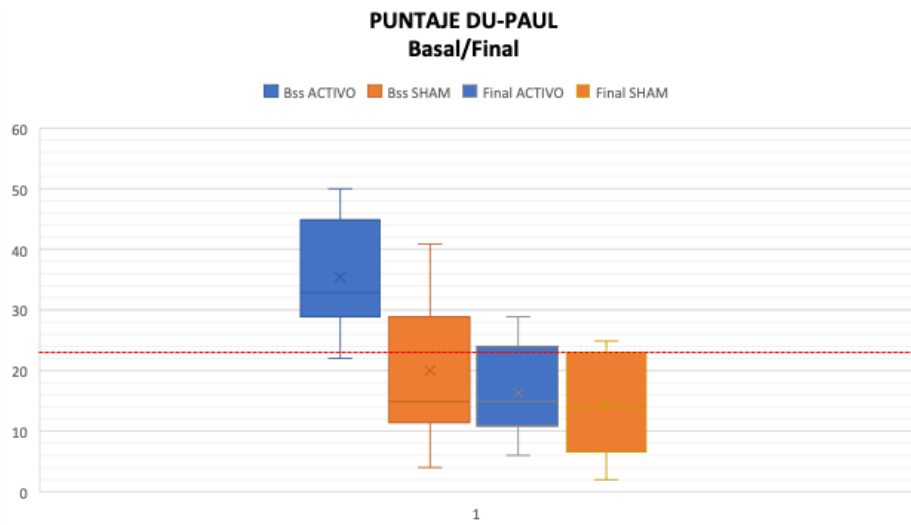


Figura 3. Puntaje promedio obtenido mediante la prueba clinimétrica DU-PAUL, en la etapa basal y final del estudio en los grupos EMTr 5 Hz (azúl) y SHAM (naranja), la línea punteada corresponde al punto de corte (36.8), para adolescentes de población abierta evaluados mediante CEAL-TDAH.

Se hizo un análisis del grupo de pacientes que recibió EMTr a 5 Hz (n=9) , mediante una prueba ANOVA de un factor a lo largo de las tres semanas y se encontró que era significativo (CEAL, $p= 0.008$; DU-PAUL, $p=0.001$). De igual forma se analizó mediante Wilcoxon el grupo ACTIVO vs el grupo SHAM; no hubo diferencias significativas en su etapa BASAL (CEAL, $U=39$, $p=0.93$; DU-PAUL, $U=33.50$, $p=0.66$), ni en su etapa FINAL (CEAL, $U=28.50$, $p=0.29$; DU-PAUL, $U=27.50$, $p=0.25$). Además esta misma operación se realizó con T de Student en su etapa BASAL (CEAL, $T=0.687$, $p=0.503$; DU-PAUL, $T=-0.965$ $p=0.349$) y FINAL (CEAL, $T=-0.833$, $p=0.420$; DU-PAUL, $T=-1.260$, $p=0.229$), tampoco se encontraron diferencias significativas.

Por otro lado, el análisis de la segunda fase en el cual se compararon los cuatro grupos por medio de Kruskal-Wallis tanto en la etapa BASAL (CEAL, $p=0.897$, DU-PAUL, $p=0.312$) como en la etapa FINAL (CEAL, $p=0.206$; DU-PAUL, $p=0.075$), no mostraron diferencias significativas. Sin embargo, se calculó el porcentaje de cambio para los cuatro grupos tanto para la prueba CEAL como para la prueba DU-PAUL (Tabla 7).

Tabla 7. Porcentaje de cambio de las pruebas CEAL-TDAH y DU-PAU de los grupos de la segunda fase del protocolo; Bss: Basal, 5ss: 5 sesiones, 10ss: 10 sesiones, 15ss: 15 sesiones.

PORCENTAJE DE CAMBIO				
	GRUPO	Bss/5ss	Bss/10ss	Bss/15ss
CEAL-TDAH	1Hz+MTF	18%	36%	49%
	5Hz+MTF	37%	47%	49%
	ACTIVO severo	16%	21%	48%
	SHAM severo	17%	0%	25%
DU-PAUL	1Hz+MTF	35%	52%	61%
	5Hz+MTF	52%	46%	59%
	ACTIVO severo	16%	39%	50%
	SHAM severo	10%	19%	28%

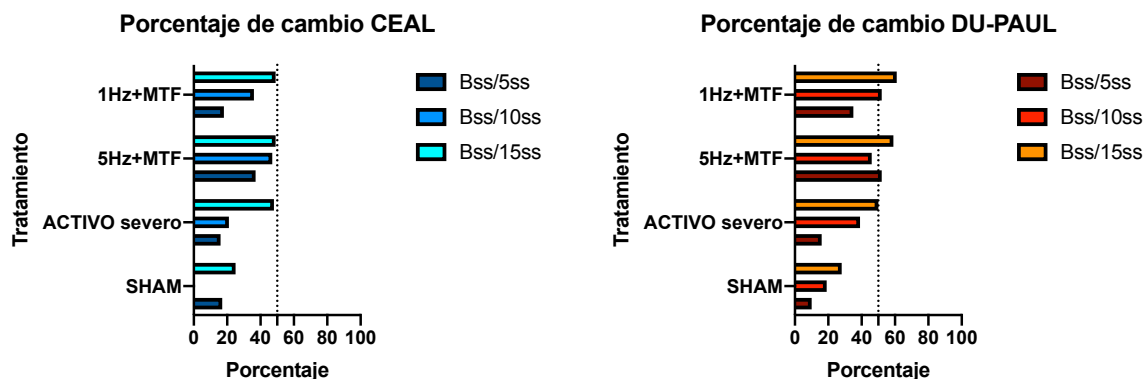


Figura 4. Porcentaje de cambio de las pruebas CEAL-TDAH (azul) y DU-PAU (rojo) de los grupos de la segunda fase tras recibir el protocolo completo de EMTr; Bss: Basal, 5ss: 5 sesiones, 10ss: 10 sesiones, 15ss: 15 sesiones, Punto de corte (línea punteada).

En la segunda etapa para determinar que grupos presentaban cambios significativos: se llevaron a cabo las correspondientes comparaciones por pares mediante la U de Mann Whitney tanto en la etapa BASAL como en la etapa FINAL (Tabla 4). En el caso de los pacientes en su etapa FINAL, el grupo ACTIVO severo vs SHAM, sí presentaban diferencias significativas en CEAL ($U=3.5$, $p=0.05$) y DU-PAUL ($U=2$, $p=0.03$); ACTIVO severo vs 5Hz+MTF, no presentaba diferencias significativas ni en CEAL ($U=7$, $p=0.31$) ni en DU-PAUL ($U=7$, $p=0.31$); ACTIVO severo vs 1Hz+ MTF, no presentaba diferencias significativas en CEAL ($U=8.5$, $p=0.421$) ni DU-PAUL ($U=9.5$, $p=0.548$); SHAM severo vs 5Hz+ MTF, sí presentaba diferencias significativas tanto en CEAL ($U=0$, $p=0.008$) como en DU-PAUL ($U=0.0$, $p=0.008$); de igual forma SHAM vs 1Hz+ MTF, presentaba diferencias significativas en ambas pruebas CEAL ($U=0.0$, $p=0.008$) y DU-PAUL ($U=0.0$, $p=0.008$) y por último 1Hz+ MTF vs 5Hz+ MTF que obtuvo CEAL ($U=11$, $p=0.84$) y DU-PAUL ($U=10$, $p=0.69$) (Tabla 8 y 9).

Tabla 8. Diferencias significativas observadas en la escala CEAL-TDAH, cuando se compara la media basal con la media total en los grupos de la primera fase; Ss: sesiones, Bss: Basal, 15ss: 15 sesiones.

CEAL-TDAH																					
1ra FASE				2da FASE																	
ACTIVO vs SHAM				ACTIVO severo vs SHAM severo			ACTIVO severo vs 5Hz+MTF			SHAM severo vs 1Hz+MTF			SHAM severo vs 5Hz+MTF			1Hz+MTF vs 5Hz+MTF			1Hz+MTF vs ACTIVO severo		
n=9 / n=9				n=5 / n=5			n=5 / n=5			n=5 / n=5			n=5 / n=5			n=5 / n=5					
Ss	Me	U	p	Me	U	p	Me	U	p	Me	U	p	Me	U	p	Me	U	p	Me	U	p
Bss	51/55	39.0	0.93	61/64	11	0.84	61/55	5	0.15	64/55	10	0.69	64/55	4.5	0.09	55/55	12.0	1.00	55/61	11.5	.841
15ss	31/37	35.0	0.66	32/48	3.5	0.05	32/26	7	0.31	48/28	0.0	0.008	48/26	0	0.008	28/26	11.0	0.84	45/31	8.5	.421

Tabla 9. Diferencias significativas observadas en la escala CEAL-TDAH, cuando se compara la media basal con la media total en los grupos de la primera fase; Ss: sesiones, Bss: Basal, 15ss: 15 sesiones.

DU-PAUL																					
1ra FASE				2da FASE																	
ACTIVO vs SHAM				ACTIVO severo vs SHAM severo			ACTIVO severo vs 5Hz+MTF			SHAM severo vs 1Hz+MTF			SHAM severo vs 5Hz+MTF			1Hz+MTF vs 5Hz+MTF			1Hz+MTF vs ACTIVO severo		
n=9 / n=9				n=5 / n=5			n=5 / n=5			n=5 / n=5			n=5 / n=5			n=5 / n=5					
Ss	Mdn	U	P	Mdn	U	p	Mdn	U	p	Mdn	U	p	Mdn	U	p	Mdn	U	p	Mdn	U	p
Bss	33/39	28.5	0.29	44/42	11	0.84	44/38	8	0.42	42/31	8.5	0.42	42/38	5	0.15	31/38	10.5	0.69	31/44	5.5	.151
15ss	15/27	27.5	0.25	22/30	2	0.03	22/15	7	0.31	30/14	0	0.008	30/15	0	0.008	14/15	10	0.69	14/22	9.5	.548

DISCUSIÓN

Resultados intergrupales (ACTIVO vs SHAM etapa final)

El primer análisis indica que la EMTr a 5 Hz en la CPFm durante 15 sesiones en el grupo ACTIVO (n=9) disminuyó los síntomas de inatención, impulsividad e hiperactividad. Sin embargo, al compararse vs el grupo SHAM, el grupo ACTIVO no mostró diferencias significativas; Weaver et al. (2012), reportaron resultados similares utilizando la EMTr a 10 Hz en la CPFDL en un grupo de adolescentes (14-21 años) (Weaver et al., 2012). El grupo ACTIVO se comparó con el grupo SHAM en su etapa basal para asegurarse que no existían diferencias significativas al principio del tratamiento.

Resultados intragrupal (Basal vs Final)

Durante la evaluación de ambos grupos (ACTIVO y SHAM), se llevó a cabo un análisis más profundo de la primera etapa, el cual mostró que los pacientes del grupo ACTIVO con mayor puntaje basal tanto en CEAL como en DU-PAUL (de ahora en adelante ACTIVO severo), tras recibir el protocolo de 15 sesiones de EMTr a 5Hz presentaban una disminución de los síntomas mayor, en comparación con los pacientes SHAM con los puntajes mas altos (de ahora en adelante SHAM severo).

Por ello se decidió llevar a cabo una segunda fase (Fase dos) con los grupos: “Activo severo”, “SHAM severo” y dos grupos con MTF; “1Hz+ MTF” y “5Hz+ MTF”.

Cabe recalcar que la idea de integrar a los 10 pacientes que nunca suspendieron su medicación en la segunda etapa fue debido a que sus puntajes clinimétricos los posicionaban también como pacientes de puntajes alejados del punto de corte, es decir con síntomas severos, que además no habían mejorado incluso bajo un esquema farmacológico. Se observó que los cuatro grupos que integraron la Fase dos, es decir; ACTIVO severo, 5Hz+MTF y 1Hz+MTF y el grupo SHAM severo, no presentaban diferencias significativas en sus síntomas clínicos evaluados mediante las pruebas clinimétricas CEAL y DU-PAUL al inicio del protocolo. Sin embargo, al finalizar su tratamiento con 15 sesiones de EMTr sobre la CPFm, se encontraron diferencias significativas ($p \leq 0.01$) entre los cuatros grupos en sus puntajes clinimétricos. Para determinar que grupos presentaban cambios significativos se llevaron a cabo las correspondientes comparaciones por pares mediante la U de Mann Whitney. En el caso de los pacientes ACTIVO severo vs SHAM severo, sí presentaban diferencias significativas en CEAL ($p=0.05$) y DU-PAUL ($p=0.03$); ACTIVO severo vs 5Hz+MTF, no presentaba diferencias significativas ni en CEAL ($p=0.31$) ni en DU-PAUL ($p=0.31$); ACTIVO severo vs 1Hz+ MTF, no presentaba diferencias significativas en CEAL ($p=0.84$) ni DU-PAUL ($p=0.84$); SHAM vs 5Hz+ MTF, sí presentaba diferencias significativas tanto en CEAL como en DU-PAUL de ($p=0.008$); de igual forma SHAM vs 1Hz+ MTF, presentaba diferencias significativas en ambas pruebas con una ($p=0.008$). La experiencia en esta investigación coincide con la de Phillip et al. (2015), quien concluyó que la estimulación a 10Hz (la cual es

más molesta para el paciente) en la CPFDL era similar a la de 5Hz (más tolerable) (Philip et al., 2015). Estos efectos favorables coinciden con lo reportado por Cao et al. (2018), Gómez et al. (2014), y Mekky et al. (2018), en niños en edades entre 6-13 años, utilizando diversos protocolos de EMTr distintos a este. Mekki et al. (2018) evidenció los beneficios de la EMTr a 1Hz en la severidad de los síntomas (Mekky et al., 2018), mientras que Cao et al. (2018) resaltaron la importancia del tratamiento en conjunto de la EMTr a 10Hz con el tratamiento farmacológico de Atomoxetina (Cao et al., 2018).

CONCLUSIONES

Hasta el día de hoy, la mayoría de los protocolos de EMTr en población adolescente se han realizado en la CPFDL, izquierda o derecha, y en altas (5Hz) o bajas (1Hz) frecuencias de EMTr (Croarking, 2019; Dhami, 2019). Sin embargo se ha demostrado que la conectividad funcional de áreas fronto-mediales está altamente relacionada a problemas de regulación del comportamiento en los pacientes con TDAH (Rohr, 2021). Considerando que el TOC tiene una amplia relación con el TDAH y que se han obtenido resultados benéficos al estimular a pacientes con esta condición en los tratamientos de estimulación transcraneal profunda; esta técnica podría ser utilizada en un futuro para el TDAH (Brem, 2014).

Por otro lado, la presente investigación ha demostrado en un grupo de adolescentes con TDAH que la EMTr es una herramienta que puede traer beneficios considerables en lo referente a la presencia de síntomas de inatención, impulsividad/hiperactividad severos.

A raíz de este estudio nosotros podemos sugerir que tal como lo describe Fava et al. (2019), donde observó en estudios con imágenes por resonancia magnética que la Corteza Anterior Cingulada (CAC) en pacientes jóvenes con historia de experiencias adversas durante la infancia presentan una hipoactivación de estas áreas, las cuales se relacionan con toma de decisiones y control de los impulsos (Fava, 2019) ,que la EMTr a 5 Hz aplicada en la CPFm en nuestro grupo de pacientes adolescentes con TDAH fue efectiva principalmente en aquellos que

presentaron síntomas severos ya que compensaba la hipoactivación de esa área. Dentro de las dos grandes esferas de EMTr que existen, altas o bajas frecuencias, la presente investigación permitió demostrar que aquellos pacientes que había mantenido su tratamiento farmacológico (MTF), en los últimos 6 meses y que sin embargo seguían presentando síntomas de TDAH, disminuyeron su sintomatología reflejada en el puntaje de las dos clinimetrías utilizadas en este protocolo.

En el caso del grupo que mantuvo su tratamiento farmacológico y que además recibió EMTr a 1Hz, presentó el porcentaje de cambio más importante al término de las quince sesiones (CEAL=49%, DU-PAUL=61%). De igual forma el grupo con tratamiento farmacológico pero que recibió la EMTr a 5Hz, es el segundo de los cuatro grupos, que tiene una disminución importante al término de las 15 sesiones (CEAL=49%, DU-PAUL=59%). Cabe resaltar que es precisamente este último grupo, donde se observa una disminución de los síntomas mayor (en comparación con el resto de los grupos) al término de las primeras 5 sesiones, misma que aumenta y se mantiene durante las 15 sesiones restantes, lo cual sugiere que la EMTr a 5Hz en pacientes resistentes a tratamiento con MTF, pueden lograr una optimización en la disminución de los síntomas, cuando se dan en conjunto, es decir EMTr a 5 Hz + MTF.

Estudios previos han demostrado en sujetos adolescentes sanos que la administración de MTF puede causar una mayor activación de Corteza Anterior Cingulada entre sujetos con puntajes elevados de síntomas eufóricos, sugiriendo una relación entre la magnitud de la activación y el nivel de euforia (Udo de Haes, 2007).

Por lo tanto la presente investigación propone que la EMTr a 5 Hz es eficaz en aquellos adolescentes con TDAH de tipo combinado que presenten algunos de los principales síntomas propuestos por el DSM-IV y que en el caso de tener una historia clínica de resistencia al tratamiento con MTF, la EMTr puede mejorar con mayor eficacia y en menor tiempo (a partir de las primeras 5 sesiones) los síntomas clínicos.

APORTACIONES

Una de las aportaciones más importantes desde el inicio de este estudio era ofrecer un recurso alternativo al farmacológico en pacientes adolescentes el cual permitiera tanto a padres como al mismo paciente contar con un tratamiento que no generara abandono del mismo. Dentro del tiempo que se llevó a cabo este protocolo los adolescentes se mostraban interesados debido a lo novedoso del mismo.

Al ser la conjunción de las dos principales líneas de investigación (trastornos del neurodesarrollo por un lado y EMTr en la salud mental por otro), en el momento en que se planteó el proyecto, esta investigación sentó las bases para el tratamiento de la población infantojuvenil con EMTr, el cual hasta el momento no se había llevado a cabo, generando con ello oportunidades para otro tipo de investigaciones realizadas.

Por último el uso de la EMTr en la CPFm en pacientes con TDAH, es otra de las aportaciones de esta investigación ya que hasta el momento de la publicación del artículo (vease pag. 52) del artículo no existían protocolos similares en cuanto a sitio de estimulación y frecuencia de la EMTr.

La principal de las limitaciones al momento de sugerir este protocolo como un posible tratamiento en adolescentes con TDAH es el número total de participantes. Por lo cual una mejora sustancial al replicar esta investigación sería aumentar el número de pacientes.

La falta de un grupo placebo con bobinas SHAM de fábrica darían mayor rigor a la sensación de estar recibiendo el protocolo, si bien ninguno de nuestros participantes estuvo al tanto de esto ya que tenían los ojos tapados por medio de un antifaz, el uso de tecnología indicada para este tipo de grupos podría facilitar el manejo y la experiencia tanto del participante como del operador.

LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES

La presente investigación presentó a lo largo de su desarrollo, diferentes tipos de limitaciones los cuales son importantes mencionar para llevar a cabo protocolos con mejoras en diversos ámbitos.

El tratamiento de los pacientes más allá de un periodo “agudo” como parte de un seguimiento podría generar información relevante para futuras investigaciones, al igual que una mayor satisfacción por parte de quien recibe el tratamiento ya que en algunas ocasiones dicho tratamiento (aunque existieran mejorías) les parecía poco tiempo, principalmente en la población adolescentes quienes buscan fuertemente áreas de pertenencia.

Uno de los aspectos que generó mayores dificultades a lo largo de esta investigación fue el reclutamiento de población adolescentes; si bien un adulto con problemas de salud mental leves llega por convicción ante los profesionales de salud, y un niño es llevado por sus padres o tutores; los adolescentes en este periodo evitan a toda costa lo que ellos consideran etiquetas o exposición innecesaria por parte de los padres. Una recomendación basada en la experiencia con esta investigación sería la de poder colaborar con áreas de divulgación facilitadas por la propia institución (UNAM) con el fin de llegar a mayor población.

Por otro lado en muchos casos tuvimos pacientes que tenían problemas emergentes incluso del tipo de abuso físico por parte de la familia, lo cual en la mayoría de los casos era evidente desde la primera entrevista no sólo por el argumento que el adolescente pudiera presentar, sino también, por la presencia de síntomas psiquiátricos asociados a este tipo de ambientes familiares. Una recomendación sería contar con estrategias estandarizadas que permitieran canalizar de manera efectiva tanto a los pacientes como a sus familias, ya que aunque en todos los casos se canalizaron a instituciones gubernamentales, no se tenía seguimiento y por lo tanto se dejaba a la deriva a un paciente que podría potencialmente presentar mayores desafíos psicológicos.

Aunque se contaba con el equipo de EMT en las instalaciones de la UNAM este no cumplía las características para su uso en el protocolo por lo que fue necesario recurrir al equipo de la Clínica del Sistema Nervioso de la UAQ, si bien esto permitió un trabajo interinstitucional, se podrían complementar para futuros experimentos si se contara con equipos de las mismas características aunque de diferentes marcas para poder hacer las correspondientes comparaciones.

Durante este estudio el sitio de estimulación se determinó mediante el sistema 10-20 para la obtención del umbral motor y 10-10 para la colocación correcta de la bobina en el área deseada, si bien esta técnica ha sido usada a lo largo de muchos años y mundialmente extendida en el estudio del cerebro, actualmente existen herramientas que ofrecen mayor eficacia al momento de determinar un sitio diana, este es el caso del neuronavegador. Por lo tanto otra recomendación sería la implementación de la neuronavegación para la precisa colocación de la bobina doble cono.

Por último, debido a que fue un estudio novedoso en cuanto a la población diana, no se contaban con todos los recursos para la apropiada evaluación neuropsicológica en adolescentes. Por lo que contar con material específico para la evaluación neuropsicológica de esta etapa de desarrollo podría aportar resultados más contundentes al protocolo.

REFERENCIAS

- Allen, C. H., Kluger, B. M., & Buard, I. (2017). Safety of transcranial magnetic stimulation in children: A systematic review of the literature. *Pediatric Neurology*, 68, 3-17. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.12.009>
- Almeida, L. G., Ricardo-Garcell, J., Prado, H., Barajas, L., Fernández-Bouzas, A., Avila, D., & Martínez, R. B. (2010). Reduced right frontal cortical thickness in children, adolescents and adults with ADHD and its correlation to clinical variables: a cross-sectional study. *Journal of Psychiatric Research*, 44(16), 1214-1223. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.04.026>
- American Psychiatric Association. (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5* (5a ed.). Editorial Médica Panamericana.
- Antshel, K. M., Faraone, S. V., & Gordon, M. (2014). Cognitive behavioral treatment outcomes in adolescent ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 18(6), 483-495. <https://doi.org/10.1177/1087054712443155>
- Arnsten, A. F. T., & Li, B.-M. (2005). Neurobiology of executive functions: Catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1377-1384. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.019>
- Banerjee, J., Sorrell, M. E., Celnik, P. A., & Pelled, G. (2017). Immediate effects of repetitive magnetic stimulation on single cortical pyramidal neurons. *PLoS One*, 12(1), e0170528-e0170528. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170528>
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*, 325(8437), 1106-1107. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92413-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92413-4)
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121(1), 65-94. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.121.1.65>
- Barkley, R. A., & Peters, H. (2012). The earliest reference to ADHD in the medical literature? Melchior Adam Weikard's Description in 1775 of "Attention Deficit" (Mangel der Aufmerksamkeit, *Attentio Volubilis*). *Journal of Attention Disorders*, 16(8), 623-630. <https://doi.org/10.1177/1087054711432309>
- Bernardi, S., Faraone, S. V., Cortese, S., Kerridge, B. T., Pallanti, S., Wang, S., & Blanco, C. (2012). The lifetime impact of attention deficit hyperactivity disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Psychological Medicine*, 42(4), 875-887. <https://doi.org/10.1017/S003329171100153X>
- Bouchatta, O., Manouze, H., Ba-M'Hamed, S., Landry, M., & Bennis, M. (2020). Neonatal 6-OHDA lesion model in mouse induces cognitive dysfunctions of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) during young age. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 14, 27-27. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00027>
- Brem, S., Grünblatt, E., Drechsler, R., Riederer, P., & Walitza, S. (2014). The neurobiological link between OCD and ADHD. Attention deficit and

- hyperactivity disorders, 6(3), 175–202. <https://doi.org/10.1007/s12402-014-0146-x>
- Breitling, C., Zaehle, T., Dannhauer, M., Bonath, B., Tegelbeckers, J., Flechtner, H.-H., & Krauel, K. (2016). Improving interference control in ADHD patients with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Frontiers in Cellular Neuroscience, 10*, 72-72. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00072>
- Buitelaar, J. K. (2017). Optimising treatment strategies for ADHD in adolescence to minimise 'lost in transition' to adulthood. *Epidemiology and Psychiatric Sciences, 26*(5), 448-452. <https://doi.org/10.1017/S2045796017000154>
- Burke, M. J., Fried, P. J., & Pascual-Leone, A. (2019). Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological and clinical applications. En M. D'Esposito & J. H. Grafman (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 163, pp. 73-92). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00005-7>
- Cabarkapa, S., King, J. A., Dowling, N., & Ng, C. H. (2019). Co-morbid obsessive-compulsive disorder and attention deficit hyperactivity disorder: Neurobiological commonalities and treatment implications. *Frontiers in Psychiatry, 10*, 557-557. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00557>
- Cao, P., Xing, J., Cao, Y., Cheng, Q., Sun, X., Kang, Q., Dai, L., Zhou, X., & Song, Z. (2018). Clinical effects of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, 14*, 3231-3240. <https://doi.org/10.2147/NDT.S182527>
- Caye, A., Swanson, J. M., Coghill, D., & Rohde, L. A. (2019). Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment. *Molecular Psychiatry, 24*(3), 390-408. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0116-3>
- Classen, J., & Stefan, K. (2012). Changes in TMS Measures induced by repetitive TMS. *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*, 185-200. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780198568926.013.0016>
- Coghill, D., Chen, W., & Silva, D. (2019). Organización e indicaciones del tratamiento para el TDAH. En L. Rohde, J. Buitelaar, M. Gerlach, & S. Faraone (Eds.), *La Federación Mundial de Guía TDAH*. (pp. 103-133). Artmed.
- Comité Internacional para el Desarrollo y Estudio del Cuestionario para Escolares y Adolescentes Latinoamericanos con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (CEAL-TDAH). (2009). Cuestionario para Escolares y Adolescentes Latinoamericanos con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (CEAL-TDAH). Construcción, descripción del instrumento y datos sociodemográficos y clínicos de la muestra. *Salud Mental, 32*, 55-62.
- Connor, D. F., Doerfler, L. A., Toscano Jr, P. F., Volungis, A. M., & Steingard, R. J. (2004). Characteristics of children and adolescents admitted to a residential treatment center. *Journal of Child and Family Studies, 13*(4), 497-510. <https://doi.org/10.1023/B:JCF.S.0000044730.66750.57>
- Croarkin, P. E., & MacMaster, F. P. (2019). Transcranial magnetic stimulation for adolescent depression. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America, 28*(1), 33–43. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2018.07.003>

- Dhami, P., Knyahnytska, Y., Atluri, S., Lee, J., Courtney, D. B., Croarkin, P. E., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., & Farzan, F. (2019). Feasibility and clinical effects of theta burst stimulation in youth with major depressive disorders: An open-label trial. *Journal of affective disorders*, 258, 66–73. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.084>
- Danielson, M. L., Bitsko, R. H., Ghandour, R. M., Holbrook, J. R., Kogan, M. D., & Blumberg, S. J. (2018). Prevalence of parent-reported ADHD diagnosis and associated treatment among U.S. children and adolescents, 2016. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology* 47(2), 199-212. <https://doi.org/10.1080/15374416.2017.1417860>
- Dark, C., Homman-Ludiyé, J., & Bryson-Richardson, R. J. (2018). The role of ADHD associated genes in neurodevelopment. *Developmental Biology*, 438(2), 69-83. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2018.03.023>
- Drechsler, R., Brem, S., Brandeis, D., Grünblatt, E., Berger, G., & Walitza, S. (2020). ADHD: Current concepts and treatments in children and adolescents. *Neuropediatrics*, 51(5), 315–335. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701658>
- Duffau, H. (2006). Brain plasticity: from pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *Journal of Clinical Neuroscience*, 13(9), 885-897. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.11.045>
- DuPaul, G. J., Power, T. J., Anastopoulos, A. D., & Reid, R. (1998). *ADHD Rating Scale—IV: Checklists, norms, and clinical interpretation*. Guilford Press.
- Espadas, M., Insa, I., Chamorro, M., & Alda-Díez, J. A. (2018). Efectos secundarios del metilfenidato en población infantil y juvenil. *Revista de Neurología*, 66(05), 157-162. <https://doi.org/10.33588/rn.6605.2017480>
- Fava, N. M., Trucco, E. M., Martz, M. E., Cope, L. M., Jester, J. M., Zucker, R. A., & Heitzeg, M. M. (2019). Childhood adversity, externalizing behavior, and substance use in adolescence: Mediating effects of anterior cingulate cortex activation during inhibitory errors. *Development and Psychopathology*, 31(04), 1439–1450. <https://doi.org/10.1017/s0954579418001025>
- Fan, F., Liao, X., Lei, T., Zhao, T., Xia, M., Men, W., Wang, Y., Hu, M., Liu, J., Qin, S., Tan, S., Gao, J.-H., Dong, Q., Tao, S., & He, Y. (2021). Development of the default-mode network during childhood and adolescence: A longitudinal resting-state fMRI study. *NeuroImage*, 226, 117581. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117581>
- Faraone, S. V., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J. K., Ramos-Quiroga, J. A., Rohde, L. A., Sonuga-Barke, E. J., Tannock, R., & Franke, B. (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews. Disease Primers*, 1, 15020. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.20>
- Félix, V. (2017). Recursos para el diagnóstico psicopedagógico del TDAH y comorbilidades. *Revista Electrónica de Investigación Psicoeducativa*, 4(10), 623-642. <https://doi.org/10.25115/ejrep.v4i10.1221>
- Gallardo-Saavedra, G. A., Martínez-Wbaldo, M. D. C., & Padrón-García, A. L. (2019). Prevalence of ADHD in Mexican schoolchildren through screening with Conners scales 3. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 47(2), 45-53.

- Gehricke, J.-G., Kruggel, F., Thampipop, T., Alejo, S. D., Tatos, E., Fallon, J., & Muftuler, L. T. (2017). The brain anatomy of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adults - a magnetic resonance imaging study. *PloS One*, 12(4), e0175433-e0175433. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175433>
- Goetz, S. M., & Deng, Z.-D. (2017). The development and modelling of devices and paradigms for transcranial magnetic stimulation. *International Review of Psychiatry*, 29(2), 115-145. <https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1305949>
- Gómez, L., Vidal, B., Morales, L., Báez, M., Maragoto, C., Galvizu, R., Vera, H., Cabrera, I., Zaldívar, M., & Sánchez, A. (2014). Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with attention deficit/hyperactivity disorder. Preliminary results. *Brain Stimulation*, 7(5), 760-762. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.06.001>
- Gorelick, D. A., Zangen, A., & George, M. S. (2014). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of substance addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1327(1), 79-93. <https://doi.org/10.1111/nyas.12479>
- Hallett, M. (2007). Transcranial magnetic stimulation: A primer. *Neuron*, 55(2), 187-199. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>
- Helsinki Declaration. (2008). *The world medical association declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects* (59th ed.). The World Medical Association.
- Huang, L., Wang, Y., Zhang, L., Zheng, Z., Zhu, T., Qu, Y., & Mu, D. (2018). Maternal smoking and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis. *Pediatrics*, 141(1), e20172465. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-2465>
- Jansen, J. M., van Wingen, G., van den Brink, W., & Goudriaan, A. E. (2015). Resting state connectivity in alcohol dependent patients and the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 25(12), 2230–2239. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.09.019>
- Jean-Tron, M. G., Márquez-González, H., Barragán-Pérez, E., & Barajas-Nava, L. A. (2020). Uso de metilfenidato en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Boletín Medico del Hospital Infantil de Mexico*, 77(1), 42-45. <https://doi.org/10.24875/bmhim.19000111>
- Joseph, J. (2002). Adoption study of ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41(12), 1389-1390; author reply 1390-1381. <https://doi.org/10.1097/00004583-200212000-00002>
- Killeen, P. R. (2019). Models of attention-deficit hyperactivity disorder. *Behavioural Processes*, 162, 205-214. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2019.01.001>
- Larsen, B., & Luna, B. (2018). Adolescence as a neurobiological critical period for the development of higher-order cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 94, 179-195. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.005>
- L.H. Lu and E.R. Sowell, J.M. Rumsey, M. Ernst (Eds.), *Neuroimaging in Developmental Clinical Neuroscience*, Cambridge University Press, Cambridge, UK (2009)

- Lenroot, R. K., & Giedd, J. N. (2006). Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(6), 718–729. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.06.001>
- Lefaucheur, J.-P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Grefkes, C., Hasan, A., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Langguth, B., Leocani, L., Londero, A., Nardone, R., Nguyen, J.-P., Nyffeler, T., Oliveira-Maia, A. J., Oliviero, A., ... Ziemann, U. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 131(2), 474–528. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>
- Maeda, F., & Pascual-Leone, A. (2003). Transcranial magnetic stimulation: studying motor neurophysiology of psychiatric disorders. *Psychopharmacology*, 168(4), 359-376. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1216-x>
- Malone, L. A., & Sun, L. R. (2019). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of pediatric neurological disorders. *Current Treatment Options in Neurology*, 21(11), 58. <https://doi.org/10.1007/s11940-019-0600-3>
- Marín, O., & Rubenstein, J. L. R. (2003). Cell migration in the forebrain. *Annual Review of Neuroscience*, 26(1), 441-483. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.26.041002.131058>
- Medeiros, L. F., de Souza, I. C. C., Vidor, L. P., de Souza, A., Deitos, A., Volz, M. S., Fregni, F., Caumo, W., & Torres, I. L. S. (2012). Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review. *Frontiers in Psychiatry*, 3, 110-110. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00110>
- Mekky, A. A. A., Gabr, A. A. M., Kamal, M. A. L., Hamouda, M. M., & Khalil, A. S. A. E. K. (2018). Study of the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on a sample of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 73(11), 8084-8090. <https://doi.org/10.21608/ejhm.2018.21925>
- Merton, P. A., & Morton, H. B. (1980). Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 285(5762), 227. <https://doi.org/10.1038/285227a0>
- Modi, N. B., Lindemulder, B., & Gupta, S. K. (2000). Single- and multiple-dose pharmacokinetics of an oral once-a-day osmotic controlled-release OROS (methylphenidate HCl) formulation. *Journal of Clinical Pharmacology*, 40(4), 379-388. <https://doi.org/10.1177/00912700022009080>
- Morrison, J., & Flegel, K. (2019). Introducción al desarrollo. En *La entrevista en niños y adolescentes: habilidades y estrategias para el diagnóstico eficaz del DSM-5* (pp. 61-65). Manual Moderno.
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P. S., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, 1(3), 206-223. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>
- Palacios-Cruz, L., Peña, F. d. I., Valderrama, A., Patiño, R., Calle Portugal, S. P., & Ulloa, R. E. (2011). Conocimientos, creencias y actitudes en padres

- mexicanos acerca del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). *Salud Mental*, 34, 149-155.
- Perera, T., George, M. S., Grammer, G., Janicak, P. G., Pascual-Leone, A., & Wirecki, T. S. (2016). The clinical TMS society consensus review and treatment recommendations for TMS therapy for major depressive disorder. *Brain stimulation*, 9(3), 336–346. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.03.010>
- Perlaza, O. I., Buriticá, E., Umbarila, J., Arteaga, G., & Pimienta, H. J. (2005). Corteza prefrontal humana: Áreas 10m, 11o y 46d. Citoarquitectura e implicaciones funcionales. *Revista Salud UIS*, 37, 6-14.
- Peterchev, A. V., Wagner, T. A., Miranda, P. C., Nitsche, M. A., Paulus, W., Lisanby, S. H., Pascual-Leone, A., & Bikson, M. (2012). Fundamentals of transcranial electric and magnetic stimulation dose: Definition, selection, and reporting practices. *Brain Stimulation*, 5(4), 435-453. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.10.001>
- Philip, N. S., Carpenter, S. L., Ridout, S. J., Sanchez, G., Albright, S. E., Tyrka, A. R., Price, L. H., & Carpenter, L. L. (2015). 5Hz Repetitive transcranial magnetic stimulation to left prefrontal cortex for major depression. *Journal of Affective Disorders*, 186, 13-17. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.024>
- Pi Davanzo, M., Larraguibel Quiroz, M., Rojas-Andrade, R., & Aldunate, C. (2018). Comparative study of adolescents with and without ADHD. *Salud Mental*, 41, 287-296. <https://doi.org/10.17711/sm.0185-3325.2018.041>
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 164(6), 942-948. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.942>
- Polanczyk, G., & Rohde, L. (2007). Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Current Opinion in Psychiatry*, 20, 386-392. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3281568d7a>
- Rao, K., Carpenter, D. M., & Campbell, C. I. (2021). Attention-deficit/hyperactivity disorder medication adherence in the transition to adulthood: Associated adverse outcomes for females and other disparities. *The Journal of Adolescent Health: Official Publication of the Society for Adolescent Medicine*, 69(5), 806–814. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2021.04.025>
- Redalieu, E., Bartlett, M. F., Waldes, L. M., Darrow, W. R., Egger, H., & Wagner, W. E. (1982). A study of methylphenidate in man with respect to its major metabolite. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 10(6), 708-709.
- Ridding, M. C., & Rothwell, J. C. (2007). Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nature Reviews Neuroscience*, 8(7), 559-567. <https://doi.org/10.1038/nrn2169>
- Robberecht, H., Verlaet, A. A. J., Breynaert, A., De Bruyne, T., & Hermans, N. (2020). Magnesium, iron, zinc, copper and selenium status in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(19), 4440. <https://doi.org/10.3390/molecules25194440>
- Rohr, C. S., Bray, S. L., & Dewey, D. M. (2021). Functional connectivity based brain signatures of behavioral regulation in children with ADHD, DCD, and ADHD-

DCD. Development and psychopathology, 1–10. Advance online publication.
<https://doi.org/10.1017/S0954579421001449>

- Rossi, S., Antal, A., Bestmann, S., Bikson, M., Brewer, C., Brockmüller, J., Carpenter, L. L., Cincotta, M., Chen, R., Daskalakis, J. D., Di Lazzaro, V., Fox, M. D., George, M. S., Gilbert, D., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Ilmoniemi, R. J., Lefaucheur, J. P., Leocani, L., . . . Hallett, M. (2021). Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clinical Neurophysiology*, 132(1), 269-306.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.003>
- Rotenberg, A., Horvath, J. C., & Pascual-Leone, A. (2014). The transcranial magnetic stimulation (TMS) device and foundational techniques. En A. Rotenberg, J. Horvath, & A. Pascual-Leone (Eds.), *Transcranial Magnetic Stimulation. Neuromethods* (Vol. 89, pp. 3-13). Humana Press.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0879-0_1
- Rubio, B., Boes, A. D., Laganier, S., Rotenberg, A., Jeurissen, D., & Pascual-Leone, A. (2016). Noninvasive brain stimulation in pediatric attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): A review. *Journal of Child Neurology*, 31(6), 784-796. <https://doi.org/10.1177/0883073815615672>
- Rusca-Jordán, F., & Cortez-Vergara, C. (2020). Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes. Una revisión clínica. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 83, 148-156.
<https://doi.org/10.20453/rnp.v83i3.3794>
- Schachter, H. M., Pham, B., King, J., Langford, S., & Moher, D. (2001). How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ*, 165(11), 1475-1488.
- Sengupta, S. M., Fotopoulos, N., Devenyi, G. A., Fortier, M.-È., Ter-Stepanian, M., Sagliker, S., Karama, S., Mallar Chakravarty, M., Labbe, A., Grizenko, N., & Joober, R. (2018). Dissecting genetic cross-talk between ADHD and other neurodevelopmental disorders: Evidence from behavioural, pharmacological and brain imaging investigations. *Psychiatry Research*, 269, 652-657.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.08.080>
- Shin, L. M., Rauch, S. L., & Pitman, R. K. (2006). Amygdala, medial prefrontal cortex, and function in PTSD. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1071(1), 67-79. <https://doi.org/10.1196/annals.1364.007>
- Shirafkan, H., Mahmoudi-Gharaei, J., Fotouhi, A., Mozaffarpur, S. A., Yaseri, M., & Hoseini, M. (2020). Individualizing the dosage of Methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder. *BMC Medical Research Methodology*, 20(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s12874-020-00934-y>
- Simon, V., Czobor, P., Bálint, S., Mészáros, A., & Bitter, I. (2009). Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 194(3), 204-211.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.048827>
- Smith, H. R., Imperatore, J. P., & Hanlon, C. A. (2021). The frontal pole as a target for transcranial magnetic stimulation: A retrospective analysis of feasibility

- and tolerability. *Brain Stimulation*, 14(3), 655-657. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.04.007>
- Speranza, L., di Porzio, U., Viggiano, D., de Donato, A., & Volpicelli, F. (2021). Dopamine: The neuromodulator of long-term synaptic plasticity, reward and movement control. *Cells*, 10(4), 735. <https://doi.org/10.3390/cells10040735>
- Sprich, S., Biederman, J., Crawford, M. H., Mundy, E., & Faraone, S. V. (2000). Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39(11), 1432-1437. <https://doi.org/10.1097/00004583-200011000-00018>
- Stern, A., Agnew-Blais, J., Danese, A., Fisher, H. L., Jaffee, S. R., Matthews, T., Polanczyk, G. V., & Arseneault, L. (2018). Associations between abuse/neglect and ADHD from childhood to young adulthood: A prospective nationally-representative twin study. *Child Abuse & Neglect*, 81, 274-285. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2018.04.025>
- Udo de Haes, J. I., Maguire, R. P., Jager, P. L., Paans, A. M. J., & den Boer, J. A. (2007). Methylphenidate-induced activation of the anterior cingulate but not the striatum: a [15O]H₂O PET study in healthy volunteers. *Human Brain Mapping*, 28(7), 625–635. <https://doi.org/10.1002/hbm.20293>
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Gatley, S. J., Ding, Y. S., Logan, J., Dewey, S. L., Hitzemann, R., & Lieberman, J. (1996). Relationship between psychostimulant-induced "high" and dopamine transporter occupancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(19), 10388-10392. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.19.10388>
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Gatley, S. J., Logan, J., Ding, Y. S., Hitzemann, R., & Pappas, N. (1998). Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *The American Journal of Psychiatry*, 155(10), 1325-1331. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.10.1325>
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Logan, J., Franceschi, D., Maynard, L., Ding, Y. S., Gatley, S. J., Gifford, A., Zhu, W., & Swanson, J. M. (2002). Relationship between blockade of dopamine transporters by oral methylphenidate and the increases in extracellular dopamine: therapeutic implications. *Synapse*, 43(3), 181-187. <https://doi.org/10.1002/syn.10038>
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Kollins, S. H., Wigal, T. L., Newcorn, J. H., Telang, F., Fowler, J. S., Zhu, W., Logan, J., Ma, Y., Pradhan, K., Wong, C., & Swanson, J. M. (2009). Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *JAMA*, 302(10), 1084-1091. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1308>
- Wagner, E., Wobrock, T., Kunze, B., Langguth, B., Landgrebe, M., Eichhammer, P., Frank, E., Cordes, J., Wölwer, W., Winterer, G., Gaebel, W., Hajak, G., Ohmann, C., Verde, P. E., Rietschel, M., Ahmed, R., Honer, W. G., Siskind, D., Malchow, B., Strube, W., ... Hasan, A. (2019). Efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia patients with treatment-resistant negative symptoms treated with clozapine. *Schizophrenia research*, 208, 370–376. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.01.021>

- Weaver, L., Rostain, A. L., Mace, W., Akhtar, U., Moss, E., & O'Reardon, J. P. (2012). Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents and young adults: a pilot study. *Journal of Electroconvulsive Therapy*, 28(2), 98-103. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e31824532c8>
- Xu, P., Chen, A., Li, Y., Xing, X., & Lu, H. (2019). Medial prefrontal cortex in neurological diseases. *Physiological Genomics*, 51(9), 432-442. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00006.2019>
- Yamada, Y., & Sumiyoshi, T. (2021). Neurobiological mechanisms of transcranial direct current stimulation for psychiatric disorders; Neurophysiological, chemical, and anatomical considerations. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15(21). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.631838>

[ISSN:2582-3663]

Can J Biomed Res & Tech

June 2020 Vol:3, Issue:2

© All rights are reserved by Ricardo- Garcell J



Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Dorsomedial Prefrontal Cortex in a group of adolescents with Attention Deficit/Hyperactive Disorder: Preliminary Report.

Abstract

Background

Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) during adolescence is often problematic, because patients either reject it or are refractory to drugs. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) is a noninvasive brain stimulation technique, which represents an alternative for those adolescents with ADHD who reject pharmacological treatment or who do not improve their symptoms with it.

Objective

To explore the clinical utility of rTMS at high-frequency (5 Hz), applied through a double cone coil (DCC) on the Dorsomedial prefrontal cortex (dmPFC), both for active and sham stimulation, in a group of adolescents drug-free and with methylphenidate (MTP) treatment.

Subjects and methods

Twenty-eight male adolescents with ADHD (13-18 years old) were evaluated using clinimetric tests (CEAL-ADHD and DU-PAUL), before, during and at the end of the rTMS. Two groups without MTP treatment (n = 9 each) were integrated: rTMS 5Hz (ACTIVE) and rTMS SHAM. From these, patients with severe symptoms on both scales were selected to compare with those who were under treatment with MTP: [rTMS 5Hz, rTMS SHAM), 5Hz + MTP, 1Hz + MTP]. All received a total of 15 rTMS sessions (ACTIVE or SHAM).

Results

The rTMS of the mdPFC in the different groups that received it (rTMS 5Hz without MTP, 5Hz+MTP, 1Hz+MTP) significantly improved ADHD symptoms compared to rTMS SHAM group.

Conclusions

This study is the first to explore the effects of rTMS using a DCC on mdPFC in ADHD; finding a greater benefit in those

Open Access

Research Article

Brunner-Mendoza GA¹, Rodríguez-Camacho MA², Reyes-López JV³, Ricardo-Garcell J^{1*}

¹Instituto de Neurobiología. UNAM, México.

²FES Iztacala, Proyecto Neurociencias. UNAM, México.

³Clínica del Sistema Nervioso. UAQ, Qro. México.

*Address for Correspondence

Ricardo Garcell J, Unidad de Investigación en Neurodesarrollo "Dr. Augusto Fernández Guardiola", Instituto de Neurobiología, UNAM, Blvd Juriquilla 3001, Querétaro, Qro., 76230, México. Email: ojrg@yahoo.com

Submission: May 30, 2020

Published: June 10, 2020

Copyright: © This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 License

adolescents (with and without pharmacological treatment) who presented symptoms considered severe.

Keywords: Adolescents; ADHD; rTMS; dmPFC; Methylphenidate

Introduction

Adolescence is the stage of development that occurs between childhood and adulthood and is characterized by the beginning of puberty as well as particular neurobiological, cognitive, and social development. This period becomes critical for the development of significant psychopathologies, worsening disorders that were already present, and a transient increase in mortality rates due to risk-taking behavior [1]. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a common neurodevelopmental disorder in childhood, and their symptoms may continue through adolescence and into adulthood. ADHD is characterized by a persistent pattern of inattention and/or hyperactivity-impulsivity. Information related to these symptoms generally comes from parents and teachers [2,3]. These core symptoms, particularly when they are associated with comorbidities, affect not only the perception of the patient's quality of life but also add burden to the family for their care. Parents of adolescents with ADHD, for example, may have to deal with academic problems, difficulties for socialization, tendency to use substances and to develop other risky behaviors [4]. Meta-analyses based on functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies have shown several impairments in ADHD patients involving right and left hemispheric dorsal, ventral, and medial fronto-cingulo-striato-thalamic and fronto-parieto-cerebellar networks that mediate cognitive control, attention, timing and working memory, among other functions [5]. Therefore, the appropriate treatment of ADHD becomes particularly important in children and adolescents. The current evidence establishes that it should be multimodal (pharmacological and psychosocial) and take into

Citation: Ricardo- Garcell J. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Dorsomedial Prefrontal Cortex in a group of adolescents with Attention Deficit/Hyperactive Disorder: Preliminary Report. 2020;3(2): 8.

© All rights are reserved by Ricardo- Garcell J.

account not only the patient's ages but also the associated comorbidities (see [2] for details). The use of stimulant medications has resulted effective in reducing ADHD's core symptoms for most adolescents [6]. Methylphenidate (MTA) is considered the first choice of pharmacological treatment, but it has been reported that approximately 20% of ADHD patients do not obtain benefits with this drug [7]. Other reports indicate that a significant group of MPA-treated patients never achieve complete symptomatic remission; either due to poor response to treatment, loss of effectiveness after long periods (resistance), or due to drug intolerance and adverse effects [8,9].

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) is a noninvasive brain stimulation technique, which represents an alternative for those adolescents with ADHD who reject pharmacological treatment or who do not improve their symptoms with it. rTMS have been used in the treatment of several disorders in children and adolescents (e.g. ADHD, autism, Tourette syndrome, depression, and schizophrenia), trying to alleviate their symptoms modulating cortical excitability. In addition, rTMS over the prefrontal cortex is a potential target to influence the activity of the D4 dopamine receptor in ADHD. However, safety is quite important in pediatric research; therefore, it is recommended to use the appropriate stimulation protocols to make rTMS a tolerable technique and with minimal side effects [10-12]. Recently, a group of European experts updated the recommendations on the therapeutic efficacy of rTMS [13]. In their opinion, only one original sham-controlled study [14] deserved to be mentioned in ADHD section, but unfortunately, it included only 22 adults with ADHD (9 real, 13 shams) and did not result in any clinical benefit. Reports on rTMS and ADHD are scarce in the pediatric population, and all stimulation protocols involve the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), right or left, and high or low-frequency rTMS ($\geq 5\text{Hz}$ or $\leq 1\text{Hz}$) [15-21]. The most frequent references were that of Weaver et al. [22] and that of Gómez et al. [23]. Although there are more recent references [24,25], there is still no consensus on which is the appropriate protocol (coil and stimulation variables) to improve ADHD symptoms. On the other hand, it has been emphasized that the impairment of the functioning of the dorsal anterior cingulate cortex (dACC) and anterior insula is associated with deficiencies in the self-regulation of emotions, thoughts, and behaviors that are a hallmark of psychiatric illness [26]. rTMS using a double cone coil (DCC) has been shown to modulate the neural activity in the dACC by placing the coil over the dorsomedial prefrontal cortex (dmPFC) [27]. Stimulation over the dmPFC, as indeed on ACC, has been proven to be safe. It is possible to find reviews on the benefits derived from this type of treatment concerning the symptoms in psychiatric disorders [28,29]. Among the psychiatric illnesses that have shown encouraging results with deep transcranial magnetic stimulation are Major Depressive Disorder (MDD) [30-32] and Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) [33,34]. Therefore, as some authors have highlighted the clinical and neurobiological link between OCD and ADHD [35,36], then rTMS applied over the dmPFC could be safe and useful to improve the symptoms

in ADHD adolescents. Our purpose was to explore in a special period of development, e.g. adolescence, the clinical utility of rTMS at a more tolerable high-frequency (5 Hz), applied through a DCC on the dmPFC, both for active and sham stimulation, in a group of adolescents drug-free and with MTA treatment.

Materials and Methods

Protocol Criteria

The inclusion criteria were: male, adolescents, 13 to 18 years old, with a confirmed diagnosis of ADHD combined presentation by a specialist (psychiatrist, paidopsychiatrist, or a neuropsychologist), and without pharmacological treatment for ADHD in the last six months. The exclusion criteria were: a clinical history of seizures or electroencephalogram (EEG) with paroxysmal activity, or presence of a psychiatric history (except for Oppositional Defiant Disorder and Anxiety Disorder).

Psychological and Psychiatrist Tests

Two clinimetric tests were applied, the "Cuestionario para Escolares Y Adolescentes Latinoamericanos con Trastorno por Déficit de Atención Hiperactividad" (CEAL-ADHD from now on only CEAL) [37], according to the DMS-IV-TR and standardized for the Mexican population [38], and the DUPAUL clinical test [39]. Both tests provide a total score and evaluate the main ADHD symptoms, except for tempo cognitivo lento (TCL), which is only evaluated by the CEAL test. These tests were applied before starting the rTMS protocol (basal stage) and after the 5th, 10th, and 15th (final stage) rTMS sessions. Also, a MINI-KID Child and Adolescent Psychiatric Interview [40] and a SHIPLEY-2 IQ Test [41] were conducted. Furthermore, an EEG was performed to confirm the absence of epileptiform activity.

Experimental Design

EMTr application

For this study, a high-performance TMS magnetic stimulator MagPro R30 (MagVenture, Denmark) and a Cool D-B80 butterfly coil (120° angle) (MagVenture, Denmark) were used. In all the groups, the coil positioning was used according to the international 10-20 system. On the other hand, to determine both the site of motor cortex stimulation (motor threshold searching), and the area proposed by this protocol (middle line) for active stimulation (Fpz) (Figure 1A). Two phases were considered for this study: the first phase was performed with two groups (each one with n=9) and according to the protocol criteria mentioned above. The first group (ACTIVE) received a high-frequency rTMS treatment of 5 Hz rTMS, with a total of 1500 pulses (30 trains of 50 pulses per train, with inter-train intervals of 10s), and over the m-PFC at 100% of their motor threshold during 15 sessions (Figure 1B). The second group (SHAM) corresponds to individuals who, in their first 15 sessions did not receive active stimulation (the magnetic field

was not in contact with the scalp of the patient since the coil was positioned vertically), but the generated sound by the coil remained (Figure 1C), and subsequently, this group received 15 active sessions.

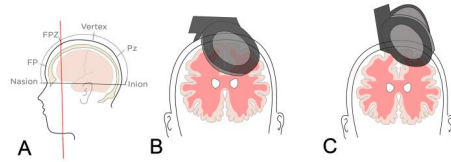


Figure 1: Scheme of the positioning of the double angled coil. A) According to the international 10-20 system, both coils were positioned over the Fpz Area (Red line), B) Position used for the ACTIVE group C) Position used for the SHAM group.

In the second phase, the individuals from the ACTIVE and the SHAM groups with severe ADHD clinical symptoms according to the clinimetric tests (CEAL-ADHD and DU-PAUL) were included as two separate groups (each group with a n=5). Additionally, two groups (each one with a n=5) were included in this phase; the (5 Hz+MTP) group, which received a high-frequency rTMS treatment with MTP, and finally, the (1 Hz + MTP) group, which received a low-frequency rTMS treatment with MTP (Figure 2).

ACTIVE, the 5 Hz+MTP, 1 Hz+MTP and SHAM groups was carried out. Solid lines indicate the statistical analysis performed, and dotted lines indicate the process that the ACTIVE group and the SHAM group follow in the study.

Data Analysis

For the comparison of the basal and final stage scores from the CEAL and DU-PAUL tests, were carried out by non-parametric statistical tests (Figure 2). In the first phase, the ACTIVE group (n=9) was compared against the SHAM group (n=9) using the Mann-Whitney U test. In the second phase, the ACTIVE groups with severe symptoms and the SHAM group with severe symptoms were compared against the 5 Hz+MTP and 1 Hz+MTP groups using a Kruskal-Wallis test. A Mann-Whitney U test was subsequently performed to compare: The ACTIVE group of the second phase vs. the 5 Hz+MTP; the group 1 Hz+MTP vs. 5 Hz+MTP; the SHAM group vs. 5Hz+MTP, and the SHAM group vs. the 1Hz+MTP (Figure 2). Also, a percentage change analysis was carried out to determine clinical improvement. Data analysis was carried out with SPSS v 21.0 software.

Statement of ethics

This study was carried out with the approval of the “Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM” (Research protocol INB 45-H). The patients always attended the tests in the company of their parents/guardians, who signed the letter of informed consent.

Results

Thirty individuals were initially included in the study. Subsequently, two individuals were discarded from the study for reporting marijuana use. The final sample was 28 Mexican male adolescents, with an average age of 14.6±1.6 years old and a combined ADHD diagnosis. Regarding the first phase analysis, no significant differences were found between the ACTIVE group and the SHAM group at the basal stage evaluation [CEAL-ADHD, U=39, p=0.93; DU-PAUL, U=33.50, p=0.66], and at the final stage evaluation CEAL-ADHD (u=28.50, p=0.29); DU-PAUL (U= 27.50, 0.25). On the other hand, a Kruskal-Wallis test using to analyze the second phase at the basal stage for the four groups evaluated did not show significant differences among them [CEAL-ADHD, p=0.897; DU-PAUL, p=0.312], neither the final stage [CEAL-ADHD, p=0.206; DU-PAUL, p=0.075]. Further analysis using Mann-Whitney U test at the basal and final stages for all the groups evidenced that the groups 1Hz+MTP and 5Hz+MTP showed significant differences when comparing versus SHAM. Also, the ACTIVE group showed significant differences compare with the SHAM group (Tables 1 and 2)

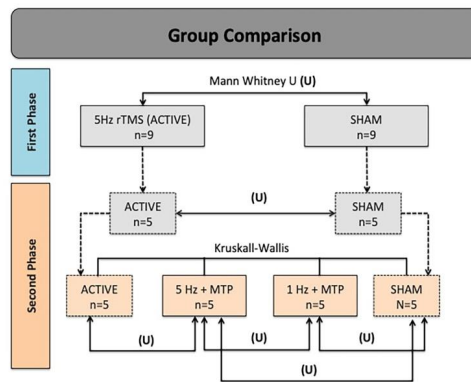


Figure 2: Study process diagram. The two phases were carried out in this study; the first phase (blue) and the second phase (orange). The ACTIVE and the SHAM groups were compared using a Mann-Whitney U test; subsequently two groups derived from the ACTIVE group and the SHAM group were included in the second phase, these were compared by Mann-Whitney U test (U) and finally a comparison among the

Citation: Ricardo- Garcell J. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Dorsomedial Prefrontal Cortex in a group of adolescents with Attention Deficit/Hyperactive Disorder: Preliminary Report. 2020;3(2): 8.
© All rights are reserved by Ricardo- Garcell J.

CEAL- ADHD

		1st PHASE				2nd PHASE														
		ACTIVE vs SHAM				ACTIVE vs SHAM			ACTIVE/5Hz+MTP			SHAM/1Hz+MTP			SHAM/5Hz+MTP			1Hz+MTP/5Hz+MTP		
		n=9 / n=9				n=5 / n=5			n=5 / n=5			n=5 / n=5			n=5 / n=5			n=5 / n=5		
		Ss	Mdn	U	p	Mdn	U	p	Mdn	U	p	Mdn	U	p	Mdn	U	p	Mdn	U	p
TOTAL	Bss	51/55	39.0	0.93	61/64	11.0	0.84	61/55	5.0	0.15	64/55	10.0	0.69	64/55	4.50	0.09	55/55	12.00	1.00	
	15ss	31/37	35.0	0.66	32/48	3.5	0.05	32/26	7.0	0.31	48/28	0.00	0.008	48/26	0.00	0.008	28/26	11.00	0.84	
INAT	Bss	28/32	33.5	0.54	32/36	7.0	0.31	32/28	5.0	0.15	36/33	5.50	0.15	36/28	0.00	0.008	33/28	3.00	0.05	
	15ss	16/23	32.5	0.48	21/31	4.0	0.09	21/13	7.5	0.31	31/15	0.50	0.008	31/13	1.50	0.01	15/33	11.50	0.84	
HIP/IMP	Bss	19/15	25.5	0.19	25/18	5.5	0.15	25/23	7.5	0.31	18/22	12.50	1.00	18/23	10.50	0.69	22/23	11.00	0.84	
	15ss	8/11	37.0	0.79	12/13	8.5	0.42	12/11	11.0	0.84	13/9	5.50	0.15	13/11	5.50	0.15	9/11	11.00	0.84	
T.C.L	Bss	7/7	38.0	0.86	7/9	10.0	0.69	7/8	11.5	0.84	9/8	7.50	0.31	9/8	9.50	0.54	8/8	10.50	0.69	
	15ss	4/5	29.5	0.34	5/8	2.0	0.03	5/3	6.5	0.22	8/4	0.00	0.008	8/3	0.50	0.008	4/3	11.00	0.84	

Table 1: Statistical significance observed, in CEAL scale, when comparing the median of the basal and total scores, between the groups in phase 1 and 2.

DU-PAUL

		1st PHASE				2nd PHASE														
		ACTIVE / SHAM				ACTIVE / SHAM			ACTIVE / 5Hz+MTP			SHAM/1Hz+MTP			SHAM/5Hz+MTP			1Hz+MTP/5Hz+MTP		
		n=9 / n=9				n=5 / n=5			n=5 / n=5			n=5 / n=5			n=5 / n=5			n=5 / n=5		
SESSION		Mdn	U	P	Mdn	U	p	Mdn	U	p	Mdn	U	p	Mdn	U	p	Mdn	U	p	
TOTAL	Bss	33/39	28.5	0.29	44/42	11.0	0.84	44/38	8.0	0.42	42/31	8.50	0.42	42/38	5.00	0.15	31/38	10.50	0.69	
	15ss	15/27	27.5	0.25	22/30	2.0	0.03	22/15	7.0	0.31	30/14	0.00	0.008	30/15	0.00	0.008	14/15	10.00	0.69	
INAT	Bss	20/24	23.0	0.13	21/24	6.0	0.22	21/20	7.0	0.42	24/21	4.00	0.09	24/20	1.50	0.01	21/20	10.00	0.69	
	15ss	9/14	23.0	0.13	11/19	2.0	0.03	11/8	7.5	0.31	19/8	0.00	0.008	19/8	0.50	0.008	8/8	12.00	1.00	
HIP/IMP	Bss	14/16	38.5	0.86	23/16	8.5	0.42	23/18	9.0	0.54	16/13	11.00	0.84	16/18	9.00	0.54	13/18	10.00	0.54	
	15ss	4/5	35.0	0.66	11/13	8.0	0.42	11/6	9.0	0.54	13/6	1.50	0.01	13/6	1.50	0.01	6/6	11.00	0.84	

Table 2: Statistical significance observed, in DU-PAUL scale, when comparing the median of the basal and total scores, between the groups in phase 1 and 2.

Concerning the percentage change, the present study showed that, at the end of the treatments, SHAM group showed percentages of change of less than 35%, compared to the active groups that had significant clinical improvement (Table 3, Figure 3).

PERCENTAGE CHANGE				
	GROUP	Bss/5ss	Bss/10ss	Bss/15ss
CEAL-ADHD	1 Hz + MTP	18%	36%	49%
	5 Hz + MTP	37%	47%	49%
	SHAM	17%	0.0%	25%
	ACTIVE	16%	21%	48%
DU-PAUL	1 Hz + MTP	35%	52%	61%
	5 Hz + MTP	52%	46%	59%
	SHAM	10%	19%	28%
	ACTIVE	16%	39%	50%

Table 3: Percentages of observed changes, between the baseline scores, in both scales and those registered after 5ss, 10ss, 15ss, respectively, in the four groups evaluated.

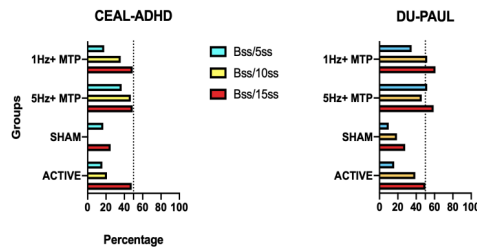


Figure 3: Percentages (axis X) for all groups (axis Y), in different moments of the protocol. Basal (Bss), 5th session (5ss), 10th session (10ss). The dotted line represents the cut-off point at which a treatment is considered effective (50%).

Conclusion

Up today, all rTMS protocols in the pediatric population have involved the DLPFC, right or left, and high or low-frequency rTMS (≥ 5 Hz or ≤ 1 Hz) [15-21]. Considering that OCD has clinical and neurobiological links with ADHD and stimulating results have been obtained with deep transcranial magnetic stimulation, the use of a DCC on dmPFC could be an option for the treatment of ADHD. Our research group has used, for more than a decade, the 5Hz rTMS on the DLPFC with MDM, OCD and Borderline Personality Disorder, with clinical improvement in its symptoms [42]. Our experience, in terms of frequency, coincides with that of Phillip et al. [43], who concluded that the stimulation at 10 Hz (more annoying) on the left CPDL was

similar to that of 5 Hz (more tolerable). This work was divided into two phases. In the first one, we obtained that both ACTIVE and SHAM groups of patients do not improved with rTMS (5 Hz) on the dmPFC. Weaver [22] reported similar results but using 10 Hz in the right DLPFC of a group of adolescents (14-21 years). The two groups of patients (ACTIVE and SHAM) were chosen randomly with n=9, and no significant differences were found between their baseline scores in both clinical scales. Considering the severity of symptoms groups were reduced to n=5 in both, and then significant differences were obtained in the pre-post rTMS, only in the active group. This favorable effect of rTMS to reduce ADHD symptoms coincides with that reported by Gómez et al. [23], Mekki et al. [24], and Cao et al. [25] in children between 6-13 years of age, although using different stimulation protocols. Mekki et al. (24) evidenced the benefit of rTMS, at 1 Hz, on the severity of ADHD symptoms, while Cao et al. [25] highlighted the importance of associating the rTMS, at 10 Hz, on the DLPFC with treatment with Atomoxetine. In the second phase of this research, the two groups under medical treatment (MTP) were included, both with n=5. It was observed that the 3 ACTIVE groups (rTMS at 5 Hz, alone or with MTP, and rTMS at 1 Hz) and the SHAM group, did not show significant differences in the basal scores of both clinimetric scales. However, at the end of each rTMS protocol over dmCPF, there were significant differences ($p \leq 0.01$) between the four groups in the scores of the clinical scales. The inter-group contrasts evidenced significant differences between the ACTIVE groups and the SHAM, especially in the group treated with MTP (Tables 1 and 2). In addition to the clinical improvement evidenced by the statistical analysis for small samples, another approach to evaluate the benefit on the symptomatology of adolescents was the analysis of the percentages of change (Table 3). Some authors [44] consider that a decrease in the 50% or more of the score, on clinimetric scales, represents a favorable clinical response. In our research, it was found that at the end of the treatments, the SHAM group showed percentages of pre-post rTMS change below 30%; while in the ACTIVE groups the percentages were very close to or exceeded 50%, especially on the DUPAUL scale and for the groups treated with MTP. It is important to note that some factors may modify the effectiveness of the rTMS. Among them, some are related to the coil or the protocol itself, while others depend on the patient [28,45]. For example, the inter-train interval may be crucial yielding the rTMS-induced neuroplasticity [46]; that is, "inhibitory" response with rTMS at 5 Hz, instead of excitatory, but of lower power than that achieved with 1 Hz. Considering these factors may contribute to decreasing the inter-individual variability that can affect so many group reports.

Finally, adolescence constitutes a window of opportunity to carry out different treatments [1], especially in those childhood illnesses that continue until this stage, as it can happen in ADHD. Although this research had an exploratory purpose, and the sample was small to reach definitive conclusions, promising preliminary results were obtained. When the severity of the symptoms was taken into account, it was found that there

Citation: Ricardo- Garcell J. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Dorsomedial Prefrontal Cortex in a group of adolescents with Attention Deficit/Hyperactive Disorder: Preliminary Report. 2020;3(2): 8. © All rights are reserved by Ricardo- Garcell J.

was a significant clinical improvement in the groups with active stimulation compared to the SHAM group; especially in adolescents who had not improved their symptomatology using only the MTP in the six months before rTMS. Therefore, it is suggested to replicate this methodology in a larger sample, controlling the benefits of this type of treatment by applying, before and after it, neuropsychological tasks and/or taking into account electrophysiological variables that provide direct information about the subject and contribute to the neurobiological interpretation of the changes that respond to clinical improvement. In summary, to the best of our knowledge, this study is the first to explore the effects of rTMS at 5 Hz, using a double cone coil and stimulation of dmCPF in adolescents with ADHD, drug-free and MTP treatment.

Acknowledgment

To the National Council of Science and Technology for supporting the doctoral programs (fellowship 402037), to colleagues from the Institute of Neurobiology, the Neurodevelopment Research Unit of the National Autonomous University of Mexico and to the Nervous System Clinic from the Autonomous University of Querétaro (H.L. Hernández, G. Trejo, G. Roque, A. Calderón).

Funding

INB 45-H Protocol of the Institute of Neurobiology, National Autonomous University of Mexico (UNAM).

Conflict of Interest

The authors have no conflict of interest to declare.

References

- Larsen B, Luna B (2018) Adolescence as a Neurobiological Critical Period for the Development of Higher-Order Cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 94:179-195.
- Wolraich ML, Hagan JF, Allan C, Chan E, Davison D, et al., (2019) Aap subcommittee on children and adolescents with attention-deficit/hyperactive disorder. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics* 144: 2019-2528.
- American Psychiatric Association. (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed). Washington, DC.
- Usami M (2016) Functional consequences of attention-deficit hyperactivity disorder on children and their families. *Psychiatry Clin Neurosci* 70: 303-317.
- Rubia K (2018) Cognitive Neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Its Clinical Translation. *Front Hum Neurosci* 12: 100.
- Barbarese WJ, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Jacobsen SJ (2007). Modifiers of long-term school outcomes for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: does treatment with stimulant medication make a difference? Results from a population based study. *J Dev Behav Pediatr* 28: 274-287.
- Brandesky L, Micoulaud-Franchi J-A, Lopez R, Bioulac S, Da Fonseca D, et al., (2017) Noninvasive cerebral stimulation for treatment of ADHD: A review of the literature *Encephale* 2017: 43:457-463.
- Ramtvedt BE, Aabech HS, Sundet K (2014). Minimizing adverse events while maintaining clinical improvement in a pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder crossover trial with dextroamphetamine and methylphenidate. *J Child Adolesc Psychopharmacol*: 24: 130-139.
- Cortese S, Adamo N, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Bhatti S, et al., (2017) European ADHD Guidelines Group (EAGG). Comparative efficacy and tolerability of pharmacological interventions for attention deficit/hyperactivity disorder in children, adolescents and adults: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 7: 1-11.
- Rubio B, Boes AD, Laganieri S, Rotenberg A, Jeurissen D, et al., (2016) Noninvasive Brain Stimulation in Pediatric ADHD: A Review. *J Child Neurol* 31: 784-796.
- Gilbert DL (2016) Therapeutic rTMS in Children. In Kirton A and Gilbert DL, eds. *Pediatric Brain Stimulation. Mapping and modulating the developing brain*. United Kingdom: Elsevier Inc 71-83.
- MacMaster FP, Sembo M, Ma K, Croarkin P (2016) Brain Stimulation in Childhood Mental Health: Therapeutic Applications. In Kirton A and Gilbert DL, eds. *Pediatric Brain Stimulation. Mapping and modulating the developing brain*. United Kingdom: Elsevier Inc. 321-344.
- Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, et al., (2020) Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol* 131: 474-528.
- Paz Y, Friedwald K, Levkovitz Y, Zangen A, Alyagon U, et al., (2018). Randomised sham-controlled study of high-frequency bilateral deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) to treat adult attention hyperactive disorder (ADHD): Negative results. *World J Biol Psychiatry* 19: 561-566.
- Doruk-Camsari D, Kirkovski M, Croarkin PE (2018) Therapeutic Applications of Noninvasive Neuromodulation in Children and Adolescents. *Psychiatr Clin North Am* 41: 465-477.
- Becker JE, Shultz EKB, Maley CT (2019). Transcranial Magnetic Stimulation in Conditions Other than Major Depressive Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 28: 45-52.
- Finisguerra A, Borgatti R, Urgesi C (2019). Non-invasive Brain Stimulation for the Rehabilitation of Children and Adolescents With Neurodevelopmental Disorders: A Systematic Review. *Front Psychol* 10:135.
- Hauer L, Sellner J, Brigo F, Trinkka E, Sebastianelli L, et al., (2019). Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation over Prefrontal Cortex on Attention in Psychiatric Disorders: A Systematic Review. *J Clin Med* 8:

- 416.
19. Wong HC, Zaman R (2019) Neurostimulation in Treating ADHD *Psychiatr Danub* 31: 265-275.
 20. Masuda F, Nakajima S, Miyazaki T, Tarumi R, Ogyu K, et al., (2019) Clinical effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in children and adolescents with neurodevelopmental disorders: A systematic review. *Autism* 23: 1614-1629.
 21. Malone LA, Sun LR (2019) Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Pediatric Neurological Disorders. *Curr Treat Options Neurol* 13: 21-58.
 22. Weaver L, Rostain AL, Mace W, Akhtar U, Moss E (2012) Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents and young adults: A pilot study. *J ECT* 28: 98-103.
 23. Gómez L, Vidal B, Morales L, Báez M, Maragoto C, et al., (2014) Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with attention deficit/hyperactivity disorder. Preliminary results. *Brain Stimul* 7: 760-762.
 24. Mekki A, GabrA, Kamal M, Hamouda M, Khalil A (2018) Study of the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on a sample of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 73: 8084-8090.
 25. Cao P, Xing J, Cao Y, Cheng Q, Sun X, et al., (2018) Clinical effects of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 14: 3231-3240.
 26. Downar J, Blumberger DM, Daskalakis ZJ (2016) The neural crossroads of psychiatric illness: an emerging target for brain stimulation. *Trends Cogn Sci* 20: 107-120.
 27. Hayward G, Mehta MA, Harmer C, Spinks TJ, Grasby PM, et al, (2007) Exploring the physiological effects of double-cone coil tms over the medial frontal cortex on the anterior cingulate cortex: An H2(15)O PET study. *Eur J Neurosci* 25: 2224-2233.
 28. Kreuzer PM, Downar J, de Ridder D, Schwarzbach J, Schecklmann M, et al., (2019). A Comprehensive review of dorsomedial prefrontal cortex rTMS utilizing a double cone Coil. *Neuromodulation* 8: 851-866.
 29. Marques RC, Vieira L, Marques D, Cantilino A (2019) Transcranial Magnetic Stimulation of the Medial Prefrontal Cortex for Psychiatric Disorders: A Systematic Review. *Braz J Psychiatry* 41: 447-457.
 30. Bakker N, Shahab S, Giacobbe P, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, et al., (2015) rTMS of the dorsomedial prefrontal cortex for major depression: safety, tolerability, effectiveness, and outcome predictors for 10 Hz versus intermittent theta-burst stimulation. *Brain Stimul* 8: 208-215.
 31. Dunlop K, Gaglian P, Blumberger D, Daskalakis ZJ, Kennedy SH, et al., (2015) MRI-guided dmPFC-rTMS as a Treatment for Treatment-resistant Major Depressive Disorder *J Vis Exp* 102: e53129.
 32. Schulze L, Feffer K, Lozano C, Giacobbe P, Daskalakis ZJ, et al., (2018) Number of Pulses or Number of Sessions? An Open-Label Study of Trajectories of Improvement for Once-Vs. Twice-Daily Dorsomedial Prefrontal rTMS in Major Depression. *Brain Stimul* 11: 327-336.
 33. Dunlop K, Woodside B, Olmsted M, Colton P, Giacobbe P. et al., (2016). Reductions in Cortico-Striatal Hyperconnectivity Accompany Successful Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder With Dorsomedial Prefrontal rTMS *Neuropsychopharmacology* 41: 1395-1403.
 34. Carmi L, Tendler A, Bystritsky A, Hollander E, Blumberger DM, et al., (2019) Efficacy and Safety of Deep Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Prospective Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 176: 931-938.
 35. Brem S, Grünblatt E, Drechsler R, Riederer P, Walitza S (2014) The Neurobiological Link Between OCD and ADHD. *Atten Defic Hyperact Disord* 6: 175-202.
 36. Cabarkapa S, King JA, Dowling N, Ng CH (2019) Co-Morbid Obsessive-Compulsive Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Neurobiological Commonalities and Treatment Implications. *Front Psychiatry* 10: 557.
 37. Comité Internacional para el Desarrollo y Estudio del Cuestionario para Escolares y Adolescentes Latinoamericanos con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (CEAL-TDAH). Cuestionario para escolares y adolescentes latinoamericanos con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (CEAL-TDAH). Validez y confiabilidad temporal (2009) *Salud Mental* 32: 63-68.
 38. Cornelio-Nieto JO, Borbolla-Sala ME, García-Valdovinos S (2010) Estudio poblacional de diagnóstico comparativo entre el DSM-IV y el cuestionario para escolares y adolescentes latinoamericanos para la detección del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 50: 119-123.
 39. Du Paul GJ, Power TJ, Anastopoulos AD, Reid R (1998) *ADHD Rating scale-IV: Checklists, norms, and clinical interpretation*. New York: Guilford.
 40. Ferrando L, Franco-AL, Soto M, Bobes J, Soto O, et al., (1998) MINI Mini International Neuropsychiatric Interview. Versión en español 5.0.0. DSM-IV. Adapted from: Lecrubier Y, Weiller E, Hergueta T, Amorim P, Bonora LI, Lépine JP. (Hôpital de la Salpêtrière). Sheehan D, Janavs J, Baker R, Sheehan K.H, Knapp E., Sheehan M (University of South Florida). Madrid: Instituto IAP.
 41. Shipley WC, Gruber CP, Marlin TA, Klein A (2014) *Shipley-2 Escala breve de inteligencia*. México DF: Manual Moderno.
 42. Ricardo-Garcell J, García-Anaya M, Reyes-López JV, Armas Castañeda G, Reyes-Zamorano E, et al., (2018) Repetitive transcranial magnetic stimulation in different groups of mexican psychiatric patients. 25 *Jornadas Académicas del Instituto de Neurobiología de la UNAM*. Qro Mexico Septiembre.
 43. Philip NS, Carpenter SL, Ridout SJ, Sanchez G, Albright SE, et al., (2015) 5Hz Repetitive transcranial magnetic stimulation to left prefrontal cortex for major depression. *J Affect Disord* 186: 13-17.

44. Feffer K, Lee HH, Mansouri F, Giacobbe P, Vila-Rodriguez F, et al., (2018) Early Symptom Improvement at 10 Sessions as a Predictor of rTMS Treatment Outcome in Major Depression. *Brain Stimul* 11: 181-189.
45. Terranova C, Rizzo V, Cacciola A, Chillemi G, Calamuneri A, et al, (2019) Is There a Future for Non-invasive Brain Stimulation as a Therapeutic Tool? *Front Neurol* 9:1146.
46. Rothkegel H, Sommer M, Paulus W (2010) Breaks during 5Hz rTMS are essential for facilitatory after effects. *Clin Neurophysiol* 121: 426-430.

Assets of Publishing with us

Global archiving of articles
Immediate, unrestricted
online access Rigorous Peer
Review Process Authors
Retain Copyrights

<https://www.biomedress.com>

Submission Link: <https://biomedress.com/online-submission.php>