



Universitat
Oberta
de Catalunya

Estudios
de Ciencias
de la Salud

Neuromodulación no invasiva para reducir los déficits sociales en población autista. Una revisión sistemática

Trabajo Final de Máster de Neuropsicología

Autor: Emilio Calabuig Tormo

Directora: Dra. Kenia Martínez Rodríguez

Enero 2023

Agradecimientos

A mi esposa, Ana, por su paciencia, y por suplir mis ausencias en tantos momentos.

A mi tutora, la Dra. Kenia Martínez, por su implicación, sus orientaciones y sus consejos, y por habérmelos hecho llegar siempre desde la gran calidad humana que la caracteriza.

*“No es el conocimiento, sino el acto de aprendizaje;
y no la posesión, sino el acto de llegar a ella,
lo que concede el mayor disfrute.”*

CARL FRIEDRICH GAUSS
(1777 – 1855)

1. Resumen

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo con dos características sindrómicas nucleares: déficits en la comunicación e interacción social, y patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento. El abordaje terapéutico habitual es a través de técnicas cognitivas y cognitivo-conductuales, que requieren de largos periodos de tiempo para obtener resultados, así como con un alto coste económico. Las técnicas de estimulación cerebral no invasiva (NIBS, por sus siglas en inglés) se presentan en la actualidad como un abordaje novedoso, potencialmente más eficiente y, en último caso, complementario. Esta revisión recoge las evidencias del uso de estas técnicas en población autista. Se encontraron 283 trabajos a través de PubMed, Scopus y WOS, de los cuáles 16 cumplieron los criterios de inclusión establecidos. Ocho de los estudios emplearon el paradigma de Estimulación Magnética Transcraneal, y otros ocho el paradigma de Estimulación Transcraneal por Corriente Directa. Se encontraron mejoras en los dominios sociales empleando ambas técnicas, sin que ninguna de ellas mostrase claramente mejores resultados sobre la otra. La corteza prefrontal dorsolateral fue la zona más frecuentemente estimulada (75%). Los resultados sugieren que las NIBS pueden ser un abordaje terapéutico adecuado para tratar los déficits sociales en población autista. No obstante, la heterogeneidad de la metodología empleada, así como los sesgos de algunos estudios, hacen que las conclusiones derivadas de los trabajos revisados sean tomadas con prudencia, resaltando la necesidad de futuras investigaciones con protocolos estandarizados en muestras clínicamente bien caracterizadas que permitan el establecimiento de procedimientos terapéuticos eficientes y efectivos.

2. Palabras clave

Autismo, cognición social, comunicación social, habilidades sociales, Estimulación *Theta Burst*, Estimulación Transcraneal por Corriente Directa, Estimulación Magnética Transcraneal.

3. Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder with two core syndromic features: deficits in communication and social interaction, and restrictive and repetitive behavior patterns. The usual therapeutic approach is carried out through cognitive and cognitive-behavioral techniques, which require long periods of time to get results, as well as a high economic cost. Non-invasive brain stimulation (NIBS) techniques are currently presented as a novel, potentially more efficient and, ultimately, complementary approach. This review collects the evidence of the use of these techniques in the autistic population. 283 papers were found through PubMed, Scopus and WOS, of which 16 met the established inclusion criteria. Eight of the studies used the Transcranial Magnetic Stimulation paradigm, and another eight the Transcranial Direct Current Stimulation paradigm. Improvements were found in the social domains using both techniques, without any of them clearly showing better results than the other. The dorsolateral prefrontal cortex was the most frequently stimulated area (75%). The results suggest that NIBS may be an adequate therapeutic approach to treat social deficits in the autistic population. However, the heterogeneity of the methodology used, as well as the biases of some studies, mean that the conclusions derived from the reviewed works should be taken with caution, highlighting the need for future research with standardized protocols in clinically well-characterized samples that allow the establishment of efficient and effective therapeutic procedures.

4. Keywords

Autism, social cognition, social communication, social skills, Theta Burst Stimulation, Transcranial Direct Current Stimulation, Transcranial Magnetic Stimulation.

Índice

1. Resumen.....	iii
2. Palabras clave	iii
3. Abstract	iv
4. Keywords.....	iv
1. Introducción	1
2. Métodos	3
3. Resultados	5
3.1. Paradigma TMS	6
3.2. Paradigma tDCS.....	6
4. Discusión	12
4.1. Paradigma TMS	13
4.2. Paradigma tDCS.....	14
4.3. Protocolo de elección.....	15
5. Referencias bibliográficas.....	17
5. Anexos.....	22

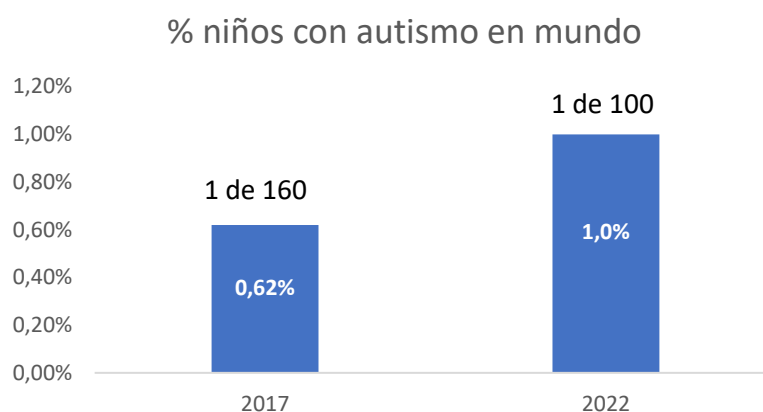
1. Introducción

El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo cuya sintomatología central se caracteriza por los déficits en habilidades sociales, y la presencia de patrones repetitivos y restrictivos del comportamiento (American Psychiatric Association, 2013).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el TEA afectaba a 1 de cada 100 niños en el mundo en 2022 (OMS, 2022). Esta misma fuente, citada en Montagut et al., (2018), reporta una prevalencia de 1 de cada 160 niños en el año 2017, lo que significa que la evolución se ha multiplicado por 1.6 en los últimos cinco años (**Figura 1**). En algunos países, como en Estados Unidos, esta prevalencia es todavía mayor, situándose en 2018 en 1 de cada 44 niños hasta los 8 años (Red de monitoreo de autismo y discapacidades del desarrollo, 2022).

Figura 1

Evolución de la prevalencia del trastorno del espectro autista (TEA) en el mundo.



Nota. Elaboración propia a partir de: OMS (2022) y Montagut et al., (2018)

No obstante, dada la heterogeneidad de los síntomas, y la diversidad de criterios para establecer el diagnóstico del TEA, los datos de prevalencia deben tomarse con cautela. Asimismo, cabe considerar que la evolución de la prevalencia podría estar relacionada con los mayores y mejores medios diagnósticos actuales, así como con una mayor concienciación de la población sobre la salud en general, y sobre el TEA en particular.

Tanto la cognición como la comunicación social son absolutamente relevantes para el desarrollo del individuo en la sociedad (Lacunza y de González, 2011). La cognición social se relaciona con los procesos mentales necesarios para poder realizar tareas sociales (Decety y Lamm, 2007), y resulta imprescindible para poder interactuar socialmente de manera adaptativa. Asimismo, la presencia de déficits en habilidades sociales puede involucrar otros trastornos comórbidos, como la depresión, entre otros (Ghaziuddin, et al., 2002).

La sintomatología central del TEA se suele abordar con técnicas conductuales y cognitivo conductuales, lo que supone una importante inversión de tiempo, especialmente para el paciente que debe esperar meses, cuando no años, para obtener resultados, así como un elevado coste económico, tanto para el paciente como para las administraciones públicas. Es difícil encontrar, tanto en Europa como en España, datos procedentes de fuentes fiables, sobre el coste anual asociado al autismo, pero, como ejemplo, en Estados Unidos se estimó que el gasto anual asociado a la discapacidad cognitiva del 40% de individuos adultos con TEA en 2013 fue de 175.000 millones de dólares (Buescher et al., 2014).

En consecuencia, se hace necesario encontrar nuevas técnicas de abordaje terapéutico que permitan reducir, tanto el tiempo en el que se pueden obtener resultados, como el coste económico asociado.

Las técnicas de NIBS, y especialmente la estimulación magnética transcraneal (TMS, por sus siglas en inglés) y la estimulación transcraneal por corriente directa (tCDS, por sus siglas en inglés), en sus diferentes paradigmas de aplicación, podrían representar un abordaje de elección, o bien complementario, que permita reducir los tiempos y el coste de las actuales terapias conductuales y cognitivo-conductuales.

La TMS utiliza pulsos de corriente, a través de una bobina, para generar un campo magnético que pasa a través del cuero cabelludo del paciente, induciendo una corriente en el cerebro (Pascual-Leone y Muñoz, 2008). La TMS puede aplicarse con pulsos simples o repetitivos, y estos se pueden aplicar a frecuencias bajas (< 5 Hz) o altas (\geq 5 Hz), induciendo disminución o aumento de la excitabilidad cortical, respectivamente. La Estimulación Theta Burst (TBS, por sus siglas en inglés) es una variación de la TMS en su aplicación repetitiva (rTMS) que tiene efectos más rápidos y potentes que la rTMS (Li et al., 2019).

En la tDCS, se hace pasar una débil corriente eléctrica a través de unos electrodos adheridos al cuero cabelludo del paciente en la zona objetivo, cerrándose el circuito entre ánodo y cátodo a través del cerebro. La estimulación anódica despolariza las neuronas, lo que aumenta la probabilidad de que se produzcan potenciales de acción, mientras que la estimulación catódica hiperpolariza las neuronas, lo que disminuye la probabilidad de que se produzcan potenciales de acción (Nitsche et al., 2008).

Estudios recientes sugieren que la rTMS y la tCDS, podrían ser consideradas herramientas terapéuticas eficaces para reducir los síntomas centrales del TEA (Oberman et al., 2016; Amatachaya et al., 2014).

Algunos autores han encontrado una reducción significativa de los índices de irritabilidad, hiperactividad y conductas repetitivas, así como mejora de los déficits sociales, en población autista tras la estimulación con técnicas de TMS (Wang et al. 2016; D'Urso et al., 2015; Baruth et al., 2010; Gómez et al., 2018).

También se han reportado efectos positivos de la tDCS en diferentes dominios cognitivos, tanto en población normotípica como en población con trastornos clínicos (Coffman et al. 2012; Dayan et al. 2013).

A pesar de la creciente acumulación de evidencias sobre la eficacia de la NIBS en el tratamiento de la sintomatología presente en varios trastornos, no existe consenso respecto al efecto de la estimulación sobre los déficits nucleares del TEA, y más concretamente los déficits sociales. Además, aún no se encuentra disponible un paradigma y protocolo validado y estandarizado que se emplee en el ámbito clínico para el tratamiento del TEA.

En consecuencia, las preguntas que pretenden contestarse a través de la presente revisión serían: *¿las técnicas NIBS mejoran sistemáticamente los déficits sociales en población autista? ¿existe una técnica y un protocolo que pueda considerarse como más eficiente en la mejora de los déficits sociales en población autista?* Es decir, cuál sería el procedimiento del que deriva el mayor cambio conductual en el menor tiempo de tratamiento posible.

Por tanto, el objetivo principal de esta revisión ha sido recopilar la evidencia disponible sobre la eficacia de la TMS y la tDCS, en cualquiera de sus diferentes paradigmas de aplicación, como terapia neuro rehabilitadora de los déficits sociales en población autista.

Como objetivo secundario, se pretende explorar qué técnica y protocolo específico serían potencialmente los más eficientes para tratar los déficits sociales en el TEA en la práctica clínica.

2. Métodos

En el estudio se ha adoptado una metodología cualitativa a través de una revisión sistemática de investigaciones, considerando las recomendaciones de la declaración PRISMA 2020 (Page et al., 2021).

Para los criterios de elegibilidad se siguieron las pautas del capítulo 5 del Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, Versión 5.1.0 (Higgins y Green, 2011). Los criterios de inclusión de los estudios se establecieron siguiendo la estrategia PICO.

Los participantes fueron niños y/o adolescentes y/o adultos diagnosticados con TEA según criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM, por sus siglas en inglés).

Las intervenciones se basaron en la aplicación de técnicas de NIBS, y más concretamente, en técnicas de TMS, rTMS y TBS.

Las comparaciones se establecieron con población diagnosticada con la misma entidad nosológica sin intervención alguna, o con intervención simulada (grupos de control). En algunos casos, se compararon los resultados, antes y después de la intervención, en una misma muestra.

Los resultados debían mostrar los cambios en los comportamientos sociales, analizados a través de las subescalas sociales de las principales pruebas estandarizadas empleadas en autismo.

La búsqueda de los trabajos se realizó utilizando las bases de datos: PubMed, Web of Science (WOS) y Scopus, y la fecha de la última búsqueda fue el 8 de noviembre de 2022.

Se usaron las siguientes palabras clave: autism; "interpersonal skills"; "social cognition"; "social communication"; "social competence"; "social skills"; "theta burst stimulation"; "transcranial direct current stimulation"; "transcranial magnetic stimulation"; rTMS; TBS; tDCS; TMS. Se combinaron las palabras clave utilizando operadores booleanos, y separados en dos grupos para conocer los trabajos que usaban TMS y los que utilizaban tDCS.

La sintaxis utilizada para el grupo de TMS fue: (((((((("social cognition") OR ("social communication")) OR ("social skills")) OR ("social competence")) OR ("interpersonal skills")) AND ("transcranial magnetic stimulation")) OR ("theta burst stimulation")) OR (TMS)) OR (rTMS)) OR (TBS)) AND (autism).

La sintaxis utilizada para el grupo de tDCS fue: (((((((("social cognition") OR ("social communication")) OR ("social skills")) OR ("social competence")) OR ("interpersonal skills")) AND ("transcranial direct current stimulation")) OR (tDCS)) AND (autism).

La búsqueda se limitó a artículos publicados en español o inglés, con una limitación temporal de 10 años. Esta limitación se estableció para revisar aquellos trabajos más actuales. Se activó un filtro que excluyera artículos de revisión, revisiones sistemáticas, libros, capítulos de libros y metaanálisis.

Los resultados de las distintas bases de datos se combinaron en una hoja de Excel por orden alfabético de sus referencias para eliminar los duplicados, y considerando que un mismo autor, o autores, podrían presentar trabajos distintos.

Posteriormente se procedió a aplicar los criterios de exclusión siguientes: (1) trabajos que estudiaran otras patologías/trastornos distintos del TEA; (2) trabajos en los que no se usaron técnicas NIBS (3) trabajos que no reportaran resultados en el ámbito del comportamiento social; (4) trabajos que no emplearan pruebas evaluativas estandarizadas del TEA y/o de habilidades sociales (HHSS); (5) estudios de revisión, metaanálisis, libros, o capítulos de libros y comentarios; (6) trabajos con no humanos. Para este primer cribado se procedió a la lectura de los resúmenes de cada trabajo no duplicado.

Una vez seleccionados los trabajos que serían objeto de la revisión, se realizó una lectura completa del texto y se extractaron los parámetros relevantes que deberían figurar en el informe para una evaluación cualitativa de los resultados.

Los parámetros relevantes debían contener, por un lado, los datos relativos al diseño del estudio, y por otro, los datos relativos a los aspectos técnicos de la intervención. Estos parámetros se esquematizaron en tablas estructuradas de Excel, una para los trabajos que utilizaban técnicas de TMS, y otra para los que utilizaban técnicas de DCS.

Para la TMS, se consideraron los siguientes parámetros relevantes: (1) tipo de técnica aplicada (rTMS; TBS; rTMS profunda); (2) diseño del estudio (aleatorización; grupo de control; cegamiento); (3) tamaño de la muestra y edad media de los participantes; (4)

zona colocación de la bobina; (5) frecuencia (Hz); (6) intensidad/umbral motor; (7) trenes de pulsos y min; (8) número de sesiones; (9) pulsos totales; (10) escala/test utilizado y resultados obtenidos en los dominios sociales.

Para la tDCS, se consideraron los siguientes parámetros: (1) diseño del estudio (aleatorización; grupo de control; cegamiento); (2) tamaño de la muestra y edad media de los participantes; (3) zona estimulada; (4) polaridad; (5) intensidad (mA); (6) número de sesiones y duración; (7) escala/test utilizado y resultados obtenidos en los dominios sociales.

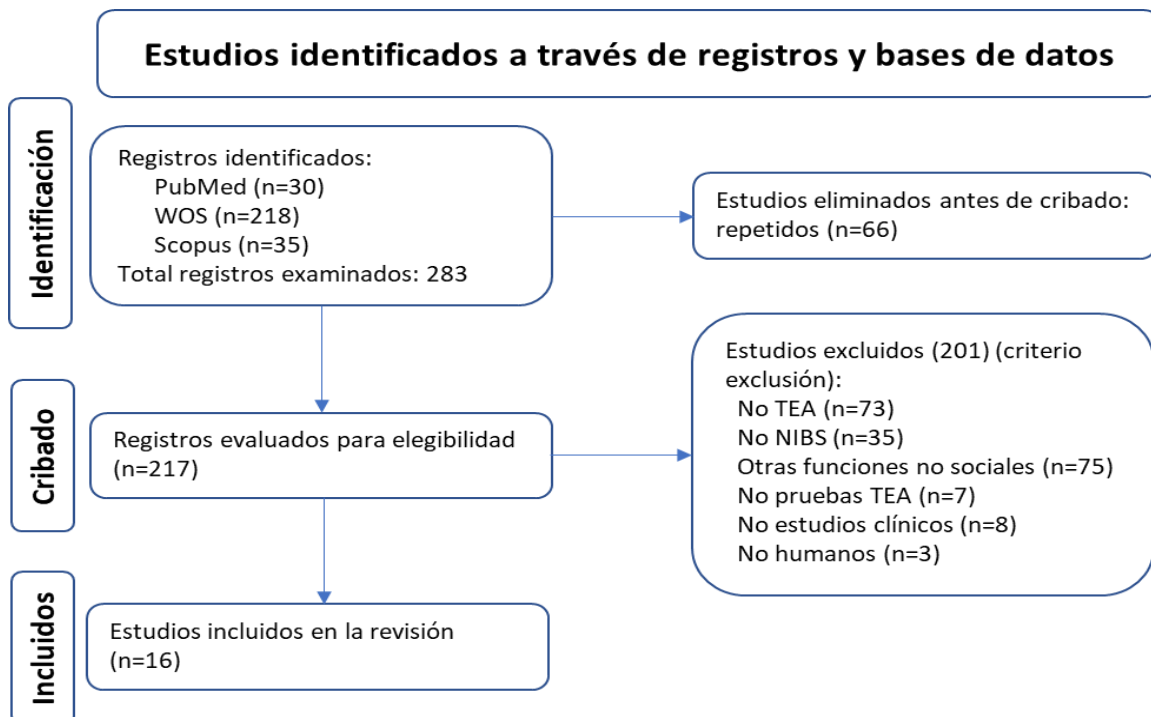
Para la evaluación del riesgo de sesgo se aplicaron las pautas del capítulo 8 del Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, Versión 5.1.0 (Higgins y Green, 2011). Se analizaron las dimensiones de: sesgo de selección; sesgo de realización; sesgo de detección; sesgo de desgaste; y sesgo de notificación.

3. Resultados

Una vez eliminados los trabajos repetidos y aplicados los criterios de exclusión, se analizaron 16 trabajos. Ocho de los estudios utilizaron el paradigma TMS y los otros ocho el paradigma tDCS. El 65% correspondieron a trabajos publicados en los cinco últimos años y, de estos, el 60% empleó el paradigma tDCS. El proceso de búsqueda en las bases de datos y cribado queda recogido en la **Figura 2**.

Figura 2

Diagrama de flujo de la búsqueda y cribado en bases de datos



3.1. Paradigma TMS

La síntesis de los trabajos analizados para el paradigma TMS se recoge en la **Tabla 1**. Todos los trabajos utilizaron el paradigma basado en la rTMS a excepción del trabajo de Ni et al., (2021) que utilizó la Estimulación Theta Burst intermitente (iTBS, por sus siglas en inglés). Uno de los trabajos que utilizó el paradigma rTMS (Sokhadze et al., 2014) lo combinó con entrenamiento *neurofeedback* (NFB) para prolongar y reforzar los cambios electroencefalográficos inducidos por la TMS. Cinco de los ocho trabajos (62.5%) situaron la bobina en el córtex prefrontal dorsolateral (DL-PFC, por sus siglas en inglés), y todos estimularon los dos hemisferios, a excepción del trabajo de Gómez et al., (2017) que únicamente estimuló el hemisferio izquierdo (HI). En otro trabajo (Ni et al., 2021) se estimuló el surco lateral superior posterior (pSTS, por sus siglas en inglés) de forma bilateral. El 62.5% de los trabajos que utilizaron rTMS usaron protocolos de baja frecuencia (< 5Hz) (inhibición de la excitabilidad), mientras que el restante 37.5% utilizaron alta frecuencia (\geq 5Hz) (incremento de la excitabilidad), con una intensidad media sobre el umbral motor del 85.7%. El número medio de pulsos totales fue de 9600 (mediana 3240), aunque este dato hay que observarlo con mucha prudencia, dada la enorme dispersión que presenta este parámetro. La media de sesiones fue de 18.5 (mediana 17) con las siguientes cadencias: diaria (42.9%); una por semana (14.2%); dos por semana (42.9%). El trabajo de Ni et al., (2021), que usó la técnica iTBS, utilizó una frecuencia de 50 Hz con una intensidad sobre el umbral motor del 80% y un total de 38400 pulsos en 16 sesiones, dos veces por semana. Todos los trabajos mostraron mejoras significativas post tratamiento en los dominios sociales, evaluados a través de diferentes escalas de comportamiento. El 62.5% de los trabajos utilizaron el Inventario de Comportamiento Autista (ABC, por sus siglas en inglés). La Escala de Evaluación del Tratamiento del Autismo (ATEC, por sus siglas en inglés) se utilizó en dos trabajos (25%), al igual que la Escala de Respuesta Social (SRS).

3.2. Paradigma tDCS

La síntesis de los trabajos analizados para el paradigma tDCS se recoge en la **Tabla 2**. Tres trabajos (37.5%) (D'Urso et al., 2022; Gómez et al., 2017; Han et al., 2022) utilizaron polaridad catódica (inhibición de la excitabilidad), y los otros cinco (62.5%) utilizaron polaridad anódica (incremento excitabilidad). En el caso de Zemestani et al., (2022) se utilizó polaridad catódica en el hemisferio derecho (HD) y anódica en el HI. Cuatro de los ocho trabajos (50%) estimularon la DL-PFC del HI, mientras que dos trabajos (25%) (Hadoush et al., 2020; Zemestani et al., 2022) estimularon la DL-PFC bilateralmente. Los dos únicos trabajos que no estimularon la DL-PFC fueron los de Esse Wilson et al., (2018), que aplicó la estimulación sobre la unión temporoparietal derecha (rTPJ, por sus siglas en inglés) con polaridad anódica, y el trabajo de D'Urso et al., (2022), que aplicó la estimulación sobre el hemisferio derecho (HD) del cerebelo, con polaridad catódica. La intensidad media usada en todos los trabajos analizados fue de 1.25 mA (mediana 1), y el número medio de sesiones fue de 15.6 (mediana 10), con un tiempo medio/sesión de

20.6 min (mediana 20 min). Todos los trabajos, con excepción del trabajo de Esse Wilson, et al., (2018), mostraron mejoras significativas post tratamiento en los dominios sociales, evaluados a través de diferentes escalas de comportamiento. Las escalas más utilizadas fueron el ABC y la ATEC (37.5% cada uno).

La **Figura 3** recoge la síntesis del análisis del riesgo de sesgo. Sólo uno de los trabajos (Zemestani et al.,2022) no presentó ningún tipo de riesgo. El cegamiento de participantes y personal, y el cegamiento de los evaluadores fueron los dominios que presentaron mayor riesgo de sesgo, y el dominio que menor riesgo presentó fue el de generación aleatoria de la secuencia.

Figura 3
Análisis riesgo de sesgo

	TMS						tDCS					
	Generación aleatoria secuencia	Ocultación de la asignación	Cegamiento participantes y personal	Cegamiento de los evaluadores	Datos resultados incompletos	Notificación selectiva resultados	Generación aleatoria secuencia	Ocultación de la asignación	Cegamiento participantes y personal	Cegamiento de los evaluadores	Datos resultados incompletos	Notificación selectiva resultados
Enticott et al., (2014)	+	+	+	?	+	?	+	+	+	?	+	+
Gómez et al., (2017)	-	+	?	?	?	+	+	?	-	-	+	?
Kang et al., (2021)	+	-	-	-	?	+	?	?	+	+	+	?
Ni et al., (2021)	+	+	-	-	+	?	-	+	?	?	?	+
Sokhadze et al., (2014)	-	-	-	-	+	?	+	+	+	?	+	+
Sokhadze et al., (2018)	+	-	-	-	+	?	+	+	+	?	+	+
Sokhadze et al., (2017)	?	?	-	-	-	?	+	+	+	?	+	+
Yang et al., (2019)	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Amatachaya et al., (2014)	+	+	+	?	+	+	+	+	+	?	+	+
D'Urso et al., (2022)	+	?	-	-	+	?	+	?	-	-	+	?
Esse Wilson et al., (2018)	?	?	+	+	+	?	?	?	+	+	+	?
Gómez et al., (2017)	-	+	?	?	?	+	+	+	+	?	+	+
Hadoush et al., (2020)	+	+	+	?	+	+	+	+	+	?	+	+
Han et al., (2022)	+	+	+	?	+	+	+	+	+	?	+	+
Qiu et al., (2021)	+	+	+	?	+	+	+	+	+	?	+	+
Zemestani et al., (2021)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Riesgo bajo
 Riesgo incierto
 Riesgo alto

Nota. Elaboración propia a partir del Manual Crochane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, Versión 5.1.0 (Higgins y Green, 2011)

Tabla 1

Resumen del diseño, protocolo y resultados de los estudios que emplean la estimulación magnética transcraneal.

Autor/año	Técnica	Diseño	Muestra/edad media	Zona bobina	Frecuencia Hz	Intensidad /Umbral motor	Trenes de pulsos/ min	Sesiones	Pulsos totales	Escala/subescala y Resultados (1)
Enticott et al., (2014)	rTMS profunda	Aleatorización: SI Cegamiento: doble ciego Grupo control: SI	Experimental n=15 (38.9) Control n=13 (30.5)	DM-PFC bilateral	5 Hz	100%	30 trenes de 50 pulsos (intervalos de 20 s)	10 (diarios durante 2 semanas)	15000	RAADS Relación social -2.27 Comunicación social -2.4 (p= 0.019)
Gómez et al., (2017)	rTMS	Aleatorización: SI Cegamiento: NO Grupo control: NO	n=22 (12.2) *	DL-PFC izquierdo	1 Hz	90%	4 trenes de 375 pulsos (intervalos de 1 min)	20 (diarias durante 4 semanas)	30000	**ABC Sociabilidad y comunicación ~ -15 **ATEC Sociabilidad y comunicación ~ -12
Kang et al., (2022)	rTMS	Aleatorización: NO Cegamiento: NO Grupo control: SI	Experimental n=16 (7.8) Control n=16 (7.2)	DL-PFC bilateral	1 Hz	90%	18 trenes de 10 pulsos (intervalos de 20 s)	18 (2 veces /semana durante 9 semanas)	3240 (1080 cada hemisferio)	**ABC Relación social ~ -4.06 (p= 0.01) Habilidades sociales y adaptativas ~ -1.25 (p= 0.01)
Ni et al., (2021) #	iTBS	Aleatorización: SI Cegamiento: simple ciego Grupo control: SI	Experimental n=40 (13) Control n=35 (12.5)	pSTS bilateral	50 Hz	80%	Ráfagas 600 pulsos dos veces por hemisferio	16 (2 veces/semana durante 8 semanas)	38400 (19200 cada hemisferio)	SRS -8.8 (p= 0.01) RMET No diferencias significativas
Sokhadze et al., (2014)	rTMS (combina NFB)	Aleatorización: SI Cegamiento: NO Grupo control: SI	Experimental n=20 (14.7) Control n=22 (14.2)	DL-PFC bilateral	1 Hz	90%	9 trenes de 20 pulsos (intervalos de 20-30 s)	18 (1 por semana durante 18 semanas)	3240	ABC Aislamiento socia -1.94 (p= 0.024)

Autor/año	Técnica	Diseño	Muestra/edad media	Zona bobina	Frecuencia Hz	Intensidad /Umbral motor	Trenes de pulsos/ min	Sesiones	Pulsos totales	Escala/subescala y Resultados (1)
Sokhadze et al., (2018) #	rTMS	Aleatorización: si Cegamiento: NO Grupo control: SI	Experimental n=28 (13.5) Control n=26 (13.3)	DL-PFC bilateral	2 Hz	90%	9 trenes de 20 pulsos (intervalos de 20-30 s)	18 (1 por semana durante 18 semanas)	3240	ABC Aislamiento social -5.08 (p= 0.040)
Sokhadze et al., (2017)	rTMS	Aleatorización: NO Cegamiento: NO Grupo control: NO	n=27 (12.52)	DL-PFC bilateral	0.5Hz	90%	8 trenes de 20 pulsos (intervalos de 20 s)	18 (1 por semana durante 18 semanas)	2880	SRS-2 (p= 0.01) Conciencia social -7.03 Cognición social -8.19 Motivación social -6.73 ABC Aislamiento social -2.21 (p= 0.01)
Yang et al., (2019) #	rTMS	Aleatorización: NO Cegamiento: NO Grupo control: NO	n=11 (7.09)	IPL izquierdo	20Hz	50%	5 trenes de 20 Hz (intervalos de 20 min entre trenes)	30 (tres semanas + otras tres semanas. Intervalo de 6 semanas)	NR	ATEC Sociabilidad -7.6 (p= 0.005)

ABC, Inventario de Comportamiento Autista; ATEC, Escala de Evaluación del Tratamiento del Autismo; DL-PFC, Córtex Prefrontal Dorso Lateral; DM-PFC, Córtex Prefrontal Dorso Medial; Hz, Hercios; IPL, Lóbulo Parietal Inferior; iTBS, Estimulación Theta Burst intermitente; NFB, Neurofeedback; pSTS, Surcus Temporal Superior Posterior; RAADS, Escala de Diagnóstico Rivo Autismo Asperger; RMET, Test de Lectura de la Mente en los Ojos; rTMS, Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva; SRS, Escala de Respuesta Social.

(1) Los resultados nominales son las diferencias entre las medias obtenidas por los participantes, antes y después del tratamiento, en cada una de las pruebas (resultados negativos sugieren mejoras de desempeño). (*) Trabajo que emplea dos protocolos (rTMS y estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS)). No reporta el número de sujetos asignados a cada protocolo. (**) Resultados estimados a partir de gráficos.

El diseño del estudio y las comparaciones que se reportan en la tabla se explican en el **Anexo A**.

Tabla 2

Resumen del diseño, protocolo y resultados de los estudios que emplean la estimulación transcraneal por corriente directa.

Autor/año	Diseño	Muestra/ edad media	Zona estimulada	Polaridad	intensidad	Sesiones y duración	Escala/subescala y Resultados (1)
Amatachaya et al., (2014) #	Aleatorización: SI Cegamiento: doble ciego Grupo control: NO	n=20 (6.4)	DL-PFC izquierdo	Anódica	1 mA	10 sesiones (cinco por semana) de 20 min	ATEC <i>Sociabilidad -1.95</i> (<i>P=0.015</i>)
D'Urso et al., (2022)	Aleatorización: NO Cegamiento: NO Grupo control: NO	n=7 (11.3)	Cerebelo derecho	Catódica	1 mA	20 sesiones (cinco por semana) de 20 min	ABC <i>Aislamiento social -3.57</i> (<i>p=0.003</i>)
Esse Wilson et al., (2018)	Aleatorización: SI Cegamiento: doble ciego Grupo control: NO	n=6 (28.3)	TPJ derecho	Anódica	2 mA	30 min (una sesión)	No se encontraron diferencias significativas en el TASSKM-M
Gómez et al., (2017) #	Aleatorización: SI Cegamiento: NO Grupo control: NO	n=24 (12.2) *	DL-PFC izquierdo	Catódica	1 mA	20 sesiones (cinco por semana) de 20 min	**ABC <i>Sociabilidad y comunicación ~ -15</i> **ATEC <i>Sociabilidad y comunicación ~ -12</i>
Hadoush et al., (2020)	Aleatorización: SI Cegamiento: NO Grupo control: SI	Experimental n=25 (7.6) Control n=25 (8.0)	DL-PFC bilateral	Anódica bilateral	1 mA	10 sesiones (cinco por semana) de 20 min	ATEC <i>Sociabilidad -3.2</i> (<i>p=0.021</i>)
Han et al., (2022)	Aleatorización: SI Cegamiento: doble ciego Grupo control: SI	Experimental n=20 (17.0) Control n=21 (17.1)	DL-PFC izquierdo	Catódica	1.5 mA	10 sesiones (cinco por semana) de 20 min	** SRS-2 <i>Funcionamiento social total ~ -14</i> (<i>p= 0.035</i>) **SCI <i>Comunicación social ~ - 11</i> (<i>p=0.098</i>)
Qiu et al., (2021)	Aleatorización: SI Cegamiento: simple ciego Grupo control: SI	Experimental n=20 (54.4 meses)	DL-PFC izquierdo	Anódica	1 mA	15 sesiones (cinco por semana) de 20 min	ABC <i>Aislamiento social -2.7</i> (<i>p= 0.003</i>)

Autor/año	Diseño	Muestra/ edad media	Zona estimulada	Polaridad	intensidad	Sesiones y duración	Escala/subescala y Resultados (1)
		Control n=20 (49.9 meses)					
Zemestani et al., (2022)	Aleatorización: SI Cegamiento doble ciego Grupo control: SI	Experimental n=17 (8.0) Control n=15 (8.2)	DL-PFC bilateral	Anódica HI Catódica HD	1.5 mA	10 sesiones (2 por semana) de 15 min	GARS-2 <i>Interacción social</i> -1.7 ($p= 0.001$) <i>Comunicación</i> -2.06 ($p= 0.001$) ToM-test Interview -2.7 ($p= 0.001$)

ABC, Inventario de Comportamiento Autista; ATEC, Escala de Evaluación del Tratamiento del Autismo; DL-PFC, Córtex Prefrontal Dorso Lateral; DM-PFC, Córtex Prefrontal Dorso Medial; GARS-2, Escala de evaluación de Gilliam para Autismo; mA, miliamperios; SCI, Índice de comunicación social; SRS-2, Escala de Respuesta Social; TASSK-M, Test de Habilidades Sociales para Adolescentes; ToM, Teoría de la Mente; TPJ, Unión Temporoparietal.

(1) Los resultados nominales son las diferencias entre las medias obtenidas por los participantes, antes y después del tratamiento, en cada una de las pruebas (resultados negativos sugieren mejoras de desempeño). (*) Trabajo que emplea dos protocolos (rTMS y estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS)). No reporta el número de sujetos asignados a cada protocolo. ** Resultados estimados a partir de gráficos.

El diseño del estudio y las comparaciones que se reportan en la tabla se explican en el **Anexo A**.

4. Discusión

En esta revisión sistemática se han analizado 16 trabajos con el objetivo de recopilar la evidencia disponible sobre la efectividad del uso de las técnicas NIBS para mejorar los déficits sociales en población autista. Además, se pretendía establecer un protocolo de consenso que, empíricamente, demostrase ser más eficiente en el tratamiento de estos déficits.

Se han encontrado mejoras en los dominios sociales (asilamiento social, cognición social, comunicación social, conciencia social, relación social y sociabilidad y comunicación), tanto cuando se usa el paradigma de TMS, como cuando se usa la tDCS, con excepción de dos trabajos.

Por un lado, el trabajo de Esse Wilson et al., (2018) utiliza tDCS y no reporta diferencias significativas post tratamiento de los pacientes evaluados mediante el Test de Habilidades Sociales para Adolescentes (TASSK-M, por sus siglas en inglés). Este trabajo es el único que aplica la tDCS sobre la rTPJ, una zona del cerebro que juega un papel importante en la cognición social (Krall et al., 2016). Sin embargo, en este estudio se aplica la estimulación en una sola sesión de 30 min de duración, mientras que los trabajos revisados que utilizan el paradigma tDCS emplean, en promedio, aproximadamente 15 sesiones de 20 min (para un tiempo total de estimulación en torno a los 300 minutos). Esto sugiere que la ausencia de mejoras en los dominios sociales observada en este estudio podría atribuirse al diseño empleado, en el que el tiempo total de estimulación es relativamente corto.

Por otro lado, el trabajo de Ni et al., (2021) utiliza la TMS, siendo el único que emplea la técnica iTBS. La estimulación es aplicada sobre la zona del pSTS, una región del cerebro que, además de estar implicada en la percepción social, también juega un papel importante en la integración de esta información en el proceso de la ToM (Yang et al., 2015). Este trabajo encuentra mejoras en el desempeño en la SRS, pero no cuando se utiliza el RMET, un instrumento que evalúa déficits de cognición social, rasgos autistas y el reconocimiento de emociones (Zegarra et al., 2022, citado en Duclos et al., 2018). Esto podría deberse a que el RMET no es un instrumento especialmente sensible para evaluar los dominios sociales en los que presumiblemente está involucrado el pSTS, como el propio autor indica en su trabajo.

Respecto a la zona estimulada, la mayor parte de los autores estimulan la zona de la DL-PFC (75% de los trabajos). Esta zona del cerebro se relaciona con la planificación, la memoria de trabajo, la resolución de problemas, la flexibilidad cognitiva, y procesos que, en su mayoría, corresponden a las funciones ejecutivas (FFEE) (Stuss y Alexander, 2000). Algunos autores han relacionado la flexibilidad cognitiva y las FFEE con las habilidades sociales (Ciairano et al., 2006; Rojas-Pérez et al., 2015).

Seis de los autores estimulan la DL-PFC de forma bilateral, y otros seis estimulan sólo el hemisferio izquierdo (HI), encontrándose siempre mejoras post tratamiento en los dominios sociales. La heterogeneidad de las pruebas utilizadas, así como las diferencias

en las subescalas sobre las que se reportan resultados, hace difícil una comparación homogénea, no pudiéndose determinar si se consigue mayor eficacia estimulando un solo hemisferio (HI) o los dos. Dado que, en cualquier caso, no parecen conseguirse mejores resultados con una estimulación bilateral, podría sugerirse que la estimulación de un solo hemisferio (HI) sería más eficiente. Ningún trabajo reporta efectos secundarios adversos.

4.1. Paradigma TMS

Con respecto al paradigma TMS, no parece que la frecuencia de los pulsos utilizada influya en los resultados, aunque esta valoración debería realizarse considerando su interacción con el número de sesiones y, en consecuencia, con los pulsos totales aplicados. La **Tabla 3** muestra un resumen de los principales parámetros y resultados para el paradigma TMS.

#Tabla 3

Influencia de la frecuencia y de los pulsos totales en los resultados post tratamiento respecto a la evaluación basal.

(*) Resultados post tratamiento Vs línea basal							
Escalas /Subescalas							
	Frecuencia (Hz)	Pulsos Tot	ATEC	ABC	SRS	RAADS	RMET
Enticott et al., (2014)	5 Hz	15000				RelSo -2.27 ComSo -2.4	
Gómez et al., (2017)	1 Hz	30000	Soc/Com -12	Soc/Com -15			
Kang et al., (2022)	1 Hz	3240		RelSo -4.06 HHSS -1,25			
Sokhadze et al., (2014)	1 Hz	3240		Soc -1.94			
Sokhadze et al., (2018)	2 Hz	3240		Soc -5.08			
Sokhadze et al., (2017)	0,5 Hz	2880		AisSo -2.21	ConSo -7.03 CogSo -8.19 MotSo -6.73		
Yang et al., (2019)	20 Hz	NR	Soc -7.6				
# Ni et al., (2021)	50 Hz	38400				-8.8	No diferencias significativas

ABC, Inventario de Comportamiento Autista; AisSol, Aislamiento Social; ATEC, Escala de Evaluación del Tratamiento del Autismo; CogSo, Cognición Social; ComSo, Comunicación Social; ConSo, Conciencia Social; RAADS, Escala de Diagnóstico Rivo Autismo Asperger; RelSo,

Relación Social; RMET, Test de Lectura de la Mente en los Ojos; Soc, Sociabilidad; Soc/Com, Sociabilidad y Comunicación; SRS, Escala de Respuesta Social; (*) Resultados negativos sugieren mejoras de desempeño.

Nótese que el trabajo de Ni et al., (2021) utiliza la iTBS y, por tanto, no puede establecerse una comparación directa con el resto de los estudios que emplean la rTMS.

Debido a la heterogeneidad de las pruebas empleadas para evaluar los dominios sociales, es difícil establecer una relación entre las mejoras post tratamiento en estos dominios y los pulsos totales.

No obstante, existen dos trabajos (Sokhadze et al., 2014; Sokhadze et al., 2018) sobre los que se podría establecer una comparación bastante directa, debido a la homogeneidad del diseño y de las pruebas evaluativas utilizadas. Podemos observar que la mejora en la subescala de sociabilidad del ABC es significativamente mayor cuando se incrementa la frecuencia del pulso de 1Hz a 2 Hz. Y esto es así, aun cuando en el trabajo de Sokhadze et al., (2014), que utiliza la frecuencia más baja, se empleó una terapia combinada de rTMS y NFB.

Por otro lado, el único trabajo que utiliza la técnica iTBS (Ni et al., 2021) sugiere mejoras en la valoración global de la SRS, pero no es posible su comparación con otros trabajos que usan rTMS dado que estos estimulan la DL-PFC, mientras que el trabajo de Ni et al., (2021) estimula el pSTS. En cualquier caso, comparados los resultados reportados en este trabajo, con los presentados por Sokhadze et al., (2017), que utiliza también la SRS, no parece que existan diferencias significativas en las mejoras reportadas.

Sólo tres trabajos realizan evaluaciones de seguimiento para comprobar el mantenimiento de los cambios a largo plazo. Gómez et al., (2017) reporta un mantenimiento de las mejoras seis meses después de la última intervención; Yang et al., (2019) reporta mantenimiento de las mejoras seis semanas después; y Ni et al., (2021) reporta mantenimiento de las mejoras cuatro semanas después.

4.2. Paradigma tDCS

Como ocurre cuando se emplea el paradigma TMS, la heterogeneidad en las pruebas de evaluación utilizadas, así como de los diseños y protocolos, hace difícil la comparación entre estudios.

No parece que la diferencia en la intensidad aplicada, la polaridad o la zona estimulada tenga efectos diferenciales sobre el desempeño de los participantes en las pruebas de evaluación. Sin embargo, dado que algunos estudios han comprobado que la duración del estímulo modula el tiempo de permanencia de los efectos de la tDCS (Nitsche y Paulus, 2001), se ha considerado conveniente analizar los efectos duraderos de la estimulación.

Cuatro de los trabajos analizados que emplean este paradigma (50%) informan de la duración de los efectos. La **Tabla 4** recoge los datos relativos al tiempo de duración de la estimulación y de los efectos.

Dos de los trabajos aplican una estimulación de la misma polaridad e intensidad durante 400 min, siendo la única diferencia la zona estimulada. En el caso de D'urso et al., (2022) es el cerebelo derecho, mientras que en el de Gómez et al., (2017) se estimula la DL-PFC izquierda. La comparación de estos trabajos sugeriría que, a igual tiempo de estimulación, polaridad e intensidad, la estimulación de la DL-PFC (HI) podría mantener los efectos a más largo plazo. Sin embargo, esta conclusión debe tomarse con cautela pues, en el trabajo de D'urso et al., (2022), no se realiza seguimiento a los seis meses. En este sentido, dado que los otros dos trabajos hacen seguimiento a más corto plazo (7 días y un mes), no es posible valorar adecuadamente la relación entre el tiempo de estimulación y la duración de los efectos a largo plazo.

Tabla 4

Relación entre la duración total de la estimulación y la duración de efectos en los dominios sociales evaluados en el seguimiento.

Autor/año	Tiempo total estimulación (min)	Duración efectos
Amatachaya et al., (2014)	200 min	7 días
D'Urso et al., (2022)	400 min	2 días (después de la tercera sesión)
Gómez et al., (2017)	400 min	6 meses
Zemestani et al., (2022)	150 min	1 mes

4.3. Protocolo de elección

En general, el área cerebral de elección para aplicar la estimulación, en cualquiera de los dos paradigmas, sería la DL-PFC, no existiendo una clara preferencia por la estimulación bilateral o del HI. Las frecuencias de baja intensidad son las más comunes en el paradigma TMS y, en el paradigma tDCS, los tratamientos de larga duración podrían proporcionar efectos a más largo plazo.

Considerando los patrones generales encontrados en esta revisión, se podría sugerir un protocolo de elección para mejorar los déficits sociales en el TEA mediante NIBS. La **Tabla 5** recoge esta propuesta de protocolo. Los argumentos empíricos que sustentan la elección de la técnica/paradigma y los parámetros específicos se incluyen en **Anexo B**

Tabla 5

Protocolo de elección para tratar déficits sociales en el TEA

Paradigma /Técnica	Zona estimulación	Polaridad	Hemisferio	Intensidad/ Frecuencia	Sesiones	Duración /Pulsos	Cadencia
tDCS	DL-PFC	Anódica	Izquierdo	1 mA	20	20 min	Diaria

Las limitaciones de los estudios analizados hacen que las conclusiones extraídas sean tomadas con precaución. Entre estas limitaciones, cabe señalar que los estudios se

realizaron sobre muestras pequeñas y, algunos de ellos, presentan diferentes sesgos, especialmente en relación con el cegamiento de los participantes. Asimismo, el perfil clínico y/o patológico de los pacientes con TEA estudiados es muy heterogéneo y en varios estudios se observó ausencia de control sobre los efectos de posibles tratamientos farmacológicos a los que estuviesen sometidos los sujetos de las muestras.

En cuanto a las limitaciones propias del presente estudio de revisión, el reducido número de trabajos revisados hace difícil la generalización de las conclusiones. Asimismo, no se han podido establecer comparaciones directas entre los estudios debido a la diversidad de las pruebas evaluativas utilizadas. Por otro lado, la mayor parte de los trabajos no reportaba el tamaño del efecto, y, por tanto, se han utilizado los valores absolutos diferenciales en el desempeño pre y post tratamiento, lo que puede sesgar las conclusiones derivadas.

En resumen, la evidencia encontrada sugiere que las técnicas NIBS son una herramienta segura y eficaz para mejorar los déficits sociales en el TEA. Sin embargo, es importante concentrar los esfuerzos en el desarrollo de estudios con criterios más homogeneizadores en lo que se refiere a los parámetros de estimulación, las pruebas para medir los dominios sociales, y la evaluación de la duración de los cambios a mediano y largo plazo. Además, la eficacia y efectividad de los tratamientos debe estudiarse en muestras de personas diagnosticadas de TEA bien caracterizadas en cuanto a su perfil clínico y personal, cubriendo todos los niveles de gravedad, ambos sexos y diferentes edades. Esta estrategia, dirigida al consenso, permitirá comparar diferentes diseños y técnicas con el objetivo de proponer protocolos estandarizados para el tratamiento de los déficits sociales en el TEA, ya sea como abordaje terapéutico de elección o como complementario a los tradicionales.

5. Referencias bibliográficas

- *Amatachaya, A., Auvichayapat, N., Patjanasoontorn, N., Suphakunpinyo, C., Ngernyam, N., Aree-Uea, B., Keeratitanont, K. y Auvichayapat, P. (2014). Effect of anodal transcranial direct current stimulation on autism: a randomized double-blind crossover trial. *Behavioural neurology*, 2014, 173-073. <https://doi.org/10.1155/2014/173073>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th edition)*. Washington, DC: APA.
- Baruth, J.M., Casanova, M.F., El-Baz, A., Horrell, T., Mathai, G., Sears, L. y Sokhadze, E. (2010) Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation modulates evoked-gamma frequency oscillations in autism spectrum disorder. *J Neurother* 14(3):179–194. <https://doi.org/10.1080/10874208.2010.501500>.
- Buescher, A.V.S., Cidav, Z., Knapp, M. y Mandell D.S. (2014). Costs of Autism Spectrum Disorders in the United Kingdom and the United States. *Jama Pediatrics*, (8), 721–728. <http://doi:10.1001/jamapediatrics.2014.210>.
- Ciairano, S., Bonino, S. y Miceli, R. (2006). Cognitive exibility and social competence from childhood to early adolescence. *Romanian Association for Cognitive Science*, 10(3), 343-366.
- Coffman, B.A., Trumbo, M.C. y Clark, V.P. (2012) Enhancement of object detection with transcranial direct current stimulation is associated with increased attention. *BMC Neurosci* 13, 108. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-13-108>.
- Dayan, E., Censor, N., Buch, E.R., Sandrini, M. y Cohen, L.G. (2013) Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back. *Nat Publ Group* 16(7):838–844. <https://doi.org/10.1038/nn.3422>.
- Decety J, Lamm C (2007) The role of the right temporoparietal junction on social interaction: how low-level computational processes contribute to meta-cognition. *Neuroscientist* 13(6):580–593. <https://doi.org/10.1177/1073858407304654>.
- Duclos, H., Desgranges, B., Eustache, F. y Laisney, M. (2018). Impairment of social cognition in neurological diseases. *Revue Neurologique*, 174(4), 190–198. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.03.003>
- D'Urso, G., Bruzzese, D., Ferrucci, R., Priori, A., Pascotto, A., Galderisi, S., Altamura, A. C., & Bravaccio, C. (2015). Transcranial direct current stimulation for hyperactivity and noncompliance in autistic disorder. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 16(5), 361–366. <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1014411>.
- *D'Urso, G., Toscano, E., Sanges, V., Sauvaget, A., Sheffer, C. E., Riccio, M. P., Ferrucci, R., Iasevoli, F., Priori, A., Bravaccio, C. y de Bartolomeis, A. (2021).

Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation in Children with Autism Spectrum Disorder: A Pilot Study on Efficacy, Feasibility, Safety, and Unexpected Outcomes in Tic Disorder and Epilepsy. *Journal of clinical medicine*, 11(1), 143. <https://doi.org/10.3390/jcm11010143>.

- *Enticott, P. G., Fitzgibbon, B. M., Kennedy, H. A., Arnold, S. L., Elliot, D., Peachey, A., Zangen, A. y Fitzgerald, P. B. (2014). A double-blind, randomized trial of deep repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for autism spectrum disorder. *Brain stimulation*, 7(2), 206–211. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.10.004>.
- *Esse Wilson, J., Trumbo, M. C., Wilson, J. K. y Tesche, C. D. (2018). Transcranial direct current stimulation (tDCS) over right temporoparietal junction (rTPJ) for social cognition and social skills in adults with autism spectrum disorder (ASD). *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 125(12), 1857–1866. <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1938-5>.
- Ghaziuddin, M., Ghaziuddin, N. y Greden, J. (2002). Depression in persons with autism: implications for research and clinical care. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 32, 299-306. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1016330802348>.
- *Gómez, L., Vidal, B., Maragoto, C., Morales, L. M., Berrillo, S., Vera Cuesta, H., Baez, M., Denis, M., Marín, T., Cabrera, Y., Sánchez, A., Alarcón, C., Selguera, M., Llenez, Y., Dieguez, L. y Robinson, M. (2017). Non-Invasive Brain Stimulation for Children with Autism Spectrum Disorders: A Short-Term Outcome Study. *Behavioral sciences (Basel, Switzerland)*, 7(3), 63. <https://doi.org/10.3390/bs7030063>
- Gómez, L., Vidal, B., Maragoto, C., et al. (2018). Seguridad y efectividad de la Estimulación Cerebral No Invasiva en el Trastorno del Espectro del Autismo: Resultados de un estudio de prueba de concepto. *Rev Mex Neuroci*. 19(3); 8-20.
- *Hadoush, H., Nazzal, M., Almasri, N. A., Khalil, H. y Alafeef, M. (2020). Therapeutic Effects of Bilateral Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Prefrontal and Motor Cortical Areas in Children with Autism Spectrum Disorders: A Pilot Study. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, 13(5), 828–*836. <https://doi.org/10.1002/aur.2290>.
- *Han, Y. M. Y., Chan, M. M. Y., Shea, C. K. S., Lai, O. L., Krishnamurthy, K., Cheung, M. C. y Chan, A. S. (2022). Neurophysiological and behavioral effects of multisession prefrontal tDCS and concurrent cognitive remediation training in patients with autism spectrum disorder (ASD): A double-blind, randomized controlled fNIRS study. *Brain stimulation*, 15(2), 414–425. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2022.02.004>.
- Higgins, J.P.T. y Green, S. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

- *Kang, J., Zhang, Z., Wan, L., Casanova, M. F., Sokhadze, E. M. y Li, X. (2022). Effects of 1Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on autism with intellectual disability: A pilot study. *Computers in biology and medicine*, 141, 105-167. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.105167>.
- Krall, S.C., Volz, L.J., Oberwelland, E., Grefkes, C., Fink, G.R. y Konrad, K. (2016) The right temporoparietal junction in attention and social interaction: a transcranial magnetic stimulation study. *Hum Brain Mapp* 37(2):796–807. <https://doi.org/10.1002/hbm.23068>.
- Lacunza, A. y de González, N. (2011). Las habilidades sociales en niños y adolescentes. Su importancia en la prevención de trastornos psicopatológicos. *Fundamentos en Humanidades*, XII (23),159-182. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=18424417009>.
- Li, C. T., Huang, Y. Z., Bai, Y. M., Tsai, S. J., Su, T. P. y Cheng, C. M. (2019). Critical role of glutamatergic and GABAergic neurotransmission in the central mechanisms of theta-burst stimulation. *Human brain mapping*, 40(6), 2001–2009. <https://doi.org/10.1002/hbm.24485>.
- Montagut Asunción, M., Mas Romero, R.M., Fernández Andrés, M.I. y Pastor Cerezuela, G. (2018). Influencia del sesgo de género en el diagnóstico de trastorno de espectro autista: una revisión. *Escritos de Psicología (Internet)*, 11(1), 42-54. <https://dx.doi.org/10.5231/psy.writ.2018.2804>.
- *Ni, H. C., Chen, Y. L., Chao, Y. P., Wu, C. T., Wu, Y. Y., Liang, S. H., Chin, W. C., Chou, T. L., Gau, S. S., Huang, Y. Z. y Lin, H. Y. (2021). Intermittent theta burst stimulation over the posterior superior temporal sulcus for children with autism spectrum disorder: A 4-week randomized blinded controlled trial followed by another 4-week open-label intervention. *Autism: the international journal of research and practice*, 25(5), 1279–1294. <https://doi.org/10.1177/1362361321990534>.
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P. S., Fregni, F. y 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>.
- Nitsche, M. A. y Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57(10), 1899–1901. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.10.1899>.
- Oberman, L. M., Enticott, P. G., Casanova, M. F., Rotenberg, A., Pascual-Leone, A., McCracken, J. T., & TMS in ASD Consensus Group (2016). Transcranial magnetic stimulation in autism spectrum disorder: Challenges, promise, and roadmap for future research. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, 9(2), 184–203. <https://doi.org/10.1002/aur.1567>.

- Organización Mundial de la Salud (30 de Marzo de 2022). Trastornos del espectro autista. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
- Pascual, Á.P. y Muñoz, J.M. (2008). Estimulación magnética transcraneal: fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas. *Revista De Neurología*, 46, 3-10.
- *Qiu, J., Kong, X., Li, J., Yang, J., Huang, Y., Huang, M., Sun, B., Su, J., Chen, H., Wan, G. y Kong, J. (2021). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) over the Left Dorsal Lateral Prefrontal Cortex in Children with Autism Spectrum Disorder (ASD). *Neural plasticity*, 2021, 6627507. <https://doi.org/10.1155/2021/6627507>.
- Red de Monitoreo de Autismo y Discapacidades del Desarrollo (2022). *Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018*. Comunicado de prensa CDC. Recuperado el 19 de noviembre 2022 de: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>.
- Rojas Pérez, C., Szymanski Peters, M. G., Romero José, M. F. y Sánchez Muñoz, T. T. (2015). Relación entre funciones ejecutivas y habilidades sociales en adolescentes: un estudio piloto. *Revista Intercontinental de Psicología y Educación*, 17(2), 167-183. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=80247939009>.
- *Sokhadze, E. M., El-Baz, A. S., Tasman, A., Sears, L. L., Wang, Y., Lamina, E. V., y Casanova, M. F. (2014). Neuromodulation integrating rTMS and neurofeedback for the treatment of autism spectrum disorder: an exploratory study. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 39(3-4), 237–257. <https://doi.org/10.1007/s10484-014-9264-7>.
- *Sokhadze, G., Casanova, M., Kelly, D., Casanova, E., Russell, B. y Sokhadze, E. (2017). Neuromodulation Based on rTMS Affects Behavioral Measures and Autonomic Nervous System Activity in Children with Autism. *NeuroRegulation*, 4(2), 65–78. <https://doi.org/10.15540/NR.4.2.65>.
- *Sokhadze, E. M., Lamina, E. V., Casanova, E. L., Kelly, D. P., Opris, I., Tasman, A. y Casanova, M. F. (2018). Exploratory Study of rTMS Neuromodulation Effects on Electrocortical Functional Measures of Performance in an Oddball Test and Behavioral Symptoms in Autism. *Frontiers in systems neuroscience*, 12, 20. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2018.00020>.

- Stuss, D. T. y Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychology Research* 63, 289-298.
- Wang, Y., Hensley, M.K., Tasman, A., Sears, L., Casanova, M.F. y Sokhadze, E. (2016) Heart rate variability and skin conductance during repetitive TMS course in children with autism. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 41(1):47–60. <https://doi.org/10.1007/s10484-015-9311-z>.
- Yang, D. Y., Rosenblau, G., Keifer, C. y Pelphrey, K. A. (2015). An integrative neural model of social perception, action observation, and theory of mind. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 51, 263–275. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.01.020>.
- *Yang, Y., Wang, H., Xue, Q., Huang, Z. y Wang, Y. (2019). High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Applied to the Parietal Cortex for Low-Functioning Children With Autism Spectrum Disorder: A Case Series. *Frontiers in psychiatry*, 10, 293. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00293>.
- Zegarra-Valdivia, J. A., Chino, B. N., Doval, S., Baron-Cohen, S. y Tirapu, J. (2022). Reading the Mind in the Eyes Test: A first approximation to the psychometric properties in the Peruvian Population. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 31(1), 66-75. <https://doi.org/10.46997/revecuatneurol31100066>.
- *Zemestani, M., Hoseinpanahi, O., Salehinejad, M. A. y Nitsche, M. A. (2022). The impact of prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) on theory of mind, emotion regulation and emotional-behavioral functions in children with autism disorder: A randomized, sham-controlled, and parallel-group study. *Autism research: official journal of the International Society for Autism Research*, 15(10), 1985–2003. <https://doi.org/10.1002/aur.2803>.

5. Anexos

Anexo A. Comentarios al diseño de los estudios y a los resultados reportados

Autor	Comentarios diseño	Comentarios resultados
Amatachaya et al., (2014)	Evaluación: 1 día 5 días de estimulación o placebo (20 min/sesión) Evaluación: 1 semana Descanso: 4 semanas Evaluación: 1 día 5 días de estimulación o placebo (20 min/sesión) Evaluación: 1 semana	Se reportaron resultados siete días después de la última sesión
# Gómez et al., (2017)	2 grupos: <ul style="list-style-type: none"> • G1, dos evaluaciones en el transcurso de 1 mes antes de NIBS • G2 tres evaluaciones (1 cada mes) antes de NIBS Estimulación tDCS a muestra < 11 años Estimulación rTMS a muestra entre 11-13 años	Se reportaron resultados un mes después de la intervención (se mantienen a los seis meses)
Ni et al., (2021)	Grupo experimental n= 40; grupo control n= 35 Estimulación 4 semanas (2 veces/sem) ambos grupos bajo cegamiento. Estimulación 4 semanas (2 veces/sem) ambos grupos sin cegamiento	No diferencias después de las primeras 4 semanas. Diferencias significativas después de 8 semanas Se reportan estos últimos datos
Sokhadze et al., (2018)	N= 106; experimental n= 80; control n= 26 25 recibieron 6 sesiones 27 recibieron 12 sesiones 28 recibieron 18 sesiones	Se reportaron resultados del grupo que recibió 18 sesiones
Yang eta al., (2019)	3 semanas de estimulación 6 semanas de descanso 3 semanas de estimulación	Se reportaron resultados después de 6 semanas de finalizar el tratamiento
# Único trabajo que analiza los dos paradigmas. No diferencia los resultados para cada paradigma		

Anexo B. Justificación del protocolo de elección

tDCS	Hemos seleccionado únicamente este paradigma, debido a que el paradigma TMS presenta una gran heterogeneidad en cuanto a las técnicas usadas (rTMS, rTMS profunda, iTBS, rTMS+neurofeedback), los trenes, pulsos e intervalos empleados, así como una dispersión en cuanto al total de pulsos aplicados, lo que hace difícil sugerir un protocolo de consenso para la TMS. El tDCS, en cambio, presenta, en los trabajos revisados una mayor homogeneidad, permitiendo proponer un protocolo a partir de medias/medianas y frecuencias de uso.
Zona estimulación	DL-PFC. La más usada en los trabajos (75% de los trabajos).
Hemisferio	Un solo hemisferio (HI). Por principio de eficiencia (no se consiguen mejores resultados estimulando bilateralmente).
Intensidad	1 mA. Mediana de la intensidad aplicada en los trabajos analizados.
Sesiones/duración	20 x 20 min (400 min total) (mayor tiempo de estimulación podría sugerir mayor duración del efecto).
Cadencia	Diaria. La más utilizada en los trabajos analizados (75%)
Polaridad	Anódica. La más utilizada en los trabajos analizados (55.6%)