

Contribución Original

Lázaro Gómez-Fernández,¹
Elizabeth Padilla-Puentes,¹
Ivette Cabrera-Abreu,¹
Marilyn Zaldívar-Bermúdez,¹
Lilia Morales-Chacón,¹ Abel
Sánchez-Coroneaux,¹ Amado
Días-La Fe,¹ Reynaldo Galvizu-
Sánchez,¹ Estela Quesada-
Rodríguez,¹ Daymee Grass-
Fernández¹

¹Centro Internacional de
Restauración Neurológica, Habana,
Cuba

Estimulación magnética transcraneal repetitiva y rehabilitación intensiva en pacientes con infarto cerebral

Repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive
rehabilitation in patients with stroke

Resumen

Introducción: Muchos pacientes que sufren un infarto cerebral presentan algún grado de discapacidad crónica. La estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) podría tener un efecto adyuvante en la rehabilitación y favorecer mejores resultados clínicos. **Objetivo:** Evaluar la seguridad y eficacia del uso de la rTMS en pacientes con infarto cerebral.

Métodos: Se diseñó un ensayo clínico fase I-II que incluyó un total de 15 pacientes con secuelas motoras por infarto cerebral hospitalizados en el Centro Internacional de Restauración Neurológica en el período comprendido entre marzo de 2010 a diciembre de 2013. Fueron asignados aleatoriamente a dos grupos de tratamiento con rTMS verdadero (A, 10 Hz ipsilateral al hemisferio infartado, área M1; B. 1 Hz, hemisferio contralateral) y uno placebo (C). Todos ellos recibieron tratamiento de rehabilitación intensiva durante 7 horas diarias. Adicionalmente se les aplicaron 20 sesiones de rTMS según el grupo. Fueron evaluados por terceros, antes y después de completar un ciclo de 28 días de rehabilitación mediante la Escala Escandinávica para el Infarto Cerebral (EEIC) y el índice de Barthel.

Resultados: Se presentó una crisis convulsiva en un paciente (grupo A, excluido) a consecuencia de múltiples factores de riesgo no identificados; otros dos abandonaron el tratamiento por razones individuales no vinculadas a eventos adversos (grupo B). Los restantes 12 completaron las 20 sesiones con eventos adversos mínimos. Los 3 grupos mejoraron las puntuaciones de las escalas en la segunda evaluación; los pacientes que recibieron rTMS mostraron mayores diferencias en las puntuaciones finales con respecto a las iniciales que los del grupo placebo, específicamente en el ítem de la función de la mano de la EEIC (A; inicial: 2.5 ± 1.9 , final: 4.5 ± 1 ; B, inicial: 2.6 ± 2.3 , final: 4 ± 3.4 ; C, inicial: 3.2 ± 2.2 , final: 3.2 ± 2.2 ; $p < 0.05$)

Conclusiones: La rTMS fue bien tolerada y se asoció con un efecto terapéutico positivo en los dos protocolos utilizados, vinculados a la rehabilitación.

Abstract

Introduction: Many patients remain with some grade of chronic disability after stroke. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) could be an adjuvant in rehabilitation for the improvement of clinical results.

Objective: To evaluate the safety and efficacy of rTMS in patients with stroke. **Methods:** We designed a phase I-II clinical trial, including 15 stroke patients who were hospitalized in the international Center for Neurological Restoration from March 2010 to December 2013; they were randomized in two groups for real rTMS treatment (A, 10Hz ipsilateral affected hemisphere, M1 area; B, 1Hz, contralateral hemisphere) and a placebo one (C). All of them were hospitalized and received an intensive rehabilitation treatment daily during 7 hours. Additionally, they received 20 rTMS sessions according to their group assignment. They were evaluated twice (before and after treatment) by other blind researchers using the Scandinavian Scale for Stroke (SSS) and Barthel's Index.

Results: One patient from the group A with multiple undetected risk factors had a seizure during rTMS session (excluded); other two abandoned

Palabras clave.

Infarto cerebral, rehabilitación, rTMS

the treatment for reasons non-related to adverse events (group B). The other 12 completed all the sessions with minimal adverse events. All the groups improved the scale scores after treatment; patients who received rTMS showed the biggest differences in the final scores relative to the initial scores; specially in the hand motor function score from the SSS (A; initial: 2.5 ± 1.9 , final: 4.5 ± 1 ; B, initial: 2.6 ± 2.3 , final: 4 ± 3.4 ; C, initial: 3.2 ± 2.2 , final: 3.2 ± 2.2 ; $p < 0.05$).

Conclusions: rTMS was well tolerated and it was associated with a positive therapeutic effect in both stimulation protocols that were used combined with rehabilitation.

Keywords.

Rehabilitación, rTMS, stroke

Correspondencia:

Lázaro Gómez Fernández.
Calle 212, #19 y 19^a. Atabey, Playa, Habana, Cuba.
Teléfono: 72736923.
E-mail: lazarog@neuro.ciren.cu

Introducción

Alrededor del 80% de los pacientes que sufren un infarto cerebral continúan con algún grado de discapacidad crónica; secuelas sobre las que el desarrollo tecnológico puede influir contribuyendo a mejorar el grado de recuperación funcional. Entre las nuevas tecnologías que pueden potenciar los resultados de la rehabilitación está la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (rTMS por sus siglas en inglés), ampliamente utilizada en estos momentos en enfermedades psiquiátricas y neurológicas, incluyendo la enfermedad vascular encefálica.¹⁻⁵ Se conoce que el efecto de la rTMS es dependiente del protocolo de estimulación que se utilice; las altas frecuencias incrementan la excitabilidad del circuito neuronal estimulado, mientras que las bajas frecuencias la disminuyen.⁶ En la literatura revisada hemos identificado solo dos artículos originales en los que se compara el efecto de estos protocolos en pacientes con secuelas por infarto cerebral. En un caso evaluando el grado de recuperación motora de la extremidad superior y en el otro el trastorno para la deglución; en las dos investigaciones la terapéutica fue combinada, es decir, rehabilitación y rTMS en sesiones repetidas, con resultados igualmente beneficiosos con ambos protocolos.^{7,8} El uso de la rTMS a baja frecuencia como adyuvante terapéutico en pacientes con infarto cerebral ha sido propuesto con un grado de recomendación B por una comisión de expertos europeos, pero no hay evidencias suficientes para emitir algún pronunciamiento en cuanto al uso de la estimulación a alta frecuencia del hemisferio afectado por el infarto cerebral.⁹ Curiosamente en algunos artículos no se ha encontrado efecto adicional alguno cuando se combinan rehabilitación y sesiones de rTMS.¹⁰

En esta investigación nos planteamos como objetivos generales determinar la seguridad del uso de la rTMS y eficacia del uso combinado de la rehabilitación intensiva y la rTMS, a baja y alta frecuencia en pacientes con infarto cerebral en estadio crónico.

Materiales y métodos

Diseñamos un ensayo clínico fase I-II (No. RPCEC00000076 en el registro público cubano de ensayos clínicos, registro primario de la OMS), que incluyó una muestra de 15 pacientes (sin definición estadística del tamaño muestral). Todos procedían del servicio de hospitalización del área de investigaciones básicas del Centro Internacional de Restauración Neurológica, y cumplían los requisitos para ser admitidos para tratamiento de rehabilitación intensivo en dicho servicio en el período comprendido entre marzo de 2010 y diciembre de 2013. De ellos 7 fueron mujeres y 8 hombres. Todos presentaban infartos cerebrales corticales correspondientes al territorio superficial de la arteria cerebral media. Como criterios de inclusión se consideró la confirmación del diagnóstico por el cuadro clínico y mediante RMN de un infarto cerebral único, con un tiempo de evolución mínimo de 6 meses. Se excluyeron de la selección aquellos pacientes en los que se reportara el antecedente de convulsión; pacientes con condiciones físicas o médicas generales de difícil control (diabetes descompensada o trastornos psiquiátricos), o en la encuesta de riesgos para la rTMS se detectara algún factor que constituyera un peligro potencial para recibir la terapia.¹¹ Todos los pacientes en el momento de su inclusión formaban parte de un programa de rehabilitación intensiva de 28 días de duración.

Diseño experimental

Los pacientes fueron reclutados mediante inclusión continua, y aleatorizados mediante aleatorización simple en 3 grupos de tratamiento: grupo **A**: 10 Hz sobre el área motora primaria del hemisferio infartado (5); grupo **B**: 1 Hz del hemisferio contrario al infarto (5); **C**: Estimulación placebo (5). Fueron evaluados antes y después de terminar el programa de rehabilitación por especialistas en neurología y medicina interna, que al igual que los pacientes desconocían si habían recibido el tratamiento real o el placebo (evaluación a ciega por terceros).

Todos los pacientes recibieron 20 sesiones de rTMS, a razón de 1 diaria inmediatamente antes de comenzar el tratamiento de terapia ocupacional o de rehabilitación física según su esquema individual del programa de rehabilitación. Se utilizó un equipo de estimulación magnética MagPro® (Dantec) con una bobina en forma de 8 MC-B70, con la empuñadura hacia atrás y angulación de 45° de la línea media con su centro ubicado sobre el punto donde se evocaran las respuestas máximas en amplitud (grupos de tratamiento verdadero). En el caso de que no se obtuviesen respuestas en el hemisferio afectado, se utilizó la misma localización espacial identificada en el hemisferio contrario.

Los pacientes clasificados en el grupo A recibieron 1500 pulsos sobre el área motora primaria del hemisferio afectado correspondiente a la mano, a una frecuencia de 10 Hz y una intensidad del 90% del umbral motor(UM);¹² en trenes de 2 segundos de duración y 50 segundos de intervalo entre trenes. El grupo B recibió también 1500 pulsos sobre el área motora primaria del hemisferio sano correspondiente a la mano, a una frecuencia de 1 Hz y el 100% de la intensidad umbral. En los dos casos anteriores la empuñadura de la bobina se colocó hacia atrás con una angulación de 45° de la línea media. El grupo C fue el placebo y recibió solo 300 pulsos a 1 Hz, con una intensidad del 65% del UM y la bobina colocada perpendicular a la línea media posterior con la empuñadura hacia abajo.

Características generales del programa de rehabilitación

El programa de rehabilitación intensivo consistió en 7 horas de actividades terapéuticas diarias durante 28 días; subdivididas principalmente en rehabilitación física, terapia ocupacional, masoterapia y terapia del lenguaje en los casos requeridos.

Evaluación

Un neurólogo y un internista fueron los responsables de la aplicación del índice de Barthel (IB)¹³ y la escala Escandinávica para el Infarto Cerebral (EEIC);¹⁴ antes de iniciar el tratamiento de rehabilitación y de rTMS; y al finalizar el ciclo de tratamiento de rehabilitación. Como variables de salida principales se consideraron las diferencias entre las

puntuaciones finales e iniciales del IB, la EEIC y de forma independiente el ítem correspondiente a la fuerza muscular de la mano de la EEIC.

Efectos adversos

Durante las sesiones de estimulación se prestó especial atención a la aparición de post-descargas o signos de difusión de la excitabilidad, manteniendo la monitorización con electromiografía de superficie en un músculo distal(primer interóseo dorsal) y uno proximal (braquial). Al término de cada sesión se interrogó al paciente para conocer la ocurrencia de otros adversos menores, como cefalea, cervicalgia, cambios en la audición, dolor en el sitio de la estimulación, etc.

Ética médica

El protocolo fue aprobado por la comisión de ética institucional, y se registró en el sitio público cubano de ensayos clínicos. Se contó con el consentimiento informado por escrito de todos sus participantes, y se cumplió rigurosamente con los lineamientos éticos para la investigación en humanos recogidos en el código de ética de la asociación médica mundial (declaración de Helsinki) para experimentos que involucran humanos.¹⁵

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico no paramétrico utilizando el test U de Mann-Whitney y Wilcoxon para series pares para corroborar la presencia de diferencias estadísticamente significativas entre e intra-grupos en cuanto a los valores totales del IB y la EEIC; y el ítem de la fuerza muscular de la mano de la EEIC; considerando un $\alpha=0.05$ (Statistica 7.0, Stat Soft Inc. 2004®).

Resultados

Tres pacientes fueron excluidos una vez comenzado el tratamiento; uno por haber presentado una convulsión en la primera sesión de rTMS (grupo A),¹⁶ el segundo del grupo B por negarse a continuar recibiendo la rTMS porque pensaba que estaba recibiendo placebo y esto no le reportaría ningún beneficio, cuando en realidad no lo estaba. El tercero perteneciente al grupo B, por motivos familiares tuvo necesidad de interrumpir la hospitalización sin completar el programa de rehabilitación. En la *tabla 1* se relacionan las características individuales de los 12 pacientes que constituyeron la muestra final.

La distribución final por grupos incluyó 4 pacientes en el grupo A (10 Hz), 3 en el grupo B (1Hz) y 5 en el grupo C (placebo). No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables independientes que se controlaron incluyendo el tiempo de evolución, que quizás fue lo más llamativo con respecto al promedio del grupo B, pero con una amplia desviación estándar (*tabla 2*).

Eventos adversos

La cefalea ligera fue un hallazgo relativamente frecuente (60%) en los pacientes de los grupos A

y B, solo en un 20% de los integrantes del grupo C. Común a todos los grupos se reportaron molestias cervicales por tensión muscular en la musculatura del cuello debido al mantenimiento de una postura fija durante mucho tiempo en las sesiones de estimulación. Ningún paciente requirió ser medicado como resultado de las anteriores situaciones. El principal efecto adverso presentado en toda la muestra de pacientes fue como ya mencionamos anteriormente la ocurrencia de una crisis convulsiva de inicio parcial, con marcha Jacksoniana, perteneciente al grupo A durante la primera sesión de tratamiento, por lo que fue excluido inmediatamente de la terapia con rTMS, aunque continuó con el programa de rehabilitación planificado. Se trató de un paciente con más de un factor de riesgo no completamente identificados durante su evaluación, y principalmente un síndrome de abstinencia diagnosticado tardíamente. Otro dato curioso fue el hecho de que uno de los pacientes con historia de un importante tabaquismo, dejó de consumir cigarrillos durante el período de tratamiento y lo atribuyó al uso de la rTMS (perteneciente al grupo B).

Eficacia

En la evaluación inicial no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en cuanto a la edad, tiempo de evolución, ni en la puntuación total o por acápite del índice de Barthel y la EEIC ($p>0.05$); de tal

Paciente	Grupo	Edad	Sexo	Hemisferio afectado	T. evol (meses)	Indice de Barthel	EEIC
1	A	62	M	Derecho	14	100	52
2	A	64	M	Derecho	24	55	38
3	A	63	F	Izquierdo	6	75	40
4	A	64	F	Derecho	26	80	43
5	C	58	F	Derecho	30	50	40
6	B	57	M	Derecho	60	95	52
7	C	46	F	Izquierdo	9	85	40
8	C	44	M	Izquierdo	12	45	38
9	B	62	M	Izquierdo	6	25	16
10	C	64	F	Izquierdo	7	100	50
11	C	67	M	Derecho	6	40	45
12	B	56	M	Derecho	18	80	48

Tabla 1. Características demográficas generales de los pacientes estudiados.

forma que a pesar de ello la constitución de los grupos fue bastante homogénea en cuanto a las variables analizadas a pesar del reducido número de pacientes que concluyeron la investigación. Desde el punto de vista general los pacientes en los tres grupos mejoraron las puntuaciones totales de las escalas al finalizar el tratamiento de rehabilitación intensivo; sin que se observara ningún efecto diferenciador entre los grupos con el uso de la rTMS en las puntuaciones totales del IB ni en la EEIC ($p>0.05$); y tampoco al analizar las diferencias entre los valores finales e iniciales de dichos totales (*tabla 3, figura 1A*).

El análisis de las diferencias entre puntuación final e inicial del ítem de la fuerza muscular de la mano de la EEIC sí puso en evidencia que existió

un efecto positivo significativo de la rTMS en los grupos experimentales **A** y **B**, con cambios estadísticamente significativos con respecto al grupo placebo ($p<0.05$, figura 1B); pero no entre los resultados obtenidos con la estimulación a baja o alta frecuencia (grupos **A** y **B**). Resultó muy llamativo el hecho de que en el grupo de pacientes en los que se utilizó la estimulación placebo no se observó absolutamente ningún cambio en la puntuación de la fuerza muscular de la mano en la EEIC, a pesar de que entre los tres grupos fue el que incluyó finalmente el mayor número de pacientes.

Variable/grupo	A	B	C
Tratamiento	Real	Real	Placebo
Número de pacientes	4	3	5
Sexo (M/F)	2/2	3/0	2/3
Hemisferio afectado (D/I)	3/1	2/1	2/3
Edad (años)	61.4 ± 4.2	58.3 ± 3.2	55.8 ± 10.4
Tiempo de evolución (meses)	16 ± 9	27.3 ± 26.1	12.4 ± 10.2
Frecuencia Hz	10	1	1
Intensidad del estímulo (% UM)	90	100	65
Número de pulsos por sesión	1500	1500	300
Área a estimular	M1(mano) hemisferio afectado	M1(mano) hemisferio sano	Bobina perpendicular a línea media posterior

Tabla 2. Características generales de los tres grupos de pacientes estudiados.

Escalas/ puntuaciones	A	B	C			
	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final
Indice de Barthel	77.5 ± 18.4	85 ± 17.7	66.6 ± 36.8	68 ± 34	64 ± 26.7	75 ± 20.3
EEIC	43.25 ± 6.1	50.2 ± 3.8	38.6 ± 19.3	51.6 ± 29.5	42 ± 4.8	44.8 ± 4.9
EEIC (ítem fuerza/ mano)	2.5 ± 1.9	4.5 ± 1	2.6 ± 2.3	4 ± 3.4	3.2 ± 2.2	3.2 ± 2.2

Tabla 3. Puntuación total del índice de Barthel y de la escala Escandinávica para el infarto cerebral (EEIC); y en el ítem de fuerza muscular de la mano afectada ($p>0.05$ en todos los casos).

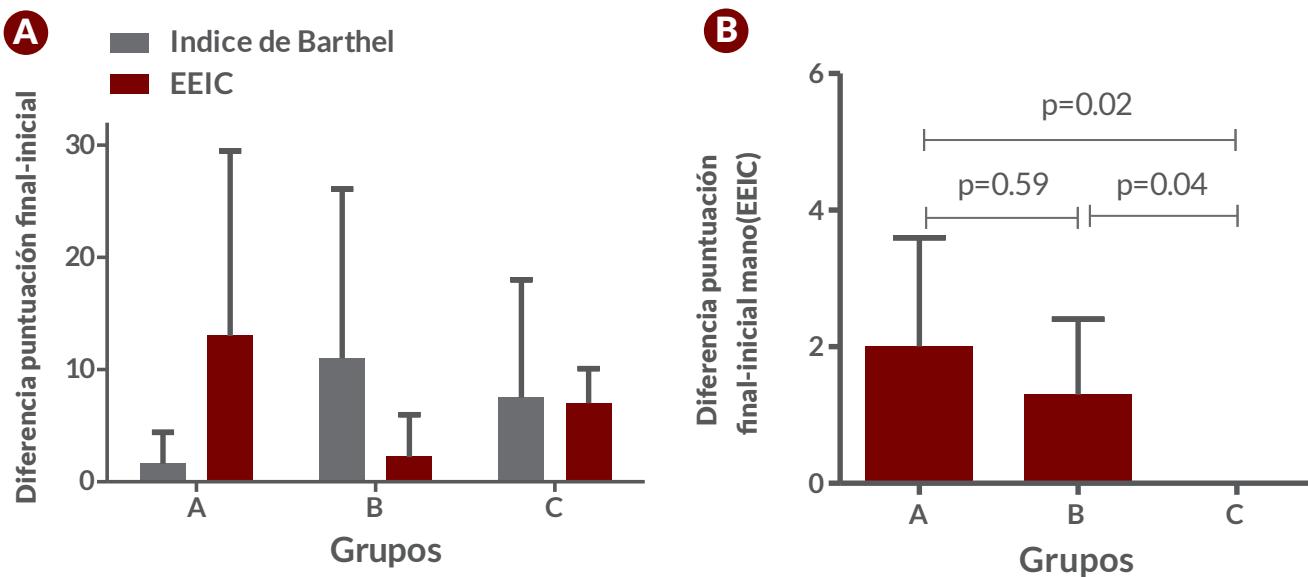


Figura 1. A. Diferencias (=Puntuación final-puntuación inicial) en el total del índice de Barthel y la escala Escandinávica para el infarto cerebral (EEIC). B. Diferencias en la puntuación del ítem de la fuerza muscular de la mano de la EEIC.

Discusión

Nuestros resultados corroboran que la rTMS es un procedimiento tolerable y con pocos efectos adversos serios, cuando los pacientes son bien seleccionados. El paciente que presentó convulsiones, tuvo una relación directa con la aplicación de la rTMS. Presentaba un factor de riesgo no identificado consistente en una adicción al alcohol, y al pasar a régimen de hospitalización, inició un cuadro de abstinencia, interpretado inicialmente como estrés por la hospitalización; pues no se contaba con información suficiente por parte de los familiares. Se trataba entonces de un paciente con franca predisposición a presentar convulsiones, y coincidentemente fue asignado al grupo de estimulación con alta frecuencia, donde la probabilidad de que se presentaran convulsiones era mucho mayor. Otras particularidades de este caso ya fueron publicadas anteriormente, recalmando la importancia de profundizar en el interrogatorio del paciente y sus familiares, además de realizar una encuesta estructurada para identificar los riesgos individuales en cada candidato para recibir tratamiento con rTMS.¹⁶

Solo se retiraron del ensayo otros dos pacientes, uno de ellos por motivos familiares totalmente ajenos a su condición médica y tratamiento actuales; y otro que, al considerarse incluido en el grupo de tratamiento placebo, prefirió continuar solamente con el tratamiento de rehabilitación. En este caso específicamente se trató de un paciente que recibía tratamiento verdadero en el grupo B (1 Hz). Los pacientes restantes de forma independiente y espontánea nos expresaron en algún momento que ellos estaban seguros de estar incluidos en los grupos de tratamiento verdadero. Este elemento no permitió inferir que el enmascaramiento de la intervención fue exitoso. En cuanto al mecanismo de acción de la rTMS, se plantea que gran parte de su efecto se debe a la inducción de cambios en la eficacia de la transmisión sináptica, con fenómenos equivalentes a la potenciación y depresión a largo plazo (LTP y LTD).^{17,18} También se invocan a grandes rasgos modificaciones estructurales, específicamente en las dimensiones de las espinas dendríticas, e incremento en la liberación de neurotransmisores, entre otros efectos.¹⁹

En investigaciones anteriores realizadas en nuestra institución se ha demostrado que el método de rehabilitación intensiva en pacientes con lesiones estáticas encefálicas es eficaz, con cambios favorables desde el punto de vista clínico y neurofisiológico como expresión de neuroplasticidad adaptativa modulada por una intervención médica.^{20,21} Por consenso, se considera que los mayores beneficios en cuanto al grado de recuperación de la función motora se obtienen en pacientes que reciben terapia combinada de rTMS y rehabilitación. En especial cuando se logran combinar ambas intervenciones en una ventana terapéutica de 30 minutos a 1 hora después de la rTMS, tiempo que duran como promedio los efectos de una sesión aislada de rTMS.²²⁻²⁵

La combinación de rTMS y rehabilitación intensiva permite alcanzar una mejor recuperación de la función motora de la mano en pacientes con infarto cerebral en estadio crónico. No logramos demostrar que existan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a eficacia del uso de la estimulación a alta o baja frecuencia; aunque sí una tendencia en cuanto a una mayor diferencia en la puntuación alcanzada en el ítem de la EEIC dedicado a la fuerza de la mano (puntuación final – puntuación inicial) en el grupo A, donde se utilizó la estimulación del hemisferio afectado a alta frecuencia (*Figura 1B*). Este resultado concuerda con que el área estimulada dentro de la corteza motora primaria es precisamente la correspondiente a las motoneuronas piramidales que proyectan al nivel cervical bajo relacionado con la inervación de la mano. Pudiera ser esta, la explicación del por qué en los artículos revisados en la literatura no se describen cambios más globales en los pacientes, pero sí se describen cambios significativos particularmente en la función de la mano.^{26,27} En nuestra opinión se requiere de diseñar otros protocolos de estimulación en principio con dianas diferentes, por ejemplo para lograr cambios funcionales en extremidades inferiores. De hecho, existen artículos cuyos resultados son contrarios a que la rTMS tenga en realidad un efecto adyuvante en la rehabilitación en pacientes

con infartos cerebrales.¹⁰ Posiblemente este punto de vista esté más vinculado con los métodos utilizados de evaluación, criterios de inclusión, etc, que con la potencialidad de la terapéutica empleada por si misma; pero lo que sí queda claro es que se necesitan más investigaciones para demostrarlo o negarlo. Por otro lado las diferencias interindividuales en cuanto a excitabilidad del tejido neural y la presencia de lesiones estructurales de características variadas hacen que no todos respondan igual a la rTMS, aún en los diferentes modelos de enfermedad en las que se ha utilizado con algún éxito.²⁸⁻³¹ En el caso particular del infarto cerebral, es conocido que los pacientes con topografía subcortical tienen mejor pronóstico en cuanto a la recuperación funcional que los que presentan lesiones corticales.^{32,33} En este trabajo se incluyeron solo pacientes con lesiones corticales correspondientes al territorio de la arteria cerebral media y con afectación fundamental de área motora primaria, distribuidos en grupos de una forma bastante homogénea pues en el análisis inicial no se identificaron diferencias significativas entre ellos. La recuperación de la función motora de la extremidad superior ha constituido históricamente un verdadero reto en el campo de la restauración neurológica. Consideramos que es un hecho relevante en nuestra investigación el haber identificado que solo en los grupos que recibieron rTMS como adyuvante a la rehabilitación se identificaron cambios en la recuperación motora de la mano afectada.

Conclusión

La rTMS fue bien tolerada por la mayoría de los pacientes que formaron parte de nuestra investigación, y se identificó un efecto terapéutico positivo del uso de la rTMS en cuanto a la mejoría de la fuerza en la mano afectada; sin diferencias en los resultados entre el protocolo de estimulación con baja y alta frecuencia.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existió una fuente de financiamiento particular para este informe científico

Referencias

1. Edwardson MA, Lucas TH, Carey JR, Fetz EE. New modalities of brain stimulation for stroke rehabilitation. *Exp Brain Res* 2013; 224: 335-358.
2. Bolognini N, Pascual-Leone A, Fregni F. Using non-invasive brain stimulation to augment motor training-induced plasticity. *J Neuroeng Rehabil* 2009; 6: 8.
3. Chang WH, Kim YH, Bang OY, Kim ST, Park YH, Lee PK. Long-term effects of rTMS on motor recovery in patients after subacute stroke. *J Rehabil Med* 2010; 42: 758-764.
4. Di L, V, Pilato F, Dileone M, et al. Modulating cortical excitability in acute stroke: a repetitive TMS study. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 715-723.
5. Khedr EM, Abdel-Fadeil MR, Farghali A, Qaid M. Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2009; 16: 1323-1330.
6. Cao TT, Thomson RH, Bailey NW, et al. A near infra-red study of blood oxygenation changes resulting from high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul* 2013; 6: 922-924.
7. Chu K, Hee Eun Choi, Heejin Jung, Byeong-Ju Lee, Ki Hoon Lee, Young-Joon Lim. Comparison of the effects of 1 Hz and 20 Hz rTMS on motor recovery in subacute stroke patients. *Ann Rehabil Med* 2014; 38: 585-591.
8. Du J, Yang F, Liu L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for rehabilitation of poststroke dysphagia: A randomized, double-blind clinical trial. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 1907-1913.
9. Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Poulet E, et al. [French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): safety and therapeutic indications]. *Neurophysiol Clin* 2011; 41: 221-295.
10. Seniow J, Bilik M, Lesniak M, Waldowski K, Iwanski S, Czlonkowska A. Transcranial magnetic stimulation combined with physiotherapy in rehabilitation of poststroke hemiparesis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurorehabil Neural Repair* 2012; 26: 1072-1079.
11. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 2008-2039.
12. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1994; 91: 79-92.
13. Mahoney FT BD. Functional evaluation: Barthel index. *Md State Med J* 1965; 14: 61-65.
14. Aberg E, Adielsson G, Almqvisturt A, et al. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke background and study protocol. *Stroke* 1985; 16: 885-890.
15. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de La Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Seúl, Corea; 2008. Report No: 59^a Asamblea General.
16. Gomez L, Morales L, Trapaga O, et al. Seizure induced by sub-threshold 10-Hz rTMS in a patient with multiple risk factors. *Clin Neurophysiol* 2011; 122: 1057-1058.
17. Kim EJ, Kim WR, Chi SE, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation protects hippocampal plasticity in an animal model of depression. *Neurosci Lett* 2006; 405: 79-83.
18. Wang H, Wang X, Scheich H. LTD and LTP induced by transcranial magnetic stimulation in auditory cortex. *Neuroreport* 1996; 7: 521-525.
19. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 2001; 21: RC157.
20. Gomez-Fernandez L. Cortical plasticity and restoration of neurologic functions: an update on this topic. *Rev Neurol* 2000; 31: 749-756.
21. Gómez L, Alvarez E, Macías R, et al. Modificaciones en las proyecciones córtico-motoneuronales que van a la mano en pacientes que reciben rehabilitación intensiva. *Rehabilitación (Madrid)* 2006; 40: 79-85.
22. Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Chuma T, Matsuo Y, Ikoma K. Inhibition of the unaffected motor cortex by 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation enhances motor performance and training effect of the paretic hand in patients with chronic stroke. *J Rehabil Med* 2008; 40: 298-303.

23. Boggio PS, onso-Alonso M, Mansur CG, et al. Hand function improvement with low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in a severe case of stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 2006; 85: 927-930.
24. Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, Rothwell JC. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology* 2005 ; 65: 466-468.
25. Fregni F, Boggio PS, Valle AC, et al. A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke* 2006; 37: 2115-2122.
26. Cha HG, Kim MK. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on arm function and decreasing unilateral spatial neglect in subacute stroke: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2016; 30: 649-656.
27. Hao Z, Wang D, Zeng Y, Liu M. Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD008862.
28. Carey JR, Deng H, Gillick BT, et al. Serial treatments of primed low-frequency rTMS in stroke: characteristics of responders vs. nonresponders. *Restor Neurol Neurosci* 2014; 32: 323-335.
29. Arns M, Dringenburg WH, Fitzgerald PB, Kenemans JL. Neurophysiological predictors of non-response to rTMS in depression. *Brain Stimul* 2012; 5: 569-576.
30. Weiduschat N, Dubin MJ. Prefrontal cortical blood flow predicts response of depression to rTMS. *J Affect Disord* 2013; 150: 699-702.
31. Bajbouj M, Brakemeier EL, Schubert F, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex and cortical excitability in patients with major depressive disorder. *Exp Neurol* 2005; 196: 332-338.
32. Emara T, El NN, Elkader HA, Ashour S, El EA. MRI can Predict the Response to Therapeutic Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Stroke Patients. *J Vasc Interv Neurol* 2009; 2: 163-168.
33. Hsu WY, Cheng CH, Liao KK, Lee IH, Lin YY. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2012; 43: 1849-1857.