

# Estimulación Magnética Transcraneal “Theta-Burst Intermitente” en un Paciente con Trastorno del Espectro Autista: Reporte de un Caso.

## *Transcranial Magnetic Stimulation “Theta-Burst Intermittent” In A Patient With Autism Spectrum Disorder: Case Report.*

Raúl Calderón-Sepúlveda,<sup>1</sup> Mario Peral-Ríos,<sup>1</sup> Héctor Martínez-Rodríguez,<sup>1</sup> Alfonso Gil-Valadez,<sup>2</sup> Jesús Santos-Guzmán<sup>3</sup>

### Resumen

**Antecedentes.** La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una opción potencial de tratamiento para la sintomatología de trastorno del espectro autista (TEA). **Objetivos.** Determinar la eficacia de la EMT en modalidad theta-burst intermitente (ETBi) sobre la corteza pre frontal dorso lateral izquierda (CDLPF) en el manejo de comportamientos patológicos asociados con TEA. **Paciente y Métodos.** Paciente masculino de 10 años de edad diagnosticado con TEA con Autistic Diagnostic Observation Schedule (ADOS), presenta una historia familiar de una hermana menor con TEA. Tanto el estudio de Resonancia Magnética encéfalo (IRM) y IRM funcional (IRMf) con paradigma emocionales se efectuaron antes del tratamiento de ETBi, inmediatamente después de tratamiento ETBi, y después de 6 meses de tratamiento con ETBi. **Resultados.** La prueba de ATEC (Autism Treatment Evaluation Checklist) reportó mejoría en las escalas de comunicación, cognición, social y comportamiento, 83%, 81%, 72% y 52% respectivamente. La puntuación total mejoró un 66% inmediatamente después de tratamiento y 55% en un periodo de 6 meses. La IRMf reveló la activación de la corteza frontal, parietal y occipital antes del tratamiento con ETBi y persistiendo la mejoría por 6 meses. **Conclusión.** ETBi es una técnica de neuromodulación no invasiva bien tolerado que requiere un tiempo de administración menor que el tratamiento estándar.

**Palabras clave:** trastornos del espectro autista, Estimulación Magnética Transcraneal, modalidad theta-burst intermitente, corteza pre frontal dorso lateral izquierda.

### Abstract

**Background.** Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a potential treatment option for autism spectrum disorder (ASD) symptomatology. **Objectives.** To determine the efficacy of the TMS intermittent theta-burst stimulation (iTBS) protocol over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) in the management of pathological behaviors associated with ASD. **Patient/Methods.** A 10-year-old male diagnosed with ASD by the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) presented with a family history of ASD with a younger sister diagnosed with the same disorder. Both magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI (fMRI) scans for emotional paradigms were performed before the iTBS treatment, immediately after the iTBS treatment, and after 6 months of iTBS treatment. **Results.** The Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) reports revealed improvement in communication, cognition, sociability, and behavior scales by 83%, 81%, 72%, and 52%, respectively. The overall score improved by 66% immediately after the treatment and by 55% lasting over a 6-month period. The fMRI revealed the activation of the frontal, parietal, and occipital cortex before iTBS treatment, and a better integration and activation of the frontal, temporal, and occipital cortex after iTBS treatment and persisted after 6 months. **Conclusions.** iTBS is a well-tolerated, non-invasive neuromodulation technique that requires relatively less administration than the standard treatment.

**Keywords:** Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), Intermittent Theta Burst Stimulation (iTBS)

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 1, 2019

<sup>1</sup>Tecnológico de Monterrey, Instituto de Neurología y Neurocirugía, Hospital Zambrano Hellion, San Pedro Garza García, N.L. México.

<sup>2</sup>Neuroradiología, Servicio de Neurología del Hospital Universitario, U.A.N.L., Monterrey, N.L. México.

<sup>3</sup>Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y ciencias de la Salud. Monterrey, Nuevo León, México.

Correspondencia:

Héctor Ramón Martínez-Rodríguez.

Instituto de Neurología y Neurocirugía, Centro Medico Zambrano Helió. San Pedro Garza García, Nuevo León, México

Tel (52 81) 8888.0676

E-mail: drhectormtz@yahoo.com

## **Introducción**

El trastorno del Espectro Autista es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por anomalías en el lenguaje y comunicación, alteración en el funcionamiento o la interacción social y comportamientos e intereses repetitivos.<sup>1</sup> El término TEA es frecuentemente utilizado en donde se incluye al autismo, Asperger, trastornos desintegrativos y en trastorno no especificado.<sup>1,2</sup>

La corteza del cerebro está organizada en base a una jerarquía de módulos celulares, el más pequeño de los cuales se denomina minicolumna, la cual se compone de un núcleo de neuronas efectoras que se proyectan a través de las capas de la corteza cerebral.<sup>3,4</sup> En la periferia de este núcleo se encuentra una zona denominada “neuropila” que contiene elementos sinápticos y neuronas inhibitorias. Estudios de autopsias han demostrado alteraciones microestructurales periféricas (neuropila) en la corteza cerebral de pacientes con TEA; la corteza prefrontal ha demostrado ser el sitio con mayor frecuencia de alteraciones.<sup>5</sup>

El tratamiento de TEA se puede categorizar en dos tipos, intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. Si bien las alternativas farmacológicas no están bien definidas debido a la frecuente aparición de efectos graves y adversos, el tratamiento no farmacológico incluye terapia de lenguaje, comportamiento y psicológica,<sup>6-8</sup> que no está bien definida debido a la variabilidad de los resultados.

La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) es una técnica no invasiva que regula la actividad cerebral y es una opción no farmacológica potencial para el tratamiento de TEA. EMTr incluye la administración de pulsos a través de una espiral electromagnética colocada en el cuero cabelludo de los pacientes, que induce un campo eléctrico en el tejido cerebral subyacente que produce despolarización localizada, que a su vez induce activación neuronal en las estructuras cerebrales relevantes y condiciona incremento estructural en el neuropil.

Las investigaciones recientes que utilizan EMTr en pacientes pediátricos con TEA tienen cambios electrofisiológicos con una reducción de los comportamientos repetitivos y la mejora del funcionamiento social en los pacientes.<sup>9</sup> Sin embargo, la duración de la sesión, el número de sesiones sugeridas y el alto costo son algunos de los inconvenientes de esta gestión no farmacológica.

Por el contrario, la estimulación theta-burst intermitente (ETBi) utiliza una mayor frecuencia de estímulo, una duración más corta y un costo menor ha demostrado ser seguro y eficiente en el tratamiento de la depresión y otras patologías neuropsicológicas.<sup>10-12</sup> Este informe tiene como objetivo describir efecto de la modalidad ETBi sobre el comportamiento patológico de un paciente con TEA

## **Reporte de Caso y Método**

Paciente de 10 años diagnosticado con TEA a la edad de 4 años que usa el programa de observación diagnóstica

de autismo (ADOS) presentó antecedentes familiares de TEA con su hermana menor diagnosticada con el mismo trastorno. El examen físico reveló niño no cooperativo, falta de contacto visual, tono de voz monótono, comportamiento irritable, hiperactivo, impulsivo y presentaba discretas estereotipias (aleteo de manos) que no habían respondido tanto a las intervenciones farmacológicas como a las no farmacológicas. Tanto la resonancia magnética (IRM) como la funcional (IRMf) para los paradigmas de percepción emocional (caras tristes vs. caras felices) se realizaron antes de la aplicación de ETBi inmediatamente después de completar ETBi, y 6 meses después de la competencia del protocolo ETBi.

Utilizamos la Lista de verificación de tratamiento del autismo (ATEC) para determinar las condiciones iniciales y de seguimiento.<sup>7</sup> El estimulador Magstim Super Rapid 2 (Magstim Co., Gales, Reino Unido) conectado a bobinas de figura 8 de 70 mm se utilizó para realizar el protocolo ETBi modificado que consistía en un estallido de 3 pulsos a 20 Hz cada 200 ms durante 2s (1 tren) con trenes que se repiten cada 10 segundos para un total de 190 segundos (600 pulsos), sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CPF DL), utilizando una intensidad del 80% en reposo del motor. Realizamos este protocolo una vez al día durante 6 días con un día de descanso para completar un total de 24 sesiones.

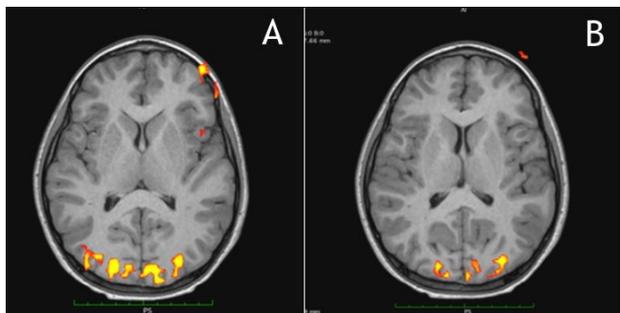
De manera interesante, utilizamos este paradigma debido a la falta de disponibilidad del estimulador iTBS apropiado (Magstim Super Rapid 2 Plus 1)

## **Resultados**

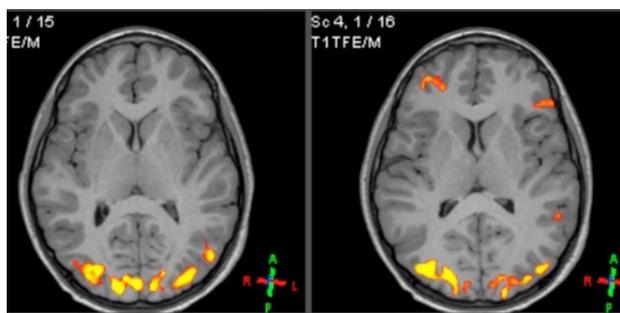
El protocolo fue cumplido a cabalidad sin transgresiones y durante su implementación no se presentaron eventos adversos importantes únicamente se reportó sensación de cosquilleo en piel cabelluda en el área estimulada.

La IRM y la IRMf sin contraste (con un paradigma de percepción emocional) se realizaron antes y después de ETBi. La resonancia magnética no produce alteraciones estructurales en el paciente. Sin embargo, la IRMf basal revela patrones de sobreactivación corticales y subcorticales que implican la primera y segunda circunvoluciones de la corteza cerebral frontal, los lóbulos occipitales, el cíngulo y la corona radiada del lado izquierdo (Figuras 1A y 1B). Después de la ETBi, IRMf revela una disminución evidente en los patrones de activación cortical de la región frontal (Figuras 2A y 2B). El primer ATEC que consideró el puntaje basal y se realizó antes del ETBi, al final de las sesiones, y en el seguimiento de 6 meses, considerado como puntaje de resultado, reveló una mejora del 83% en la sub-escala de comunicación, y 81% mejora en la sub-escala cognitiva, mejora del 72% en la sub-escala de sociabilidad y mejora del 52% al final del seguimiento en comparación con la puntuación basal (Tabla 1; Figura 3). El examen neurológico después de ETBi revela a un niño

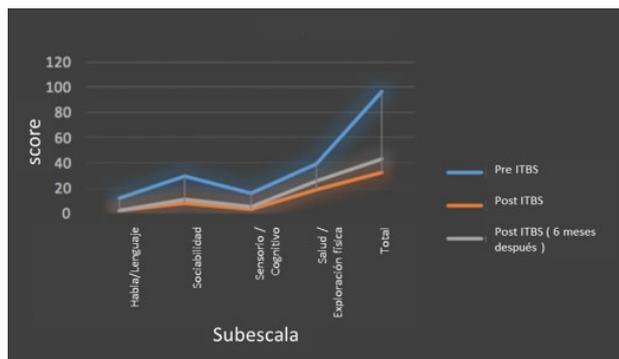
cooperativo, con períodos de falta de atención ligera, interacción de la mirada y una mejor interacción general sin episodios de impulsividad o agresividad.



**Figuras 1A y 1B.** La imagen de resonancia (fMRI) inicial de la región pre-iTBS muestra la sobre activación de la corteza cerebral a nivel cortical y subcortical (en color Amarillo-rojo) a nivel Sc4. /15 y Sc4. /16, T1TFE/M



**Figuras 2A y 2B.** La imagen de resonancia (fMRI) post-tratamiento de la región pre-iTBS muestra la sobre activación de la corteza cerebral a nivel cortical y subcortical (en color Amarillo-rojo) a nivel Sc4. /15 y Sc4. /16, T1TFE/M



**Figura 3.** Comparación del Score ATEC donde entre mas bajo sea el score mejor desempeño clínico.

**Tabla 1.** Puntaje de la prueba ATEC comparando los periodos pre-iTBS, intermediate post-iTBS intermedio, y post-iTBS (6 meses después).

Subclases	Puntaje pre ITBS (basal)	Puntaje post ITBS	Porcentaje de Mejoria comparado con el puntaje basal	Puntaje post ITBS (6 meses después)	Porcentaje de Mejoria comparado con el puntaje basal
Habla / Lenguaje / Comunicación	12	2	83%	2	83%
Sociabilidad	29	8	72%	11	62%
Sensorial / Cognitivo / Conciencia	16	3	81%	5	69%
Salud /Estado Físico / Comportamiento	39	19	51%	25	36%
Total	96	32	66%	43	55%

## Discusión

ETBi es una técnica de neuromodulación no invasiva y bien tolerada que requiere menos tiempo de administración, lo que reduce los costos de tratamiento. Además, los resultados del presente estudio mostraron una disminución en el puntaje de tres subescalas específicas (es decir, sub-escala de habla, lenguaje y comunicación, sub-escala de conciencia sensorial-cognitiva y sub-escala de sociabilidad), que presumiblemente ayudó a reducir el puntaje marginalmente por encima de la sub-escala de comportamiento de salud física

Además, determinamos que los efectos clínicos de ETBi persisten durante 6 meses con una variación general del puntaje del 11%. Por el contrario, los resultados de la fMRI revelaron una mejor organización de la actividad funcional del cerebro después de ETBi. En nuestro paciente, la actividad funcional después de ETBi se parecía a la funcionalidad observada en niños sanos que estaban expuestos al mismo paradigma emocional.

Nuestros hallazgos están de acuerdo con los descritos en Pedapati, 2015,<sup>8</sup> sugiriendo la utilidad de ETBi como un tratamiento no farmacológico para el manejo de TEA. Además, hasta donde sabemos, ningún informe ha presentado una mejoría a largo plazo como la observada en nuestro paciente después de 6 meses de tratamiento.<sup>9-13</sup> Como el resultado mencionado en este informe corresponde al resultado de un paciente, los estudios prospectivos a largo plazo con un mayor número de pacientes con TEA podrían ayudar a definir la viabilidad y eficacia de este enfoque al establecer ETBi como una forma alternativa de tratamiento para pacientes con TEA.

## Referencias

1. American Psychiatric Association. Autism spectrum disorder. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013. p.50
2. Grzadzinski R, Huerta M, Lord C. DSM-5 and autism spectrum disorders (ASDs): an opportunity for identifying ASD subtypes. Mol Autism. 2013; May 15;4(1):12.

3. Lücke J, von der Malsburg C. Rapid processing and unsupervised learning in a model of the cortical macrocolumn. *Neural Comput.* 2004; 16:501–533.
4. Polšek, D., Jagatic, T., Cepanec, M., Hof, P. R., & Šimić, G. Recent developments in neuropathology of autism spectrum disorders. *Transl Neurosci.* 2011; 2(3): 256–264.
5. Casanova MF, van Kooten IAJ, Switala AE, van Engeland H, Heinsen H, Steinbusch HWM, et al. Mini-columnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathol.* 2006; 112:287–303.
6. National Institute for Health and Care Excellence (2014) Autism. NICE Quality standard
7. Centers for Disease Control and Prevention (2017). Autism Spectrum Disorder Treatment. Retrieved from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/treatment.html>
8. Pedapati E, Gilbert DL, Horn PS, Huddleston DA, Laue C, Shahana N, Wu SW: Effect of 30 Hz theta burst transcranial magnetic stimulation on the primary motor cortex in children and adolescents. *Front Hum Neurosci.* 2015; 9:91.
9. Diagnóstico y tratamiento de los trastornos del espectro autista. México: Secretaría de Salud, 2012.
10. Oberman, L. M., Rotenberg, A., & Pascual-Leone, A. Use of Transcranial Magnetic Stimulation in Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders,* 2015; 45(2), 524–536.
11. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC, Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron,* 2005; 45:201–206
12. Bakker N., Shahab S., Giacobbe P., Blumberger D.M., Daskalakis Z.J., Kennedy S.H., Downar J: 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.* 2015 Mar-Apr;8(2):208-15.
13. Krishnan C, Santos L, Peterson MD, Ehinger M. Safety of Noninvasive Brain Stimulation in Children and Adolescents. *Brain stimulation.* 2015;8(1):76-87.
14. Gamboa OL, Antal A, Moliadze V, Paulus W. Simply longer is not better: reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation. *Experimental Brain Research.* 2010; Jul; 204(2):181-187.