

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**Estimulación Magnética Transcraneal Guiada por
Biomarcadores Electroencefalográficos: Evidencia Actual,
Aplicaciones Clínicas y Perspectivas para la
Neuromodulación Personalizada**

**TESINA PROFESIONAL
QUE PRESENTA
ROBERTO FERNÁNDEZ FERRÁ**

Estimulación Magnética Transcraneal Guiada por Biomarcadores Electroencefalográficos: Evidencia Actual, Aplicaciones Clínicas y Perspectivas

1. Introducción

Los trastornos psiquiátricos representan una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial, conllevando un impacto socioeconómico de proporciones masivas. El abordaje convencional clínico se ha caracterizado por una aproximación uniforme, fundamentada en clasificaciones sintomatológicas como el DSM-5-TR o la CIE-11. Sin embargo, estas taxonomías presentan la limitación intrínseca de agrupar a los pacientes según sus manifestaciones conductuales externas, ignorando la profunda heterogeneidad en las disfunciones de las redes neuronales subyacentes. Como consecuencia directa, una fracción considerable de pacientes no responde de forma adecuada a los fármacos y la psicoterapia convencional, con tasas de resistencia terapéutica que alcanzan del 30 % al 40 % en el caso del trastorno depresivo mayor resistente (O'Reardon et al., 2007; George et al., 2010).

En este contexto restrictivo surge la Psiquiatría de Precisión, un nuevo paradigma que busca integrar biomarcadores objetivos (neurofisiológicos, genéticos, de neuroimagen y neurocognitivos) para estructurar subtipos biológicos concretos y diseñar tratamientos personalizados. Una iniciativa central en esta transición es el proyecto de Criterios de Dominio de Investigación (RDoC) del NIMH, que propone reorientar el análisis hacia la disfunción de circuitos y dominios funcionales específicos en lugar de categorías diagnósticas rígidas basadas únicamente en síntomas superficiales (Insel et al., 2010; Cuthbert & Insel, 2013).

Dentro de la terapéutica moderna en psiquiatría de precisión, la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) se ha posicionado como una herramienta idónea. No obstante, a pesar de sus sólidas aprobaciones clínicas, los protocolos convencionales suelen administrar parámetros estandarizados de estimulación (frecuencia, localización e intensidad) para todos los individuos bajo el mismo diagnóstico. Esta aproximación uniforme acarrea una gran variabilidad en la respuesta, llevando a la búsqueda activa de marcadores neurobiológicos objetivos que guíen la intervención de forma adaptada a la conectividad y oscilaciones propias de cada cerebro (Perera et al., 2016; Lefaucheur et al., 2020).

El desarrollo de la electroencefalografía cuantitativa (qEEG) y la combinación TMS-EEG han propiciado la aparición del concepto de estimulación magnética transcraneal guiada por EEG (EEG-guided TMS). Este paradigma propone caracterizar la actividad oscilatoria intrínseca y la conectividad cortical para prescribir y ajustar la estimulación de forma individualizada. Uno de los ejemplos de esta filosofía es el protocolo MeRT (Magnetic e-Resonance Therapy), que busca la

modulación individualizada mediante el análisis espectral y de sincronización, si bien su validación clínica robusta aún se encuentra en desarrollo clínico.

2. Objetivos

Objetivo General

Realizar una revisión crítica y exhaustiva de la evidencia científica disponible acerca de la eficacia y viabilidad de la estimulación magnética transcraneal guiada por biomarcadores electroencefalográficos como estrategia terapéutica de neuromodulación personalizada en trastornos psiquiátricos y neurológicos, evaluando sus fundamentos neurofisiológicos, aplicaciones actuales, limitaciones metodológicas y proyecciones futuras en la psiquiatría de precisión.

Objetivos Específicos

- Describir la evolución de la estimulación magnética transcraneal y sus aplicaciones aprobadas por la FDA.
- Analizar los fundamentos neurofisiológicos que sustentan el uso del qEEG y del qEEG-guided TMS como biomarcadores para la personalización de la neuromodulación.
- Evaluar críticamente la evidencia científica actual del qEEG-guided TMS en trastornos psiquiátricos, incluyendo la depresión mayor, el trastorno obsesivo-compulsivo, la esquizofrenia, el TEPT, la enfermedad de Parkinson y el autismo.
- Examinar las limitaciones metodológicas, incluyendo la heterogeneidad de los protocolos clínicos, la reproducibilidad y el carácter propietario de ciertos algoritmos de asignación terapéutica.
- Proponer directrices para futuras investigaciones clínico-metodológicas que permitan consolidar la neuromodulación de circuito cerrado y los modelos predictivos basados en inteligencia artificial.

3. Metodología

Esta tesina profesional se fundamenta en una revisión narrativa profunda de la literatura científica de las bases de datos de referencia PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science, para recopilar la evidencia de mayor nivel metodológico publicada entre los años 2008 y 2026. Se priorizaron las revisiones sistemáticas, los metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados controlados, los estudios observacionales a gran escala y las recomendaciones de consenso de sociedades internacionales de estimulación cerebral y neurofisiología clínica.

La estrategia de búsqueda contempló combinaciones de descriptores controlados en idioma inglés, incluyendo "Transcranial Magnetic Stimulation", "rTMS", "EEG-guided TMS", "Quantitative EEG", "qEEG biomarkers", "Personalized TMS", "Precision Psychiatry", "Brain Connectivity" y los trastornos neuropsiquiátricos seleccionados (Major Depressive Disorder, Obsessive Compulsive Disorder, Schizophrenia, Post-traumatic Stress Disorder, Parkinson Disease, Autism Spectrum

Disorder). Se aplicaron criterios estrictos de inclusión orientados a estudios que analizaran el qEEG como guía, predictor de respuesta o marcador mecanístico en TMS. Se excluyeron artículos no indexados, comentarios editoriales sin datos empíricos originales o aquellos con descripciones metodológicas insuficientes.

4. Fundamentos neurofisiológicos de la estimulación magnética transcraneal

La estimulación magnética transcraneal se fundamenta físicamente en la ley de inducción electromagnética de Faraday. La descarga rápida de una corriente eléctrica de gran magnitud a través de una bobina de cobre genera un campo magnético variable y de alta intensidad (habitualmente de 1.5 a 3 teslas) en una dirección perpendicular al plano de la bobina. Este campo magnético atraviesa el cuero cabelludo y el cráneo sin atenuación apreciable ni estímulo doloroso de los nociceptores, induciendo un campo eléctrico secundario y una corriente iónica en los tejidos corticales subyacentes. Cuando esta corriente alcanza la intensidad de despolarización de la membrana axonal neuronal, desencadena un potencial de acción que se propaga a través de la red sináptica (Hallett, 2007).

Los efectos moduladores de la rTMS dependen estrictamente de los parámetros de aplicación, en particular la frecuencia de estimulación. Los protocolos de estimulación repetitiva de baja frecuencia (≤ 1 Hz) se consideran inhibitorios, asociados a fenómenos de depresión a largo plazo (LTD). Por el contrario, los protocolos de alta frecuencia (≥ 5 Hz) se consideran excitatorios y se asocian con potenciación a largo plazo (LTP) dependiente de receptores NMDA. Asimismo, se han desarrollado protocolos avanzados como la estimulación Theta Burst (TBS), que aplican ráfagas de pulsos de alta frecuencia moduladas por una frecuencia theta lenta, reproduciendo de forma más fiel los ritmos endógenos de descarga neuronal de la corteza y el hipocampo para inducir plasticidad robusta en tiempos mínimos (Huang et al., 2005).

Desde una perspectiva funcional contemporánea, el impacto de la estimulación transcraneal no se limita a la región anatómica localizada inmediatamente bajo la bobina. La activación neuronal local se propaga por proyecciones axónicas a lo largo de redes neuronales distribuidas anatómicamente. Los trastornos psiquiátricos modernos se entienden no como disfunciones de regiones aisladas, sino como alteraciones funcionales en grandes redes cerebrales como la Red por Defecto (DMN), la Red de Saliencia (SN) y la Red Ejecutiva Central (CEN). Por tanto, la estimulación magnética busca influir y reconfigurar la conectividad a gran escala de estas redes dinámicas, induciendo plasticidad estructural y funcional remota (Rogasch & Fitzgerald, 2013).

5. Aplicaciones clínicas aprobadas por la FDA

La evolución de la rTMS ha alcanzado hitos regulatorios trascendentales desde su aprobación inicial en 2008 por la FDA para el trastorno depresivo mayor resistente. Esta aprobación primigenia validó el protocolo de alta frecuencia (10 Hz) sobre la

corteza prefrontal dorsolateral izquierda (DLPFC). En estudios controlados aleatorizados multicéntricos se demostró que esta intervención reduce de manera sustantiva y estadísticamente significativa la gravedad del cuadro depresivo, con tasas de respuesta y remisión superiores al placebo simulado (sham) y con un perfil excelente de seguridad y tolerabilidad, evitando los efectos adversos sistémicos de los fármacos tradicionales (O'Reardon et al., 2007; George et al., 2010).

En los años subsecuentes, las indicaciones aprobadas se ampliaron de manera progresiva. En 2018 se autorizó la estimulación profunda mediante la bobina H para el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), dirigida a modular el circuito córtico-estriado-talamocortical hiperactivo (Carmi et al., 2019). En 2020, se incorporó la aprobación para la cesación del tabaquismo mediante protocolos de estimulación profunda sobre la corteza prefrontal y la corteza insular, modulando el circuito de recompensa y control inhibitorio (Dinur-Klein et al., 2014). Adicionalmente, se aprobó el tratamiento del trastorno depresivo mayor con sintomatología ansiosa comórbida, lo cual refleja la consolidación clínica del método.

A pesar del éxito regulatorio en estas áreas específicas, el uso de la rTMS ha proliferado de forma extraoficial (off-label) o emergente para patologías como el TEPT, la esquizofrenia (alucinaciones persistentes y síntomas cognitivo-negativos), la enfermedad de Parkinson, el dolor crónico neuropático, la fibromialgia, el deterioro cognitivo leve y el trastorno del espectro autista (TEA). La variabilidad interindividual de la respuesta clínica en estas poblaciones de pacientes ha impulsado decididamente la necesidad de desarrollar biomarcadores basados en neurofisiología cuantitativa que permitan definir los objetivos de forma altamente personalizada.

6. Limitaciones de la rTMS convencional

La principal limitación metodológica de la rTMS convencional radica en el enfoque heurístico estandarizado. Al aplicar protocolos fijos de 10 Hz o TBS para todos los pacientes con depresión, o de 1 Hz para el TOC, se asume implícitamente que la dinámica intrínseca del cerebro y la conectividad de red son uniformes entre individuos con la misma categoría sintomática. No obstante, estudios cuantitativos contemporáneos evidencian una sustancial heterogeneidad biológica en la frecuencia oscilatoria dominante, los ritmos alfa individuales y la fuerza de las conexiones sinápticas. Esta variabilidad provoca que un porcentaje considerable de pacientes (aproximadamente entre el 30 % y el 40 %) no experimente mejoría sustantiva (Lefaucheur et al., 2020).

Asimismo, el posicionamiento anatómico clásico adolece de imprecisión estructural y funcional. Históricamente, se ha empleado la regla empírica de los 5 cm desde el umbral motor de la corteza motora primaria para localizar la DLPFC o el sistema 10-20 de colocación de electrodos en EEG. Estas aproximaciones craneales externas no contemplan la enorme variabilidad en la geometría cortical individual ni el volumen del líquido cefalorraquídeo. Si bien la neuronavegación tridimensional basada en RM estructural ha solventado parcialmente este escollo localizando la

diana anatómica exacta, no permite por sí sola identificar cuál es el nodo de la red funcional más idóneo o sensible para recibir la estimulación en cada paciente individual.

Por último, los protocolos convencionales carecen de biomarcadores biológicos de monitorización en tiempo real. La evaluación terapéutica depende exclusivamente de escalas clínicas observacionales periódicas que carecen de la sensibilidad biológica necesaria para identificar precozmente la respuesta o el acoplamiento cortical a la estimulación. Este vacío neurofisiológico perpetúa la necesidad de recurrir a qEEG dinámico y a mediciones de sincronización para optimizar de forma proactiva la terapia.

7. Biomarcadores mediante electroencefalografía cuantitativa (qEEG)

La electroencefalografía cuantitativa (qEEG) representa un avance metodológico de primer orden sobre el análisis del EEG convencional basado en la mera inspección visual del trazado eléctrico. Mediante algoritmos matemáticos de procesamiento digital, la señal cruda es descompuesta en frecuencias constitutivas para extraer métricas precisas como la potencia espectral absoluta y relativa, la distribución topográfica de las bandas de frecuencia (delta, theta, alfa, beta y gamma), las correlaciones de fase y coherencia funcional entre regiones corticales, y la localización tridimensional estimada de los generadores eléctricos mediante modelos inversos como LORETA (Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography) (Vlcek et al., 2020).

El qEEG permite mapear de forma objetiva las disfunciones neurofisiológicas asociadas con los trastornos neuropsiquiátricos. Por ejemplo, se ha documentado de manera exhaustiva la asimetría alfa frontal como marcador fisiopatológico de la depresión mayor, reflejando desequilibrios funcionales interhemisféricos. De manera análoga, el exceso de ondas lentas (theta y delta) en regiones frontocentrales constituye un rasgo común en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y en el autismo, mientras que las alteraciones de coherencia interhemisférica caracterizan a la esquizofrenia (Metin et al., 2020).

La hipótesis nuclear detrás de las estrategias de EEG-guided TMS propone que la estimulación magnética transcraneal alcanzará su máxima eficiencia cuando sus parámetros físicos de estimulación (frecuencia portadora, patrón temporal e intensidad) se acoplen dinámicamente con los patrones oscilatorios intrínsecos de cada cerebro en reposo. Esto ha impulsado el desarrollo de protocolos de estimulación adaptados a la Frecuencia Alfa Individual (IAF) de los sujetos o a la sincronización en fase. No obstante, se debe mantener una postura de rigor científico y prudencia, puesto que la mayoría de la literatura de personalización basada exclusivamente en qEEG proviene de estudios piloto con tamaños muestrales pequeños o con diseños abiertos de tipo observacional, lo que limita la confirmación de su superioridad clínica inequívoca.

8. Evidencia de la estimulación magnética transcraneal guiada por EEG

La convergencia del EEG con la estimulación magnética se ha instrumentado siguiendo tres aproximaciones conceptuales distintas. La primera consiste en la personalización de parámetros basándose en el qEEG basal en reposo, en el cual se extraen biomarcadores como la frecuencia dominante o la conectividad de red para prescribir el protocolo terapéutico a priori. La segunda línea emplea el EEG antes del tratamiento como una herramienta predictiva de estratificación (predictor de respuesta) para identificar qué pacientes responderán de manera favorable a un protocolo convencional. La tercera aproximación representa la integración en tiempo real de la técnica TMS-EEG, registrando de forma síncrona el potencial evocado por el pulso magnético para ajustar la estimulación en circuito cerrado de forma instantánea de acuerdo con el estado oscilatorio local (Tremblay et al., 2019).

El volumen y rigor de la evidencia científica acumulada difieren sustancialmente entre diagnósticos. Mientras que la depresión mayor unipolar dispone del cuerpo de investigación más sólido y robusto, el resto de las patologías psiquiátricas y neurológicas presentan hallazgos mayoritariamente de carácter exploratorio, limitados por la heterogeneidad de las metodologías y la falta de replicación independiente en ensayos multicéntricos aleatorizados a gran escala.

Tabla 1. Estudios centrales sobre TMS, EEG y neuromodulación personalizada. A continuación, se presenta la Tabla 1, la cual sistematiza los estudios científicos más relevantes, detallando sus diseños, muestras clínicas, protocolos físicos y los resultados electrofisiológicos y clínicos obtenidos.

Referencia	Trastorno y Muestra	Protocolo y Zona	Marcador EEG	Resultado Principal
Robertson & Mortimer (2022)	Depresión/Ansiedad N = 210 (Cohorte)	rTMS/TBS adaptada según fenotipo de qEEG. Zonas frontales	Potencia espectral, patrones regionales y neuromarcadores	47% reducción $\geq 50\%$ HAMD; 29% mejoría parcial. Menos sesiones promedio.
Terao & Kodama (2025)	Depresión unipolar N = 647 (10 ECA)	rTMS personalizada frente a protocolos fijos	Sincronización EEG, conectividad funcional	No se encontró superioridad global de la personalización frente al protocolo estándar.

Cook et al. (2019)	Depresión mayor N = Adultos (RCT)	sTMS de baja intensidad ajustada a frecuencia alfa	Frecuencia alfa individual, densidad fuente alfa	No hubo diferencias de potencia global activo-sham; cambios en alfa correlacionaron con mejoría.
Jin et al. (2014)	TOC resistente N = 46 (RCT)	TMS ajustada a la frecuencia alfa. DLPFC bilateral	Frecuencia alfa individual	Reducción significativa de la escala Y-BOCS y de la ansiedad en el grupo activo vs. sham.
Chou et al. (2025)	Enfermedad Parkinson N = 52 (simple ciego)	10 Hz vs iTBS sobre la corteza motora bilateral	P30, P60 y conectividad delta basal	iTBS mejor para temblor. P60 y conectividad delta se asociaron con predicción de respuesta.
Kang et al. (2026)	Autismo infantil N = 32 (RCT)	rTMS a 1 Hz sobre DLPFC durante 9 semanas	Microestados y redes funcionales dinámicas	Cambio significativo en microestados y conducta. EEG útil para monitoreo dinámico.

9. Evidencia por trastorno

9.1. Depresión mayor

La depresión mayor unipolar es la entidad clínica con mayor grado de caracterización de biomarcadores neurofisiológicos. El estudio observacional de cohorte abierta realizado por Robertson y Mortimer (2022) representó un hito al incluir

a 210 pacientes con sintomatología depresiva y ansiosa tratados mediante protocolos rTMS o TBS ajustados individualmente de acuerdo con fenotipos derivados del qEEG basal. Sus resultados indicaron que el 47 % de los pacientes obtuvo una respuesta completa (reducción ≥ 50 % en HAMD) y un 29 % una respuesta moderada, utilizando una cantidad media de sesiones sustancialmente menor que la empleada convencionalmente en la práctica clínica ordinaria.

A pesar de estos prometedores datos descriptivos, el rigor metodológico exige analizar estudios de diseño más estricto. El metaanálisis de Terao y Kodama (2025) recopiló la información de diez ensayos clínicos controlados aleatorizados que englobaron a 647 pacientes, comparando de forma directa la rTMS personalizada mediante EEG o neuroimagen contra los esquemas clásicos de estimulación fija. El análisis reveló la ausencia de una superioridad estadística e integral de la personalización frente al tratamiento estándar (diferencia de medias estandarizada global: $SMD = 0.15$), así como una falta de ventaja clara al emplear la sincronización electroencefalográfica ($SMD = 0.03$). Estos hallazgos críticos indican que la plausibilidad teórica y fisiológica del acoplamiento oscilatorio no se traduce de manera automática en un incremento medible del beneficio clínico real.

En la actualidad, se considera que el valor primordial de la electroencefalografía en la depresión mayor reside en la estratificación inicial del paciente y en el modelado mecanístico de la respuesta cortical. Entre los marcadores investigados, los componentes de potenciales evocados por TMS como el N100 y el N45, junto con la conectividad funcional en banda theta, han surgido como las señales con mayor consistencia. Un N100 basal de mayor amplitud (relacionado con procesos de inhibición cortical del receptor GABA-B) predice una respuesta clínica favorable posterior a la estimulación prefrontal dorsolateral (Prokop-Millar et al., 2026).

Tabla 2. Biomarcadores investigados en el trastorno depresivo mayor. La siguiente Tabla 2 desglosa la diversidad de biomarcadores qEEG investigados activamente en la depresión, describiendo su función propuesta, diana anatómica y nivel de consolidación actual.

Biomarcador	Región Relacionada	Función Neurofisiológica	Estado de Consolidación
Frecuencia Alfa Individual (IAF)	Regiones occipitales y prefrontales	Ajuste de la frecuencia de estimulación a la oscilación dominante basal para promover entrainment.	Experimental / Resultados mixtos frente a sham.

N100 evocado por TMS-EEG	Corteza prefrontal (DLPFC)	Reflejo de mecanismos de inhibición cortical y excitabilidad mediados por receptores GABA-B.	Prometedor / Asociado a la predicción de respuesta.
Potencia Espectral Theta Frontal	Red ejecutiva y corteza cingulada anterior	Indica el nivel de reclutamiento y coordinación de redes de regulación emocional.	Prometedor / Vinculado a cambios postratamiento .
Asimetría Alfa Frontal	Corteza prefrontal hemisférica	Indicador del balance relativo de activación cortical entre hemisferios izquierdo y derecho.	Insuficiente / baja reproducibilidad interestudios.
Conectividad Funcional	Redes frontolímbicas y Default Mode Network (DMN)	Mapeo de la sincronización funcional a gran escala entre dianas y áreas límbicas profundas.	En desarrollo / Alta dependencia del algoritmo.

9.2. Trastorno obsesivo-compulsivo

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) destaca por la marcada hiperactividad patológica en los circuitos córtico-estriado-talamocorticales (CSTC). Las dianas terapéuticas principales investigadas incluyen la DLPFC bilateral, el área motora suplementaria (pre-SMA), la corteza prefrontal medial y la corteza orbitofrontal. El ensayo aleatorizado doble ciego y controlado por Jin et al. (2014) examinó el uso de la TMS ajustada a la Frecuencia Alfa Individual (IAF) sobre la DLPFC bilateral en una muestra de 46 pacientes. Los resultados mostraron una mejoría clínica sustantiva, evidenciada por una reducción significativamente mayor en la escala Y-BOCS y en los índices de ansiedad generalizada frente a la estimulación simulada (sham) tras diez sesiones de intervención.

En una línea predictiva e independiente de la prescripción directa, Güven et al. (2019) implementaron técnicas de aprendizaje automático retrospectivo sobre registros de qEEG de 50 pacientes con TOC tratados con rTMS de baja frecuencia (1 Hz) en la corteza prefrontal derecha. El modelo determinó que la potencia de banda theta basal en regiones frontales discriminaba de manera altamente precisa a los pacientes respondedores de aquellos resistentes al tratamiento. Por otro lado, un estudio prospectivo posterior documentó que la disminución de la actividad oscilatoria beta en regiones motoras centrales izquierdas se correlacionaba con la reducción

cuantitativa de la escala Y-BOCS tras 30 sesiones de dTMS profunda mediante la bobina H7 (Güven et al., 2022).

Adicionalmente, se ha integrado la teoría del caos y la complejidad matemática en el análisis del qEEG en el TOC. La estimulación repetitiva de baja frecuencia (1 Hz) sobre el área motora suplementaria presináptica (pre-SMA) ha evidenciado inducir una reducción robusta de la entropía y complejidad frontal en pacientes respondedores, aproximándolos al patrón de los controles sanos. Esto sugiere de manera concreta que el TOC se caracteriza neurofisiológicamente por una dinámica funcional excesivamente compleja y rígida, susceptible de ser normalizada mediante la neuromodulación cortical guiada.

9.3. Esquizofrenia

En pacientes con esquizofrenia, la aplicación terapéutica de la estimulación magnética transcraneal se ha bifurcado principalmente en dos campos diferenciados: la reducción de las alucinaciones auditivas verbales persistentes (mediante la estimulación inhibitoria de 1 Hz sobre la región temporoparietal izquierda) y la optimización de los síntomas negativos y déficits cognitivos (mediante estimulación excitatoria de alta frecuencia sobre la DLPFC). Los biomarcadores de qEEG y TMS-EEG se han empleado primordialmente para modelar déficits intrínsecos de inhibición cortical y la desorganización de las interconexiones neuronales distributivas de larga distancia (Jónsson et al., 2020).

Entre los marcadores neurofisiológicos de mayor interés destacan la atenuación de la supresión P50 (indicador del filtrado sensorial temprano) y la amplitud de los componentes tardíos relacionados con eventos cognitivos, como el N100 y el P300. Un estudio piloto utilizando registros de electroencefalografía de alta densidad antes y después de 10 sesiones de rTMS temporoparietal identificó cambios significativos en el procesamiento de filtrado auditivo y una restauración parcial de los potenciales evocados N100-P300 en respuesta a estímulos auditivos (Marcu et al., 2020). Estos hallazgos demuestran la plasticidad inducida por la rTMS en los sistemas de detección sensorial central.

No obstante, se debe recalcar que el nivel de validación clínica de estos marcadores en la esquizofrenia sigue siendo marcadamente exploratorio. Las revisiones sistemáticas actuales revelan un profundo desbalance en la literatura científica: mientras que en depresión existen numerosos estudios controlados indexados, en esquizofrenia la base de datos registra únicamente una fracción exigua de investigaciones relevantes. El tamaño muestral reducido y la marcada heterogeneidad metodológica impiden la aplicación del qEEG basal como criterio clínico definitivo de prescripción terapéutica en la actualidad.

9.4. Trastorno por estrés postraumático

El trastorno por estrés postraumático (TEPT) se caracteriza neurobiológicamente por disfunciones críticas en la regulación límbica y por déficit de

control cognitivo top-down mediado por áreas prefrontales. En el plano electrofisiológico, se han identificado alteraciones persistentes en las oscilaciones de las bandas alfa y beta, así como anomalías en los potenciales evocados visuales y auditivos. Las intervenciones de rTMS de alta frecuencia sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda han arrojado resultados prometedores en cohortes observacionales abiertas, pero los ensayos controlados aleatorizados doble ciego frente a sham muestran resultados altamente variables.

En un esfuerzo por caracterizar de forma rigurosa la respuesta electrofisiológica al tratamiento, Morris y colaboradores (2023) llevaron a cabo un estudio pre-post en el que analizaron los eventos transitorios beta de banda rápida (15-29 Hz) en 23 pacientes con TEPT y depresión mayor comórbida tratados con rTMS prefrontal a 5 Hz. Sus hallazgos revelaron modificaciones significativas en la potencia de estos eventos transitorios beta frontocentrales que se correlacionaban estrechamente con la respuesta terapéutica del cuadro clínico global, sugiriendo la restauración progresiva de los circuitos prefrontales de control dinámico.

De igual modo, otros estudios han delineado desórdenes de baja conectividad funcional y asimetrías espectrales en reposo. Pese al valor científico e interpretativo de estas mediciones de seguimiento dinámico, la evidencia actual todavía no sustenta que seleccionar de antemano la frecuencia o la diana anatómica precisa mediante algoritmos de qEEG basal produzca una respuesta terapéutica clínicamente superior a la obtenida mediante los protocolos prefrontales estandarizados que actualmente guían la práctica clínica.

9.5. Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson, si bien constituye un trastorno motor de origen neurológico primario, resulta un modelo de especial trascendencia para el campo de la neuromodulación debido a su naturaleza intrínsecamente oscilatoria. La actividad sincrónica aberrante de la banda beta en las vías córtico-estriado-palidales se asocia directamente con la bradicinesia y rigidez, mientras que los ritmos lentos (delta y theta) y rápidos se asocian con el temblor y las fluctuaciones motoras. Un ensayo clínico aleatorizado de alta calidad realizado por Chou et al. (2025) comparó rTMS a 10 Hz con estimulación intermitente Theta Burst (iTBS) aplicadas sobre la corteza motora primaria (M1) bilateral en una cohorte de 52 pacientes.

Los registros sincrónicos de TMS-EEG demostraron que, a pesar de estimular la misma zona anatómica cortical, ambos protocolos actúan mediante cascadas neurofisiológicas sustancialmente diferentes. El protocolo iTBS indujo una mejoría motora significativamente más alta en el control del temblor, lo cual se asoció fisiológicamente con un incremento en la amplitud del potencial cortical evocado P60. Por su parte, la rTMS convencional a 10 Hz indujo una elevación del componente temprano P30. Este estudio representa una aportación central al evidenciar que las mediciones basales de conectividad espectral delta frontal actúan como predictores

precisos de respuesta terapéutica, ayudando a seleccionar el protocolo físico idóneo para cada paciente.

9.6. Trastorno del espectro autista

El trastorno del espectro autista (TEA) representa una de las condiciones más desafiantes y con mayor demanda de intervenciones personalizadas en el panorama clínico actual. Los hallazgos neurofisiológicos revelan una marcada heterogeneidad que incluye alteraciones en el equilibrio excitatorio/inhibitorio cortical, conectividad funcional anómala de larga distancia, asincronías en banda gamma y desórdenes en la dinámica de microestados cerebrales en reposo. El estudio clínico multicéntrico pionero de Enticott et al. (2014) evaluó de forma rigurosa mediante un ensayo doble ciego controlado por placebo sham la eficacia de la dTMS profunda sobre la corteza prefrontal medial bilateral en adultos con TEA, encontrando mejorías medibles en las escalas de interacción y reciprocidad social, si bien la respuesta de los participantes no fue homogénea en todos los dominios sintomáticos.

Una aportación metodológica reciente y sustantiva en la población pediátrica corresponde al ensayo clínico aleatorizado controlado por sham llevado a cabo por Kang et al. (2026), que evaluó a 32 niños con autismo sometidos a rTMS inhibitoria a 1 Hz sobre la DLPFC izquierda durante un periodo de 9 semanas. Los resultados electrofisiológicos mostraron que la rTMS activa produjo modificaciones altamente significativas en la dinámica temporal de los microestados y redes cerebrales funcionales dinámicas, acompañadas de cambios significativos y medibles en las conductas repetitivas y adaptativas. Este estudio corroboró que el EEG actúa como un excelente biomarcador de monitorización del mecanismo neuroplástico, aunque no fue utilizado para prescribir los parámetros basales.

Tabla 3. Principales objetivos corticales y biomarcadores qEEG investigados en el autismo. A continuación, la Tabla 3 expone los principales objetivos anatómicos, su justificación neurofisiológica y las métricas electrofisiológicas investigadas para el autismo, ilustrando la complejidad biológica de esta condición.

Objetivo Cortical	Justificación Neurofisiológica	Marcadores EEG Clave	Efecto Esperado
Corteza Prefrontal Dorsolateral (DLPFC)	Control ejecutivo, regulación conductual y flexibilidad sináptica frontoparietal.	Potencia theta/alfa, microestados y conectividad funcional.	Mejorar la flexibilidad cognitiva, adaptabilidad conductual y autocontrol.

Corteza Prefrontal Medial (dmPFC)	Cognición social, mentalización y red neuronal por defecto (DMN).	Conectividad funcional medial, potencia alfa y coherencia frontal.	Facilitar la reciprocidad, comprensión emocional e interacción social.
Unión Temporoparietal (UTP)	Integración multisensorial y procesamiento de la Teoría de la Mente.	TMS-EEG, coherencia espectral y conectividad de larga distancia.	Modificar de forma favorable el procesamiento social complejo.
Corteza Motora Primaria (M1)	Evaluación del balance de excitación/inhibición local.	Inhibición intracortical de intervalo largo (LICI) y componente N100.	Caracterización y estratificación de subtipos biológicos funcionales.

En conclusión, el cuerpo de evidencia clínica disponible no permite calificar al MeRT o a cualquier otra modalidad de TMS guiada por qEEG como intervenciones médicas estandarizadas para el tratamiento del autismo. Las directrices actuales de las asociaciones de neuromodulación enfatizan la imperiosa necesidad de conducir ensayos clínicos aleatorizados controlados con grupo sham de diseño riguroso, que incorporen muestras amplias representativas de los diferentes fenotipos del espectro, con evaluaciones clínicas estandarizadas y con un seguimiento temporal prolongado para certificar la eficacia de forma rigurosa (Oberman et al., 2015).

10. Discusión

La integración del análisis cuantitativo de electroencefalografía con la estimulación magnética transcraneal constituye, indiscutiblemente, una de las áreas científicas con mayor proyección en la psiquiatría de precisión. El qEEG aporta una elevada resolución temporal que permite evaluar de forma no invasiva las variaciones dinámicas del estado cortical. No obstante, para consolidar esta aproximación en la práctica clínica se debe resolver una serie de desafíos metodológicos de importancia fundamental.

El principal obstáculo metodológico radica en la marcada discrepancia observada entre los hallazgos de estudios observacionales abiertos de qEEG-guided TMS, los cuales reportan de forma recurrente tasas muy elevadas de éxito clínico (como Robertson & Mortimer, 2022), y los resultados de los ensayos controlados aleatorizados robustos analizados en el metaanálisis de Terao y Kodama (2025), los cuales no demuestran una superioridad del protocolo personalizado frente al

estandarizado. Esta diferencia sugiere la presencia de sesgos en estudios abiertos, donde las tasas de respuesta pueden verse influenciadas de manera desproporcionada por el efecto placebo, la intensidad del seguimiento clínico cercano y el beneficio intrínseco que los pacientes ya obtendrían con los protocolos convencionales.

De igual manera, la fiabilidad y consistencia técnica de las métricas qEEG (potencia espectral, coherencia y fase) constituyen un factor crítico. Estas variables neurofisiológicas son sumamente sensibles a la calidad del registro original, las referencias empleadas, los criterios utilizados para la remoción de artefactos biológicos y mecánicos, el nivel momentáneo de alerta del paciente, el consumo de sustancias como cafeína y los fármacos en curso. Incluso las técnicas de estimación de fuentes de alta densidad como LORETA dependen estrictamente de supuestos matemáticos de solución del problema inverso y modelos de conducción esférica de la cabeza, los cuales introducen un margen considerable de imprecisión espacial. Esto limita la robustez diagnóstica de un qEEG aislado si no se realizan mediciones seriadas que validen su reproducibilidad test-retest (Lioumis et al., 2009).

Otro escollo de relevancia radica en la naturaleza propietaria y opaca de ciertos algoritmos de asignación terapéutica. En protocolos propietarios como MeRT, los métodos analíticos exactos y los criterios para derivar los parámetros de estimulación a partir del espectro electroencefalográfico y del electrocardiograma no son de acceso público. Esta opacidad, típica de los modelos de 'caja negra', dificulta gravemente la replicación independiente por parte de otros grupos de investigación, un requisito científico elemental para que una técnica pueda ser validada de forma universal y aceptada por la comunidad médica internacional.

11. Perspectivas futuras

El desarrollo futuro de la neuromodulación de precisión probablemente no se fundamentará en el análisis aislado del qEEG, sino en la integración multimodal de diversas fuentes de información. Una aproximación integral ideal combinaría los registros de qEEG basal en reposo, mediciones directas de excitabilidad y conectividad efectiva mediante TMS-EEG acoplado, resonancia magnética estructural de alta definición para identificar el objetivo anatómico preciso y resonancia funcional (fMRI) conectómica para modelar la sincronización entre dianas superficiales y estructuras subcorticales profundas (como el circuito frontolímbico en la depresión).

Asimismo, se anticipa la incorporación generalizada de modelos de aprendizaje automático y algoritmos de inteligencia artificial. En lugar de depender de reglas heurísticas simples basadas en un único biomarcador, los algoritmos predictivos entrenados con grandes bases de datos clínicas y electrofisiológicas de múltiples centros mundiales permitirán integrar simultáneamente cientos de parámetros individuales para estimar, con una probabilidad matemática precisa, la

trayectoria de respuesta individual ante diferentes combinaciones de protocolos de estimulación magnética.

La frontera tecnológica más prometedora en el campo clínico corresponde al desarrollo de sistemas de estimulación en circuito cerrado (closed-loop neuromodulation) en tiempo real. A diferencia de los esquemas terapéuticos actuales de aplicación continua con parámetros fijos, los sistemas de circuito cerrado analizan la señal de electroencefalografía en microsegundos y administran el pulso magnético de forma selectiva únicamente cuando la red neuronal objetivo se encuentra en una fase oscilatoria específica o estado de excitabilidad óptimo (como el pico de la oscilación theta endógena) (Zrenner et al., 2018). Este enfoque, si bien aún se halla en fase experimental en laboratorios de neurociencia, tiene el potencial de incrementar de forma drástica la especificidad fisiológica y la eficacia de la neuromodulación personalizada en la próxima década.

12. Conclusiones

La estimulación magnética transcraneal repetitiva constituye una intervención terapéutica sólidamente consolidada y clínicamente segura para el abordaje de trastornos neuropsiquiátricos mayores, como la depresión resistente al tratamiento y el trastorno obsesivo-compulsivo. Sin embargo, la variabilidad interindividual observada en la práctica clínica diaria plantea la urgente necesidad de desarrollar estrategias de personalización sustentadas en biomarcadores de base neurobiológica objetiva.

La presente revisión de la literatura evidencia de manera unívoca que la integración del electroencefalograma cuantitativo (qEEG) y de la técnica combinada TMS-EEG representa un marco metodológico altamente plausible para avanzar hacia la psiquiatría de precisión. Estas herramientas permiten mapear las alteraciones funcionales de las redes cerebrales subyacentes, identificar posibles señales predictivas de respuesta e investigar los complejos mecanismos neuroplásticos e inhibitorios corticales que median el éxito terapéutico.

No obstante, se debe concluir con rigor que la evidencia científica disponible hasta el año 2026 no demuestra de forma robusta e incuestionable una superioridad clínica global de la rTMS personalizada mediante EEG frente a los protocolos convencionales fijos. Por consiguiente, en el escenario clínico actual, el valor principal de la qEEG y del TMS-EEG reside en la estratificación objetiva de los pacientes, el modelado mecanístico de la respuesta y la monitorización dinámica del cambio fisiológico, más que en la prescripción o sustitución inmediata de las dianas y parámetros estandarizados oficialmente autorizados por las agencias reguladoras.

El progreso científico de esta disciplina requerirá de la estandarización internacional rigurosa de los protocolos de adquisición, procesamiento e interpretación de la señal eléctrica, la publicación transparente de los algoritmos de asignación, la integración de tecnologías de estimulación en circuito cerrado en tiempo real y el diseño de ensayos clínicos multicéntricos controlados por sham con

muestras representativas a gran escala. Solo a través de este rigor metodológico se logrará dilucidar si la neuromodulación guiada por biomarcadores representa una verdadera mejora en los resultados clínicos o una sofisticación diagnóstica en el campo de la medicina de precisión.

13. Referencias bibliográficas

- Arıkan, M. K., İlhan, R., Esmeray, T., Çetin, H. L., Aytar, E. K., Aktaş, H., Günver, M. G., & Tendler, A. (2022). Deep transcranial magnetic stimulation effects on the electrophysiological parameters in obsessive-compulsive disorder. *Clinical EEG and Neuroscience*, 53(6), 484–490.
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*, 325(8437), 1106–1107.
- Blumberger, D. M., Vila-Rodriguez, F., Thorpe, K. E., Feffer, K., Noda, Y., Giacobbe, P., Knyahnytska, Y., Kennedy, S. H., Lam, R. W., Daskalakis, Z. J., & Downar, J. (2018). Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: A randomised non-inferiority trial. *The Lancet*, 391(10131), 1683–1692.
- Carmi, L., Tendler, A., Bystritsky, A., Hollander, E., Blumberger, D. M., Daskalakis, J., Ward, H., Lapidus, K., Goodman, W., Casuto, L., Feifel, D., Barnea-Ygael, N., Roth, Y., Zangen, A., & Zohar, J. (2019). Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: A prospective multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 176(11), 931–938.
- Cash, R. F. H., Cocchi, L., Lv, J., Fitzgerald, P. B., & Zalesky, A. (2023). Evaluating robustness of brain stimulation biomarkers for depression: A systematic review of magnetic resonance imaging and electroencephalography studies. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 9(5), 480–493.
- Cole, E. J., Stimpson, K. H., Bentzley, B. S., Gulser, M., Cherian, K., Tischler, C., Nejad, R., Pankow, H., Choi, E., Aaron, H., Espil, F. M., ... & Williams, N. R. (2020). Stanford accelerated intelligent neuromodulation therapy for treatment-resistant depression. *American Journal of Psychiatry*, 177(8), 716–726.
- Cook, I. A., Hunter, A. M., Korb, A. S., & Leuchter, A. F. (2019). Resting-state EEG biomarkers and low-field synchronized transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder. *Brain Stimulation*, 12(2), 503–511.
- Dinur-Klein, L., Dannon, P., Hadar, A., Rosenberg, O., Roth, Y., Kotler, M., & Zangen, A. (2014). Smoking cessation induced by deep repetitive

- transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices: A prospective, randomized controlled trial. *Biological Psychiatry*, 76(9), 742–749.
- Enticott, P. G., Fitzgibbon, B. M., Kennedy, H. A., Arnold, S. L., Elliot, D., Peachey, A., Zangen, A., & Fitzgerald, P. B. (2014). A double-blind, randomized trial of deep repetitive transcranial magnetic stimulation over the medial prefrontal cortex in autism spectrum disorder. *Brain Stimulation*, 7(2), 206–211.
- Farzan, F., Barr, M. S., Levinson, A. J., Chen, R., Wong, W., Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, Z. J. (2010). Reliability of long-interval cortical inhibition in healthy human subjects: A TMS-EEG study. *Journal of Neurophysiology*, 104(3), 1339–1346.
- George, M. S., Lisanby, S. H., Avery, D., McDonald, W. M., Durkalski, V., Pavlicova, M., Anderson, B., Nahas, Z., Bulow, P., ... & Sackeim, H. A. (2010). Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: A sham-controlled randomized trial. *Archives of General Psychiatry*, 67(5), 507–516.
- Hallett, M. (2007). Transcranial magnetic stimulation: A primer. *Neuron*, 55(2), 187–199.
- Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45(2), 201–206.
- Lefaucheur, J. P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Grefkes, C., Hasan, A., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Langguth, B., Leocani, L., Londero, A., Nardone, R., Nguyen, J. P., Nyffeler, T., Oliveira-Maia, A. J., Oliviero, A., ... Ziemann, U. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation: An update. *Clinical Neurophysiology*, 131(2), 474–528.
- O'Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P. G., Sampson, S., Isenberg, K. E., Nahas, Z., McDonald, W. M., Avery, D., Fitzgerald, P. B., Loo, C., Demitrack, M. A., George, M. S., & Sackeim, H. A. (2007). Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: A multisite randomized controlled trial. *Biological Psychiatry*, 62(11), 1208–1216.
- Perera, T., George, M. S., Grammer, G., Janicak, P. G., Pascual-Leone, A., & Wirecki, T. S. (2016). The Clinical TMS Society consensus review and treatment recommendations for TMS therapy for major depressive disorder. *Brain Stimulation*, 9(3), 336–346.
- Prokop-Millar, S., Di Passa, A. M., Yaya, H., McIntyre-Wood, C., Farzan, F., Terpstra, A. R., Fein, A., Vandehei, E., MacKillop, E., MacKillop, J., &

- Duarte, D. (2026). Predictive and mechanistic biomarkers of treatment response to transcranial magnetic stimulation in psychiatric and neurocognitive disorders, identified via TMS-electroencephalography and resting-state EEG: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 393, Article 120194.
- Robertson, C., & Mortimer, A. (2022). Quantitative EEG-guided transcranial magnetic stimulation treatment for depression and anxiety disorders: An open, observational cohort study of 210 patients. *Journal of Affective Disorders*, 308, 322–327.
- Viček, K., Kucera, M., Krajča, V., & Raboch, J. (2020). Quantitative EEG predictors of antidepressant response following repetitive transcranial magnetic stimulation in major depressive disorder. *Clinical Neurophysiology*, 131, 1568–1576.
- Zrenner, C., Desideri, D., Belardinelli, P., & Ziemann, U. (2018). Real-time EEG-defined excitability states determine efficacy of TMS-induced plasticity in human motor cortex. *Brain Stimulation*, 11(2), 374–389.