



REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE LA REGIÓN DE MURCIA

SESIÓN EXTRAORDINARIA Y SOLEMNE DE RECEPCIÓN
COMO ACADÉMICA CORRESPONDIENTE

DISCURSO DE INGRESO

PRINCIPIOS BÁSICOS
DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL (TMS),
ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA REPETITIVA (rTMS)
Y APLICACIÓN TERAPÉUTICA DE LA rTMS

POR LA

Dra. Dña. Virginia Izura Azanza



DISCURSO DE PRESENTACIÓN

POR LA

Excma. Sra. Dra. Dña. María Trinidad Herrero Ezquerro



15 de junio de 2022

MURCIA



DISCURSOS

LEÍDOS EN LA SESIÓN EXTRAORDINARIA Y SOLEMNE
DE RECEPCIÓN COMO ACADÉMICA CORRESPONDIENTE,
CELEBRADA POR LA

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE LA REGIÓN DE MURCIA

el día 15 de junio de 2022

Discurso de ingreso

por la

Dra. Dña. Virginia Izura Azanza

**‘Principios básicos
de la estimulación magnética transcraneal (TMs),
estimulación magnética repetitiva (rTMS)
y aplicación terapéutica de la rTMS’**

Discurso de presentación

por la

Excma. Sra. Dra. Dña. María Trinidad Herrero Ezquerro
Presidenta. Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

Edita:



*Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia*

Realización y producción:

Juana Alegría (juanialeagriagarcia@gmail.com)

Depósito Legal:

MU 491-2022

Índice:

- Discurso de presentación 7

- Discurso de ingreso:
 - Principios básicos de la estimulación magnética transcraneal (TMs), estimulación magnética repetitiva (rTMS) y aplicación terapéutica de la rTMS..... 15**
 - Resumen 17
 - 1. Introducción 17
 - 2. Experimentos con animales 18
 - 3. Primeros experimentos de estimulación transcraneal en humanos 19
 - 3.1 Estimulador magnético..... 22
 - 3.2 Tipos de bobinas..... 22
 - 4. Reclutamiento de motoneuronas corticales y espinales en respuesta a TMS 26
 - 5. Bases fisiológicas de las medidas de TMS utilizadas para estimar la excitabilidad cortical y córtico-espinall 28
 - 6. Pulsos descendentes inducidos en el tracto corticoespinal . 29
 - 7. Variabilidad de las respuestas inducidas por TMS..... 29
 - 8. Métodos/paradigmas de estimulación..... 30
 - 9. Mecanismos celulares potenciales que inducen LTP y LTD..... 33
 - 9.1 Otros mecanismos y efectos desencadenados por la rTMS 35
 - 10. Aplicaciones de la EMT 35
 - 11. Protocolos rTMS 40

12. Contraindicaciones de la rTMS.....	44
13. Efectos secundarios	45
14. Indicaciones terapéuticas de la rTMS	45
15. rTMS en depresión endógena.....	50
16. rTMS en Temblor Esencia y Enfermedad de Parkinson.....	51
16.1 Enfermedad de Parkinson	51
16.2 Temblor esencial	54
17. rTMS en rehabilitación de isquemia cerebral	55
18. rTMS en otras patologías	63
18.1 rTMS en el tratamiento del dolor.....	63
18.2 rTMS en fibromialgia.....	64
18.3 Abuso de drogas/dependencia de cocaína.....	66
18.4 rTMS y alteraciones del sueño	68
18.4.1 Síndrome de Piernas Inquietas	68
18.4.2 Insomnio	68
19. Conclusiones	69
– Bibliografía	71

Discurso de presentación

por la

Excma. Sra. Dra. Dña. María Trinidad Herrero Ezquerro

Presidenta. Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

*Excelentísimo Sr. Consejero de Salud de la Región de Murcia,
Ilustrísimo Sr. Presidente del Ilustre Colegio de Médicos de la Región
de Murcia,
Excelentísimos e Ilustrísimos Sres. Académicos,
Ilustrísimas autoridades,
Señoras y Señores,
Amigos, colegas y compañeros,*

Con la venia, Sr. Presidente,
En primer lugar, quisiera agradecer a la Junta de Gobierno de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia al encomendarme y brindarme el honor encomendándome la presentación de la doctora Virginia Izura Azanza en su recepción como Académica Correspondiente de esta bicentenaria institución.

Es para mi una satisfacción personal porque con la doctora Izura Azanza no solo me unen lazos profesionales sino también de amistad, admiración y respeto que se han ido construyendo desde hace muchos años, sin interrupción.

Doña Virginia Izura Azanza, es la Jefa de Sección de Neurofisiología Clínica en los Hospitales Universitarios Reina Sofía y Morales Meseguer. Asimismo, es la Tesorera del Ilustre Colegio de Médicos de la Región de Murcia.

Con dos apellidos muy navarros, nació en Pamplona, en la calle del doctor Flamarique, número 35. Sus padres, don Jesús y doña Maruja, ya fallecidos, le inculcaron el amor a la tierra y a sus gentes y formaron un hogar feliz en el barrio de la Chantrea. Don Jesús era actor, bailarín y músico, que principalmente tocaba el trombón de varas. Doña Maruja era también actriz, cantante y profesora de piano por lo

que en la casa se sentía el ritmo y el poder reconfortante y mágico de la música emanada de los instrumentos de cuerda y viento. Virginia fue la menor de cuatro hermanos: Jesús María, Luis Enrique y Estela. Su hermano Luis Enrique falleció de cáncer tempranamente, a los 36 años.

La vocación para estudiar Medicina y dedicarse a esta profesión le surge tempranamente, a los cuatro años cuando su hermano mayor, Jesús María, entonces de 15 años, sufre una grave electrocución jugando en el monte y debe permanecer ingresados durante dos largos años en el Hospital Universitario (germen de la Clínica Universitaria de Navarra). Por las continuas visitas al centro, aprende a “jugar a médicos” para sobre todo curar, lo que se convierte en una idea reverberante y orienta su vocación como idea de servicio y de vida. No obstante, confiesa que, en el ínterin, no faltaron las etapas en las que deseaba ser desde arqueóloga, exploradora e incluso astronauta. Afortunadamente, eso solo fueron “alucinaciones pasajeras” que nos ha permitido ganarla para la neurofisiología clínica.

La doctora Izura Azanza siempre ha sido muy avanzada, como tal, se comprometió y se casó muy joven, mientras estudiaba la carrera de medicina en la Universidad de Navarra. De hecho, su primer hijo, Miguel, nació mientras estudiaba y se examinaba en el segundo curso, y Javier, su segundo hijo, esperó a nacer a que su madre se pudiera presentar al examen MIR, viendo la luz inmediatamente después del examen. Como pueden comprobar, sus hijos también portan nombres muy navarros: San Miguel de Aralar y San Francisco Javier.

A pesar de estar casada y ser madre, Virginia consiguió ser el expediente número uno de su promoción, con Matrícula de Honor cum laude. Ella dice que lo consiguieron juntos Miguel y ella.

Tras los resultados del examen MIR y sin tener especialidad definida, escogió una especialidad que le permitiera conciliar las guardias con la crianza de dos hijos pequeños y eligió Neurofisiología Clínica en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, ya que por motivos laborales de su entonces marido vivían en la Región de Murcia. Sus maestros en este campo fueron varios, destacando el

jefe del servicio, el doctor Eduardo Recuero al que está profundamente agradecida por su generosidad para conseguir que se formara de una manera global. Asimismo, a sus compañeros, los doctores Teresa Vicente, Pedro de Mingo y Alberto Lunar, si bien, todos los compañeros tanto médicos como de enfermería, auxiliares han sido importantes y decisivos en su vida profesional y a los que muchos le unen lazos de amistad irrompibles ya que en cada uno ha encontrado ayuda, aliento y complicidad.

Al finalizar los años de especialidad, rota por varios hospitales: el hospital Rossell de Cartagena, el hospital La Candelaria de Tenerife, el hospital General de Castellón, pero debido a su responsabilidad familiar debe retornar a Murcia y, en el año 1993, consigue una interinidad en el Hospital de San Juan de Alicante dónde trabajó con el Dr. Carlos Pastore. al que considera como otro de sus maestros y con el que se inició en la investigación y en la medicina privada. Así, por oposición, consiguió la plaza en propiedad en la Comunidad Valenciana y permaneció allí 10 años más hasta que se traslado en comisión de servicio a su hospital de origen, el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia y al presentarse a la oposición de consolidación (OPE) la aprobó a la primera, y es que la doctora Izura Azanza es una estudiosa nata que tiene una memoria prodigiosa y una capacidad de relacionar hechos, signos y síntomas de forma automática. Sin embargo, tras varios años como adjunta en el Hospital Virgen de la Arrixaca, el año 2019 optó a la Jefatura de Sección en el Hospital Universitario Reina Sofía, dónde continua actualmente.

Pero a la doctora Izura le apasiona aprender y por eso realizó estancias de investigación y aprendizaje de nuevas técnicas en el hospital Mount Sinai de Nueva York de Columbia University y en el Massachusetts General Hospital de Boston de la Universidad de Harvard. Asimismo, en el año 2010 defendió la tesis doctoral, dirigida por quien les habla sobre alteraciones neurofisiológicas periféricas en pacientes con enfermedad de Párkinson.

No obstante, además de viajar, de su labor humanística en colaboración con la profesora Diana de Paco, y de sus inicios en el teatro, o la

pasión por el deporte, como el paddle en el que compite como amateur, en los últimos años sus delicias y tiempo libre lo dedica a sus ilusiones vitales de las nuevas generaciones, sus nietos Salva y Leo.

La lección que va a dictar la doctora Izura Azanza en este acto de ingreso como Académica Correspondiente se centra en la estimulación magnética transcraneal (TMS) y en la EMT repetitiva (rTMS). En adelante TMS y TMSr. Estas dos técnicas son dos métodos indirectos, no invasivos, que han sobrepasado el uso meramente experimental en animales y en los humanos y que desde hace años se están utilizando en la clínica diaria con el fin de inducir cambios de excitabilidad en la corteza. Así, una bobina de alambre es capaz de generar un campo magnético controlado que puede atravesar el cuero cabelludo y actuar sobre la capacidad de activación e inhibición de las neuronas y de sus circuitos. En el pasado y todavía en la actualidad la TMS ha sido y es un método esencial para conocer las profundidades del cerebro humano y explorar las posibilidades de aplicarlo como terapia no invasiva que mejora la funcionalidad de circuitos afectados o que incluso estimule la plasticidad cerebral en un alarde medicina preventiva. Estas técnicas se utilizan para restaurar y recuperar circuitos y funcionalidad motora, pero también para mejorar la calidad del sueño e incluso la memoria y la conducta. Por tanto, comprenderán que es una tecnología poderosa que debe ser utilizada con conocimiento y con precaución, y sobre todo, sometida a estrictos controles éticos. En primer lugar, no debe ser usada indiscriminadamente ni debe ser puesta al servicio de ventas *on line* ya que puede tener consecuencias inesperadas en manos inexpertas, pero, además, se podría y se puede manipular la conducta de los individuos. En un trabajo realizado en Londres en el que tuve la fortuna de participar, se podía manipular, en ese caso controlar o aumentar la impulsividad en la adicción al juego. Una técnica de gran importancia, de gran futuro con el avance de la ciencia que permite navegar y llegar a núcleos más profundos más allá de la corteza y superficie cerebral, pero su uso debería ser regulado con el fin de evitar no solo fraudes sino manipulaciones de la conducta.

El futuro está aquí, y esperemos que los estudios de la doctora Izura nos reporten alegrías sobre nuevas aplicaciones de la TMS y de la TMSr.

La doctora Izura Azanza es un ejemplo de trabajo y de superación. Es positiva y optimista. No se recrea en los problemas. Controla el tiempo de forma eficaz y con autodisciplina encomiable. Tiene una inteligencia poco común para captar lo importante, relacionar diferentes aspectos, sacar conclusiones y memorizarlas. Por ello, mira el horizonte con perspectiva y sigue aprendiendo para incorporar las nuevas tecnologías a su práctica clínica. Asimismo, repasando su vida se concluye que, tanto en el aspecto profesional como personal, piensa como Tolkien: “a pesar de las dificultades del camino hay muchas cosas buenas en este mundo y merece la pena luchar por ellas”.

Por todo ello, en la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia esperamos mucho de la doctora Izura. Y, por su trayectoria profesional y por sus méritos personales, es para quien les habla una sincera satisfacción que la doctora doña Virginia Izura Azanza se incorpore a esta bicentenaria institución como Académica Correspondiente.

He dicho.

Discurso de ingreso

**‘Principios básicos
de la estimulación magnética transcraneal (TMs),
estimulación magnética repetitiva (rTMS)
y aplicación terapéutica de la rTMS’**

por la

Dra. Dña. Virginia Izura Azanza

Jefa de Sección de Neurofisiología Clínica
de los Hospitales Reina Sofía y Morales Meseguer

Resumen

La estimulación magnética transcraneal (TMS) y la EMT repetitiva (rTMS) son métodos indirectos y no invasivos utilizados para inducir cambios de excitabilidad en la corteza motora a través de una bobina de alambre que genera un campo magnético que pasa a través del cuero cabelludo. Hoy en día, TMS se ha convertido en un método clave para investigar el funcionamiento del cerebro en humanos. Además, debido a que la rTMS puede conducir a cambios duraderos en el cerebro puede inducir plasticidad neuronal. Esta herramienta se ha convertido en una terapia para enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Sin embargo, los mecanismos fisiológicos subyacentes a los efectos inducidos por TMS y rTMS aún no se han identificado claramente.

1. Introducción

En las últimas décadas, los investigadores de neurociencia se han beneficiado de los avances técnicos en la estimulación cerebral no invasiva en humanos. La estimulación magnética transcraneal (TMS) es un método utilizado para administrar estímulos eléctricos a través del cuero cabelludo en humanos conscientes. Es una técnica neurofisiológica que permite la inducción, de forma segura y no invasiva, de una corriente en el cerebro. La técnica se basa en los principios de inducción electromagnética descubiertos por Michael Faraday en el siglo XIX. Sin embargo, fueron Anthony Barker y sus colaboradores quienes, en 1984, consiguieron desarrollar un estimulador capaz de despolarizar neuronas en la corteza cerebral y evocar movimientos contralaterales al activar vías corticoespinales.

Desde entonces, se ha producido un rápido incremento de las aplicaciones de la TMS tanto en la clínica como en la investigación, pudiendo utilizarse como complemento de otros métodos neurocientíficos en el estudio de las vías motoras centrales, para el estudio de la excitabilidad cortical y en el mapeo de las funciones cerebrales corticales.

En general, la TMS de pulso único (incluida la TMS de pulso pareado) se utiliza para explorar el funcionamiento del cerebro, mientras que la TMS repetitiva (rTMS) se utiliza para inducir cambios en la actividad cerebral que pueden durar más allá del período de estimulación.

El hecho de que sea capaz de modular la actividad cerebral en una región cerebral más allá de la duración de la estimulación cerebral misma permite explorar aplicaciones terapéuticas, donde la rTMS es utilizada para inducir cambios deseables en la actividad cerebral y normalizar alteraciones.

La TMS no invasiva de la corteza motora conduce a una contracción en el músculo objetivo que evoca el potencial evocado motor (MEP) en la electromiografía. El MEP se utiliza generalmente para evaluar la excitabilidad del tracto corticoespinal. No se han dilucidado las bases fisiológicas subyacentes a las modulaciones inducidas por TMS y rTMS. El conocimiento principal inicial de la aplicación de la TMS fueron los estudios en animales y experimentos *in vitro* realizados en rodajas de hipocampo.

2. Experimentos con animales

Durante el siglo XX, los estudios en animales proporcionaron la primera evidencia del efecto de un solo pulso eléctrico dado por una sonda aplicada directamente sobre la corteza motora⁽¹⁾. En estos experimentos, el cráneo fue removido para exponer el cerebro. Esta configuración con electrodos implantados permitió registrar las descargas de las fibras subcorticales y las fibras de la decusación piramidal. Más tarde, Patton y Amassian demostraron que la respuesta evocada en las fibras piramidales por la es-

timulación eléctrica de la corteza motora estaba espaciada de 1 a 2 ms⁽²⁾. En un umbral de respuesta, la estimulación anodal evocó un primer pulso de impulso en el tracto piramidal, a la que siguieron, con intensidad de estimulación creciente, pulsos posteriores separados por una periodicidad de 1,5 ms. Se probaron diferentes condiciones para determinar los orígenes de estos pulsos descendentes inducidos por estimulación anodal. El primer pulso reclutado parecía no verse afectado por la refractariedad de la corteza y se mantuvo después de la eliminación de la materia gris cortical, mientras que los pulsos posteriores fueron deprimidos por la refractariedad de la corteza y desaparecieron cuando se eliminó la materia gris. Los autores plantearon la hipótesis de que el primer pulso resultó de la estimulación directa de los axones del tracto piramidal, llamada onda directa (onda D), mientras que los pulsos posteriores provinieron de la activación sináptica de las mismas neuronas del tracto piramidal, llamadas ondas indirectas (ondas I). El orden de reclutamiento de los pulsos descendentes evocados en el tracto piramidal por la estimulación anodal fue definido con precisión por Kernell y Chien-Ping, quienes confirmaron que la onda D fue el primer pulso reclutado y mostraron que fue seguido 3 y 4,5 ms más tarde por una onda I2 y una onda I3 respectivamente⁽³⁾. Sin embargo, una onda I1 que ocurrió 1,5 ms más tarde que la onda D fue evocada solo con altas intensidades de estimulación. Los autores también encontraron que la amplitud de los pulsos descendentes inducidos en las neuronas piramidales aumentó en paralelo con la intensidad de la estimulación de la corteza motora.

3. Primeros experimentos de estimulación transcraneal en humanos

En 1980, Merton y Morton lograron estimular eléctricamente la corteza motora a través del cuero cabelludo en humanos conscientes mediante el uso de estimulación eléctrica transcraneal (TES)⁽⁴⁾. El impulso eléctrico fue dado por 2 electrodos colocados sobre el cuero cabelludo, uno aplicado

sobre el área del motor del brazo y el otro 4 cm por encima del primero. Los electrodos se conectaron a un condensador de alta capacidad (0,1 μ F) cargado hasta 2000 V. La TES provocó una contracción en los músculos contralaterales del brazo, lo que evocó MEP en electromiografía (EMG). Sin embargo, la TES resultó incómoda y dolorosa. Se pensaba que solo una fracción de la corriente pasaba a través del cuero cabelludo y llegaba a la corteza, mientras que la fracción principal de la corriente que se extendía entre los 2 electrodos evocaba la contracción de los músculos del cuero cabelludo e inducía dolor local.

Como ya he comentado previamente, la base de la estimulación magnética es la inducción electromagnética, descubierta por Faraday en 1831. Un pulso de corriente fluyendo a través de una bobina de hilo conductor genera un campo magnético. La frecuencia de cambio de este campo magnético determina la inducción de una corriente secundaria en cualquier conductor cercano. En la TMS, una corriente pasa a través de una bobina de hilo de cobre encapsulada en una carcasa de plástico situada sobre la cabeza del sujeto. En el momento en que un pulso de corriente pasa a través de la bobina de estimulación, se genera un campo magnético que pasa a través del cuero cabelludo y la calota del sujeto sin atenuarse (solamente decae con el cuadrado de la distancia). Este campo magnético variable en el tiempo induce una corriente en el cerebro del sujeto. De este modo, la EMT podría considerarse como una forma de “estimulación eléctrica no invasiva, sin electrodos, por inducción electromagnética”.

En 1985, Baker y sus colegas propusieron reemplazar TES por TMS (5). La TMS dirige un campo magnético de varios Teslas a través de una bobina de alambre. En 1990, Tofts propuso un modelo de la distribución de las corrientes inducidas por TMS en el sistema nervioso central.

Sugirió que a medida que el campo magnético cambia rápidamente, se inducen corrientes eléctricas circulares. Las corrientes fluyen en un plano perpendicular al campo magnético. Por lo tanto, los flujos de corriente inducidos por TMS están en un anillo debajo de la bobina. Si la bobina circular se coloca plana sobre el cuero cabelludo, las co-

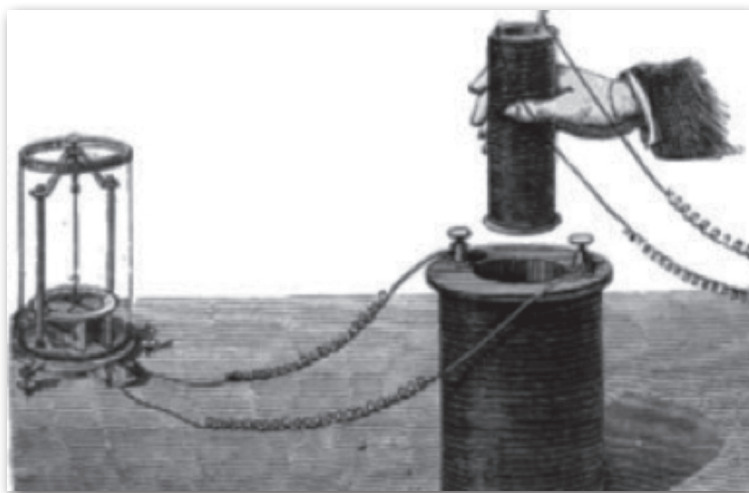
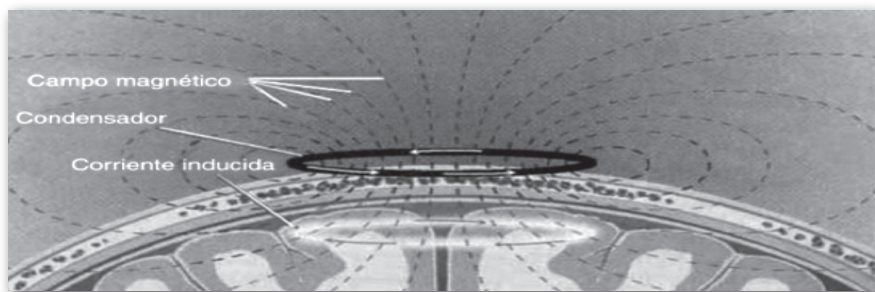


Figura 1. Artilugio original de Faraday que aún se expone en el museo que lleva su nombre de la Royal Institution en Londres.

rientes fluyen en un plano paralelo tanto a la bobina como al cuero cabelludo. La fuerza del campo magnético inducido por TMS puede ser reducida por los tejidos extracerebrales (cuero cabelludo, hueso, meninges), pero aun así es capaz de inducir un campo eléctrico suficiente para despolarizar los axones superficiales y activar redes en la corteza⁽⁷⁾. Sin embargo, debido a que la impedancia de la materia gris es mayor que la de la materia blanca, las corrientes eléctricas en las estructuras subcorticales son más débiles que en las capas superficiales, por lo que las estructuras subcorticales como los ganglios basales y el tálamo no son activadas por TMS.



3.1 Estimulador magnético:

El circuito básico de un estimulador magnético (Figura 2) incluye un condensador (o banco de condensadores) y su circuito de carga, y un circuito de descarga que utiliza un interruptor electrónico denominado thyristor, capaz de hacer fluir miles de amperios en milisegundos a través de una bobina de estimulación. Este circuito básico puede modificarse para producir pulsos repetitivos de (rTMS). La corriente necesaria para generar un campo magnético de intensidad suficiente como para estimular la corteza cerebral es aproximadamente 7-10 kA. Esta corriente se aplica en un pulso muy breve a través de la bobina (duración aproximada de 1 ms). El pulso puede ser monofásico o polifásico, lo que determina ciertas propiedades biológicas del estímulo.

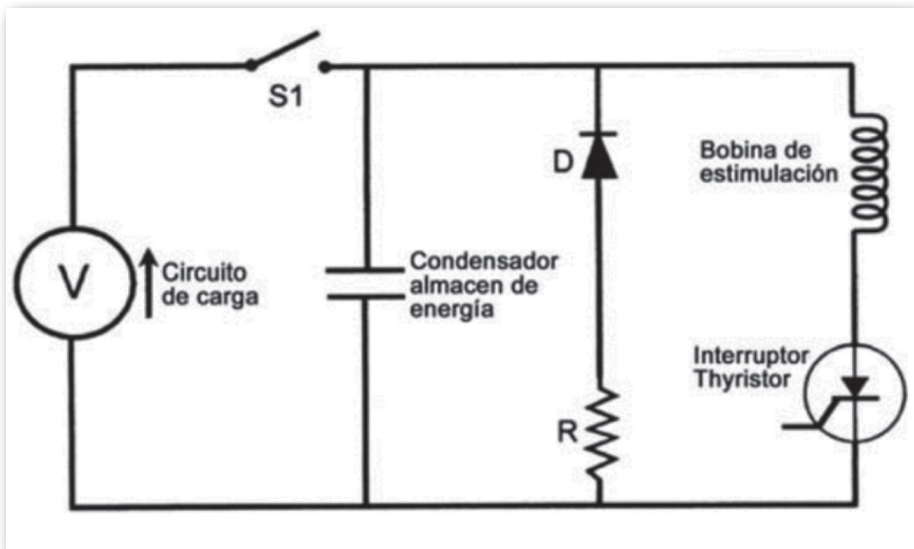


Figura 2. Diagrama esquemático de un estimulador magnético estándar (pulsos simples). Tomado de Pascual-Leone REV NEUROL 2008; 46 (Supl 1):S3-S10.

3.2 Tipos de bobinas:

Se han desarrollado varios tipos de bobinas (Fig. 3 y 4) con diferentes geometrías y tamaños. Todas ellas están formas por bobinas de hilos

de cobre completamente aislados recubiertas de un molde de plástico. Entre los distintos tipos desarrollados tenemos: la bobina circular, la bobina de figura de ocho, la bobina de doble cono, la bobina refrigerada por aire y, más recientemente, la bobina Hesed⁽²¹⁾, la bobina c-Core y la bobina de corona circular⁽⁷⁾.

El campo eléctrico generado y, por lo tanto, la focalidad y penetración del estímulo, depende de la geometría de la bobina. La estimulación con una bobina en forma de 8 puede aumentar la focalidad de estimulación. Esta configuración consiste en dos bobinas circulares que transportan corrientes en direcciones opuestas, y allí donde las bobinas se unen se produce una suma del campo eléctrico. Las corrientes inducidas por bobinas circulares se extienden ampliamente y activan las capas corticales superficiales. Las bobinas circulares se recomiendan para estimular áreas motoras grandes y superficiales, como las áreas motoras de las extremidades superiores. Sin embargo, la bobina de figura de ocho proporciona una estimulación más focalizada; el campo eléctrico está en su máximo bajo su centro (punto caliente), donde se encuentran los 2 anillos, para un área definida con mayor precisión. El campo eléctrico de las bobinas de doble cono puede alcanzar capas corticales profundas. Esta bobina se recomienda principalmente para estimular las áreas motoras de las extremidades inferiores que se encuentran en el interior de la fisura interhemisférica⁽²²⁾. Sin embargo, la bobina de doble cono no es focal. Un solo TMS a través de una bobina de doble cono sobre M1 evoca respuestas bilaterales en las extremidades superiores e inferiores y también una contracción en los músculos faciales. La dirección de las líneas actuales se deriva de la orientación y posición de la bobina sobre el giro cerebral y los surcos. En la mayoría de los estudios, TMS se utiliza para estimular M1. Si la bobina de la figura de ocho sobre M1 está orientada paralelamente a la fisura interhemisférica, la corriente fluye en la dirección posterior-anterior y activa el tracto piramidal indirectamente a través del reclutamiento de interneuronas excitatorias. Por lo tanto, las corrientes dirigidas posteriormente en el cerebro provocan prefe-

rentemente voleas tardías en el tracto corticoespinal. Sin embargo, si la bobina de la figura de ocho está orientada perpendicularmente a la fisura interhemisférica, se puede registrar una onda I temprana e incluso una onda D⁽²³⁾.

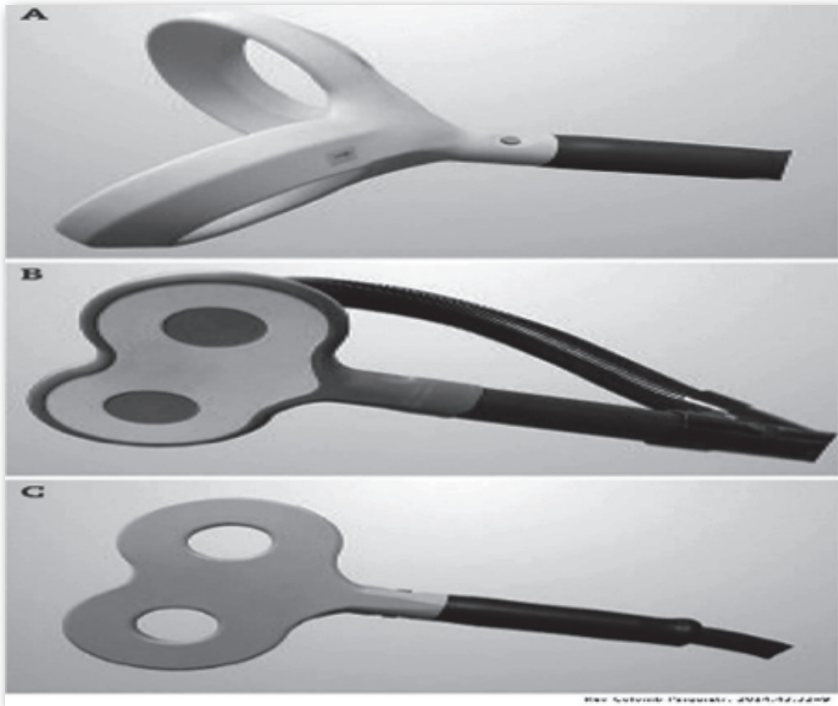


Figura 3. Distintos tipos de bobina.

Ahora bien, la región de estimulación efectiva depende no sólo de la geometría de la bobina, sino también del tipo, la orientación y el nivel de actividad de las neuronas subyacentes a la bobina y de la variabilidad de conductividad local. Además de las diferencias de focalidad en la corriente inducida, las bobinas circulares y en forma de 8 muestran una afinidad de estimulación distinta para las diferentes estructuras nerviosas dentro del cerebro.

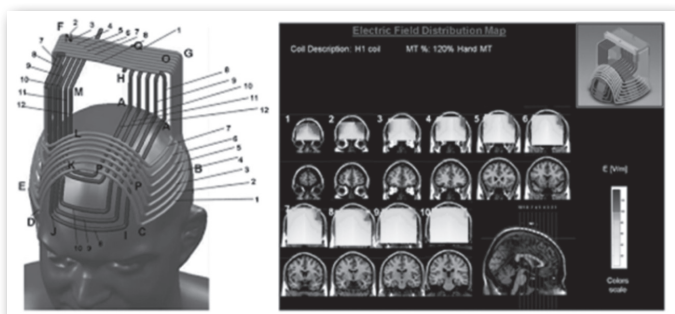


Figura 4. Bobina tipo casco ("helmet").

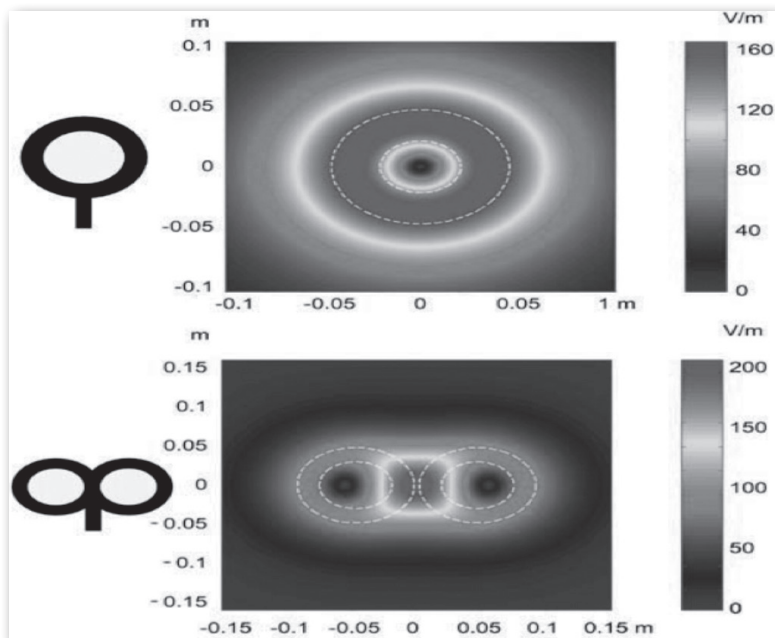


Figura 5. Distribución de los campos eléctricos inducidos por una bobina de estimulación circular (a) y una bobina en forma de 8 (b). La bobina circular tiene 41,5 mm de diámetro en la espira interior, 91,5 mm en la espira exterior (promedio de 66,5 mm) y 15 espiras de hilo de corte. La bobina en forma de 8 tiene 56 mm de diámetro en la espira inferior, 90 mm de diámetro en la espira exterior (promedio de 73 mm) y 9 espiras de hilo de corte en cada ala. La morfología externa de cada espira se representa con líneas blancas discontinuas sobre la representación de los campos inducidos. La amplitud del campo eléctrico se calcula para un plano 20 mm por debajo en un modelo realístico de la bobina ($dI/dt = 108 \text{ As}^{-1}$). Figura modificada a partir de una creada por Anthony Barker.



Figura 6. Aplicación de la bobina.

4. Reclutamiento de motoneuronas corticales y espinales en respuesta a TMS

La distinta orientación de las neuronas en la corteza cerebral y sus axones impide una traslación sencilla de las observaciones en conductores homogéneos al volumen de tejido nervioso afectado por la TMS en un cerebro. Así pues, el conocimiento, cuanto con más detalle mejor, de la anatomía de las áreas corticales estimuladas es crítico para una correcta interpretación de los efectos de la TMS.

Sobre la base del modelo de Tofts⁽⁶⁾, la TMS activa preferentemente las neuronas orientadas horizontalmente en un plano que es paralelo tanto a la bobina como a la superficie del cerebro.

Al igual que con la TES, la TMS aplicada sobre la corteza motora induce pulsos descendentes en el tracto piramidal que se proyectan sobre las motoneuronas espinales, también denominadas tractos corticoespinales. La activación de la neurona motora en respuesta a los pulsos corticoespinales inducidas por TMS evoca un MEP en EMG registrado mediante el uso de electrodos de superficie aplicados sobre el vientre muscular. En la práctica, la amplitud de pico a pico del MEP y el umbral motor

(MT), definidos por la intensidad mínima de TMS requerida para evocar MEP de al menos $50 \mu V$ en aproximadamente el 50% de 5 a 10 ensayos consecutivos son parámetros utilizados para estimar la excitabilidad de las vías corticoespinales (Figura 7). En 1987, un estudio mostró que la primera unidad motora reclutada durante la contracción voluntaria mínima fue también la reclutada por TMS de la corteza motora; el orden de reclutamiento fue el mismo con TMS y con contracción voluntaria⁽⁹⁾. Las unidades motoras se reclutan en una secuencia ordenada de la más pequeña a la más grande de acuerdo con el principio de tamaño⁽¹⁰⁾.

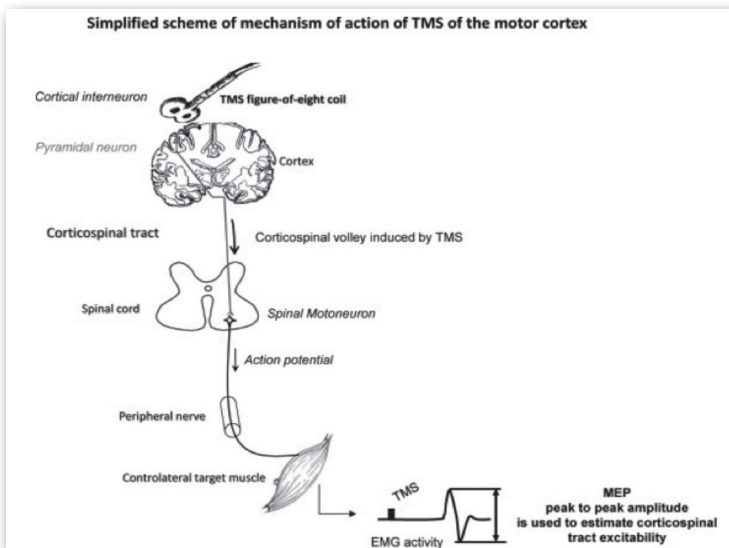


Figura 7. La estimulación magnética transcraneal (TMS) aplicada sobre la corteza motora activa preferentemente las interneuronas orientadas en un plano paralelo a la superficie cerebral. Esta colocación conduce a una activación transináptica de las células piramidales que evocan pulsos descendentes en los axones piramidales que se proyectan sobre las motoneuronas espinales, también denominadas tracto corticoespinal. La activación de motoneuronas en respuesta a los pulsos corticoespinales inducidas por TMS conduce a una contracción en el músculo objetivo que evoca un potencial evocado por motor (MEP) en la electromiografía (EMG) registrado mediante el uso de electrodos de superficie aplicados sobre el vientre muscular. Su amplitud de pico a pico se utiliza para estimar la excitabilidad del tracto corticoespinal.

5. Bases fisiológicas de las medidas de TMS utilizadas para estimar la excitabilidad cortical y córtico-espinal

A partir de estudios farmacológicos con voluntarios sanos, se supone que las medidas de TMS utilizadas para estimar la excitabilidad cortical motora y corticoespinal, como la MT y la MEP, se basan en diferentes mecanismos fisiológicos. Por lo tanto, la MT, que depende de la excitabilidad de los axones cortico-corticales y sus contactos excitatorios con las neuronas corticoespinales, está influenciada por agentes que bloquean los canales de sodio dependientes de voltaje que son cruciales en la regulación de la excitabilidad del axón⁽¹¹⁾ que son responsables de la excitación rápida transmisión sináptica en la corteza^{a(12)}. Por el contrario, otros neurotransmisores y sistemas neuromoduladores como GABA, dopamina, norepinefrina, serotonina o acetilcolina no tienen ningún efecto sobre la MT. En cuanto a la MT, el MEP puede ser deprimido por agentes que inactivan los canales de sodio como los anestésicos volátiles⁽¹³⁾. Se plantea la hipótesis de que la reducción de MEP es el resultado de una reducción de la excitabilidad de las ondas I debido a la inactivación del canal de sodio, lo que conduce a una disminución del potencial de acción de disparo y, a su vez, reduce la entrada de calcio en el terminal presináptico y, finalmente, la transmisión sináptica⁽¹⁴⁾. Además, se encontró que la amplitud de MEP varía después de la aplicación de moduladores de transmisión inhibitoria y excitatoria en redes neuronales. Por ejemplo, MEP está deprimido por los moduladores de los receptores GABAA o aumentado por los agonistas de la dopamina y varios agonistas de la norepinefrina. Cabe destacar que los cambios en la amplitud del MEP pueden ocurrir sin cambios significativos en la MT, lo que apoya la noción de una diferencia fundamental en la fisiología entre las 2 medidas⁽¹⁵⁾.

6. Pulsos descendentes inducidos en el tracto corticoespinal

En 1990, se realizaron grabaciones epidurales directas en sujetos anestesiados para comparar los pulsos descendentes evocados por TES y TMS en el tracto corticoespinal⁽¹⁶⁾. El patrón de reclutamiento de pulsos corticoespinales evocados por TES parecía parecerse mucho al evocado en animales por la estimulación eléctrica anodal de la corteza motora: onda D, ondas I tardías, luego ondas I tempranas. Este hallazgo sugiere que TES activa preferentemente las neuronas corticales en un plano vertical a la superficie del cerebro. Se cree que la onda D inducida por TES es el resultado de la excitación de los axones del tracto piramidal en el segmento inicial^{(17),(18)}. De acuerdo con el modelo de Tofts⁽⁶⁾, el patrón de reclutamiento de pulsos corticoespinales inducidos por TMS difirió del evocado por TES, como lo atestiguan los registros epidurales. Con el aumento de la intensidad de TMS, primero se reclutó la onda I3, seguida de la onda I2, luego la onda I1. En algunos sujetos, la onda D podría ser evocada con altas intensidades TMS. Estos resultados confirmaron que TMS activa preferentemente las interneuronas corticales que transmiten entradas excitatorias a las neuronas piramidales.

7. Variabilidad de las respuestas inducidas por TMS

La trayectoria y la fuerza de un campo eléctrico generado en el cerebro por TMS depende de muchos parámetros físicos y biológicos, como la forma de onda del pulso magnético; la forma y orientación de la bobina; la intensidad, la frecuencia y el patrón de estimulación; la orientación de las líneas de corriente inducidas en el cerebro; y los elementos neuronales excitables. La TMS puede administrar un pulso monofásico o pulsos bifásicos. Los pulsos magnéticos monofásicos se usan comúnmente para experimentos de pulso único, mientras que las formas de onda de

estímulo bifásico generalmente se requieren en experimentos de rTMS debido a los menores requisitos de energía⁽¹⁹⁾. El efecto de los pulsos monofásicos y bifásicos se puede comparar si la segunda y decisiva fase del pulso bifásico se toma como el equivalente del pulso monofásico inicial⁽⁷⁾. La efectividad de la estimulación parece variar según la dirección de las corrientes inducidas en la corteza motora⁽²⁰⁾.

Recientemente, la estimulación cerebral navegada (NBS) se ha desarrollado para facilitar el uso de TMS. Los dispositivos NBS consisten en una cámara infrarroja que detecta rastreadores colocados en una diadema usada por el sujeto y en la bobina. A partir de los datos cerebrales de resonancia magnética, NBS puede reconstruir la cabeza del sujeto en 3D y registrar la posición de la bobina. Algunos dispositivos pueden medir la fuerza y la dirección del campo eléctrico inducido en el cerebro por TMS. Más que ser una mejora de la medición de TMS, NBS ofrece la posibilidad de estimular de manera confiable otras áreas del cerebro como la corteza premotora, el cerebelo, las áreas sensoriales y las áreas cognitivas.

8. Métodos/paradigmas de estimulación

La EMT puede aplicarse como pulsos simples, aplicando un estímulo cada tres o más segundos sobre una determinada región; como un par de estímulos separados por un intervalo interestímulos variable de varios milisegundos; o como un tren de estímulos de frecuencia variable aplicados sobre la misma área cerebral durante varios segundos (Figura 8).

La EMT de pulsos pareados puede aplicarse con los dos estímulos de idéntica o distinta intensidad aplicados a través de una misma bobina sobre la misma región del cerebro. De este modo, la EMT de pulsos pareados puede emplearse para el estudio de los circuitos de inhibición o excitación corticocorticales. De forma alternativa, la EMT de pulsos pareados puede aplicarse utilizando dos bobinas, de modo que cada uno de los dos estímulos afecte zonas distintas del cerebro. Utilizando este

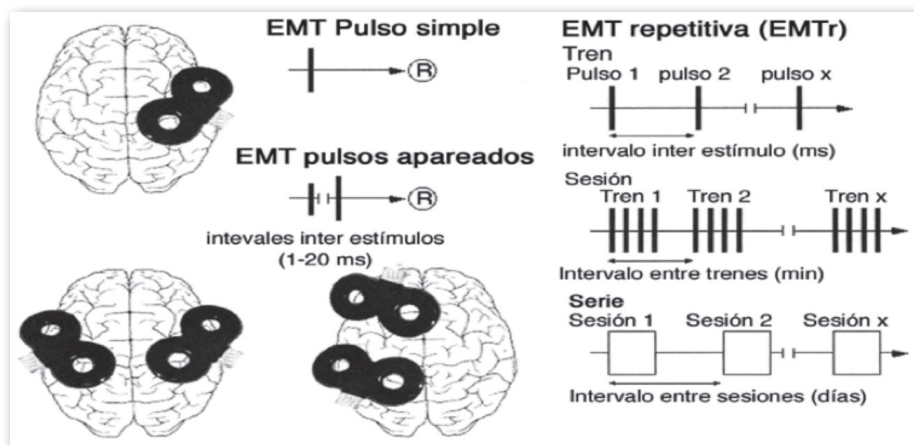


Figura 8. Representación esquemática de las diferentes formas de aplicar estimulación magnética transcranial: pulsos simples, pulsos apareados en una o dos áreas diferentes del cerebro y estimulación magnética transcranial repetitiva (lenta o rápida).

método, la EMT de pulsos pareados puede aplicarse al estudio de la conectividad corticocortical y sus interacciones. Los métodos de TMS de pulso pareado se han desarrollado desde finales del siglo 20. El TMS de pulso pareado consiste en 2 pulsos sucesivos a través de la misma bobina, entregados con un intervalo corto entre estímulos (ISI) de unos pocos milisegundos o un ISI largo (de decenas a cientos de milisegundos). En la práctica, ambos pulsos se aplican sobre el mismo punto del hemisferio dominante sobre la corteza motora. Este método se utiliza para explorar redes intracorticales inhibitorias o excitatorias dependiendo de la intensidad y el ISI utilizados^(24, 25, 26). Sin embargo, la EMT de pulso pareado puede revelar redes corticales inhibitorias más fácilmente que las redes excitatorias, que están menos investigadas. También se pueden administrar dos pulsos TMS sobre cada hemisferio en el mismo punto de la corteza motora para explorar la inhibición interhemisférica (o inhibición transcallosal⁽²⁷⁾).

La EMT repetitiva puede aplicarse a frecuencias relativamente bajas, aplicando un estímulo cada segundo o menos. Este tipo de estimulación se denomina EMTr lenta (o de baja frecuencia). Alternativamente, la

EMTr puede aplicarse a frecuencias de estimulación más altas, aplicando estímulos incluso por encima de 20 veces por segundo. En este caso hablamos de EMTr rápida o de alta frecuencia.

La EMTr lenta y rápida ejerce un efector modulador distinto sobre la excitabilidad cortical^(12,13). Además, la diferenciación de EMTr rápida y lenta es importante desde el punto de vista de la seguridad de la técnica⁽¹⁴⁾.

La técnica de pulsos pareados permite explorar la excitabilidad intra y corticocortical en salud y enfermedad, así como la integridad de la interacción interhemisférica y el tiempo de conducción transcalloso.

Un pulso simple de EMT puede despolarizar una población de neuronas y de este modo evocar un determinado fenómeno o una percepción. Cuando se aplica un pulso simple de EMT de intensidad suficiente sobre la corteza motora puede inducir un movimiento en una extremidad contralateral, y cuando se aplica sobre la corteza visual puede inducir la percepción de un destello de luz (fosfeno). Además, un pulso simple de EMT puede alterar de manera transitoria la actividad cerebral, introduciendo una actividad nerviosa aleatoria en el área estimulada. Si el área estimulada resulta necesaria para el desarrollo de una tarea dada, su ejecución debería verse alterada. La EMT de pulsos simples altera la actividad solamente durante unas decenas de milisegundos y ofrece información sobre el momento en que la actividad contribuye de manera esencial a la ejecución de la tarea (la 'cronometría' de la cognición. De este modo, aplicada sobre la corteza motora, pulsos simples de EMT pueden investigar la cronometría de la participación de la corteza motora en la ejecución de los programas motores; aplicados sobre la corteza somatosensorial pueden aportar pistas sobre el curso de la percepción táctil; y aplicados sobre la corteza occipital pueden explorar la cronometría de la detección y percepción de los estímulos visuales.

Los fundamentos fisiológicos de la EMT se basan en que un estímulo único, de una intensidad y orientación concretas, produce una despolarización neuronal seguida de un potencial de acción que genera una respuesta postsináptica excitadora de 1 ms seguida de un potencial post-

sináptico inhibitor de 100 ms. Así, el efecto local de la EMT, consiste en interrumpir la actividad normal neuronal, aumentando el tiempo refractario, regulando el patrón de descarga normal.

La EMTr permite estudios con paradigmas diferidos en los que la estimulación y la ejecución están separadas en el tiempo. En función de la frecuencia e intensidad de estimulación, la excitabilidad de la corteza cerebral afectada puede verse incrementada o reducida durante minutos o incluso horas. La EMTr de baja frecuencia (1 Hz) puede conducir a una disminución duradera en la excitabilidad corticoespinal, mientras que la EMTr rápida o de alta frecuencia tiende a inducir un aumento de la excitabilidad cortical. Esta aproximación se ha utilizado, además de en estudios del sistema motor, en un creciente número de estudios cognitivos, incluyendo la percepción visual, atención espacial, aprendizaje motor, memoria de trabajo y lenguaje. Además, esta capacidad de la EMTr para modular la excitabilidad ha sugerido la posibilidad de utilizar la EMTr en aplicaciones con finalidad terapéutica en procesos neuropsiquiátricos asociados con alteraciones de la excitabilidad cortical. Resulta importante, no obstante, considerar la existencia de un grado de variabilidad interindividual e intraindividual de estos efectos moduladores de la EMTr.

9. Mecanismos celulares potenciales que inducen LTP y LTD

LTP y LTD son términos amplios que traducen cambios a largo plazo en la sináptica. Uno de estos efectos es el aumento de la sensibilidad de las neuronas postsinápticas al glutamato de acuerdo con un mecanismo que involucra los receptores de ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA)⁽³⁰⁾. Además, los experimentos con rodajas del hipocampo revelaron que el óxido nítrico (NO), un mensajero neuronal soluble en membrana, podría contribuir a la plasticidad sináptica en el cerebro. Los inhibidores de la NO sintasa (NOS) podrían suprimir la inducción de LTP en el hipocampo y bloquear la LTD en el cerebelo⁽³¹⁾.

La contribución del NO a la plasticidad sináptica depende de la fuerza (es decir, intensidad, frecuencia o duración) de la estimulación tetánica. Por lo tanto, la LTP inducida por la estimulación tetánica débil sería bloqueada por los inhibidores del NOS, mientras que una estimulación tetánica más fuerte conduciría a una potenciación independiente del NO⁽³²⁾. Además, el NO emparejado con la estimulación de baja frecuencia (0,25 Hz) produce depresión duradera en lugar de potenciación⁽³³⁾. No está claro si el NO afecta la plasticidad al facilitar los mecanismos de potenciación o contribuye a la inducción de LTP al inhibir la LTD.

En cuanto a LTD, su inducción invierte los efectos LTP o LTD es inducida de novo. Varias hipótesis sugieren que la inducción de LTD también resulta de la activación de los receptores NMDA, lo que lleva a un aumento de la concentración de Ca^{2+} . Contrariamente a la inducción de LTP, que se debería a un aumento grande y rápido en la concentración de Ca^{2+} , la inducción LTD surgiría de un aumento pequeño y lento en el contenido de Ca^{2+} . In vitro, LTD es inducida por estimulaciones de baja frecuencia administradas durante largos períodos (600-00 pulsos), mientras que LTP ocurre después de estimulaciones de tren corto entregadas a altas frecuencias. Los cambios en la fuerza sináptica resultantes de LTP o LTD se dividen comúnmente en 2 fases:

- una fase corta (LTP temprana o LTD) cuando los cambios duran solo de 30 a 60 minutos
- una fase larga (LTP tardía o LTD) cuando la síntesis de proteínas [30].

Contrariamente a la TMS de pulso único, la rTMS es capaz de cambiar y modular la actividad cortical más allá del período de estimulación, como un método potencial para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos. Las bases fisiológicas de las secuelas de la rTMS aún no se han identificado claramente. Muchos argumentos apoyan la idea de que los mecanismos subyacentes a los efectos secundarios de la rTMS se asemejan a la potenciación a largo plazo (LTP) y la depresión a largo plazo (LTD) descritas en animales.

9.1 Otros mecanismos y efectos desencadenados por la rTMS

Entre otros de los mecanismos que están comenzando a descubrirse, uno de ellos es su habilidad como moduladora de la formación de ciertos genes de expresión inmediata temprana, como c-Fos y c-Jun, colaboradores en la respuesta inicial y precoz ante el daño cerebral, la NP y la neurodegeneración.

Estos genes regulan la expresión de varios factores de crecimiento, como el factor neurotrófico derivado del cerebro que se ha visto presente en la NP.

Además, la EMTr interfiere en los fenómenos de apoptosis y favorece la producción de energía mitocondrial y el equilibrio oxidativo intraneuronal y en el tejido cerebral; todo ello modificando la regulación y la actividad de ciertos factores de transcripción asociados con la apoptosis (factor nuclear kappa B), el daño oxidativo (nuclear factor erythroid 2 [NF-E2]-related factor 2 [Nrf2]) y la producción de citocinas proinflamatorias.

Por último, desde un punto de vista funcional, a través de la NP regula la producción y liberación de los neurotransmisores N-metil-D-aspartato (NMDA) y α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico, y neurohormonas como la dopamina, la serotonina, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), el glutamato y la melatonina.

10. Aplicaciones de la EMT

Una opinión todavía muy extendida en neurociencia es que cada facultad mental puede atribuirse a la actividad localizada en una región cerebral específica. Ciertamente, este tipo de conceptos son útiles en la clínica neurológica cotidiana. Sin embargo, parece claro que se trata de una conceptualización excesivamente simplificada de la relación entre actividad cerebral y comportamiento o conducta. La evidencia creciente a partir de estudios neuropsicológicos, neurofisiológicos y de neuroimagen en animales y humanos demuestra que el procesamiento cognitivo y

el comportamiento son consecuencia de interacciones entre regiones cerebrales distantes que se entroncan en redes neurales funcionales. Cada función cognitiva y cada acto comportamental pueden identificarse con un cierto patrón de actividad en ensambles de neuronas distribuidas espacialmente e interaccionando de forma coordinada en el tiempo. La definición de tales interacciones neurales es crucial para entender los procesos cognitivos. Además, la mayoría de las enfermedades neuropsiquiátricas, como el Parkinson o la depresión, puede conceptualizarse como alteraciones de circuitos neurales o ‘circuitopatías’.

Estudios neuropsicológicos, neurofisiológicos y de neuroimagen en animales y seres humanos enuncian que el procesamiento cognitivo y el comportamiento son fruto de interacciones entre regiones cerebrales distantes ligadas a redes neurales funcionales. Según el principio de diasquisis, el impacto de la EMT sobre un área concreta, afecta a nodos corticales y subcorticales de ambos hemisferios cerebrales, y gracias a la interconectividad cerebral, dicho impacto puede alcanzar zonas profundas del encéfalo. Esto traduce que la activación o inhibición de una zona concreta produce efectos a distancia, que dependen del carácter excitador o inhibitorio que induce sobre ellos el área modulada.

La identificación de la red neural alterada en cada enfermo y su patología representa la oportunidad más directa e inmediata para una diana terapéutica. Sin duda, las manifestaciones de una misma enfermedad varían enormemente de enfermo a enfermo. Esto se debe en parte a diferencias genéticas o variaciones en el grado o mecanismo de lesión. En último término, las diferencias interindividuales son consecuencia de diferencias en las redes neurales afectas. Así pues, el diagnóstico de la red neural responsable de la sintomatología en cada enfermo individual, y la modulación controlada e individualizada de dicha disfunción para promover la mejora funcional ofrecen una poderosa oportunidad terapéutica en un gran número de enfermedades neuropsiquiátricas en niños y adultos. Este tipo de consideración ha promovido el desarrollo de técnicas de estimulación por electrodos implantados.

La EMT ofrece una alternativa no invasiva a este planteamiento.

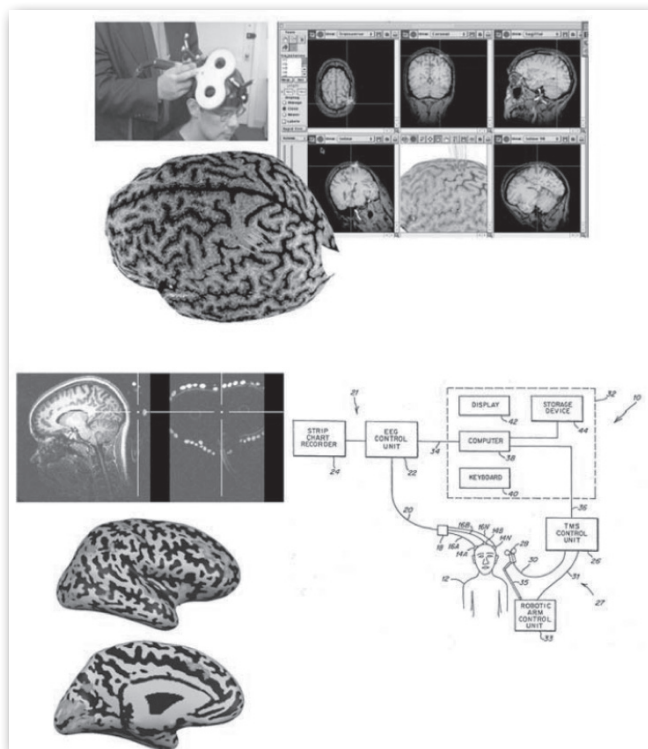


Figura 9. Integración de la estimulación magnética transcranial (EMT) con la resonancia magnética y con la electroencefalografía. El panel superior (a) ilustra el uso del sistema de esterotaxia Bran-sight <http://www.rogue-research.com/>), que permite guiar la EMT basándose en la resonancia magnética anatómica o funcional del sujeto, y asegura una gran precisión espacial de la estimulación. El panel inferior izquierdo (b) ilustra la combinación de la EMT con la resonancia magnética funcional a tiempo real. La imagen superior muestra la bobina de estimulación durante la resonancia. La imagen inferior muestra la activación de la red visual en respuesta a la EMT de la corteza visual primaria. El panel inferior derecho (c) ilustra el diagrama de control de la EMT a partir del electroencefalograma del sujeto (patente US n.º. 09/067,111).

Como hemos comentado, si bien todavía hay un gran número de lagunas en nuestro conocimiento sobre los efectos fisiológicos y biológicos de la EMT, es posible, gracias a esta técnica, modular la actividad en redes neurales distribuidas pero específicas. El impacto local inicial de la EMT repercute en una amplia red bihemisférica de nodos corticales y subcor-

ticales. El patrón de nodos afectados a distancia por la EMT local se relaciona con las redes de proyecciones entre éstos y la zona inicialmente estimulada. Gracias a este efecto sobre la red neural, la combinación de EMT con técnicas de neuroimagen (tomografía por emisión de positrones o resonancia magnética funcional) ofrece una nueva alternativa para el estudio de la neuroanatomía cerebral en humanos *in vivo*. Además, utilizando la conectividad existente entre regiones corticales y subcorticales, la EMT permite generar efectos neuromoduladores en zonas cerebrales y troncoencefálicas profundas en las que no puede inducir corrientes directamente. Numerosos experimentos en modelos humanos y animales han abordado el estudio de los efectos a distancia de los trenes de EMT. Por ejemplo, la estimulación a alta frecuencia por debajo del umbral de las áreas motoras primarias genera un incremento de la señal sanguínea de oxigenación debajo de la bobina, junto con incrementos significativos del área motora primaria contralateral, la corteza premotora y la corteza motora suplementaria. La estimulación de la corteza somatosensorial primaria con trenes subumbrales a 5 Hz genera cambios del flujo cerebral en regiones análogas del hemisferio contralateral y del área motora-suplementaria. La estimulación con trenes de rTMS 10 Hz de la corteza frontal dorsolateral medial es capaz de inducir actividad por vías corticocorticales en áreas frontocinguladas. La estimulación a parámetros parecidos a estos últimos de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda reduce la afinidad del isótopo [^{11}C] raclopride en el estriado ipsilateral, lo que indica un aumento en la liberación ipsilateral de dopamina en el núcleo caudado dorsal. A tenor de los resultados de estos estudios y otros semejantes, parece claro que los efectos a distancia de la desactivación o hiperactivación (según el tipo de frecuencias utilizadas) de regiones corticales puede resultar en efectos análogos u opuestos en áreas distantes. Ello parece depender del tipo de proyecciones (inhibitorias o excitatorias) que unen los nodos estudiados con la región estimulada y de si el impacto de la EMT es mayor sobre vías eferentes o aferentes y genera impulsos orto o antidrómicos. Finalmente, en paradigmas experimentales consistentes en el uso de trenes de estimulación durante largos períodos, no

se pueden descartar fenómenos de reentrada de volutas hacia la propia corteza estimulada con efectos inhibitorios o excitatorios sobre la acción inicial. Por estas razones, y excepto en el caso de pulsos simples, los efectos conductuales de la EMT deben considerarse consecuencia de la modulación de actividad de toda una red neural. El área cortical directamente estimulada representa la ‘ventana’ para el efecto sobre un circuito bihemisférico y corticosubcortical. Ahora bien, es importante recordar que estos circuitos cerebrales son dinámicamente plásticos y tienden a compensar las disrupciones mediante cambios en conectividad y la activación de otras regiones, con la finalidad de mantener la ejecución de la conducta.

En el ámbito terapéutico, la rTMS ofrece alternativas seguras y eficaces para el tratamiento de un gran número de patologías, incluyendo, entre otras epilepsia, dolor crónico (por ejemplo, migrañas, dolor neuropático o dolor visceral), enfermedad de Parkinson, temblor, espasticidad, depresión, esquizofrenia, autismo, trastornos de la atención, trastornos obsesivo-compulsivos, alucinaciones o la rehabilitación de las secuelas motoras, cognitivas y lingüísticas de un infarto cerebral o una lesión traumática (ver tabla 1).

Tabla 1. Aplicaciones terapéuticas de la estimulación magnética transcranial <i>exploradas</i> hasta la fecha.
Trastornos afectivos Depresión resistente al tratamiento médico Depresión posparto Distimia
Trastorno bipolar
Trastorno obsesivo-compulsivo
Trastorno postraumático
Esquizofrenia y psicosis
Síntomas positivos
Síntomas negativos
Catatonía
Alucinosis auditiva
Alucinosis visual

Tabla 1. Aplicaciones terapéuticas de la estimulación magnética transcraneal <i>exploradas</i> hasta la fecha.
Dolor <ul style="list-style-type: none"> Dolor visceral Dolor facial atípico Neuralgia del trigémino Dolor de un miembro fantasma Dolor en lesión medular Migraña (tratamiento abortivo y preventivo)
Trastornos del movimiento <ul style="list-style-type: none"> Enfermedad de Parkinson Parkinsonismo Temblor Disfonía focal
Epilepsia <ul style="list-style-type: none"> Efecto anticonvulsionante <ul style="list-style-type: none"> Epilepsia parcial continua Estado epiléptico focal Efecto antiepiléptico
Tartamudez
Autismo
Trastorno de atención
Neurorrehabilitación <ul style="list-style-type: none"> Traumatismo craneoencefálico Infarto cerebral Lesión medular Negligencia Afasia Hemiparesia Espasticidad Trastorno de la marcha Funciones cognitivas

Tomado de Pascual Leone. Rev. NEUROL 2008; 46 (Supl 1): S3-S10

11. Protocolos rTMS

Numerosos protocolos de rTMS han reportado diferentes efectos secundarios. Un efecto posterior inducido por la rTMS depende de la frecuencia de estimulación y la duración del período de estimulación⁽³⁴⁾. La estimulación de baja frecuencia (< 1 Hz) tiene efectos inhibitorios, mientras

que la estimulación de alta frecuencia (> 5 Hz) conduce a efectos excitatorios en el cerebro. La duración de los efectos parece variar en paralelo con la duración de la estimulación. Una estimulación más prolongada induce una mayor duración de los efectos.

Los protocolos rTMS simples tienen estímulos individuales espaciados por ISI idénticos (Figura 10). En la mayoría de los estudios de rTMS de baja frecuencia, la frecuencia de estimulación generalmente se establece en 1 Hz, con la intensidad de la estimulación y el número de pulso variando entre los estudios. Se considera que la rTMS de baja frecuencia (1 Hz) tiene un efecto inhibitorio, pero a bajas intensidades (menos que MT), la rTMS de 1 Hz a menudo no tiene efectos medibles sobre la excitabilidad motora. Algunos hallazgos indican que la variabilidad de la respuesta a la rTMS de 1-Hz podría estar relacionada con el nivel de la MEP solo cuando el músculo objetivo está en reposo. La depresión de MEP podría aumentar si la rTMS de 1 Hz está precedida por una en comparación con ningún estímulo de precondicionamiento. Este aumento en la depresión cortical dura al menos 60 minutos⁽³⁵⁾. Por el contrario, se cree que la rTMS de alta frecuencia (5-25 Hz) aumenta la excitabilidad cortical.

Berardelli et al. informaron que el rTMS de 5 Hz establecido en el 120% de la MT facilitó el MEP durante 1 s⁽³⁶⁾. Sin embargo, la duración de los efectos inducidos por la rTMS de alta frecuencia varía según la intensidad de la estimulación, el número de pulso y la frecuencia de estimulación. Los efectos de la rTMS de alta frecuencia pueden persistir hasta 90 minutos después de la estimulación en algunos casos. Sin embargo, los efectos inducidos por la rTMS de alta frecuencia podrían revertirse debido a la intensidad de la estimulación. La baja intensidad (menor que umbral motor) tiende a disminuir la excitabilidad cortical, mientras que la alta intensidad (mayor que umbral motor) aumenta la excitabilidad cortical⁽³⁷⁾. En cuanto a la rTMS de baja frecuencia, las modulaciones inducidas por la rTMS de alta frecuencia dependen del nivel de excitabilidad de las neuronas motoras del músculo objetivo. Si los sujetos realizan una breve contracción isométrica del músculo objetivo,

la facilitación de MEP inducida por rTMS de 5 Hz es más larga que la observada en sujetos en reposo⁽³⁸⁾.

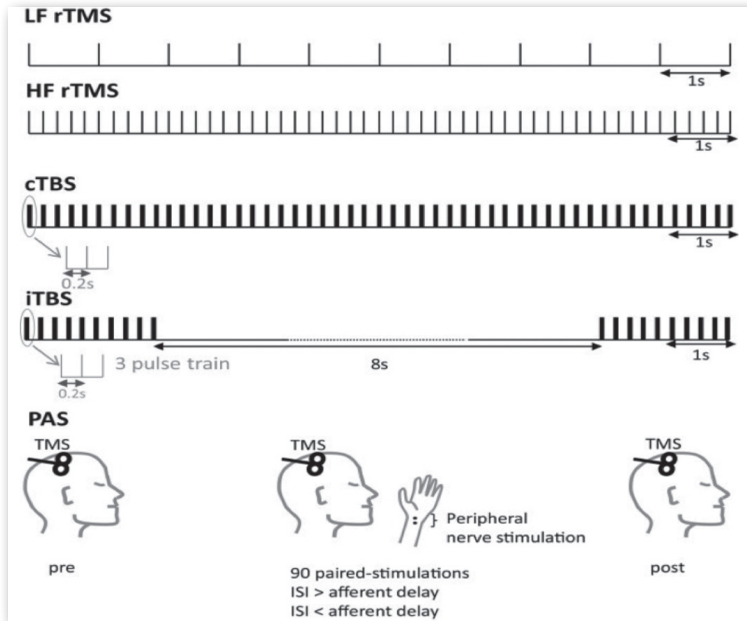


Figura 10. Los protocolos de TMS repetitivos simples (rTMS) consisten en estímulos idénticos espaciados por un intervalo de interestímulos (ISI) idéntico. Los efectos dependen de la frecuencia de estimulación: a baja frecuencia (LF rTMS < 1 Hz), rTMS deprime la excitabilidad en la corteza motora, mientras que a alta frecuencia (HF rTMS > 5 Hz), aumenta la excitabilidad cortical. La estimulación de ráfaga Theta (TBS) implica ráfagas de estimulación de alta frecuencia (3 pulsos a 50 Hz) repetidas con un ISI de 200 ms (5 Hz). En un protocolo TBS intermitente (iTBS), las ráfagas se entregan durante 2 s, luego se repiten cada 10 s (2 s de TBS seguidas de una pausa de 8 s). Sin embargo, en un protocolo TBS continuo (cTBS), las ráfagas se repiten durante 40 s sin ninguna pausa. Los protocolos de estimulación asociativa (PAS) emparejados combinan una estimulación repetitiva de La intervención consiste en 90 a 100 PAS.

Además de los protocolos rTMS simples, se han desarrollado nuevos protocolos rTMS. La más utilizada es la estimulación de “theta burts” (TBS), que se ha utilizado en estudios con animales para inducir plasti-

cidad sináptica. El patrón de TBS se basa en el ritmo theta natural del cerebro que ocurre en el hipocampo. TBS consiste en ráfagas de estimulación de alta frecuencia (Figura 3). La intensidad es subumbral, generalmente establecida en el 80% de la MT. Diferentes patrones de TBS producen diferentes efectos sobre la excitabilidad de la corteza motora:

- Un protocolo TBS intermitente (iTBS), con TBS aplicado durante 2 s y luego repetido cada 10 s, aumenta la excitabilidad de la corteza (34), (39),(40).
- Un protocolo TBS continuo (cTBS), con TBS repetido durante 40 s sin ninguna pausa, induce una depresión constante del MEP.

La duración de los efectos posteriores del TBS depende de la estimulación. iTBS aplicado para un total de 190 s aumenta el MEP durante al menos 15 minutos, mientras que 40 s de cTBS deprime al MEP durante aproximadamente 60 min. Se supone que el TBS produce una mezcla de efectos facilitadores e inhibitorios, facilitando la acumulación más rápido que la inhibición⁽³⁹⁾. Cabe destacar que los resultados de los protocolos TBS parecen más consistentes que los de los protocolos rTMS simples, probablemente porque en los estudios TBS, la intensidad de estimulación y el número de pulsos aplicados son aproximadamente iguales, lo que no es el caso en los estudios simples de rTMS⁽³⁰⁾.

El último protocolo TMS detallado en esta revisión se denomina estimulación asociativa pareada (PAS), introducida por Stefan, en 2000. Los protocolos PAS combinan una estimulación repetitiva de aferentes somatosensoriales con EMT sobre la corteza motora contralateral⁽³⁴⁾ (Figura 3). PAS se basa en modelos de LTP asociativa o el concepto hebbiano descrito en animales. Este modelo admite que las entradas convergentes de diversas fuentes, incluidas las fibras intracorticales locales y las aferencias corticocorticales o talamocorticales, podrían interactuar para remodelar los patrones corticales representacionales locales⁽⁴¹⁾. En este concepto, el orden temporal del pico presináptico y postsináptico determina si LTP y LTD se inducen cuando una entrada débil y fuerte se activan juntas. En los seres humanos, la naturaleza de los efectos inducidos por PAS

depende del ISI entre la estimulación nerviosa periférica eléctrica y la estimulación cortical. Si el ISI es más corto que el retraso aferente (tiempo requerido para que la entrada aferente periférica llegue al cerebro), PAS deprime la excitabilidad en la corteza motora. Por el contrario, si el ISI es más largo que el retardo aferente, el PAS aumenta la excitabilidad cortical⁽⁴²⁾. Los estudios farmacológicos apoyan que los efectos secundarios de PAS se basarían en mecanismos que dependen de los receptores NMDA y GABAB. Además, la dopamina también podría desempeñar un papel en la inducción de los efectos secundarios de PAS⁽³⁰⁾.

12. Contraindicaciones de la rTMS

Las **contraindicaciones absolutas** (Figura 11) de la rTMS están relacionadas fundamentalmente con la presencia de elementos ferromagnéticos intracraneales y/o en la superficie de 30 cm alrededor del área de tratamiento (placas, tornillos, válvulas de derivación ventrículo-peritoneal, stents, bisutería, implantes cocleares y/o dentales, etc.), siendo segura en pacientes portadores de componentes sintetizados a partir de titanio, por ejemplo, coils o espirales endovasculares a nivel de aneurismas encefálicos). También se considera contraindicado su uso en pacientes con epilepsia no controlada y enfermos con dispositivos electrónicos corporales (marcapasos, desfibriladores implantables, estimuladores del nervio vago,

electrodos de estimulación cerebral profunda, bombas de insulina, etc.).

Como **contraindicaciones relativas** se citan mujeres en período de gestación y niños menores de 2 años.

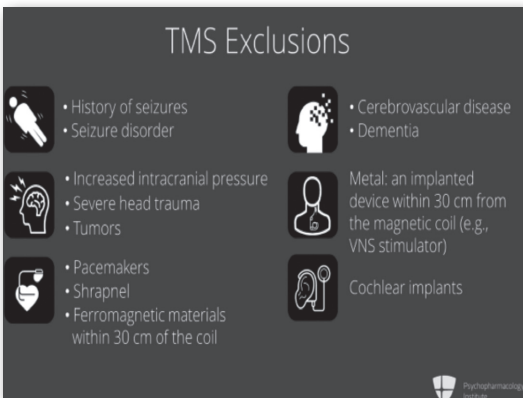


Figura 11. Contraindicaciones de la rTMS.

13. Efectos secundarios

La rTMS es una técnica segura. Algunos pacientes pueden experimentar efectos adversos tras su aplicación, que se consideran leves y pasajeros, tal y como dolores a nivel cefálico y/o cervical, y que, en la infrecuente situación de persistencia, se mitigan mediante la toma de analgésicos convencionales. Por otro lado, el riesgo de presentar crisis epilépticas durante la rTMS es muy bajo y no se ha demostrado que incremente el riesgo de desarrollar crisis epilépticas, en pacientes epilépticos controlados, una vez finalizada la sesión de estimulación.

Los efectos secundarios por lo general son de leves a moderados y mejoran poco después de una sesión individual y disminuyen con el tiempo al realizar sesiones sucesivas. Pueden ser algunos de los siguientes:

- Dolor de cabeza
- Incomodidad en la zona de estimulación del cuero cabelludo
- Sensación de hormigueo, ligeros movimientos tipo “espasmos” de los músculos faciales

Estos síntomas pueden también reducirse ajustando el nivel de estimulación.

14. Indicaciones terapéuticas de la rTMS

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una técnica de neuroestimulación y neuromodulación cerebral segura, no invasiva e indolora que se ha postulado como una herramienta terapéutica que podría facilitar la reorganización funcional cerebral y la recuperación clínica de pacientes con trastornos del sistema nervioso.

Desde que surgió en 1985 hasta nuestros días, se han publicado numerosos libros y guías con recomendaciones diagnóstico-terapéuticas y de práctica clínica, con un progresivo perfeccionamiento tanto de los puntos diana, como de los protocolos de tratamiento y de los equipos de TMS y rTMS que en la actualidad incorporan neuronavegadores (Figura

ra 12) para hacer la estimulación mucho más selectiva y precisa en la elección del punto diana y con ello conseguir una mayor efectividad en el tratamiento.

La rTMS no es invasiva, no requiere anestesia y se puede realizar de forma ambulatoria. De modo habitual se realiza en un consultorio médico o en una clínica. Para que sea efectiva se necesita una serie de sesiones de tratamiento. Por lo general, las sesiones se realizan diariamente o en intervalos cada 2 días.

El primer tratamiento

Antes de que comience el tratamiento, el médico deberá identificar el mejor lugar para colocar los imanes en la cabeza y la dosis óptima de energía magnética. Este procedimiento está altamente mejorado con la incorporación de la neuroimagen (RNM) al aparato de rTMS, lo que permite identificar los puntos diana de estimulación con una alta precisión. El procedimiento de tratamiento es:

- **Se lleva al paciente a una sala de tratamiento**, se le sienta en un sillón reclinable y se le entregan tapones para los oídos para que usar durante el procedimiento.
- **Se coloca una bobina electromagnética en la cabeza** y se apaga y enciende reiteradas veces para producir pulsos de estimulación. Esto genera un sonido de golpeteo o chasquido que generalmente dura algunos segundos, seguido de una pausa. También se siente una sensación de golpeteo en la frente. Esta parte del proceso se conoce como mapeo o cartografía.
- **El médico determina la cantidad de energía magnética necesaria** aumentando la dosis magnética hasta que se contraigan los dedos o las manos. Conocido como «umbral motor», esto se usa como punto de referencia para determinar la dosis adecuada para cada paciente. Durante el curso del tratamiento, se puede modificar la cantidad de estímulo, dependiendo de los síntomas y de los efectos secundarios.

Una vez que se identifiquen la ubicación de la bobina y la dosis, se comienza el tratamiento.

El procedimiento suele durar unos 30 minutos (es variable según la patología y protocolo utilizado) y, durante ese tiempo, el paciente permanece despierto y alerta. Es posible que sienta cierta incomodidad en el cuero cabelludo durante el tratamiento y luego durante un tiempo breve.

Después de cada tratamiento puede retomar tus actividades cotidianas.

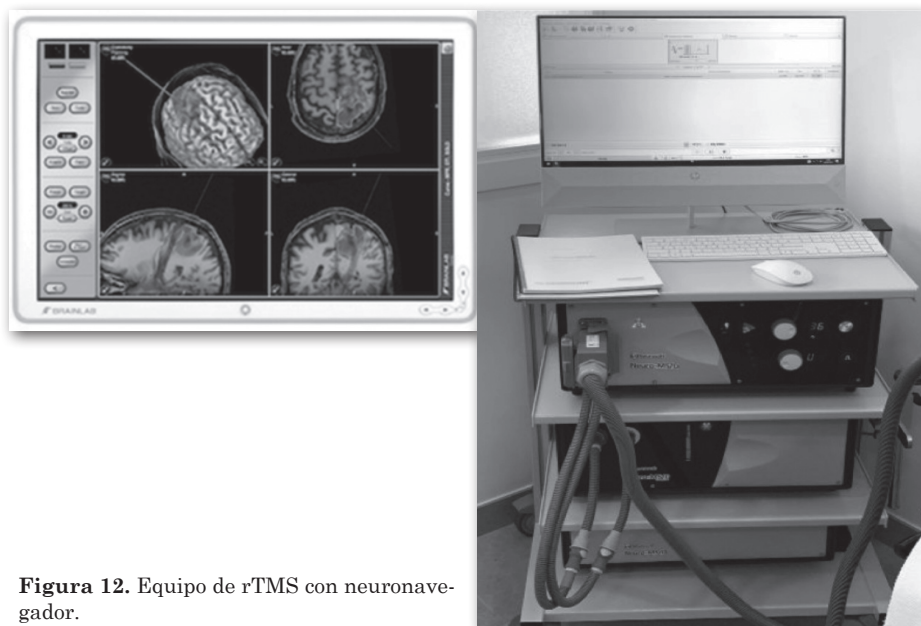


Figura 12. Equipo de rTMS con neuronavegador.

Como en tantas otras técnicas emergentes y generadoras de altas expectativas, se han explorado numerosas aplicaciones terapéuticas en el uso de la rTMS (ver tabla 2)

Tabla 2. Aplicaciones terapéuticas de la estimulación magnética transcraneal <i>exploradas</i> hasta la fecha.
Trastornos afectivos Depresión resistente al tratamiento médico Depresión posparto Distimia
Trastorno bipolar
Trastorno obsesivocompulsivo
Trastorno postraumático
Esquizofrenia y psicosis
Síntomas positivos
Síntomas negativos
Catatonía
Alucinosis auditiva
Alucinosis visual
Dolor Dolor visceral Dolor facial atípico Neuralgia del trigémino Dolor de un miembro fantasma Dolor en lesión medular Migraña (tratamiento abortivo y preventivo)
Trastornos del movimiento Enfermedad de Parkinson Parkinsonismo Temblor Disfonía focal
Epilepsia Efecto anticonvulsionante Epilepsia parcial continua Estado epiléptico focal Efecto antiepiléptico
Tartamudez
Autismo
Trastorno de atención

Neurorrehabilitación
Traumatismo craneoencefálico
Infarto cerebral
Lesión medular
Negligencia
Afasia
Hemiparesia
Espasticidad
Trastorno de la marcha
Funciones cognitivas

Sin embargo, a pesar de las numerosas publicaciones realizadas hasta el momento, los estudios de metaanálisis muestran distintos niveles de eficacia de los tratamientos con rTMS según la patología en que aplique. De este modo se ha demostrado un alto nivel de eficacia, con nivel de evidencia 1a/A en el tratamiento de:

1. Depresión endógena
2. Rehabilitación de ictus isquémico
3. Temblor esencial
4. Enfermedad de Parkinson, fundamentalmente en su variante tremórica.

Con nivel de evidencia **Ib**:

1. Adicción al tabaco
2. TOC

Con nivel de evidencia **II/b**:

1. Otras adicciones como ludopatía y adicción al sexo
2. Dolor crónico/fibromialgia

Y ya con nivel **III** ó en aplicación experimental:

1. Adicción a cocaína y otras drogas
2. Insomnio
3. Migraña
4. Acúfenos

A continuación, expondré brevemente las aplicaciones y protocolos con mayor evidencia de eficacia en el tratamiento con rTMS.

15. rTMS en depresión endógena

Desde que la FDA en EEUU aprobara en 2008 los primeros equipos, los tratamientos con rTMS se han incorporado de un modo rápidamente progresivo a la práctica clínica, lo cual ha llevado a la necesidad de establecer un consenso de recomendaciones (Tabla 3) para su correcta aplicación con medidas de máxima seguridad y eficacia en las patologías en las que demuestra su mayor eficacia y es más comúnmente aplicada, como es el caso de la depresión.

En 2018 se estableció un grupo de estudio formado por 17 expertos clínicos e investigadores tanto en aplicaciones clínicas de la rTMS como de representantes de NNDC (National Network of depression Centers) rTMS Task Group y de la American Psychiatric Association Council on Research (APA CoR) Task Force on Novel Biomarkers and Treatments, con el propósito de revisar la literatura y bases de datos desde 1990 hasta 2016 acerca de los términos: Depresión mayor y TMS. Los resultados se limitarían a artículos en inglés y población adulta. Se encontraron 1.500 artículos de los cuales se incluyeron el estudio 118 publicaciones para establecer el consenso sobre depresión y rTMS.

Las conclusiones establecidas apoyan el hecho evidente de que la rTMS es una terapia eficaz y segura en el tratamiento de la depresión mayor.

Además del punto diana, se considera que las siguientes covariantes están asociadas con el efecto del tratamiento: Frecuencia e intensidad de estimulación, porcentaje de estimulación en relación sobre el umbral motor , duración del tren (en segundos) y número total de sesiones (e intervalo entre ellas).

El **punto diana** de elección es el cortex prefrontal dorsolateral de hemisferio izquierdo, aplicando protocolos de estimulación de alta frecuencia (≥ 5 Hz) , 80-120 % el umbral motor y 10 sesiones como mínimo (preferible de 15 a 20) diarias o a días alternos.

Todos los estudios reportan una remisión de al menos el 50% en las escalas de medición de la depresión (Hamilton Rating Scale)⁽⁴³⁾ (Figura 13).

El tratamiento con rTMS combinado con psicoterapia y manteniendo

farmacoterapia muestra mayores porcentajes de remisión que utilizando sólo farmacoterapia combinada en adultos. Se observa también una mayor eficacia de la rTMS frente al uso de la ECT (estimulación eléctrica transcraneal⁽⁴³⁾), tanto en la remisión como en el mantenimiento de la respuesta al tratamiento.

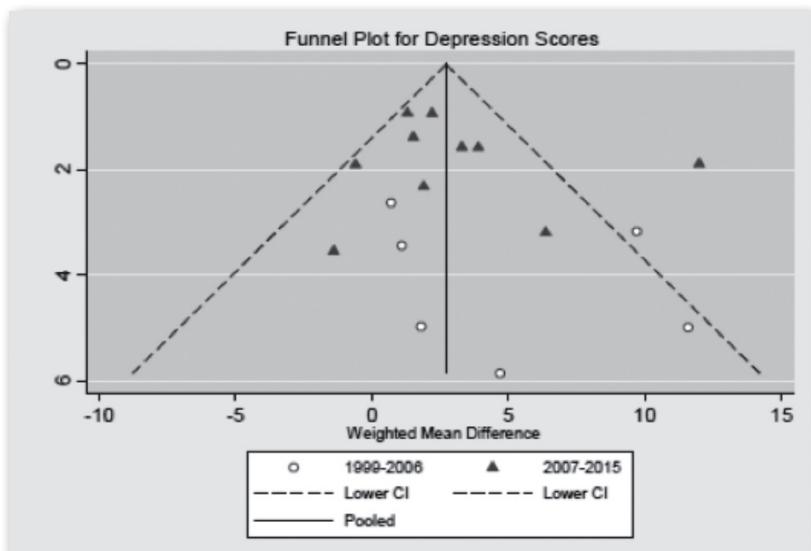


Figura 13. rTMS vs tratamiento "sham" (foto). Abreviaturas: CI: intervalo de confianza; se: error estándar; WMD: diferencia media ponderada.

16. rTMS en Temblor Esencia y Enfermedad de Parkinson

16.1 Enfermedad de Parkinson

Los tratamientos farmacológicos han mejorado sustancialmente la calidad de vida y la capacidad funcional en la EP; sin embargo, la mayoría de los pacientes desarrollan complicaciones después de 5 años de tratamiento, incluyendo discinesias y fluctuaciones motoras. Las

técnicas quirúrgicas, incluida la estimulación cerebral profunda, mejoran los síntomas avanzados de un modo superior a la mejor terapia médica, aunque menos del 5% de la población de EP puede ser candidato para el procedimiento. Numerosos estudios de metaanálisis muestran, como se ha mencionado previamente, una alta eficacia de la rTMS en el tratamiento tanto del temblor esencial como de la enfermedad de Parkinson (EP). Como procedimiento no invasivo, la rTMS no requiere cirugía ni anestesia. Tal y como se ha mencionado previamente, consiste en la aplicación de pulsos magnéticos repetidos sobre un área específica del cerebro a través de una bobina de estimulación colocada sobre el cuero cabelludo. Los pulsos magnéticos repetidos no solo alteran la excitabilidad en el sitio de estimulación, sino que también influyen sobre las regiones cerebrales conectadas anatómicamente con el sitio de estimulación. Debido a que la rTMS puede producir cambios en la actividad neuronal y el comportamiento que duran tiempo después de la estimulación, esta técnica ha generado mucho interés como una posible intervención terapéutica en pacientes con EP.

Estos protocolos deben relacionarse con las características demográficas de los pacientes, sus tratamientos, estadio de la enfermedad (en el caso de la EP), lateralidad del comienzo, síntomas motores dominantes (p.e. bradicinesia, temblor de reposo, rigidez, inestabilidad postural, o discinesias inducidas por levodopa); síntomas no-motores (p.e. depresión asociada o disfunción cognitiva), edad o sexo.

Los puntos diana de elección en el tratamiento para ambas patologías (temblor esencial y EP) serían el área cerebral motora primaria M1, área motora suplementaria (SMA), córtex prefrontal y corteza frontal dorsolateral (DLPFC). La frecuencia de estimulación se variaría en función del estado de actividad cerebral para modular tanto dicha actividad como la conectividad interregional y así conseguir modular dicha conectividad (“plasticidad homeostática”), ajustando la estimulación para modificar los umbrales de activación: estimulando a bajas frecuencias en zonas con alta actividad sináptica para reducir la actividad

cerebral (“long-term-depression”) con estimulación a altas frecuencias en zonas de baja actividad (inducir “long-term-potential”).

Por el contrario, una región del cerebro con un aumento prolongado de la actividad postsináptica (aumentando así los niveles de actividad) elevaría el umbral de modificación, favoreciendo la inducción de la depresión a largo plazo. Se han encontrado mayores niveles de actividad en el área motora suplementaria (SMA) y la corteza prefrontal en pacientes con EP y modelos animales de EP en relación con los controles sanos. El aumento de los niveles de actividad en estas regiones frontales puede resultar en la inhibición de la acción a través de una vía hiperdirecta que conecta varias regiones frontales (incluida la SMA, corteza prefrontal dorsolateral y giro frontal inferior) y el núcleo subtalámico. Aquellas terapias que dan resultados, como la estimulación cerebral profunda o terapias farmacológicas, se asocian con reducciones en la actividad de la SMA y la corteza prefrontal. Una comparación directa entre la rTMS de alta frecuencia (10 Hz) y la de baja frecuencia (1 Hz) sobre la SMA fue realizada recientemente por Shirota et al³⁰ en pacientes con EP. Sus resultados muestran un efecto de reducción de los **síntomas motores** estimulando con altas frecuencias (5HZ) sobre área M1 (SMD 0.77; $P < .001$) o estimulando con bajas frecuencias (≤ 1 Hz) sobre áreas frontales (SMD, 0.50; $P = .008$).

Se ha encontrado un nivel de evidencia I que valida una notable mejoría de los síntomas de la **marcha y bradicinesia** con los protocolos de theta-burst y/o estimulaciones a frecuencias de 25 Hz.

Otros parámetros que influyen y son predictores tanto del nivel de mejoría de los síntomas citados en ambos casos como del mantenimiento en el tiempo de la mejoría son: el número de pulsos por sesión ($r = 0.20$; $P = .05$), el número de sesiones/pulsos totales a lo largo de las sesiones ($r = 0.25$; $P = .02$) y pulsos a lo largo de las sesiones por intensidad ($r = 0.27$; $P = .01$), indicando que mayor número de pulsos por sesiones se asocia con efecto a más largo plazo de la rTMS.

16.2 Temblor esencial

El temblor esencial (ET) es la forma más común de temblor. Afecta a 4.8 a 6.7 millones de personas en los Estados Unidos y a más de 600.000 personas en España. Aparece en ausencia de otros signos neurológicos sugestivos de degeneración cerebelosa o parkinsonismo, aunque existe un debate sobre cómo la variación en el fenotipo clínico podría sugerir diferentes mecanismos patológicos. Más bien, parece probable que el temblor esencial sea una colección heterogénea de trastornos de temblor con diversos grados de gravedad y susstratos patológicos. Los estudios neurofisiológicos pueden ser útiles para caracterizar y confirmar la presencia de temblor. El temblor puede distinguirse de otros trastornos del movimiento por la presencia de un movimiento alterno sinusoidal rítmico de los músculos agonistas y antagonistas en una articulación.

Aunque existen contribuciones reflejas mecánicas y mecánicas al temblor, la presencia de un oscilador central coherente con la actividad muscular define el temblor de origen del sistema nervioso central.

Existe una amplia evidencia de alteración de la función en el cerebelo y el tálamo, además de la corteza motora, en pacientes con ET. Aunque la rTMS aplicada a la corteza motora primaria se ha estudiado ampliamente en los síntomas de la enfermedad de Parkinson, incluido el temblor, no se ha informado de los resultados directos de su aplicación sobre el área M1 para suprimir el temblor en el ET.

Sin embargo, si que se ha estudiado la rTMS teniendo como punto diana el cerebelo con resultados variables. Gironell et al estudiaron los efectos agudos de una sola sesión de rTMS cerebelosa a 1 Hz utilizando una bobina de mariposa de 70 mm a una intensidad de estimulación máxima de 100% sobre el umbral motor, en 30 trenes de 10 segundos de duración cada uno para un total de 300 pulsos. De los hasta los 60 minutos, no se observaron cambios ni en los registros acelerométricos del temblor de la mano ni en la Tremor Rating Scale. Popa et al. también estudiaron la rTMS sobre cerebelo, pero utilizando una exposición mucho mayor a la estimulación,

que consiste en cinco sesiones diarias de rTMS de 1 Hz, con sesiones de 15 minutos para cada hemisferio cerebeloso, un total de 1.800 pulsos cada día durante cinco días. Se observó una mejora en la escala de calificación de temblor de aproximadamente el 23% durante 3 semanas. La tolerabilidad de los procedimientos de estimulación fue buena y no se informaron efectos adversos.

También se han investigado nuevas formas de estimulación en ET. Para abordar la corta duración de los efectos posteriores a la rTMS, la estimulación con theta burst (TBS): protocolos que consisten en tres estímulos administrados a 50 Hz, repetidos a 5 Hz, se ha aplicado en muchas situaciones experimentales donde se desea un efecto más duradero sobre la excitabilidad cortical. Cuando se aplican como TBS continuos a la corteza motora, los MEP se suprimen muy claramente en comparación con cuando se administran como TBS intermitentes, donde los MEPs se facilitan. Dos estudios han estudiado la aplicación de theta burst continuos (cTBS) en ET, uno a la corteza motora primaria y otro al cerebelo. Hellriegel et al. aplicaron cTBS a la corteza motora y observaron una reducción de la acelerometría en controles sanos pero no en sujetos con ET. El poder de temblor de los sujetos ET se redujo en la acelerometría, pero no se observaron cambios en las puntuaciones clínicas de calificación del temblor. Bologna et al. aplicaron cTBS al cerebelo, apuntando a 3 cm laterales y 1 cm por debajo del inión. Observaron nuevamente que los controles de acelerometría se redujeron en controles sanos, pero no en sujetos ET, y no hubo alteración de la frecuencia del temblor, desplazamiento o cambio en la calificación clínica del temblor.

17. rTMS en rehabilitación de isquemia cerebral

El ictus en Occidente, aunque su incidencia es mayor en hombres que en

mujeres, es la primera causa de muerte en estas y la segunda en ellos (a continuación de las enfermedades coronarias), la primera causa de discapacidad en adultos y la segunda causa de demencia (tras la enfermedad de Alzheimer)^(30,31). Después de presentar un ictus, ya desde la fase aguda poslesional, se puede establecer un proceso de neuroprotección (NP). Dicho fenómeno está condicionado por factores genéticos, edad del paciente, grado de dependencia previo al evento lesivo, la precocidad con la que se inicie la neurorrehabilitación, apoyo sociofamiliar, complicaciones intercurrentes, así como por la localización, intensidad, naturaleza y extensión de esa lesión cerebral. La neurorrehabilitación pretende guiar esta capacidad de readaptación, de manera que sea lo más funcional posible para el paciente⁽³²⁾. La rTMS en el ictus puede usarse como técnica de mapeo cerebral para cuantificar varios parámetros de la electrofisiología cortical y además como técnica de terapia regenerativa. Además, como ya hemos citado previamente, el uso combinado de rTMS junto con técnicas de neuroimagen incrementa su eficacia.

En cuanto a sus efectos terapéuticos, la rTMS puede focalizarse hacia la mejora de la NP, y con ello, la de los síntomas y signos asociados al ictus.

En relación con la **neuroplasticidad**, los datos de la literatura muestran efectos significativos de la rTMS sobre la NP, lo cual puede tener un doble papel al facilitar o inhibir las conexiones sinápticas neurales. La mayor parte de la clínica generada después del ictus no se debe a la lesión en sí, sino a la hiperactividad registrada en el hemisferio intacto, que indirectamente inhibe al lesionado. La EMTr de baja frecuencia (≤ 1 Hz) aplicada sobre el hemisferio sano normaliza la activación cortical difusa de las áreas motoras primaria y secundaria de ambos hemisferios cerebrales, reactivando el área cortical lesionada que había sido inhibida, favoreciendo su excitabilidad y la recuperación motora. Sin embargo, la rTMS de alta frecuencia (≥ 5 Hz) incrementa la excitabilidad cortical y puede ser aplicada para producir una estimulación neuronal de la corteza cerebral del hemisferio lesionado. Es decir, la rTMS acelera los mecanismos de NP, reorganizando las conexiones cerebrales, lo cual con-

lleva una mayor eficiencia de las redes interneuronales del área cerebral afectada (Figura 14).

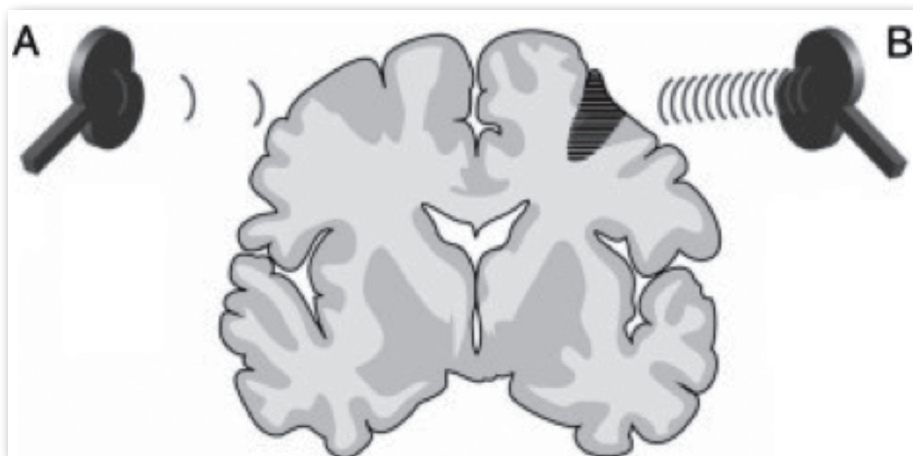


Figura 14. Imagen representativa de un corte coronal de un cerebro humano. Modalidades de rTMS para fomentar la NP y, por ende, la neurorrehabilitación más precoz del paciente con un ictus. rTMS a baja frecuencia (≤ 1 Hz) en el hemisferio cerebral sano, contralateral a una lesión vascular corticosubcortical (zona sombreada más oscura con rayas horizontales), para disminuir la inhibición recíproca ejercida sobre el hemisferio afecto (A). rTMS a alta frecuencia (≥ 5 Hz) en el hemisferio ipsilateral a la lesión, para estimular la actividad neuronal y favorecer la reorganización de las redes interneuronales (B) Adaptada con permiso de Edwardson et al., 2013.

En el aspecto de la **recuperación motora** (reaprendizaje motor) orientado a tareas, la rTMS induce mecanismos de NP por activación de los receptores glutamatérgicos del tipo NMDA e inhibición del sistema GABAérgico.

Un estudio desarrollado en 15 pacientes con hemiparesia crónica tras un ictus demostró que la rTMS a 10 Hz provocaba un aumento en la amplitud del PEM en los pacientes tratados respecto a los no tratados con este procedimiento. Esta situación se vinculó a mejoras en el rendimiento motor, valorado por la ejecución dactilar de tareas secuenciales motoras⁽³³⁾. Otros estudios han demostrado que la aplicación de rTMS a altas frecuencias en el hemisferio lesionado junto con neurorrehabilitación producía mejoría en los miembros superiores, excepto en los casos en que

la terapia consistió en forzar la mano debilitada por inhabilitación de la sana . También se ha discutido la efectividad de la rTMS dependiendo del tipo de ictus y los datos revelan un mejor resultado cuando este es subcortical. Por otro lado, la rTMS aplicada en el lado contralateral a la lesión parece mejorar la actividad motora. Así, pacientes sometidos a rTMS inhibitoria (≤ 1 Hz) en el hemisferio contralateral a la lesión y a rehabilitación motora han encontrado mejorías del déficit motor, ya que el área lesionada estaba inhibida por el área contralesionada a través de la vía transcallosa.

La rTMS redujo la amplitud del PEM en la corteza motora primaria contralesionada (lado opuesto al área de lesión) y la duración de la inhibición de la vía transcallosa, permitiendo un mayor movimiento de pinza de la mano afectada. Los resultados arrojados por los estudios que analizan la efectividad de la rTMS , indican que la rTMS de baja frecuencia focalizada en el hemisferio cerebral contralesionado al lesionado es la más eficaz.

En cuanto al tratamiento con protocolo de **estimulación theta burst**: descargas magnéticas repetitivas en forma de ráfagas de alta frecuencia y baja intensidad (3 pulsos de 50 Hz repetidos cada 200 ms) los resultados recogidos en la literatura muestran variabilidad.

Este tipo de estimulación, cuando se aplica sobre la corteza motora sana de pacientes con ictus, aumenta los PEM, disminuye la excitabilidad cortical del hemisferio sano, estimula mecanismos de NP y determina mayor recuperación funcional a los 6 meses del ictus . Existen 2 modalidades, una intermitente con efecto excitador en la corteza (2 aplicaciones separadas 10 s) y otra continua que causa inhibición cortical. En estudios cruzados de la modalidad intermitente aplicada en el área lesionada frente a la continua en el área contralateral a la lesión, la modalidad intermitente resultó efectiva en la regeneración motora, mientras los efectos positivos de la modalidad continua desaparecieron después de la aplicación^(34,35,36).

Sin embargo, en el estudio más amplio realizado al respecto, la rehabilitación motora seguida de estimulación theta burst continua o in-

termitente no desencadenó una mejoría significativa con respecto a los pacientes que no la recibieron. Por su parte, los estudios con rTMS de tipo theta burst continua aplicada a la zona contralateral a la lesión en dos áreas diferentes de la corteza (motora y somatosensorial) concluyeron que, aunque ambas mejoraron la función motora, fue más efectiva la aplicada en el área somatosensorial.

En relación a la **afasia y disartria**, el tratamiento mediante rTMS resulta más efectivo, atendiendo a la literatura científica publicada, en la afasia motora o en afasias mixtas de predominio motor.

La recuperación depende de 3 actividades postictus: 1) reclutamiento de regiones perilesionadas o lesionadas en el hemisferio izquierdo para tareas relativas al lenguaje; 2) adquisición de habilidades lingüísticas en el hemisferio derecho, y 3) activación disfuncional del hemisferio no dominante que puede interferir en la recuperación del lenguaje. Se ha probado que los pacientes afásicos no fluentes presentan una mayor hiperexcitabilidad cortical en el área homóloga a la de Broca en el hemisferio derecho. La aplicación de rTMS en pacientes con afasia crónica en la parte anterior del área de Broca (pars triangularis de la circunvolución frontal inferior, área 45 de Brodmann (Figura 15) en el hemisferio derecho, durante 10 min, a una frecuencia inhibitoria de 1 Hz y una intensidad correspondiente al 90% del umbral del PEM, desencadenó una mejoría transitoria en la sensación de seguridad y tiempo de reacción en identificación de imágenes. Sin embargo, su aplicación en el área posterior de la pars triangularis generó el efecto contrario. Por su parte, el diseño y el desarrollo de un estudio más prolongado sobre el efecto de la rTMS en la pars triangularis derecha resaltó que la aplicación de pulsos de 1 Hz, durante 20 min, 5 días a la semana por 2 semanas, conlleva mejoras que persisten hasta 8 meses después de la estimulación. Varios trabajos posteriores han contribuido a corroborar que la rTMS inhibitoria de la pars triangularis derecha, por sí sola o en combinación con una presión positiva de aire continua (en un paciente con afasia crónica y apnea del sueño) mejora los trastornos del lenguaje tanto en la identificación de imágenes como en el lenguaje espontáneo. Durante el desarrollo de es-

tos estudios se apreció que las resoluciones del lenguaje en la afasia de pacientes crónicos dependen de la anatomía del área lesionada. Cuando esta compromete un área muy extensa, implicando más allá del giro frontal inferior (al giro frontal medio), la rTMS no parece dar resultados positivos. La explicación a este efecto de los pulsos electromagnéticos en la mejora de la afasia probablemente no esté en la reorganización de las redes neuronales entre hemisferio derecho e izquierdo, sino más bien en el hecho de que la inhibición desencadenada por la rTMS a 1 Hz suprime la actividad de otra región cortical que podría contribuir al retraso en la recuperación del lenguaje gramatical.

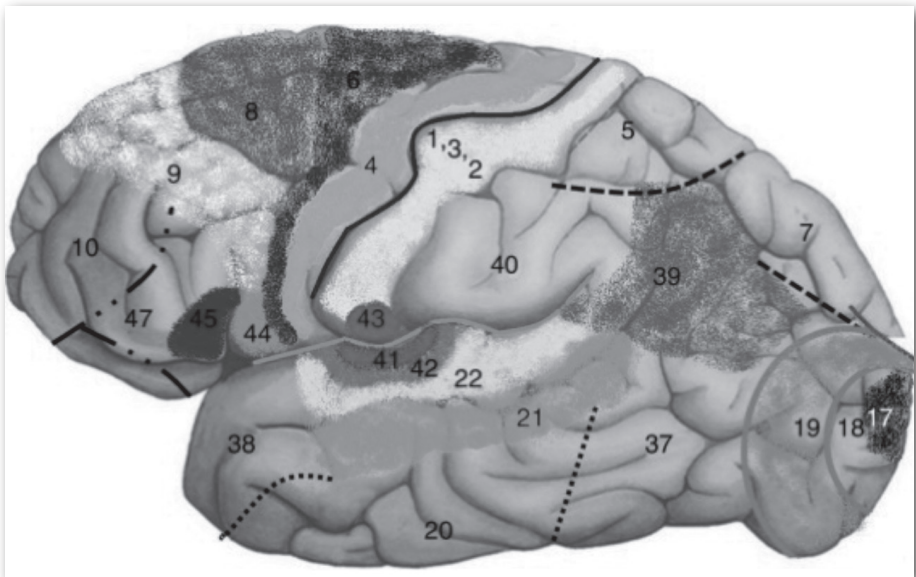


Figura 15. Diagrama topográfico con las áreas de Brodmann para Homo sapiens. Definidas y numeradas de la 1 a la 52 por Korbinian Brodmann en 1909 usando la tinción de Nissl. Un área de Brodmann es una región de la corteza cerebral definida sobre la base de su citoarquitectura. Área 4: corteza motora primaria; área 17: corteza visual primaria; área 22: área de Wernicke; área 41: corteza auditiva primaria; áreas 44 y 45: área de Broca.

En un estudio, se aplicaron estímulos magnéticos inhibitorios a 2 pacientes en el lóbulo frontal derecho y a otros 2 en el izquierdo (1.200 pul-

sos de estimulación en 20 min en 10 sesiones de 6 días), y se obtuvieron modestos resultados en ambos en cuanto a habla espontánea, repetición, escritura y reconocimiento de imágenes, que duraron al menos hasta 4 semanas después del tratamiento. Otras sesiones aplicadas en el área de Wernicke del hemisferio izquierdo han sido favorables en la mejora del lenguaje. En un reciente estudio, la rTMS a 10 Hz, utilizada diariamente durante 3 semanas sobre el giro frontal inferior izquierdo, produjo un descenso de la actividad en el giro frontal inferior derecho y una activación del izquierdo, que resultó en una mejora en los test de repetición, nominación y comprensión. También se incrementó la actividad del área motora suplementaria derecha, lo cual indica que la mejoría de la afasia podría deberse a que la rTMS interfirió sobre la alteración existente tras el ictus, en la conectividad interhemisférica. Con posterioridad, en un estudio efectuado sobre pacientes con ictus y disartria en fase subaguda, se empleó como adyuvante al tratamiento logopédico: rTMS a 1 Hz diaria durante 2 semanas, sobre el córtex motor contralateral a la lesión (localizando la zona exacta de estimulación, a partir del registro del PEM más amplio, correspondiente al músculo orbicular de la boca); obteniendo una mejoría de la disartria superior en los pacientes que formaban el subgrupo que recibía las sesiones de rTMS, siendo estadísticamente significativa en la tasa de repetición de la secuencia silábica (pa-ta-ka).

- **Dificultades perceptivas y cognitivas:** La negligencia espacial unilateral es una alteración perceptiva que augura un mal pronóstico de recuperación funcional en los pacientes con ictus (37,38). La rTMS ha resultado efectiva en este tipo de trastornos postictales. En un estudio, la desatención hemiespacial después de un ictus que afectó al hemisferio derecho mejoró tras la aplicación de una sola sesión de 1 Hz sobre el área parietal izquierda, previa a una terapia comportamental de 10 días. En lo que concierne al efecto de la rTMS sobre la función cognitiva en este tipo de pacientes, un ensayo clínico aleatorizado de carácter prospectivo desveló que la aplicación de rTMS sobre la corteza prefrontal no obtuvo una respuesta significativa sobre las funciones ejecutivas y cognitivas en los pacientes

estudiados, pero sí demostró la mejoría del estado de ánimo de los pacientes tras la aplicación de una alta frecuencia repetitiva (10 Hz durante 10 días), sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (áreas 9 y 46 de Brodmann).

- **Disfagia orofaríngea:** Aunque su incidencia es del 50% en los pacientes con ictus, la disfagia orofaríngea se encuentra infraestimada e infradiagnosticada, constituyendo una causa de desnutrición y de neumonía broncoaspirativa que incrementa la tasa mortalidad en estos pacientes (justificando hasta el 20-30% de las muertes postictus). Mientras el componente reflejo de la deglución depende de los centros localizados a nivel del tronco encefálico en la zona dorsolateral del bulbo raquídeo (tracto solitario, núcleo ambiguo y formación reticular), el inicio de la deglución es un acto voluntario que se ve influido por la integridad de las áreas motoras de la corteza cerebral. La disfagia orofaríngea produce 2 tipos de complicaciones: alteraciones en la eficacia de la deglución (lo que causa malnutrición y/o deshidratación) e inseguridad al deglutir (que puede llegar a producir neumonía por aspiración). La disfagia tras un ictus es consecuencia del daño producido en la corteza motora dominante. A diferencia de la afasia, la disfagia tiene una representación bilateral. La aplicación de rTMS de alta frecuencia (5 Hz, 10 min al día durante 2 semanas), sobre la corteza motora contralesional (buscando una reorganización neural, tal como se produce espontáneamente después de un ictus) (43), mejoró la deglución y el riesgo de aspiración tras el tratamiento durante las 2 semanas. Otros trabajos han buscado la recuperación disfágica, inhibiendo el área transcallosa de comunicación interhemisférica, aplicando la rTMS sobre el hemisferio sano (1 Hz, 20 min cada día durante 5 días), mientras que otros lo han hecho estimulando el hemisferio afectado (300 pulsos al 120% del umbral motor durante 5 días). Inhibiendo el área transcallosa se ha observado una mejoría en la coordinación de la deglución, con un descenso en el tiempo de reacción para líquidos y pasta, aunque sin que se modifique el tiempo de tránsito oral y

faríngeo, ni el tiempo de cierre laríngeo; además, la puntuación de aspiración para líquidos y pasta decreció. Mediante la estimulación del hemisferio cerebral afectado, la situación de mejoría en la disfagia se conservó durante 2 meses.

18. rTMS en otras patologías

18.1 rTMS en el tratamiento del dolor

Dos revisiones sistemáticas de 2014 resumen los resultados publicados de la aplicación de la rTMS en dolor crónico, siendo esta evidencia más fuerte para el dolor neuropático (NP). Tanto el meta-análisis en Cochrane como el realizado por un consorcio de expertos europeos encontraron un nivel de evidencia 1A para el tratamiento del dolor neuropático con rTMS. El punto diana de aplicación es habitualmente el área motora primaria.

- a. Dolor central por lesiones del cerebro (PC) o la médula espinal (lesiones de médula espinal, LME): El dolor neuropático es común en la esclerosis múltiple (EM) que afecta entre el 14% y el 28% de los pacientes. Una encuesta de más de 10,000 pacientes con EM informó de la presencia de NP en el 75%, calificada por la mitad como grave. Un estudio prospectivo a largo plazo de 15,754 pacientes con accidente cerebrovascular identificó dolor central (PC) en 2.7%. Hay pocos ensayos de cualquier tratamiento para la PC, por lo tanto, las guías provienen de estudios de NP periférica. Los tratamientos con rTMS parecen ser eficaces, pero la ubicación y la frecuencia de la estimulación parecen importar por lo que son necesarios más ensayos clínicos en este campo.
- b. Neuralgia postherpética (PHN): PHN es la segunda afección NP más común para los ensayos de medicamentos para el dolor porque es muy común (prevalencia de 1/3-1/2 a lo largo de la vida) y su etiología, localización e inicio son evidentes. La neuralgia postherpética es un dolor centrado en el dermatoma causado por

el daño a los cuerpos celulares neurosensoriales dentro de 1 trigémino o ganglios espinales causado por el herpes zóster (zóster). La NPH temprana mejora espontáneamente, lo que complica los ensayos. El riesgo de NPH depende de la edad, y los pacientes mayores de 70 años tienen más de un 50% de riesgo de dolor que dura al menos un año. Puede afectar cualquier ubicación, pero el torso y el primer ganglio trigémino son los más comunes. Muchos estudios que evaluaron la rTMS incluyeron pacientes con NPH.

18.2 rTMS en fibromialgia

La fibromialgia (FM) es un síndrome de dolor generalizado, bien estudiado y prevalente a nivel mundial que afecta del 1% al 5% de la población. Es una patología crónica caracterizada por la presencia de dolor musculoesquelético generalizado que se asocia a trastornos psicológicos que afectan a la calidad de vida. En los últimos años, la estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS) y la estimulación magnética transcraneal (rTMS) se han estudiado para el abordaje del dolor crónico. Los criterios de consenso recientes para el diagnóstico y la puntuación son útiles para los ensayos.

El dolor es el síntoma principal de la FM, asociado frecuentemente con otras manifestaciones clínicas como la fatiga, ansiedad, depresión y pensamientos catastrofistas que condicionan una disminución de la calidad de vida. A nivel global, se ha establecido una prevalencia del 2,1% y en España, de un 2,4% siendo más frecuente en mujeres que en hombres⁽⁵⁹⁾. Respecto a la detección y diagnóstico de estos pacientes, no hay un método objetivo claro, siendo los criterios clínicos descritos por el American College of Rheumatology (ACR) los empleados en la actualidad.

La patofisiología de la FM todavía no se conoce con exactitud, pero se asume como mecanismo clave la sensibilización del sistema nervioso central y la alteración del control de las vías del dolor. La consideración de esta hipótesis ha conducido al desarrollo de múltiples métodos de tratamiento.

Los tratamientos recopilados por la guía clínica más actual para el abordaje de la FM realizada por la European League Against Rheumatism incluyen el uso de terapias conservadoras no farmacológicas como primera línea de actuación. Dentro de estas se incluyen el ejercicio terapéutico, la educación terapéutica y la terapia cognitivo-conductual, entre otras. En los últimos años, gracias a los avances en neurorrehabilitación, se ha comenzado a desarrollar otro tipo de abordajes conservadores no farmacológicos como son la estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS) y la estimulación magnética transcraneal (rTMS).

Una revisión sistemática en 2013 encontró que la rTMS de alta frecuencia en la corteza motora es eficaz para la FM, sin embargo; un pequeño estudio en 2014 no encontró beneficios para el dolor diario promedio. Múltiples estudios nuevos informan evidencia de polineuropatía de fibras pequeñas entre pacientes con FM, lo que significa que esta población puede ser heterogénea.

Los resultados de este estudio parecen indicar que la aplicación de tDCS mejora la intensidad del dolor a corto y a medio plazo y el UDP a corto plazo cuando se aplica en M1. Los efectos analgésicos con la aplicación de tDCS en DLPFC y con TMS fueron controvertidos. Los autores de estos estudios han propuesto que la sensibilización central característica de los pacientes con dolor crónico podría implicar una disfunción del procesamiento sensorial con cambios neuroplásticos maladaptativos de la actividad cortical. El uso de estas técnicas neurofisiológicas basadas en la aplicación de corriente a la corteza cerebral parece producir un incremento de la excitabilidad cortical favoreciendo cambios en las áreas moduladoras del dolor.

La rTMS aplicada sobre el área DLPFC parece disminuir la fatiga, teniendo un efecto más prolongado que la tDCs. La definición y evaluación de la fatiga es un aspecto complejo, ya que envuelve componentes multidimensionales asociados a cambios funcionales y estructurales en el córtex prefrontal. Cabe destacar que los beneficios en la fatiga se han evidenciado únicamente con la aplicación en DLPFC.

Los resultados de este estudio podrían venir determinados porque la estimulación de esta zona podría producir una modulación del sistema límbico y otras redes relacionadas con el sistema sensorial, afectivo y cognitivo que podrían afectar a la percepción de la fatiga.

En cuanto a los resultados en relación a la ansiedad y depresión en pacientes con FM, las mejoras alcanzadas en estos pacientes podrían venir por la activación del sistema opioide endógeno y la liberación de β -endorfinas que han mostrado efectos analgésicos. En este sentido, los síntomas de ansiedad y depresión se han mostrado estrechamente relacionados con la intensidad del dolor en pacientes con dolor crónico musculoesquelético.

18.3 Abuso de drogas/dependencia de cocaína

Una revisión de la situación europea de las drogas destacó que los trastornos por consumo de sustancias (SUD; es decir, cannabis, cocaína, MDMA, anfetaminas, opioides) representan un importante problema de salud pública en el mundo occidental, con aproximadamente 24,3 millones de usuarios adultos jóvenes (de 15 a 34 años) en 2017.¹ Los SUD pueden describirse como una neuropatología crónica caracterizada por una reducción en la capacidad de controlar el comportamiento compulsivo de búsqueda de drogas. independientemente de las consecuencias negativas (59). Los estudios preclínicos en roedores y las pruebas de imágenes en humanos han demostrado el papel del uso repetitivo de fármacos sobre la aparición de formas aberrantes de plasticidad neural que consisten fundamentalmente y de forma resumida, en una reducción significativa de la actividad dopaminérgica relacionada con la disfunción de las vías cortical y subcortical. Estos hallazgos complementan las bases fundamentales de la hipótesis de la dopamina (DA) sobre la adicción a las drogas, que atribuye al sistema DA hipofuncional un papel clave en la génesis del abuso de drogas y conduce a la teoría de que el "impulso" funcional de la señal DA.

La adicción a las drogas ahora se considera una patología de todo el

cerebro, ya que los patrones de actividad en todo el cerebro están comprometidos. Estos cambios en la función cerebral conducen al deterioro motivacional y cognitivo que caracteriza a los trastornos adictivos. De hecho, las alteraciones en las redes cerebrales mesocorticales y la disfunción relacionada con la actividad dopaminérgica se acompañan de una mayor predisposición hacia la sustancia de abuso y una mayor reactividad a la señal para los estímulos relacionados, que a su vez apoyan la motivación / impulso para usar la sustancia y recaer.

Este mecanismo parece tener un papel preponderante en el desarrollo de la adicción, amplificado y apoyado por un impulso incontrolable de tomar la sustancia del abuso (es decir, el deseo), lo que lleva a la búsqueda de la sustancia y la recaída. De hecho, las tasas de antojo/deseo más altas están relacionadas con tasas de recaída más altas. A pesar del hecho de que el deseo de drogas se considera un factor de riesgo importante para la recaída, puede contrarrestarse y restringirse ejerciendo un control cognitivo y conductual.

Sin embargo efecto de la rTMS para aumentar los niveles de DA transitoriamente en áreas corticales y su capacidad para modular la actividad dopaminérgica reducida en el sistema límbico parece estar entre los mecanismos para restaurar la funcionalidad predrogas a nivel de sistema. Por otro lado, al estimular el cortex prefrontal, la función de la red cortical se puede fortalecer y, con suerte, mejorar los circuitos de control ejecutivo.

La frecuencia de estimulación observada en los estudios revisados fue de 10-20 Hz, y aplicando de 1 a 12 sesiones. La intensidad de la estimulación, varió del 90% al 120% del umbral motor. El número total de pulsos, un factor clave en la eficacia de la estimulación, varió y comprendió entre 600 y 2.400 pulsos/sesión.

Desde una perspectiva neurobiológica, los efectos clínicos beneficiosos de rTMS sobre el cortex dorsolateralprefrontal (DLPFC) están respaldados por la evidencia, que demostró la mejora de la actividad dopaminérgica en el mesencéfalo (núcleo accumbens), que está deprimido en la adicción.

18.4 rTMS y alteraciones del sueño

18.4.1 Síndrome de Piernas Inquietas

Sobre la base de la hiperexcitabilidad y desinhibición observada en pacientes con síndrome de piernas inquietas (SPI) después de la estimulación magnética transcraneal (rTMS), realizamos un estudio con rTMS de baja frecuencia (EMTr) sobre las áreas motora primaria (M1) y cortical somatosensorial (S1) en pacientes con SPI. La rTMS en la conectividad S1-M1 alivió las quejas sensitivo-motoras de los pacientes con SPI. Los índices rTMS de excitación e inhibición indican un desequilibrio intracortical y corticoespinal, que involucra principalmente circuitos gamma-aminobutíricos de ácido gamma-aminobutírico (GABA) érgico y glutamatérgico, así como un deterioro de los mecanismos a corto plazo de plasticidad cortical.

La activación inducida por la rTMS del cuerpo estriado dorsal con el consiguiente aumento de la liberación de dopamina puede haber contribuido al resultado clínico y neurofisiológico (60).

18.4.2 Insomnio

La alteración del sueño es una queja prominente y común, tanto entre la población en general como en las personas con trastorno por consumo de cocaína (CUD), ya sea durante la ingesta o la abstinencia.

La estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) ha demostrado ser prometedora como tratamiento . Así, se evaluó la relación entre la calidad del sueño autopercebida y las variables del patrón de consumo de cocaína en pacientes ambulatorios con DCU sometidos a un protocolo de rTMS dirigido a la corteza prefrontal dorsolateral izquierda.

La evidencia apoya un efecto beneficioso de la rTMS para los trastornos primarios del sueño (Figura 16) y para los trastornos del sueño comórbidos con otros trastornos neuropsiquiátricos.

Tanto la rTMS de alta como la baja frecuencia pueden modular

el sueño total y los tiempos totales de vigilia, la latencia del sueño, la eficiencia del sueño y otros aspectos de la arquitectura del sueño.

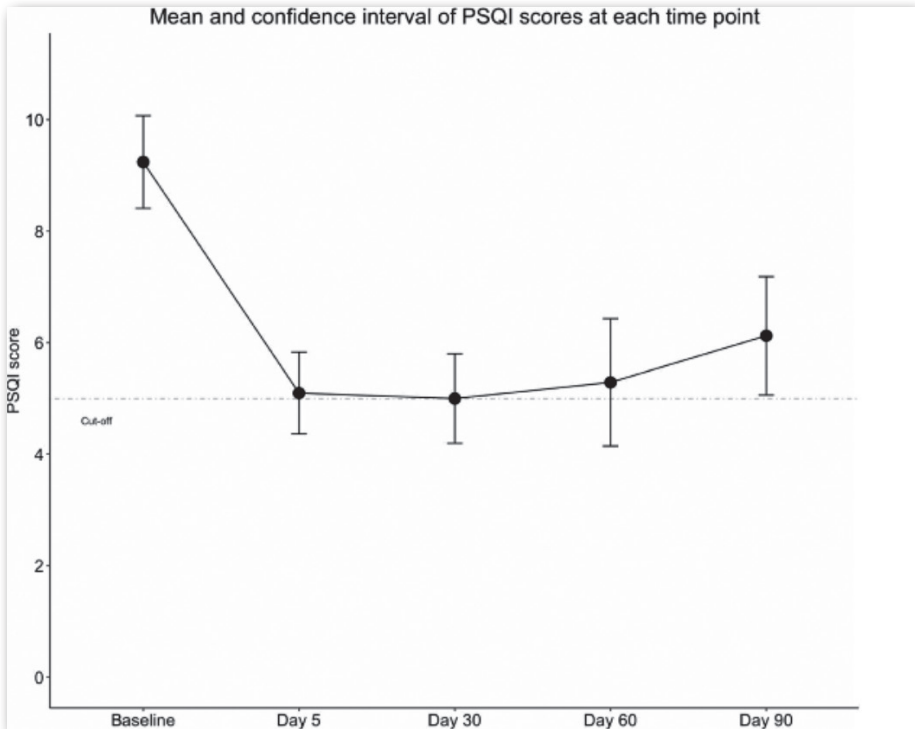


Figura 16. PSQI puntuación cambia en cada punto de tiempo de observación. Los gráficos de las medias y los intervalos de confianza muestran una disminución significativa de la puntuación PSQI en cada punto temporal de observación en comparación con la línea de base

19. Conclusiones

Si conceptualizamos los síntomas de las enfermedades neuropsiquiátricas como circuitopatías, y somos capaces, gracias a técnicas de neuroimagen avanzadas, de identificar la red neural alterada y subyacente a los síntomas, la EMT ofrece una herramienta eficaz, segura y no invasiva para modular la actividad en dicha red e inducir la normalización fun-

cional por cambios en conectividad y actividad distribuida. Esto ofrece un planteamiento terapéutico novedoso y realmente individualizado a la disfunción neurofisiológica asociada con los síntomas de cada enfermo. La EMT tiene que guiarse por neuroimagen (por ejemplo, resonancia magnética) para maximizar la precisión de la intervención, e información sobre el impacto neurofisiológico de la EMT debe controlar a tiempo real los parámetros de estimulación para maximizar su eficacia. Esto es posible con la integración a tiempo real de la EMT con resonancia magnética funcional y electroencefalografía (Fig. 5).

Con este planteamiento, las posibilidades terapéuticas de la EMT están siendo exploradas en un número amplio y creciente de enfermedades neuropsiquiátricas. Ciertamente, hacen falta más ensayos clínicos con controles apropiados antes de adoptar la EMT en la práctica clínica. Sin embargo, los resultados son altamente prometedores y ofrecen tratamiento en enfermedades para las cuales nuestros recursos terapéuticos alternativos son muy pobres. La tabla ofrece un listado de las condiciones en las cuales la EMT parece tener un potencial terapéutico, y el tema está discutido en detalle en una revisión reciente⁽¹⁾. Un aspecto fundamental y común a todas estas aplicaciones terapéuticas es la noción de ⁽¹⁾ la modulación controlada de la actividad en una red neural.

Dados los numerosos parámetros físicos y biológicos que influyen en las respuestas de TMS, los efectos inducidos por TMS y rTMS difieren entre los estudios, por lo que se deben definir paradigmas calibrados para aumentar la reproducibilidad. La gran variabilidad en los resultados cuestiona el uso de TMS y rTMS en ensayos clínicos.

Bibliografía

- 1. Impulsos en el tracto piramidal.**
S.E. Adrian, G. Moruzzi. J Physiol, 97 (1939), p. 153-199
- 2. Análisis de unidades simples y múltiples de la etapa cortical de la activación del tracto piramidal.**
H.D. Patton, V.E. Amassian. J Neurophysiol, 17 (1954), pp. 345-363
- 3. Respuestas del tracto piramidal a la estimulación de la corteza motora del babuino.**
D. Kernell, W.U. Chien-Ping. J Physiol, 191 (1967), pp. 653-672
- 4. Estimulación de la corteza cerebral en el sujeto humano intacto.**
P.A. Merton, H.B. Morton. Nature, 285 (1980), p. 27
- 5. Estimulación no invasiva de la corteza motora.**
A.T. Barker, R. Jalinous, I.L. Freeston. Lancet, 2 (1985), p. 1106-1107
- 6. La distribución de las corrientes inducidas en la estimulación magnética del sistema nervioso.**
P.D. Tofts. Phys Med Biol, 35 (1990), p. 1119-1128
- 7. Guías basadas en la evidencia sobre el uso terapéutico de la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr).**
J.P. Lefaucheur, N. André-Obadia, A. Antal, et al. Clin Neurophysiol, 125 (2014), pp. 2150-2206
- 8. Mecanismos que influyen en las propiedades de estímulo-respuesta del sistema corticoespinal humano.**
B. Boroojerdi, F. Battaglia, W. Muellbacher, L.G. Cohen. Clin Neurophysiol, 112 (2001), págs. 931-937
- 9. Respuestas en pequeños músculos de la mano a partir de la estimulación magnética del cerebro humano.**
C.W. Hess, K.R. Mills, N.M. Murray. J Physiol, 388 (1987), p. 397-419
- 10. Organización funcional del pool de motoneuronas y sus insumos.**

- E. Henneman, L.M. Mendell, V.B. Brooks* (Ed.), Manual de Fisiología. Sección I, The Nervous System, Motor Control, Part 1, vol. II, American Physiological Society Bethesda, MD (1981), pp. 423-507
11. **Una descripción cuantitativa de la corriente de membrana y su aplicación a la conducción y excitación en el nervio.**
A.L. Hodgkin, A.F. Huxley. J Physiol, 117 (1952), pp. 500-544
 12. **Neocórtex.**
R. Douglas, K. Martin, G.M. Sheperd (Ed.), The synaptic organization of the brain., Oxford University Press, Nueva York (1998), pp. 459-509
 13. **Influencia de algunos agentes anestésicos en las respuestas musculares a la estimulación transcraneal de la corteza magnética: un estudio piloto en humano.**
U.D. Schmid, J. Boll, S. Liechti, J. Schmid, C.W. Hess. Neurocirugía, 30 (1992), pp. 85-92
 14. **Efectos de los fármacos antiepilépticos sobre la excitabilidad de la corteza motora en humanos: un estudio de estimulación magnética transcraneal.**
U. Ziemann, S. Lönnecker, B.J. Steinhoff, W. Paulus. Ann Neurol, 40 (1996), págs. 367-378
 15. **TMS y medicamentos.**
U. Ziemann. Clin Neurophysiol, 115 (2004), pp. 1717-1729
 16. **Comparación directa de las voleas corticoespinales en sujetos humanos con la estimulación magnética y eléctrica transcraneal.**
D. Burke, R. Hicks, S.C. Gandevia, J. Stephen, I. Woodforth, M. Crawford. J Physiol, 470 (1993), p. 383-393
 17. **Bases fisiológicas de los efectos motores de un estímulo transitorio a la corteza cerebral.**
V.E. Amassian, M. Stewart, G.J. Quirk, J.L. Rosenthal. Neurocirugía, 20 (1987), pp. 74-93
 18. **Estimulación de la corteza motora humana a través del cuero cabelludo.**

- J.C. Rothwell, P.D. Thompson, B.L. Day, S. Boyd, C.D. Marsden.* Exp Physiol, 76 (1991), p. 159-200
19. **Estimulación magnética transcraneal semisósica, monofásica y bifásica de la corteza motora humana.**
M. Sommer, A. Alfaro, M. Rummel, S. Speck, N. Lang, T. Tings, et al. Clin Neurophysiol, 117 (2006), págs. 838-844
20. **Umbrales motores en humanos: un estudio de estimulación magnética transcraneal que compara diferentes formas de onda de pulso, direcciones actuales y tipos de estimuladores.**
T. Kammer, S. Beck, A. Thielscher, U. Laubis-Herrmann, H. Topka. Clin Neurophysiol, 112 (2001), págs. 250-258
21. **Un diseño de bobina para la estimulación magnética transcraneal de regiones cerebrales profundas .**
Y. Roth, A. Zangen, M. Hallett. J Clin Neurophysiol, 19 (2002), p. 361-370
22. **La guía de la estimulación magnética.**
C. Hovey, R. Jalinous. Directrices Magstim (2008)
23. **Activación preferencial de diferentes ondas I por estimulación magnética transcraneal con una bobina en forma de figura de ocho.**
K. Sakai, Y. Ugawa, Y. Terao, R. Hanajima, T. Furubayashi, I. Kanazawa. Exp Brain Res, 113 (1997), página 10. 24-32
24. **Respuestas evocadas motoras humanas a estímulos magnéticos transcraneales pareados.**
J. Valls-Solé, A. Pascual-Leone, E.M. Wassermann, M. Hallett. Electroencefalólogo Clin Neurophysiol, 85 (1992), pp. 355-364
25. **Inhibición corticocortical en la corteza motora humana.**
T. Kujirai, M.D. Caramia, J.C. Rothwell, B.L. Day, P.D. Thompson, A. Ferbert, et al. J Physiol, 471 (1993), p. 501-519
26. **Facilitación de latencia corta entre pares de estímulos magnéticos de umbral aplicados a la corteza motora humana.**

- H. Tokimura, M.C. Ridding, Y. Tokimura, V.E. Amassian, J.C. Rothwell.* Electroencefalólogo Clin Neurophysiol, 101 (1996), pp. 263-272
27. **Inhibición interhemisférica de la corteza motora humana.**
A. Ferbert, A. Priori, J.C. Rothwell, B.L. Day, J.G. Colebatch, C.D. Marsden. J Physiol, 453 (1992), p. 525-546
28. **Potenciación duradera de la transmisión sináptica en el área dentada del conejo no sensibilizado después de la estimulación de la trayectoria perforante.**
T.V. Bliss, A.R. Gardner-Medwin. J Physiol, 232 (1973), pp. 357-374
29. **Estimulación Magnética Transcraneal: fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas.**
Pascual Leone et al. Rev. de Neurol. Esp. 2008; 46 (Supl 1): S3-S10
30. **Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (I). Update on risk factors and life style.**
Fuentes, J. Gállego, A. Gil-Nuñez, A. Morales, F. Purroy, J. Roquer, et al. Neurología., 27 (2012), pp. 560-574
31. **Aspectos demográficos y epidemiológicos del ictus.**
M. Blanco J. Castillo Sánchez, I. Jiménez Martín (Eds.), Reeducación funcional tras un ictus., Elsevier España, S.L.U., Barcelona (2015), pp. 11-20
32. **Rehabilitación del ictus cerebral: evaluación, pronóstico y tratamiento.**
J. Castillo Sánchez, I. Jiménez Martín (Eds.), Reeducación funcional tras un ictus., Elsevier España, S.L.U., Barcelona (2015), pp. 89-104
33. **Repetitive transcranial magnetic stimulation as an adjunct to constraint-induced therapy: An exploratory randomized controlled trial.**
M.P. Malcolm, W.J. Triggs, K.E. Light, L.J. Gonzalez Rothi, S. Wu, K. Reid, et al. Am J Phys Med Rehabil., 86 (2007), pp. 707-715
34. **Motor cortex plasticity predicts recovery in acute stroke**

- V. Di Lazzaro, P. Profice, F. Pilato, F. Capone, F. Ranieri, P. Pasqualetti, et al.* Cereb Cortex., 20 (2010), pp. 1523-1528
35. **Exploring theta burst stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke.**
P. Talelli, R.J. Greenwood, J.C. Rothwell. Clin Neurophysiol., 118 (2007), pp. 333-342
36. **Effect of physiological activity on an NMDA-dependent form of cortical plasticity in human.**
Y.Z. Huang, J.C. Rothwell, M.J. Edwards, R.S. Chen. Cereb Cortex., 18 (2008), pp. 563-570
37. **The relation between impairments and functional outcomes poststroke.**
A.T. Patel, P.W. Duncan, S.M. Lai. Arch Phys Med Rehabil., 81 (2000), pp. 1357-1363
38. **Repetitive transcranial magnetic stimulation for hemispatial neglect in patients after stroke: An open-label pilot study.**
J.Y. Lim, E.K. Kang, N.J. Paik. J Rehabil Med., 42 (2010), pp. 447-452
39. **Importancia del logopeda para los pacientes con trastornos del lenguaje y de la deglución.**
B. Ferro, D. Aragmende J. Castillo Sánchez, I. Jiménez Martín (Eds.), Reeducación funcional tras un ictus., Elsevier España, S.L.U., Barcelona (2015), pp. 161-181
40. **Therapeutic role of rTMS on recovery of dysphagia in patients with lateral medullary syndrome and brainstem infarction.**
E.M. Kedhr, N. Abo-Elfetoh. J Neurol Neurosurg Psychiatry., 81 (2010), pp. 495-499
42. **Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment- Resistant Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.**
Ontario Health Technology Assessment Series ABOUT OHTAS-DISCLAIMER Contact us: Evidence@hqontario.ca

43. **Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS).**
J.P. Lefaucheur, N. André-Obadia, A. Antal, S.S. Ayache, C. Baeken, D.H. Benninger, et al. *Front Neurol.*, 6 (2015), p. 226 *Clin Neurophysiol.*, 125 (2014), pp. 2150-2206
44. **Lenguaje y atención.**
En: *Bear MF, Connors BW, Paradiso MA*, editores. *Neurociencia: explorando el cerebro*. 1.^a ed. Barcelona: MASSON, S.A.; 1998. p. 576-614.
45. **Trastornos de las funciones cerebrales superiores. Alteraciones del lenguaje y del habla.**
J.J. Zarranz (Ed.), *Neurología*. (5.^a ed.), Elsevier España, S.L., Barcelona (2013), pp. 170-176 *J. Somme*, J.J. Zarranz
46. **Daño cerebral en la afasia.**
A. Ardila (Ed.), *Las afasias*, Ardila A, Miami (2006), pp. 26-47
47. **Estimulación magnética transcraneal: fundamentos y potencial de la modulación de redes neuronales específicas.**
A. Pascual-Leone, J.M. Tormos-Muñoz. *Rev Neurol.*, 46 (2008), pp. S3-S10
48. **Campos magnéticos: usos en la biología y la medicina.**
L. Verdugo-Díaz, R. Drucker-Colin I. Túnez Fiñana, A. Pascual Leone (Eds.), *Estimulación magnética transcraneal y neuromodulación. Presente y futuro en neurociencias*, Elsevier España, S.L., Barcelona (2014), pp. 1-19
49. **Mecanismos de acción en la estimulación magnética transcraneal.**
F.J. Medina, A. Pascual, I. TúnezI. Túnez Fiñana, A. Pascual Leone (Eds.), *Estimulación magnética transcraneal y neuromodulación. Presente y futuro en neurociencias*, Elsevier España, S.L., Barcelona (2014), pp. 21-30
50. **Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex.**
A.T. Barker, R. Jalinous, I.L. Freeston. *Lancet.*, 1 (1985), pp. 1106-1107

51. **The history and basic principles of magnetic nerve stimulation.**
A. Pascual-Leone, N. Davey, J. Rothwell, E. Wasserman, B. Puri (Eds.), *Handbook of transcranial magnetic stimulation*, Arnold, London (2002), pp. 3-17
- 52.- **Transcranial magnetic stimulation in neurology.**
M. Kobayashi, A. Pascual-Leone. *Lancet Neurol.*, 2 (2003), pp. 145-156
53. **Safety of TMS Consensus Group Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research.**
S. Rossi, M. Hallett, P.M. Rossini, A. Pascual-Leone, *Clin Neurophysiol.*, 120 (2009), pp. 2008-2039
54. **Repetitive transcranial magnetic stimulation at 1 Hz and 5 Hz produces sustained improvement in motor function and disability after ischaemic stroke.**
T.H. Emara, R.R. Moustafa, N.M. Elnahas, A.M. Elganzoury, T.A. Abdo, S.A. Mohamed, et al. *Eur J Neurol.*, 17 (2010), pp. 1203-1209
55. **Therapeutic application of 6-Hz-primed low-frequency rTMS combined with intensive speech therapy for post-stroke aphasia.**
W. Kakuda, M. Abo, R. Momosaki, A. Morooka. *Brain Inj.*, 25 (2011), pp. 1242-1248
56. **Repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex after stroke: A focused review.**
M. Corti, C. Patten, W. Triggs *Am J Phys Med Rehabil.*, 91 (2012), pp. 254-270
57. **Transcranial magnetic brain stimulation: Therapeutic promises and scientific gaps.**
E.M. Wassermann, T. Zimmermann. *Pharmacol Ther.*, 133 (2012), pp. 98-107

58. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of cocaine addiction: evidence to date.

Corinna Bolloni, Paola Badas, Giorgio Corona, Marco Diana. Laboratory of Cognitive Neuroscience, G Minardi. Department of Chemistry and Pharmacy, University of Sassari, Sassari, Italy. Substance Abuse and Rehabilitation

59. Efectos de la estimulación transcraneal por corriente directa y de la estimulación magnética transcraneal en pacientes con fibromialgia. Revisión sistemática Effects of transcranial direct current stimulation and transcranial magnetic stimulation in patients with fibromyalgia. A systematic review.

Á. Conde-Antón, I. Hernando-Garijo, S. Jiménez-del-Barrio, M.T. Mingo-Gómez, R. Medrano-de-la-Fuente, L. Ceballos-Laita. Neurología. Available online 15 October 2020

60. Clinical and electrophysiological impact of repetitive low-frequency transcranial magnetic stimulation on the sensory-motor network in patients with restless legs syndrome.

Giuseppe Lanza, Mariagiovanna Cantone, Debora Aricò, Bartolo Lanuzza, Filomena Irene Ilaria Cosentino, Domenico Paci, Maurizio Papotto, Manuela Pennisi, Rita Bella, Giovanni Pennisi, Walter Paulus and Raffaele Ferri. Ther Adv Neurol Disord 2018, Vol. 11: 1-12

61. Sleep quality improves during treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with cocaine use disorder: a retrospective observational study.

Luis J. Gómez Pérez^{1†}, Stefano Cardullo^{1†}, Nicola Cellini², Michela Sarlo^{2,3}, Tommaso Monteanni³, Antonello Bonci⁴, Alberto Terraneo¹, Luigi Gallimberti¹ and Graziella Madeo^{1}* Gómez Pérez et al. BMC Psychiatry (2020) 20:153 <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02568-2>

