

Aplicaciones de la estimulación magnética transcraneal repetitiva en la rehabilitación del accidente cerebrovascular

Sergio Machado,^{a,c,d,g} Oscar Arias-Carrión,^{e,*} Flávia Paes,^{a,b,c} Roberta Reis,^b Bianca Pinto,^b Flávia de Andrade,^b Bruna Velasques,^{d,g} Silmar Teixeira,^d Pedro Ribeiro,^{d,f,g} Antonio Egídio Nardi^{a,c}

^aPanic & Respiration Laboratory, Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

^bFaculty of Psychology, Brazilian Institute of Medicine and Rehabilitation (IBMR), Rio de Janeiro, Brazil.

^cNational Institute for Translational Medicine (INCT-TM), Brazil.

^dBrain Mapping and Sensory Motor Integration, Institute of Psychiatry of Federal University of Rio de Janeiro. (IPUB/UFRJ), Brazil

^eDepartment of Neurology, Philipps University, Marburg, Germany

^fSchool of Physical Education, Bioscience Department (EEFD/UFRJ), Brazil

^gInstitute of Applied Neuroscience (INA), Rio de Janeiro, Brazil

Recibido 5 Abril 2011; Aceptado 5 Junio 2011

La estimulación magnética transcraneal (EMT) se introdujo hace casi 20 años y desde entonces ha sido utilizada como una sofisticada herramienta para la investigación en neurociencias. Es una excelente técnica que complementa otros métodos no invasivos para el estudio de la fisiología del cerebro humano. En este estudio presentamos conceptos básicos de una variante de la técnica, la EMT repetitiva (EMTr), y mostramos sus aplicaciones en la recuperación funcional en pacientes con accidente cerebrovascular. Varios estudios clínicos han reportado de que las sesiones de la EMT mejoran el déficit motor asociado con un accidente cerebrovascular. Sin embargo, estos efectos son transitorios, por lo cual es prematuro proponer esta técnica como una alternativa terapéutica, aunque la EMT demostrado ser potencialmente un modulador de la integración sensitivomotora y la reorganización cortical. El outtrabajo futuro debe comprometerse a proporcionar avances valiosos en el estudio de la recuperación funcional, y tal vez establecer criterios de neuromodulación como una opción terapéutica viable para el accidente cerebrovascular.

Palabras clave: Accidente cerebrovascular, estimulación magnética transcraneal, rehabilitación, plasticidad cerebral, déficit motor.

Title: Applications of repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation. **Abstract:** Transcranial magnetic stimulation (TMS) was introduced nearly 20 years ago and has been developed as a sophisticated tool for neuroscience research. It is an excellent technique that complements other non-invasive methods for studying human brain physiology. The aim of the present study was to review the basic concepts of the repetitive TMS (rTMS) technique, demonstrating its real applications in functional recovery of stroke patients. Several clinical studies have reported that rTMS sessions can improve motor deficits associated with stroke. However, since these changes are transient, it is premature to propose this application as a realistic therapeutic option, even though the rTMS technique has shown itself to be, potentially, a modulator of sensorimotor integration and cortical reorganization. Future work is required to monitor and evaluate the functional recovery, and perhaps establish neuromodulation as a viable therapeutic option in stroke patients.

Key words: Stroke, Transcranial Magnetic Stimulation, Rehabilitation, Neuroplasticity, motor deficits.

***Dr. Oscar Arias-Carrión.** Department of Neurology, Philipps University, Marburg, Germany; Tel: +49-6421-28-66088; Fax:+49-6421-28-66122; E-mail: arias@exp-neuro.de;
Dr. Sergio Machado. Brain Mapping and Sensory Motor Integration, Institute of Psychiatry of Federal University of Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ), Brazil; Tel: +5521-78719183; Fax: +5521-25112254; E-mail: secm80@yahoo.com.br

1. Introducción

En 1980 Merton y Morton desarrollaron un estimulador eléctrico de alta tensión pueden activar los músculos directamente y no a través de sus nervios. Ellos desarrollaron un dispositivo que también podría estimular las áreas motoras del cerebro humano a

través del cuero cabelludo intacto, llamado estimulación eléctrica transcraneal (EET).¹ Se utilizó una breve descarga eléctrica de alto voltaje para activar la corteza motora y producir una respuesta muscular relativamente sincronizada, el potencial evocado motor (PEM). A través de estos resultados iniciales, se hizo evidente que este método sería útil para muchos propósitos, a pesar de los potenciales efectos secundarios causados por la técnica, como el dolor causado por la activación de las fibras de dolor en el cuero cabelludo. Cinco años más tarde, el grupo de del Dr. Barker demostró que era posible estimular los nervios y el cerebro, utilizando la estimulación magnética o la estimulación magnética transcraneal (EMT), evitando así los efectos secundarios.²

Inicialmente, la EMT ha sido ampliamente utilizada en neurología clínica para investigar la velocidad de conducción nerviosa y los potenciales motores evocados en las enfermedades neurológicas. Por lo tanto, hubo un creciente número de estudios sobre la aplicación clínica de la EMT. Dependiendo de los parámetros de estimulación, la EMT puede excitar o inhibir el cerebro, lo que permite la asignación funcional de regiones corticales y la creación de regiones virtuales (Fig. 1 y 2).³

Hoy en día, es ampliamente utilizada como una herramienta de investigación para estudiar aspectos fisiológicos tales como la función motora, la visión, el habla, y también para estudiar la fisiopatología de las enfermedades neurológicas y su potencial efecto terapéutico, especialmente en neurorehabilitación.⁴

Desde su introducción como un método no invasivo para estimular el cerebro humano, la EMT ha proporcionado un medio potencial para modular la excitabilidad cortical y funcional (Fig. 1 y 2). Dependiendo de los parámetros esenciales de la frecuencia de la estimulación y el número de pulsos de estímulo, EMT puede producir una regulación duradera o reducido del sistema cortico-espinal.^{3,4} En base a estos principios, el objetivo de este estudio es presentar los conceptos básicos de la estimulación magnética transcraneal (EMT), sus efectos sobre el proceso de la neuroplasticidad y la integración sensorial-motora y su aplicación en la recuperación funcional de las extremidades superiores en pacientes que presentaron un accidente cerebrovascular.

Fig. 1. Estimulación Magnética Transcraneal. Cuando se aplica la EMT, una corriente eléctrica pasa a través de una bobina de estimulación situada sobre la cabeza; la bobina genera campos magnéticos que fluyen a través de la piel cabelluda, el cráneo y las meninges, alcanzando al cerebro sin ser atenuados. El flujo magnético induce una corriente eléctrica en el tejido cerebral, el área estimulada depende de la forma y tamaño de la bobina de estimulación, de la fuerza (intensidad) del campo magnético, la frecuencia y la duración de los pulsos magnéticos producidos.

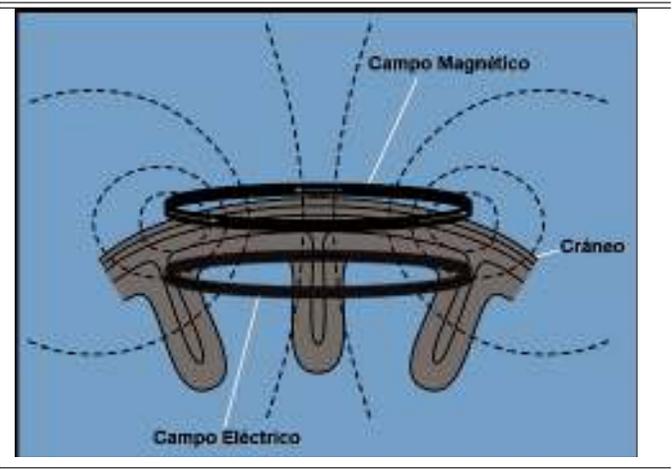
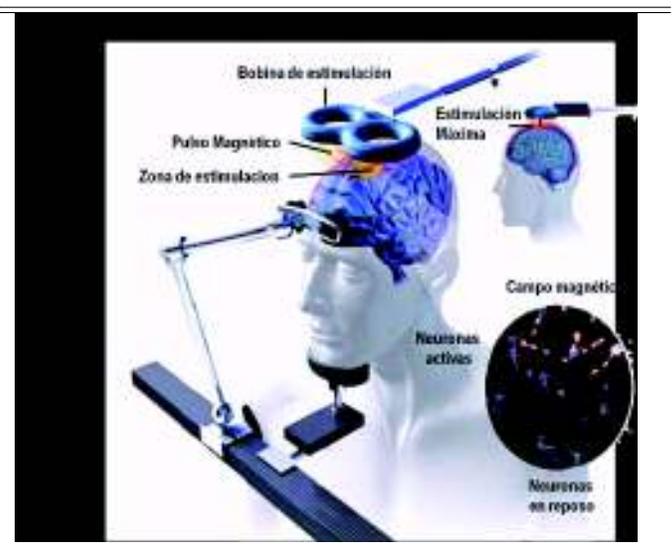


Fig 2. Mecanismo de acción a nivel celular. Las cargas fluyen al interior de una membrana celular electroexcitable, originando un cambio en el potencial transmembranal. Este cambio origina la despolarización de la membrana y el inicio de un potencial de acción, el cual se propagará a lo largo de la membrana mediante los mecanismos descritos en la conducción nerviosa.



Fundamentos físicos y neurofisiológicos de la EMT.

La EMT utiliza el principio de inducción, el cual fue descubierto por Michael Faraday en 1838, en un intento de estimular el cuero cabelludo y el cráneo sin generar el dolor de una estimulación eléctrica percutánea directa. La EMT, la forma en que se utiliza hoy en día, fue desarrollada por Anthony Barker en 1985.¹ Esta técnica ha proporcionado por primera vez una forma no invasiva y segura, a diferencia de la EET, para activar la corteza motora y la medición de la integridad de vías motoras centrales en el humano⁵. Desde su introducción, las aplicaciones de la EMT en neurofisiología clínica, neurología y psiquiatría han crecido considerablemente, sobre todo en la investigación clínica. Esta técnica es muy simple y consiste en la colocación de una bobina de hilo de cobre en el cuero cabelludo (con todas las medidas de seguridad posibles), y así pasar una poderosa corriente de rápida transición (Fig. 1 y 2). Esta corriente produce un campo magnético que se transmite fácilmente y relativamente sin dolor a través de diferentes regiones cerebrales.⁶

La capacidad de la EMT para despolarizar las neuronas depende de la "función de activación",³ lo que hace que el flujo de corriente transmembrana y puede ser descrita matemáticamente como la derivación del campo eléctrico espacial sobre el nervio. Por lo tanto, la estimulación se ubicará en el punto de que la derivación del campo eléctrico espacial es máxima.⁷ En el caso de un nervio en una posición de inclinación, la situación es algo diferente: mientras que la punta de la fibra por el campo eléctrico de corriente inducida se siga recto y pasará a través de la membrana de la fibra. Por lo tanto, la derivación espacial del campo eléctrico a lo largo del nervio es crítica, provocando de nuevo una curvatura preferencial en el punto de estimulación. Estas características hacen EMT diferenciarse de las diversas formas de EET. La fuerza máxima del campo magnético está en la magnitud actual y el número de vueltas de alambre de cobre en la bobina. El operador puede controlar la intensidad del estímulo, cambiando la intensidad de corriente que fluye en la bobina, y así cambiar la magnitud del campo magnético inducido y el campo eléctrico inducido en segundo lugar. Dos formatos se utilizan comúnmente las bobinas, la bobina en forma de ocho y bobinas circulares.

El primero proporciona una estimulación más focal, permitiendo una asignación más amplia y más detallada de la representación cortical.⁸ El segundo induce un campo eléctrico permite la estimulación de una amplia distribución bi-hemisférica que es particularmente necesaria en el estudio motor de accionamiento central.⁹ El operador también puede controlar la frecuencia de estimulación crítica, libertad que va a determinar los efectos de la EMT en la región de destino del cerebro. La posición de la bobina de estimular también depende de los objetivos: las diferentes regiones del cerebro pueden ser estimuladas para evocar diferentes efectos en el comportamiento. Anatómicamente lugares específicos de estimulación se pueden presentar a través de la utilización de un sistema sin marco estereotáctico. El campo magnético inducido por una corriente eléctrica es mucho más débil en el cerebro. La fuerza de la corriente inducida es una función de la tasa de variación del campo magnético, el cual se determina por la tasa de cambio de corriente en la bobina. Con la necesidad de producir suficiente corriente para excitar las neuronas en el cerebro, la corriente que pasa a través de la bobina debe cambiar en unos pocos cientos de microsegundos.¹⁰

Los estimuladores y bobinas producidos en la actualidad llevan de 1,5 a 2 tesla (T) en la cara de la bobina y están diseñados para ser capaces de activar las neuronas corticales a una profundidad de 1,5 a 2 cm del escalpo.¹¹ Estos resultados se reflejan en sus efectos sobre las áreas corticales y subcorticales también detectado por tomografía de emisión de protones (TEP).¹² Algunos trastornos neurológicos pueden incluir o ser causada por el deterioro de la excitabilidad cortical o interacciones alteradas entre los corticales y subcorticales que pueden ser detectados por EMT. Además, la EMT se puede utilizar para modificar la excitabilidad cortical y para activar las estructuras corticales y subcorticales distantes a través de conexiones específicas.

Rol de la EMTr en la Neurorehabilitación

La EMTr es un conjunto de pulsos de la misma intensidad aplicada en una sola área del cerebro en una frecuencia dada entre un estímulo por segundo o más. Esta técnica consiste en la estimulación de la corteza por un conjunto de pulsos magnéticos a frecuencias entre 1 Hz y 50 Hz, en contraste con el EMT de un solo pulso, en los que la frecuencia de estimulación es menor o igual a 1 Hz.⁹ En un sistema universal de ref-

erencia para los diferentes tipos de EMT, el término "EMT repetitiva" debería sustituir el término "EMT rápida" y "EMT de tasa rápida". El término EMTr "rápida" o de "alta frecuencia" debe ser usado cuando se refiere a los tipos de estímulo de más de 1 Hz EMTr y el término "lento" o "baja frecuencia" se debe utilizar cuando se refiere a las tasas de estímulo 1 Hz o menos. Así, dependiendo del tipo de pulso generado por la EMT, no puede ser a la vez una activación y una inhibición de la cortical.^{13,14}

Cuanto mayor sea la frecuencia y la intensidad de la estimulación, mayor es la alteración de la función cortical durante estimulación.¹⁵ Sin embargo, después de estos efectos inmediatos en la aplicación de la EMT, un conjunto de pulsos de EMTr también puede inducir la modulación de la excitabilidad cortical. Este efecto puede ir desde la inhibición de la facilitación, en función de las variables de la estimulación, por ejemplo, la frecuencia de estimulación.^{13,14} EMTr de baja frecuencia de alrededor de 1 Hz, puede suprimir la excitabilidad de la corteza motora¹⁶ mientras que el más alto, por ejemplo, 20 Hz, parecen conducir a un aumento temporal de la excitabilidad cortical.¹⁷ Si bien estos efectos varían entre los individuos, el efecto de la EMTr de baja frecuencia es robusto y de larga duración, y puede ser aplicado en la corteza motora y otras regiones corticales para estudiar relaciones cerebro-comportamentales.¹⁸ Los mecanismos por los que esta activación se produce todavía no es muy claro, aunque algunos autores sugieren que estos mecanismos pueden estar relacionados con un aumento transitorio en la eficacia de las sinapsis excitadoras. Las frecuencias altas se presentan debido a que el estímulo bipolar es más corto que el estímulo unipolar y requiere menos energía para producir excitabilidad neuronal.³

La aplicación de un solo pulso de la EMT en el cerebro es segura y los aparatos disponibles hoy en día son capaces de liberar frecuencias altas (1-50 Hz). Esta frecuencia es capaz de producir efectos de gran alcance más allá del período de estimulación para la inhibición de la estimulación alrededor de 1 Hz y también para la excitación con los estímulos de alrededor de 5 Hz o más. La EMTr, sin embargo, tiene el potencial de causar crisis epilépticas, incluso en pacientes normales. En este sentido, los lineamientos de seguridad que describa los límites de las combinaciones de frecuencia, intensidad y duración de los

pulsos están diseñadas para prevenir la mayoría de estos problemas.¹⁹

Esta capacidad para obtener la EMTr de alta frecuencia se ha convertido en una técnica valiosa en la investigación y el tratamiento de diversos trastornos neuropsiquiátricos. Por lo tanto, la EMTr ha demostrado efectos positivos en los patrones de actividad cerebral al disminuir la excitabilidad de los circuitos que se encuentran en las zonas no dañadas, y la supresión de los patrones de actividad de las redes neuronales con aumentos de ajuste pobres la excitabilidad de las áreas lesionadas posiblemente a través de reforzamiento sináptico, promoviendo así una restauración del equilibrio de estas mismas redes neuronales antes mal adaptadas.²⁰ Estos resultados se pueden ver mejor cuando la EMTr se guía por las medidas electrofisiológicas y de neuroimagen (por ejemplo, EEG y fMRI) en la fisiopatología del paciente y también sobre el impacto de la estimulación cerebral en el mismo.

EMTr y neuroplasticidad

La EMT se puede utilizar de varias maneras para inducir cambios plásticos en el cerebro, incluso para medir la capacidad de la plasticidad. Además, los cambios plásticos inducidos pueden ser explotados terapéuticamente, por ejemplo, en la mejora de los trastornos motores. Además de ser utilizado en ocasiones para detener la actividad cortical durante mucho tiempo, la mayoría de las aplicaciones basadas en el hecho de que los períodos de la EMTr puede producir efectos en los circuitos corticales en ocasiones que exceden la longitud de estímulo.²¹ Esto efectivamente brinda la oportunidad de inducir e investigar los mecanismos de reorganización cortical aguda en el cerebro humano sano. La mayoría de los estudios descriptivos sobre los efectos de la EMTr utilizaron la corteza motora primaria como punto de estimulación. Estos estudios demostraron que la EMTr puede tener efectos duraderos sobre la excitabilidad cortico-espinal, pero la dirección, magnitud y duración de los efectos acondicionado, son sumamente dependientes de las variables de estimulación.

Tres factores influyen en el efecto de la EMTr: frecuencia, intensidad y duración de la estimulación. Debido a esto, es muy importante especificar todos los parámetros se describen en los resultados de cualquier experimento de EMTr.^{3,9} En general, cuando los investigadores usan "la estimulación de alta frecuencia," se refieren a las frecuencias de 5 Hz o más, y

"la estimulación de baja frecuencia," cuando se refieren a las frecuencias de 1 Hz. Con respecto a la fuerza de la estimulación, la EMTr en cualquier intensidad mayor de 10% por encima del umbral de MEP en el músculo relajado se etiqueta como la estimulación "de alta intensidad". Las altas frecuencias de la EMTr, especialmente a altas intensidades de estimulación, dando lugar a otros efectos que facilitan la excitabilidad cortico-espinal,^{17,22} por ejemplo, 30 pulsos de EMT a 120% del umbral motor produce un aumento de tamaño corto y pequeño en el PEM durante 90 s.²³

La estimulación a intensidades por debajo del umbral de reposo por lo general requieren más pulsos antes de cualquier efecto duradero ser observado. En este contexto, los estudios han informado sobre la facilitación del PEM durante 2 minutos después de la administración de 240 pulsos a 20 Hz con 90% del umbral motor de reposo.^{17,22} En particular, la EMT a 10 Hz no tuvo efectos duraderos sobre el tamaño del PEM. La EMT de baja frecuencia por lo general resulta en la supresión de la excitabilidad cortico-espinal.²⁴ Pulsos de 0,9 Hz aplicados durante 15 minutos a 115% del umbral motor de reposo en la corteza motora primaria reduce la excitabilidad de cortico-espinal (es decir, mayor umbral motor y se suprimirá la curva de reposo del PEM) durante al menos 15 minutos después del fin de la estimulación.^{25,26} La EMTr de baja frecuencia en intensidades por debajo del umbral motor de reposo genera efectos mucho más débiles en la excitabilidad cortico-espinal en comparación con EMTr arriba del umbral.²⁷ Este hecho se puede observar cuando 240 pulsos de 1 Hz son aplicados a 90% del umbral motor de reposo, reduciendo la amplitud del PEM por 2 min.²² Incluso la intensidad más baja (90% del umbral motor de la actividad) o de frecuencias más bajas (0,1 Hz) no tuvo ningún efecto duradero.²⁸

Como se sabe que la duración de la EMTr afecta a la duración de sus efectos posteriores, con esto en mente, fueron realizados respectivamente estudios con EMT de 1 Hz a 90% y 95% del umbral motor de reposo.^{17,22,29} Períodos más largos de EMT llevaron a una reducción más larga y más fuerte de la excitabilidad. Los experimentos con un número de pulsos relativamente cortos (<20 estímulos) de la EMT ayudan a comprender la interacción entre los factores que favorecen y los factores que impiden la promoción de la excitación. Sin embargo, si el número de estímu-

los se incrementara a 20, la facilitación llegaba a ser prominente en altas intensidades.³⁰ Esto sugiere que el umbral para efectos inhibitorios fue inferior en comparación al umbral para efectos facilitadores y que la inhibición apareció más rápido que la facilitación. El resultado fue que un número más pequeño de pulsos debe dar lugar a una inhibición transitoria en donde un número más grande de pulsos debe proporcionar un procedimiento simplificado, en particular si la intensidad y la frecuencia de estimulación son altas.

Impacto de la EMTr el proceso de integración sensitivomotora

La integración sensitivomotora es el proceso en el que el sistema nervioso central integra la información sensorial con el fin de facilitar y perfeccionar la ejecución de actos motores.³¹ En este caso, el sistema nervioso central (SNC) integra información de múltiples canales sensoriales, lo que permite la realización de tareas específicas con metas específicas.³² La corteza cerebral se compone de zonas corticales de orden superior que operan en funciones de integración que no son puramente sensoriales o motoras, sino asociativas. Estas áreas de la corteza de orden superior que se denominan áreas de asociación, sirven para asociar a los estímulos sensoriales a la respuesta motora y reproducir los procesos mentales que se producen entre las entradas sensoriales y salidas motoras.³³ Así, los cambios en la información sensorial también podrían influir en la excitabilidad de las proyecciones de los músculos en el brazo opuesto. En base a estos principios, un grupo de investigadores encontró a través del uso de la EMT en el miembro superior contralateral anestesiado en individuos derechos, que los músculos ipsilaterales han sufrido un aumento de PEM, que anteriormente los estudios farmacológicos habían sugerido ser un proceso GABA-dependiente. Por otra parte, se observó que hubo una reducción en la excitabilidad de la corteza motora del hemisferio contralateral responsable por la extremidad anestesiada frente a la excitabilidad de la corteza motora del hemisferio relacionados con el miembro no anestesiado.³⁴ Otros estudios mostraron que el aumento en lugar de disminuir la entrada de información sensorial, también pueden tener efectos sobre la excitabilidad de las proyecciones córtico-espinales del miembro opuesto.³⁵

En consecuencia, las manipulaciones de la información sensorial se pueden utilizar para inducir cambios duraderos en los comandos motores. La reducción de

la entrada de la información aferente por la anestesia causada por la desinhibición de la corteza motora³⁶ puede estar asociada con una mejoría en función de la mano después del accidente cerebrovascular.^{26,37} El incremento en el aporte de la información sensorial puede ser de la misma manera que se utiliza para mejorar los comandos motores para realizar un gesto cualquiera.³⁸ Incluso la vibración del músculo puede inducir cambios en las asociaciones entre las representaciones corticales de los músculos de la mano.³⁹ La integración sensitivomotora en el accidente cerebrovascular se asocia con déficits en la inhibición intracortical de corta (IICD)⁴⁰ y larga duración (IILD).⁴¹ El desequilibrio inhibitorio entre los hemisferios afectados y no afectados después de un accidente cerebrovascular es un objetivo lógico para la modulación terapéutica. El hecho de que la vibración del músculo tiene efectos no sólo en el hemisferio contralateral, sino también en el mismo lado y pueden modular la relación entre los dos, aumenta las posibilidades de implementación de intervenciones dirigidas a tratar de reparar estos desequilibrios.^{38,39}

Efectos de la EMTr en la neurorehabilitación de pacientes post accidente cerebrovascular

Los efectos a largo plazo sobre el cerebro dependen de cambios en la fuerza sináptica o anatómica, por ejemplo, cambios en las espinas dendríticas. Como los cambios anatómicos pueden ser una consecuencia secundaria de cambios prolongados en la fuerza sináptica, esta lógica se aplica a diversas patologías. La modulación duradera de la actividad cortical por la EMTr, no se limita sólo a las áreas motoras corticales, sino también a las zonas fuera de la corteza motora y por lo tanto se puede asociar con efectos comportamentales.^{3,9} Estos hallazgos plantean la posibilidad de aplicaciones terapéuticas de la EMTr para "normalizar" el aumento o la disminución de los niveles de actividad cortical de los pacientes con enfermedades neurológicas. En consecuencia, varios estudios han mostrado resultados tentativos.

En cuanto a la aplicación de EMTr en el accidente cerebrovascular, los estudios han demostrado una mejoría en la función de los pacientes mediante la mejora de la reorganización de la actividad cortical. Los estudios de neuroimagen funcional después del accidente cerebrovascular han demostrado una mayor actividad cerebral en las zonas no dañadas,²⁶ pero el papel de estas áreas es controvertido.³⁸ La acti-

vación de áreas cerebrales ilesas podría reflejar una adaptación de la reorganización cortical promover la recuperación funcional. Hoy en día, se sabe que los síntomas después del accidente cerebrovascular se debe a los cambios en la actividad cerebral en las zonas no dañadas. Por ejemplo, la negligencia contralesional después del accidente cerebrovascular no se produce debido a la lesión en sí, pero sobre todo por el hemisferio intacto hiperactivo, y con esto en mente, se observó mediante la aplicación de 1 Hz en el lóbulo parietal ileso, una mejora de la supresión de la excitabilidad del hemisferio intacto en la negligencia viso-espacial contralesional.⁴²

Gran parte del tiempo de recuperación espontánea después de la fase aguda involucra cambios plásticos en el cerebro. La tarea de la rehabilitación es encontrar formas de facilitar la plasticidad, donde los cambios ocurren más rápidamente y por completo. Una vez que una buena recuperación depende de la plasticidad a gran escala en el hemisferio lesionado, un enfoque terapéutico sería tratar de aumentar la plasticidad del cerebro en el área afectada por la estimulación cerebral. En base a estos principios, los investigadores estudiaron 15 pacientes con accidente cerebrovascular crónico, hemiparesia, a través de una tarea compleja, la secuencia de movimientos de un dedo de la mano parética aplicando 10 Hz o placebo en el área motora primaria (M1) ipsilesional. Los cambios en el comportamiento y la excitabilidad cortico-motora antes y después de la intervención fueron evaluados a través de la amplitud del PEM, la precisión y el tiempo de movimiento. Se observó que la EMT produjo un aumento significativo de la amplitud de la PEM, a diferencia de lo que se vio en el grupo placebo, y modificó la plasticidad de una manera positiva, mejorando la precisión de la función motora.⁴³

Otro enfoque es la estimulación cerebral del lado contralesional. El área M1 contralesional inhibe la ipsilesional través de la inhibición del cuerpo calloso. Con esto en mente, los investigadores estudiaron si la disminución de la excitabilidad contralesional del área M1 a través de la inhibición por el cuerpo calloso inducida por la aplicación de 1 Hz, podría aumentar la función motora de pacientes con lesiones en la mano después del accidente cerebrovascular. En comparación con el grupo placebo, la EMT redujo tanto la amplitud del PEM en el área M1 contralesional y la duración de la inhibición del cuerpo calloso, e inme-

atadamente se produjo un incremento en la aceleración del movimiento de cierre, a pesar de una estabilidad en el rendimiento del motor se ha logrado como consecuencia de la formación previa del movimiento. Esta mejora en la función motora después de la aplicación de EMTr se asoció significativamente con la reducción en la duración de la inhibición a través de cuerpo calloso.¹⁸

En un estudio doble-ciego, un grupo de investigadores estudiaron si 1Hz de EMT en el área M1 contralesional mejoraba el rendimiento motor de la mano lesionada en la fase aguda (7 días) en pacientes que sufrieron accidente cerebrovascular. Doce pacientes fueron sometidos a un protocolo de 1200 estímulos de EMT real y también placebo, cuando la intensidad del estímulo fue de 90% del umbral motor en reposo. La función motora se evaluó mediante el registro de la fuerza y el rendimiento de "Nine Hole Peg Test" (NHPT) antes y después de cada sesión de EMTr. En comparación con la EMTr placebo, la EMTr real incrementó los resultados de NHPT, sin embargo, ningún resultado significativo se observó en la fuerza de la mano lesionada. Además, se verificó que no hubo ningún cambio en el rendimiento de la mano sana. Las mediciones de referencia en NHPT en un subgrupo de pacientes sugieren un rendimiento motor estable antes de las sesiones de EMT. Estos hallazgos sugieren que las aplicaciones terapéuticas en el hemisferio contralesional son posibles en la fase aguda del accidente cerebrovascular agudo y temporalmente puede mejorar la destreza de las manos lesionadas.⁴⁴

Otro estudio reciente examinó el efecto inhibitorio de la EMT de baja frecuencia (1 Hz) aplicada sobre el área M1 del hemisferio intacto, en la destreza de las manos lesionadas en pacientes que sufrieron accidente cerebrovascular subcortical. Todos los sujetos realizaron la tarea de capturar, elevar y mantener a un objeto con un movimiento de cierre, tanto para la mano lesionada y para la sana. Este protocolo se aplicó antes y después de la aplicación de 1 Hz en el vértice (punto de control para la estimulación) y el área M1 del hemisferio intacto. En contraste con la línea de base, 1 Hz aplicado en el área M1 ilesos, excepto el vértice, mejoró la eficiencia y la organización temporal del movimiento de cierre y la elevación del objeto con la mano lesionada. Estos hallazgos sugieren una concurrencia entre los hemisferios y, por otra parte, refuerzan el argumento a favor de la EMT como

una nueva herramienta para la rehabilitación vascular cerebral.⁴⁵

Comparando dos protocolos diferentes de EMT, Khedr y su grupo estudiaron los efectos de 5 sesiones consecutivas de EMTr a 1 y 3 Hz en la recuperación motora de pacientes en fase aguda tras un accidente cerebrovascular isquémico. Treinta y seis pacientes participaron y fueron divididos aleatoriamente en tres grupos. El primer y segundo grupos recibieron EMTr real (1 y 3, respectivamente Hz) y el tercer grupo recibió EMTr placebo diariamente durante 5 días. El déficit motor fue evaluado antes y después de la última sesión, y después del primero, segundo y tercero meses. La excitabilidad cortical se evaluó antes y después de la segunda y quinta sesiones. Los investigadores descubrieron en el tercer mes que los grupos que recibieron 1 y 3 Hz de la EMTr mejoraron significativamente más que el grupo placebo en diferentes escalas sensitivomotoras, además, el grupo de 1 Hz de la EMTr tuvo mejor desempeño que el grupo que recibió 3 Hz de la EMTr. Medidas de la excitabilidad cortical inmediatamente después de la última sesión mostró que el grupo que había recibido 1Hz de la EMTr tuvo una reducción de la excitabilidad del hemisferio no afectado y el aumento de la excitabilidad del hemisferio afectado, mientras que el grupo que recibió 3 Hz de EMTr sólo mostró un aumento de la excitabilidad del hemisferio afectado. Estos resultados confirmaron que cinco sesiones de EMTr con 1 Hz sobre la corteza motora en el hemisferio no afectado o de 3 Hz en el hemisferio afectado pueden mejorar la recuperación funcional, y que la mejora fue más pronunciada en el grupo de 1 Hz de la EMTr.⁴⁶

Pese a las pruebas que demuestran los efectos a corto plazo de la EMTr en los efectos en el accidente cerebrovascular, a largo plazo no han sido reportados. En base a estos principios, se evaluaron los efectos de dos frecuencias diferentes de la EMTr en la recuperación motora y la excitabilidad cortical por un año después del tratamiento en el accidente cerebrovascular agudo. Dentro de este contexto, 48 pacientes fueron divididos aleatoriamente en tres grupos. El primer y segundo grupos recibieron EMTr real a través de la corteza motora (3 y 10 Hz, respectivamente) del hemisferio afectado y el tercer grupo recibió EMTr placebo en el mismo sitio durante 5 días consecutivos. El déficit motor se evaluó antes, después de la quinta sesión, y poco después de primero,

segundo, tercero y duodécimo meses. La excitabilidad cortical se observó en ambos hemisferios, antes y después de la segunda y quinta sesiones. Los investigadores encontraron una interacción significativa para el tiempo y los factores de la EMTr, lo que indica que la EMTr real en comparación con la EMTr placebo promovió diferentes efectos, incluso después de un año de seguimiento, se hicieron evidentes a través de los resultados de las escalas de sensitivomotoras. Estos hallazgos se asociaron con cambios en la excitabilidad cortical durante el tratamiento. Estos resultados confirman que la EMTr real a través de la corteza motora puede mejorar y mantener la recuperación funcional y puede ser útil cuando se combina con la rehabilitación de los pacientes en la fase aguda del accidente cerebrovascular agudo.⁴⁷

2. Conclusiones

La EMT se introdujo hace 26 años, desde entonces es una herramienta sofisticada para la investigación en el campo de la neurociencia. Es una técnica complementaria a otros métodos no invasivos en el estudio de la neurofisiología humana. La EMTr promueve la modulación de la integración sensitivomotora, la plasticidad cortical y la reorganización cortical en consecuencia, mejora las funciones motoras no sólo a corto sino a largo plazo, por lo cual las podría convertirse en una herramienta adicional para neurorehabilitación de los pacientes después del accidente cerebrovascular. Sin embargo, tales observaciones son transitorias y aun es prematuro proponer un protocolo para la aplicación terapéutica.⁴⁸

Además, en estudios donde la EMT se ha asociado a técnicas de imagen funcional, destacan las propiedades de los cambios plásticos de los circuitos corticales y en la orientación de futuras intervenciones clínicas. Por lo cual es importante que equipos más sofisticados y modalidades de la EMT se desarrollen. Es fundamental que se creen métodos más innovadores al utilizar esta técnica, por ejemplo, la combinación de la EMT con EEG para determinar el tiempo y lugar del pulso de la EMT. En este contexto, los próximos estudios deben proporcionar efectos más intensos y duraderos, y crear sobre todo demostrar los mecanismos subyacentes de la recuperación funcional. Todo esto, potencialmente podría establecer a la EMTr (neuromodulación) como una opción terapéutica para

neurorehabilitación en el accidente cerebrovascular.

Referencias

1. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-7.
2. Pinelli P. Applicative neural sequence criteria. From theoretical principles to practical applications: terminology and comments. *Funct Neurol* 2008;23:25-43.
3. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron* 2007;55:187-99.
4. Lai KL, Lin CY, Liao KK, Wu ZA, Chen JT. Transcranial magnetic stimulation after conditioning stimulation in two adrenomyeloneuropathy patients: delayed but facilitated motor-evoked potentials. *Funct Neurol* 2006;21:141-4.
5. Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980; 285:227.
6. Walsh V, Pascual-Leone A. Neurochronometrics of mind: TMS in cognitive science. Cambridge, MA: MIT Press, 2003, 319p.
7. Butler AJ, Wolf SL. Putting the brain on the map: use of transcranial magnetic stimulation to assess and induce cortical plasticity of upper-extremity movement. *Phys Ther* 2007;87:719-36.
8. Zangen A, Roth Y, Voller B, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol* 2005;116:775-9.
9. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol* 2003;2:145-56.
10. Gugino LD, Romero JR, Aglio L, Titone D, Ramirez M, Pascual-Leone A, et al. Transcranial magnetic stimulation coregistered with MRI: a comparison of a guided versus blind stimulation technique and its effect on evoked compound muscle action potentials. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1781-92.

11. Rudiak D, Marg E. Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1994;93:358-71.
12. Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci* 1997;17:3178-84.
13. Esser SK, Huber R, Massimini M, Peterson MJ, Ferrarelli F, Tononi G. A direct demonstration of cortical LTP in humans: a combined TMS/EEG study. *Brain Res Bull* 2006;69:86-94.
14. Ilić TV, Ziemann U. Exploring motor cortical plasticity using transcranial magnetic stimulation in humans. *Ann NY Acad Sci* 2005;1048:175-84.
15. Siebner HR, Rossmeier C, Mentschel C, Peinemann A, Conrad B. Short-term motor improvement after subthreshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2000;178:91-4.
16. Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, et al. Depression of motor cortex excitability by low frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997;48:1398-403.
17. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res* 2000;133:425-30.
18. Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke* 2005;36:2681-6.
19. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:1-16.
20. Fregni F, Pascual-Leone A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:383-93.
21. Hallett M, Wassermann EM, Pascual-Leone A, Valls-Solé J. Repetitive transcranial magnetic stimulation. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;52:105-13.
22. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2000;111:800-5.
23. Wu T, Sommer M, Tergau F, Paulus W. Lasting influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on intracortical excitability in human subjects. *Neurosci Lett* 2000;287: 37-40.
24. Cecatto RB, Chadi G. The importance of neuronal stimulation in central nervous system plasticity and neurorehabilitation strategies. *Funct Neurol* 2007;22:137-43.
25. Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, Hallett M. Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1002-7.
26. Muellbacher W, Ziemann U, Wissel J, Dang N, Kofler M, Facchini S, et al. Early consolidation in human primary motor cortex. *Nature* 2002;415:640-4.
27. Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ, Chen R, Kulkarni J. Intensity-dependent effects of 1 Hz rTMS on human corticospinal excitability. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1136-41.
28. Gerschlagler W, Siebner HR, Rothwell JC. Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology* 2001;57:449-55.

29. Touge T, Gerschlagel W, Brown P, Rothwell JC. Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses. *Clin Neurophysiol* 2001;112:2138-45.
30. Modugno N, Nakamura Y, MacKinnon CD, Filipovic SR, Bestmann S, Berardelli A, et al. Motor cortex excitability following short trains of repetitive magnetic stimuli. *Exp Brain Res* 2001;140:453-9.
31. Machado S, Cunha M, Portella CE, Silva JG, Velasques B, Bastos VH, et al. Integration of cortical areas during a catching ball task. *Neurosci Lett* 2008;446:7-10.
32. Kaji R, Murase N. Sensory function of basal ganglia. *Mov Disord* 2001;16:593-4.
33. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:167-202.
34. Werhahn KJ, Mortensen J, Van Boven RW, Zener KE, Cohen LG. Enhanced tactile spatial acuity and cortical processing during acute hand deafferentation. *Nat Neurosci* 2002;5:936-8.
35. Kossev A, Siggelkow S, Kapels H, Dengler R, Rollnik JD. Crossed effects of muscle vibration on motor evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2001;112:453-6.
36. Ziemann U, Hallett M, Cohen LG. Mechanisms of deafferentation-induced plasticity in human motor cortex. *J Neurosci* 1998;18:7000-7.
37. Floel A, Nagorsen U, Werhahn KJ, Ravindran S, Birbaumer N, Knecht S, et al. Influence of somatosensory input on motor function in patients with chronic stroke. *Ann Neurol* 2004;56:206-12.
38. Conforto AB, Kaelin-Lang A, Cohen LG. Increase in hand muscle strength of stroke patients after somatosensory stimulation. *Ann Neurol* 2002;51:122-5.
39. Rosenkranz K, Rothwell JC. The effect of sensory input and attention on the sensorimotor organization of the hand area of the human motor cortex. *J Physiol* 2004;561:307-20.
40. Lipert J, Storch P, Fritsch A, Weiller C. Motor cortex disinhibition in acute stroke. *Clin Neurophysiol* 2000;11:671-6.
41. Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 2004;55:400-9.
42. Hamdy S, Rothwell JC, Aziz Q, Singh KD, Thompson DG. Long-term reorganization of human motor cortex driven by short-term sensory stimulation. *Nat. Neurosci* 1998;1:64-8.
43. Kim YH, You SH, Ko MH, Park JW, Lee KH, Jang SH et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke* 2006;37:1471-6.
44. Liepert J, Zittel S, Weiller C. Improvement of dexterity by single session low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the contralesional motor cortex in acute stroke: a double-blind placebo-controlled crossover trial. *Restor Neurol Neurosci* 2007;25:461-5.
45. Dafotakis M, Grefkes C, Eickhoff SB, Karbe H, Fink GR, Nowak DA. Effects of rTMS on grip force control following subcortical stroke. *Exp Neurol* 2008;211:407-412.
46. Khedr EM, Abdel-Fadeil MR, Farghali A, Qaid M. Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2009;16:1323-30.
47. Khedr EM, Etraby AE, Hemeda M, Nasef AM, Razek AA. Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2010;121:30-7.
48. Hiscock A, Miller S, Rothwell J, Tallis RC, Pomeroy VM. Informing dose-finding studies of repetitive transcranial magnetic stimulation to enhance motor function: a qualitative systematic review. *Neurorehabil Neural Repair* 2008;22:228-49.