

Estimulación magnética transcraneana (EMT)

Hernán Bobadilla, M.D.¹, Marco Fierro, M.D.²

Resumen

La estimulación magnética transcraneana (EMT) es una técnica neurofisiológica nueva que permite inducir una corriente eléctrica en el interior del cerebro mediante un campo magnético que atraviesa el cuero cabelludo y el cráneo sin causar dolor. Debido a esto no se requiere anestesia alguna.

Existen dos tipos de aplicación: EMT simple y EMT repetitiva (EMTr). La primera hace referencia a la aplicación de estímulos únicos. La EMTr es la aplicación de estímulos repetidos con regularidad a una misma zona de la corteza cerebral.

La EMT es segura y no tiene efectos colaterales la mayoría de las veces. No obstante, los más frecuentes son la presencia de cefalea o dolor en el cuello, leves en intensidad y ceden fácilmente con Aspirina o acetaminofén.

Las contraindicaciones absolutas incluyen a las personas que tengan algún objeto metálico en la cabeza, con excepción de las prótesis dentales. También quienes tienen implantado marcapasos, bombas de infusión y aumento de la presión endocraneana. En personas con antecedentes personales o familiares de epilepsia debe guardarse especial precaución, debido al riesgo de convulsiones.

-
- (1) Médico psiquiatra, Clínica Nuestra Señora de la Paz. Docente del programa de posgrado Clínica Nuestra Señora de la Paz.
 - (2) Médico psiquiatra, Hospital Occidente de Kennedy. Docente de la Universidad del Rosario y del programa de posgrado, Clínica Nuestra Señora de la Paz.

La EMT se está estudiando como un tratamiento potencial para la depresión y otros trastornos neurológicos y psiquiátricos. Algunos estudios sugieren su utilidad en lugar de la terapia electroconvulsiva en pacientes con depresión resistente al tratamiento con antidepresivos.

Palabras clave: estimulación magnética transcraneana, tratamiento, trastornos del humor.

Abstract

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a new neurophysiologic technique that allows the induction of a electrical current in the brain using a magnetic field that can penetrate the subject's scalp and skull. The effect of the magnetic field and the induction of the current in the brain are not painful. The procedure is done while the subject is awake and no anesthesia is needed.

There are two kinds of administration: single-pulse TMS and repetitive TMS (rTMS). Single-pulse TMS is the administration of single stimulus. rTMS is the administration of repetitive stimulus to same area of cerebral cortex.

TMS is safe and free of side-effects in most situations. However, there are some adverse effects. The principal is the induction of a muscle

tension headache or a neck ache in approximately 3 of every 100 subjects studied. These are generally mild and respond easily to an aspirin or acetaminophen.

There are relative and absolute contraindications to rTMS. rTMS should not be in patients with metal anywhere in the head, excluding the mouth, in subjects with cardiac pacemakers and implanted medication pumps, in patients with electrodes inside the heart and in persons with increased intracranial pressure. Subjects with a history of seizures or a family history of epilepsy are at increased risk of a seizure and caution is needed when applying rTMS to this persons.

TMS is being studied as a potential treatment for depression and other neurologic and psychiatric disorders. Some studies have suggested that repetitive TMS may be very useful instead of electroconvulsive therapy in treatment of drug-resistant depression.

Key words: transcranial magnetic stimulation, moods disorders treatment.

La estimulación magnética transcraneana (transcraneal magnetic stimulation o TMS por su sigla en inglés) es un medio, así como lo señala su nombre, de estimulación no invasivo de la corteza cerebral

humana. Esta herramienta, recientemente incorporada al campo de las neurociencias, ha generado un entusiasmo creciente en la comunidad científica, por su eficacia potencial en el tratamiento de varios trastornos neuropsiquiátricos.

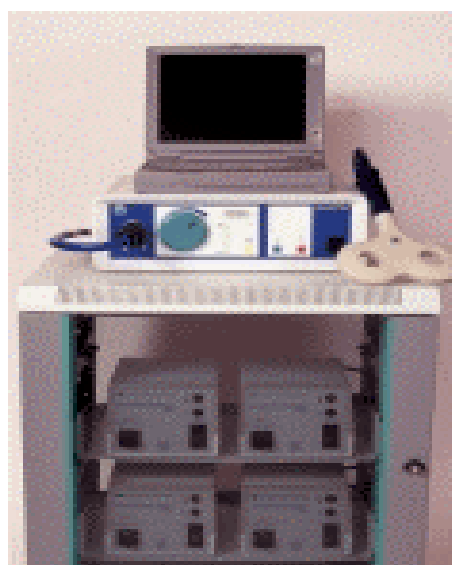
Desde el desarrollo, por Barker, Jalinous y Freeston, en 1985, del primer estimulador compacto y aplicable en la práctica neurofisiológica, la utilización de pulsos magnéticos simples ha mostrado ser de gran utilidad en el estudio de las vías motoras centrales y periféricas, tanto en pacientes como en sujetos sanos, lo cual ha llevado a utilizarla como medio para el diagnóstico en neurología y también en el estudio de funciones cognitivas superiores (1). El desarrollo en 1987 de estimuladores magnéticos capaces de generar estímulos repetitivos a frecuencias de hasta 60 Hz ha expandido notablemente las aplicaciones de la estimulación magnética transcraneana (EMT) en el campo de la neurociencia cognoscitiva. Actualmente se utiliza en el tratamiento de diferentes trastornos neuropsiquiátricos, especialmente los depresivos. Además, se está investigando su posible aplicación en los trastornos de ansiedad y bipolares (2),(3).

En el presente artículo se presenta una revisión de aspectos generales de la EMT: principios básicos y neurofisiológicos, eficacia, tolerancia, seguridad, así como aplicaciones clínicas tanto en el campo de la psiquiatría como de la neurología.

Principios técnicos y neurofisiológicos

El estimulador magnético se compone de un banco de condensadores que almacenan el voltaje necesario, en función de las condiciones de intensidad y de amplitud del estímulo requeridas, para generar un campo magnético en la bobina de estimulación.

Figura 1. Equipo de estimulación Magnética Transcraneana



El voltaje de la corriente primaria y la geometría de la bobina de estimulación determinan la amplitud y la forma del campo magnético generado, el que a su vez determina la densidad y la focalización de la corriente secundaria inducida en el tejido. Se puede decir, por lo tanto, que la EMT proporciona una vía de estimulación cortical sin electrodos, donde el campo magnético inducido en la bobina actúa de puente entre la corriente primaria (generada en los condensadores) y la corriente secundaria (creada en el tejido estimulado). (4)

De este modo, basándose en los estudios realizados en la última década acerca de los principios técnicos de la EMT y de sus bases neurofisiológicas, se distinguen dos tipos de aplicación: EMT simple y EMT repetitiva (EMTr). La primera hace referencia a la aplicación de estímulos únicos. La EMTr es la aplicación de estímulos repetidos con regularidad a una misma zona de la corteza cerebral. A su vez, se establece la diferenciación entre EMTr rápida, o de alta frecuencia, cuando se utilizan frecuencias de estimulación por encima de un Hz, y EMTr lenta, o de baja frecuencia, cuando se utilizan frecuencias de un Hz o inferiores. Esta clasificación se basa tanto en los efectos fisiológi-

cos como en el riesgo relativo de efectos secundarios (5),(6).

El campo magnético generado en la bobina y aplicado en la superficie craneana origina una corriente eléctrica en el área cortical subyacente. Este fenómeno da lugar a la despolarización de la membrana de las células nerviosas y al inicio de un potencial de acción, el cual se propagará a lo largo de la membrana con ayuda de los mecanismos habituales de conducción nerviosa. Aún están por esclarecerse los mecanismos neurobiológicos activados a partir de los cambios mencionados.

Seguridad e inocuidad de la EMT

La seguridad de la EMT está avalada por la larga experiencia derivada de los estudios con estimulación magnética cortical en animales y humanos. La información acumulada desde 1985 sugiere la ausencia de efectos adversos colaterales derivados de la aplicación de pulsos simples en sujetos normales, aunque podría inducir crisis epilépticas en personas con lesiones cerebrales estructurales (7).

Sin embargo, la estimulación magnética transcraneana de pulsos repetidos (EMTr) podría ocasionar cefaleas, cambios temporales del

umbral de estimulación auditivo y acúfenos, todos de leve intensidad. Se ha descrito, además, como complicación más relevante, la posibilidad de inducir crisis epilépticas en pacientes con epilepsia e incluso en sujetos normales (menos del 0,1%) (7). Estas crisis epilépticas son aisladas, no originan ningún tipo de secuela, no ocasionan la aparición de focos epilépticos ni requieren atención específica posterior más que la exigida por la misma crisis en el momento de producirse.

Se han realizado estudios con el propósito de conocer y ahondar en los mecanismos que conducen a este fenómeno y determinar los parámetros de estimulación (intensidad, frecuencia, duración de la serie, número e intervalos) que se consideran seguros y libres de riesgo de inducir una crisis epiléptica en sujetos sanos normales no predispuestos (8). Así, se ha establecido que el riesgo de convulsión se incrementa en relación con la intensidad del estímulo, la frecuencia y duración del suceso, así como con el número total de series administradas.

El riesgo aumenta con el uso concomitante de medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo, así como en pacientes con trastornos convulsivos previos o an-

tecedentes familiares. La EMTr se administra en forma de series múltiples en la mayoría de las investigaciones, así como en las aplicaciones clínicas. El acortamiento del intervalo interseries añade otro parámetro que afecta la seguridad del método: la estimulación magnética no induce altas densidades de corriente como lo hace la eléctrica; por eso tiene un bajo efecto excitatorio sobre los receptores cutáneos para el dolor, lo que la hace prácticamente indolora.

Muchos estudios han tenido como objetivo dilucidar los parámetros de seguridad que deben seguirse para eliminar la posibilidad de inducir una convulsión en un sujeto sano normal no predispuesto. En 1996 tuvo lugar una reunión internacional de expertos en el Instituto de Salud Mental, en Estados Unidos, que tenía el propósito de establecer, basándose en los indicios acumulados de riesgos y efectos adversos potenciales, los lineamientos sobre la utilización adecuada de la EMT. Se determinó una serie de recomendaciones destinadas a incrementar al máximo la seguridad y a prevenir los posibles eventos adversos (véase Cuadro 2). Igualmente, se elaboró una lista de contraindicaciones absolutas y relativas, así como la que aparece en el Cuadro 3 (8).

Cuadro 1. Principales efectos secundarios

1. Dolor local debido a la estimulación neuromuscular local y del cuero cabelludo (percibido como un hormigueo).
2. Cefaleas de tensión rápidamente aliviadas con analgésicos comunes.
3. Sensación de malestar o eritema local, debido al calor irradiado por la bobina (a los 40°C la estimulación se interrumpe automáticamente).
4. Episodios vasovagales. (sincopales).
5. Trastornos audiológicos reversibles (artefacto acústico bajo).
6. Posibles trastornos cognitivos de muy corta duración e intensidad, dependiendo del área cortical estimulada (percepción, memoria y lenguaje).

Cuadro 2. Recomendaciones para disminuir el riesgo de convulsiones.

Rango de seguridad
1. Estimular al 90% o menos del umbral motor.
2. Estimular con la menor frecuencia posible.
3. Evitar la dispersión (usar bobinas focales en forma de 8).
4. Estimular en periodos breves (menos de 10 segundos).
5. Permitir un periodo de recuperación adecuado luego de cada serie (entre 20 y 40 segundos).

Cuadro 3. Contraindicaciones relativas y absolutas

Absolutas: <ul style="list-style-type: none">1. Elementos metálicos endocraneanos y auditivos.2. Hipertensión endocraneana.3. Marcapasos cardiacos.
Relativas: <ul style="list-style-type: none">1. Antecedente de reacción adversa a la estimulación magnética transcraneana en el pasado.2. Antecedentes personales de epilepsia.3. Antecedentes familiares de epilepsia.4. Trombosis cerebral.5. Intervención quirúrgica endocraneana.6. Antecedente de cefaleas intensas.7. Embarazo.8. Menores de 18 años.9. Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo.

De acuerdo con el Cuadro 3, en las contraindicaciones relativas deberá evaluarse el probable beneficio frente al riesgo.

Por otra parte, la exposición a EMT no produce ningún tipo de cambio cognoscitivo, neurológico o físico a largo plazo (8),(9). El paso de la corriente a través de la bobina de estimulación genera un leve artefacto acústico que, ocasionalmente, en función de la sensibilidad acústica individual y de la frecuencia e intensidad de estimulación, puede resultar molesto para el sujeto. Este fenómeno no conlleva ningún menoscabo de la capacidad auditiva de los sujetos expuestos a EMT, pues tan sólo se han observado cambios temporales en los umbrales del audiograma y acúfenos transitorios en sujetos expuestos a altas frecuencia de EMTrn (por encima de 20 Hz). Esto puede evitarse utilizando tapones en los oídos, lo que garantiza la seguridad de la EMT cuando es aplicada dentro de los parámetros definidos por las normas de seguridad (10). Se ha estudiado también la posibilidad de que la EMT pudiera inducir alteraciones en las concentraciones de hormonas hipotalámicas, sin embargo, no se ha observado variación alguna, lo que sugiere que la EMT

no afecta de una manera directa las estructuras cerebrales profundas, como el sistema límbico.

Tampoco parece que la EMT tenga un efecto a largo plazo sobre el trazado electroencefalográfico (EEG) de sujetos sanos, al menos en los estudios realizados hasta el momento. Se ha observado, en cambio, en el registro del EEG de personas con focos epilépticos, aumento o disminución en la frecuencia de las descargas de puntas y punta-onda, dependiendo de la frecuencia de aplicación. Por último, la inocuidad en la célula y en la ultraestructura de la EMT ha sido ampliamente estudiada tanto en animales de experimentación como en sujetos que iban a ser sometidos a intervenciones de neurocirugía y previamente recibieron EMTr. En los estudios anatomopatológicos realizados no ha sido posible detectar ningún tipo de alteración significativa en los tejidos humanos ni en los procedentes de animales de experimentación (11),(12).

A pesar de la relativa inocuidad del procedimiento, antes de utilizar la EMTr se acostumbra que las personas, una vez informadas de los riesgos y beneficios de la técnica, firmen un consentimiento escrito.

Aplicaciones clínicas en psiquiatría

Desde su aparición en 1934, de manera progresiva, la terapia electroconvulsiva (TEC) mostró sus bondades en el tratamiento de la esquizofrenia y rápidamente se le reconoció su eficacia en los trastornos afectivos. Sin embargo, un manto oscuro cubrió su utilización clínica, debido en parte a sus efectos deletéreos en la memoria y a los riesgos de lesiones osteomusculares durante la convulsión producida por la corriente eléctrica.

En estudios preliminares sobre animales se postuló que en la parte celular (neuronal) la EMTr es similar en sus efectos a la ECT. Ambas producen una subregulación de los beta receptores y una alteración en la cantidad de las monoaminas cerebrales. Los cambios se producen sin necesidad de generar fenómenos convulsivos (13),(14). Las observaciones iniciales generaron esperanzas acerca de la utilización de la EMTr como alternativa frente al TEC, dado su perfil de menores efectos secundarios.

Depresión

La depresión es el trastorno neuropsiquiátrico más estudiado

con la técnica de EMTr. En estudios de neuroimágenes y poslesionales se ha observado la participación de un circuito formado por áreas de la corteza cerebral y de los ganglios basales, pero se ha destacado la existencia de algunas regiones eléctricamente hipoactivas en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, entre otras. Otros estudios han mostrado, mediante EMTr sobre áreas prefrontales, la existencia de un efecto lateralizado en el control de las emociones en sujetos sanos (15),(16), donde la corteza prefrontal dorsolateral izquierda es la región más importante. El bloqueo funcional transitorio de estas estructuras mediante EMTr provoca una inmensa sensación de tristeza, mientras el bloqueo funcional transitorio de otras áreas no produce alteraciones significativas del estado de ánimo.

Estudios en curso han comenzado a aplicar EMTr sobre las áreas de la corteza cerebral que muestran un estado de hipometabolismo cerebral en la SPECT y en las áreas que exhiben predominio de actividad de ondas delta en la cartografía cerebral computarizada (17). Con frecuencia, los pacientes que presentan depresión mayor tienen disminución tanto en el metabolismo como en el grado de excitabilidad

eléctrica en la corteza prefrontal, y parece razonable postular que el aumento de excitabilidad cortical mediante EMTr puede ocasionar una mejoría de la sintomatología.

Los estudios iniciales de EMT en depresión emplearon estimuladores de pulso único, a frecuencias menores de 0,3 Hz (18). Todos estos grupos usaron bobinas redondas y grandes ubicadas encima del vértice, lo que estimulaba bilateralmente un área extensa que incluía corteza frontal y áreas amplias de los lóbulos parietales. En un estudio aleatorio abierto se aplicó durante dos semanas EMT de pulso único para aumentar la velocidad de respuesta a la medicación antidepressiva (19). Estos primeros estudios, que carecieron de control experimental, resaltaban el papel potencial de estímulos de baja frecuencia y el uso de una bobina circular más poderosa, pero menos focal.

En el primer estudio para evaluar el efecto antidepressivo de la EMTr, George et al., en 1995, utilizando una bobina focal (no circular, sino en forma de 8), aplicaron cinco sesiones de estimulación (una diaria) en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda de seis pacientes con depresión refractaria. El resul-

tado clínico se midió con la escala de depresión de Hamilton. En este estudio abierto dos de los pacientes experimentaron mejoría sustancial (20). Grisaru, Yaroslavsky, Abarbanel, Lamberg y Belmaker (21), al trabajar con una bobina circular, describieron un efecto antidepressivo de la EMTr en un estudio abierto con diez pacientes. Todos estos estudios fueron abiertos y tampoco tenían control sobre el potencial efecto placebo derivado de la aplicación.

Pascual-Leone, Rubio, Pallardo y Catalá (22) publicaron el primer estudio aleatorio controlado con placebo, de aplicación de EMTr en sujetos con depresión. Un total de 17 pacientes tenían depresión mayor, subtipo psicótica, resistente a tratamiento (DSM-III-R). En el grupo control se utilizó EMTr simulada y estimulación en áreas corticales distintas a la prefrontal dorsolateral izquierda. Cada paciente recibió, durante cinco días, una sesión diaria de EMTr consistente en 20 series de 10 Hz. Cada una duraba 10 segundos y había un minuto de intervalo entre una y otra. La intensidad fue equivalente al 90% del umbral motor de cada paciente y la bobina utilizada tenía forma de 8. La medición clínica se efectuó me-

dian­te la esca­la de de­pre­sión de Hamilton y el cues­tiona­rio au­to­di­gen­cia­do de Beck. Ade­más, se ob­servó una me­joría sig­nifi­ca­tiva so­la­men­te en los pa­cien­tes que re­cibi­eron EMTr so­bre la cor­teza pre­fron­tal dor­so­la­te­ral iz­quier­da (área 46 y pro­ba­ble­men­te área 9). On­ce de 17 pa­cien­tes mos­tra­ron una mar­cada me­joría que se pro­longó, al me­nos, du­ran­te dos se­ma­nas. Nin­gu­no de los su­je­tos ex­pe­ri­men­tó efec­tos ad­ver­sos ni com­pli­ca­cio­nes re­le­van­tes se­cun­da­rias al tra­ta­mien­to. Tam­po­co se pro­du­je­ron cri­sis epi­lép­ti­cas.

En un es­tudio pos­te­rior se apli­có EMTr so­bre la cor­teza pre­fron­tal dor­so­la­te­ral iz­quier­da a un gru­po de cua­ren­ta pa­cien­tes con de­pre­sión ma­yor DSM-IV y SCID (23),(24). El es­tudio fue de­se­ña­do co­mo un en­sayo cru­za­do don­de los pa­cien­tes re­cibi­eron una se­sión dia­ria de EMTr du­ran­te diez días con­se­cu­ti­vos con un se­gui­mien­to de tres me­ses. Los in­di­vi­duos re­cibi­eron 1.600 es­tí­mu­los en ca­da se­sión, apli­ca­dos en se­ries de dos a ocho se­gun­dos de du­ra­ción con, al me­nos, un in­ter­va­lo de tre­inta se­gun­dos en­tre ca­da una.

Los pa­rá­me­tros de es­ti­mu­la­ción fue­ron per­so­na­li­za­dos, es de­cir, se de­ter­mi­na­ron a par­tir del efec­to

que pro­du­cían en la ex­ci­ta­bi­li­dad cor­ti­co­es­pi­nal. Los pa­rá­me­tros se­lec­cio­na­dos en ca­da pa­cien­te fue­ron aque­llos que pro­du­cían un au­men­to ma­yor en los gra­dos de ex­ci­ta­bi­li­dad cor­ti­co­es­pi­nal cuan­do eran apli­ca­dos so­bre la cor­teza mo­to­ra. En la ma­yo­ría de los ca­sos fue­ron 10 o 20 Hz a una in­ten­si­dad e­qui­va­len­te en­tre el 80% y el 100% del um­bral. En ca­si el 70% se ob­servó me­joría clí­ni­ca e­va­lua­da por me­dio de las esca­las de de­pre­sión de Hamilton y Beck. En al­gunos per­so­nas esta me­joría se pro­longó más de seis me­ses. To­dos los pa­cien­tes to­le­ra­ron el tra­ta­mien­to. No hu­bo com­pli­ca­cio­nes. En par­ti­cu­lar, nin­gu­no pre­sen­tó cri­sis epi­lép­ti­cas, ex­cep­to una mu­jer que in­tro­du­jo an­ti­de­pre­si­vos tri­cíc­li­cos y neu­ro­lép­ti­cos en su tra­ta­mien­to y que de­sa­ten­dió las re­comen­da­cio­nes del pro­to­co­lo, sin co­mu­ni­cár­se­lo al e­qui­po de in­ves­ti­ga­ción.

Re­cien­te­men­te, al­gunos in­ves­ti­ga­do­res han em­pe­za­do a e­va­luar el pa­pel de la fre­cuen­cia del es­tí­mu­lo. Los re­sul­ta­dos su­gie­ren que las más ba­jas pue­den ser gran va­lor te­ra­péu­ti­co. Klein y cols. (1999a) de­mos­tra­ron en un es­tudio con­tro­la­do con pla­ce­bo (n = 71) que la EMTr de un Hz apli­ca­da en la cor­teza pre­fron­tal dor­so­la­te­ral era

más eficaz que el placebo: el 47% respondió positivamente al tratamiento activo comparado con el 17% de respuesta frente al placebo (25). No se pudo establecer con claridad si la EMTr de un Hz aplicada en el lado izquierdo hubiera sido más eficaz. Sin embargo, los estudios sobre uso de EMTr en manía aguda sugieren que la estimulación de baja frecuencia del hemisferio derecho puede ser útil en ese trastorno (26).

Un análisis en el que se consideró tanto la respuesta al tratamiento como el metabolismo cerebral, medido este último por tomografía de emisión de positrones con 18-fluorodeoxiglucosa (27), sugiere que los pacientes con metabolismo disminuido pueden responder mejor a estímulos de frecuencia relativamente alta (10 a 20 Hz), mientras que aquéllos con metabolismo aumentado responden mejor a bajas frecuencias (1 a 5 Hz). Esto estaría relacionado con los efectos de la EMTr en la excitabilidad de la corteza.

George et al (20) mostraron en un estudio de un solo caso que la respuesta clínica a la EMTr sobre la corteza prefrontal izquierda se acompaña de un aumento en el metabolismo cerebral observable mediante PET con 18-fluorodeoxi-

glucosa. Tormos, Tarazona, Cañete, Pallardó, Catalá y Pascual-Leone encontraron que la buena respuesta al tratamiento con EMTr en la depresión parece estar asociada con la normalización del metabolismo cerebral de la corteza prefrontal izquierda (estudiada con SPECT) y por un aumento global del flujo cerebral prefrontal (28). De este modo, los datos disponibles sugieren que el efecto antidepresivo de la EMTr se basa en la normalización de las áreas corticales con grados de excitabilidad alterados.

Por otro lado, cuando se buscó comparar la eficacia en los trastornos depresivos tanto de la EMTr como de la terapia electroconvulsiva (TEC), Grunhaus et al. indicaron que la EMTr y la TEC tienen eficacia similar en pacientes depresivos no psicóticos, mientras la TEC es superior en pacientes con depresión psicótica (29). Otros autores también han reportado que la EMTr parece ser menos eficaz en depresión psicótica (30).

En general, la revisión de los diferentes estudios publicados hasta la fecha muestra marcadas diferencias en cuanto a los resultados, lo cual podría ser explicado en función de los distintos parámetros

utilizados: especificaciones de los estímulos, forma de la bobina, ubicación del sitio que se va a estimular, medicaciones concomitantes, características de la población de pacientes tratados, etc.

De este modo, los efectos benéficos de la EMTr, obtenidos luego del tratamiento antidepressivo, permanecen después de varios meses e incluso un año de ser realizado. En general se usaron más de diez sesiones, en especial en pacientes refractarios al tratamiento psicofarmacológico

Otros trastornos neuropsiquiátricos: nuevas perspectivas

La estimulación magnética transcraneana representa una nueva alternativa en la psiquiatría y en neurología, con importantes potencialidades tanto en investigación como en terapéutica (31).

Basado en el mismo principio de modulación de la excitabilidad cortical mediante EMTr, su potencial terapéutico se está explorando en varios trastornos. Por ejemplo, en pacientes con enfermedad de Parkinson, Pascual-Leone, Valls-Solé, Brasil-Neto, Cammarota, Grafman y Hallett, en 1994 (32),

realizaron el primer estudio de EMTr como agente terapéutico potencial para esta enfermedad. Reportaron que la EMTr de 5 Hz a 90% del umbral del potencial evocado motor en la corteza motora mejoraba el tiempo de reacción y la velocidad de los movimientos. Estos hallazgos no han sido replicados por otros autores con muestras poblacionales amplias (33). Sin embargo, en varios estudios de pacientes con enfermedad de Parkinson en los que predomina la bradicinesia se ha observado una disminución de la excitabilidad cortical en la corteza motora primaria y en la motora suplementaria. La EMTr puede aumentar la actividad en estas regiones y mejorar la lentitud de los movimientos durante días e incluso semanas (34),(35),(36).

Por otra parte, la EMTr de baja frecuencia parece capaz de normalizar los grados de excitabilidad de la corteza motora cuando éstos se hallan patológicamente aumentados. En pacientes con distonía se alcanza una mejoría sintomática por un espacio de tiempo de horas e incluso días (37),(38). Se puede partir de argumentos similares para estudiar los efectos de la EMTr sobre la corteza orbitofrontal en trastornos obsesivo-compulsivos (38), la corte-

za motriz suplementaria en los tics (39),(40) la corteza motriz en mio-clonías corticales (41). Incluso se puede estudiar el efecto de EMTr en un foco epiléptico focal (42),(43), y determinar la variación en la frecuencia de las puntas y de las crisis. Todos estos estudios llevan a pensar que, aun en los casos en que los efectos muestran una duración o vida media excesivamente corta o variable, sería posible alcanzar una eficacia mayor del tratamiento farmacológico mediante su combinación con EMTr.

La duración de los efectos de la EMTr sobre la sintomatología en todas estas situaciones despierta interesantes cuestiones con respecto al mecanismo de acción. Un efecto sostenido que se prolonga por espacio de semanas e incluso meses no puede ser explicado exclusivamente desde los efectos moduladores de la EMTr sobre la excitabilidad cortical. Parece razonable asumir que los efectos de la EMTr no se localizan de manera exclusiva en la corteza directamente afectada por la estimulación, sino que producen un efecto mucho más amplio que abarca otras estructuras, corticales y subcorticales, de forma transináptica. Los estudios combinados utilizando EMTr, PET

y SPECT apoyan esta idea. Se puede postular que, además de la extensión de los efectos a redes neuronales corticales y subcorticales, la EMTr induce la expresión de genes precoces que desempeñarían un papel importante en una cascada de eventos que finalmente redundan en el mantenimiento de los efectos observados en los planos emocional y comportamental.

Modulación de la plasticidad neural

Finalmente, parece razonable ir más allá y explorar el potencial del efecto modulador de la excitabilidad cortical mediante EMTr en la adquisición de nuevas capacidades o en la recuperación funcional del sistema nervioso lesionado. La EMTr, a partir de la modulación de la excitabilidad cortical, podría servir de guía en los procesos de plasticidad neuronal y favorecerlos o inhibirlos, con el fin de lograr la mejor recuperación funcional en cada sujeto y en cada circunstancia.

Bibliografía

1. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106-7.
2. Pascual-Leone A, Hallett M, Grafman J. Transcranial magnetic stimulation in cognitive functions. In: Shugishita M, editor. *New horizons in cognitive neuroscience*. Amsterdam:

- dam: Elsevier Science Publishers; 1994.
3. Pascual-Leone A, Grafman J, Cohen LG, Roth BJ, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation. A new tool for the study of higher cognitive functions in humans. In: Grafman J, Boller F, editors. *Handbook of Neuro-psychology*. Vol. 11. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1997.
 4. Jalinous R. Principles of magnetic stimulator design. In: Pascual Leone A, et al. *Handbook of transcranial magnetic stimulation*, Ch 3. Arnold; 2002.
 5. Wasserman EM, Lisanby S. Therapeutic application of repetitive magnetic stimulation: a review. *Clinical Neurophysiology* 2001 Aug; 112 (Issue 8).
 6. Barker AT. The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. In: Pascual Leone A, et al., *Handbook of transcranial magnetic stimulation*, Ch 1. Arnold; 2002.
 7. Hömberg V, Netz J. Generalized seizures induced by transcranial magnetic stimulation of motor cortex [letter]. *Lancet* 1989; 2: 1223.
 8. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 105: 1-17.
 9. Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sato S, et al. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 89: 120-30.
 10. 10. Pascual-Leone A, Cohen LG, Shotland LI, Dang N, Pikus A, Wassermann EM, et al. No evidence of hearing loss in humans due to transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1992; 42: 647-51.
 11. Fleishmann A, Steppel J, Leon A, Belmaker RH. The effect of transcranial magnetic stimulation compared with electroconvulsive shock on rat apomorphine induced stereotypy. *Eur Neuropsychopharmacology* 1994;4:449-450.
 12. Fleishmann A, Sternheim A, Tejen AM, Li C, Grisaru N, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation down-regulates beta adrenoreceptors in rat cortex. *J Neural Transm* 1996;103:1361-1366.
 13. Belmaker RH, Grisaru N, Ben Shahaar D, Klein E. Effects of TMS on animal models of depression, beta adrenergic receptors and brain monoamines. *CNS Spectrums: Int J Neuropsychiatric Med* 1997;2:26-30.
 14. 14. Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Merton PA, Morton HB. Magnetic stimulation of the human brain. [Abstract]. *J Physiol (Lond)* 1985;369: 3P.
 15. 15. Pascual-Leone A, Catalá MD, Pascual-Leone Pascual A. Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology* 1996; 46: 499-502.
 16. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Steppel J, Pascual-Leone A, Basser P, et al. Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8: 172-80.
 17. Soares J.C. and Mann J.J. The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatr Res* 1997, 31:393-432. 2.
 18. Höflich G, Kasper S, Hufnagel A, Ruhrmann S, Moller HJ. Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression: a report of two cases. *Hum Psychopharmacol* 1993; 8: 361-5.
 19. Conca A, Koppi S, König P, Swoboda E, Krecke N. Transcranial magnetic stimulation: a novel antidepressive strategy? *Neuropsychobiology* 1996, 34:204-7.
 20. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *NeuroReport* 1995; 6:1853-6.
 21. 21. Grisaru N, Yaroslavsky U, Abarbanel J, Lamberg T, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994; 4: 287-8.
 22. 22. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression [see comments]. *Lancet* 1996; 348: 233-7.
 23. Catalá MD, Rubio B, Pascual-Leone A. Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of dorsolateral prefrontal (DLPF) cortex on depression. *Neurology* 1996; 46: A325.

24. Tormos JM, Tarazona F, Cañete C, Pallardó F, Catalá MD, Pascual-Leone A. Antidepressant effects of rapid-rate transcranial magnetic stimulation are associated with normalization of prefrontal hypometabolism. *Soc Neurosci Abstr* 1996; 22: 265.
25. Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S, Ben Shachar D. and Feinsod M. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:315-320.
26. Grisar N, Chudakov B, Yaroslavsky Y, Belmaker RH. TMS in mania: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1608-10.
27. Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, Frye MA, Greenberg BD, Wassermann EM, et al. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry* 1999; 46:1603-13.
28. Tormos JM, Tarazona F, Cañete C, Pallardó F, Catalá MD, Pascual-Leone A. Antidepressant effects of rapid-rate transcranial magnetic stimulation are associated with normalization of prefrontal hypometabolism. *Soc Neurosci Abstr* 1996; 22: 265.
29. Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Amiaz R, Ziv R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study. *Biol Psychiatry* 2000; 47:314-324.
30. Epstein CM, Figiel GS, McDonald WM, Amazon-Leece J, Figiel L. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation in young and middle-aged refractory depressed patients. *Psychiatr Ann* 1998; 28:36-9.
31. Belmaker RH, Fleischmann A. Transcranial magnetic stimulation: a potential new frontier in psychiatry. *Biological Psychiatry* 1995; 38: 419-21.
32. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto J, Cammarota A, Graf-man J, Hallett M. Akinesia in Parkinson's disease. *Neurology* 1994; 44(Pt 2): 891-900.
33. Ghabra MB, Hallett M, Wassermann EM. Simultaneous repetitive transcranial magnetic stimulation does not speed fine movement in PD. *Neurology* 1999; 52:768-70.
34. Mally J, Stone TW. Therapeutic and «dose-dependent» effect of repetitive microelectroshock induced by transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *J Neurosci Res* 1999; 57:935-40.
35. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990; 13:281-5.
36. Pascual-Leone A, Alonso MD, Pascual-Leone Pascual A, Catalá MD. Lasting beneficial effects of rapid-rate transcranial magnetic stimulation on slowness in Parkinson's disease (PD). *Neurology* 1995; 45.
37. Siebner HR, Tormos JM, Ceballos-Baumann AO, Auer C, Catalá MD, Conrad B, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology* 1999; 52:529-37.
38. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J. Physiol (Lond)* 1993; 471:501-19.
39. Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M, et al. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 867-9.
40. Ziemann U, Paulus W, Rothenberger A. Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1277-84.
41. Karp BI, Wassermann EM, Porter S, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation acutely decreases motor tics. *Neurology* 1997; 48:A397.
42. Wedegaertner FR, Garvey MA, Cohen LG, Hallett M, Wassermann EM, Clark K, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation can reduce action myoclonus. *Neurology* 1997; 48:A119.
43. Tergau F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff BJ. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet* 1999; 353:2209.
44. Weiss SRB, Li XL, Rosen JB, Li H, Heynen T, Post RB. Quenching: inhibition of development and expression of amygdala kindled seizures with low frequency stimulation. *NeuroReport* 1995; 6:2171-6.