

ARTÍCULO ORIGINAL: ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL E ICTUS: REVISIÓN DE TEMA Y EXPERIENCIA EN COSTA RICA (SERIE DE CASOS DEL 2009-2013)



Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. Fundado en 1845

ISSN
2215-2741

Recibido: 14/07/2013
Aceptado: 21/08/2013

Natalie Maynard Gamboa¹
Freddy Henríquez Varela²

¹Médica Residente de Medicina Interna. PPEM UCR-CENDEISSS. Hospital San Juan de Dios

²Médico Especialista en Medicina Interna y Neurología. Asistente del Servicio de Neurología. Sección de Medicina Hospital San Juan de Dios.

RESUMEN

La enfermedad cerebro vascular es una patología de alta prevalencia y una de las mayores causas de discapacidad a nivel mundial. Debido a esto, es que se han buscado múltiples terapias que reduzcan la carga por discapacidad de la enfermedad y una de ella es la estimulación magnética trascraneal. En este artículo se discute las bases físicas, los mecanismos y diferentes protocolos que se utilizan en el tratamiento de los pacientes con ictus. Asimismo, se incluye la experiencia que se tiene en Costa Rica con esta terapia

PALABRAS CLAVE

Estimulación magnética trascraneal. TMS. EMT. rTMS. Evento cerebrovascular. *Ictus*

ABSTRACT

Stroke is a disease with a high prevalence and one of the major causes of disability worldwide. Because of this, there are a number of investigations trying to find treatment to improve the disability associated with this disease; one of them is transcranial magnetic stimulation (TMS). In this paper we are going to describe the physics, mechanisms and different protocols of this technique, and to portrait the experience we have had in Costa Rica using the inhibitory protocol.

KEY WORDS

Transcranial magnetic stimulation. TMS. rTMS. Stroke. Rehabilitation.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cerebrovasculares constituyen una de las enfermedades más prevalentes en el mundo, las cuales tienen como consecuencia una gran carga para los servicios de salud y para el área social de las familias afectadas por dicha enfermedad. El *ictus* constituye la tercera causa de muerte en los Estados Unidos de América y la primera de discapacidad a largo plazo⁽¹⁾. De igual manera, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, existen 15 millones de personas que sufren un *ictus* al año, de los cuales cerca de un tercio permanecen discapacitados de forma permanente y otro tercio fallece⁽²⁾. En el 2001, la enfermedad cerebrovascular constituyó un 9.6% de las muertes a nivel mundial, con mayor mortalidad en mujeres (2.5 millones vs 2.95 millones⁽²⁾).

Debido a que es una enfermedad tan prevalente y que acarrea gran discapacidad, la misma se ha estudiado y se han buscado múltiples tratamientos, entre ellos, terapias enfocadas en la mejoría del paciente posterior al evento. Uno de estos tratamientos es la estimulación magnética transcraneal (TMS por sus siglas en inglés: *Transcranial Magnetic Stimulation*)

Fundamentos de la Estimulación Magnética Transcraneal

La TMS fue introducida en 1989 como un método poco conocido para estimular el cerebro de manera no invasiva⁽³⁾. Su diseño y aplicaciones han ido mejorado y evolucionando hasta que en el año 2008 fue aprobada por la *Food & Drug Administration* de Estados Unidos de América para su uso en el tratamiento de pacientes con depresión.

El primer aparato fue creado en Sheffield, Inglaterra, en 1989 por A.T. Baker y colaboradores y su funcionamiento se basa en el principio de Faraday, en donde el cambio de corrientes eléctricas puede generar un campo magnético. En 1896, D'Arsonay prueba que al introducir la cabeza dentro de una bobina magnética se puede inducir fosfenos y hasta síncope⁽⁴⁾.

La TMS utiliza el principio de inductancia (campo magnético que crea una corriente eléctrica al pasar a través de una bobina de hilo conductor enrollado) para pasar energía

eléctrica a través del cráneo sin provocar las molestias de una estimulación eléctrica directa⁽³⁾.

La máquina consiste en un banco de capacitores que descargan corriente eléctrica en una bobina, de forma rápida y cambiante, la cual produce un campo magnético que pasa relativamente intacto a los tejidos e induce una corriente eléctrica en los mismos⁽³⁾. Actualmente, las máquinas pueden producir un campo magnético de 1.5-2 Teslas y pueden estimular neuronas a 2-3 cm del cráneo. Sin embargo, debido a las conexiones sinápticas intracerebrales, puede llegar a estimular regiones cerebrales mucho más profundas.

Desde su introducción en 1989, el TMS ha sido utilizado en investigación predominantemente, en especial en el mapeo de áreas motoras cerebrales y medición de latencias de potenciales motores evocados. Sin embargo, desde 1998 se aprobó su uso terapéutico, inicialmente para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, al observar que las aplicaciones repetidas de TMS pueden inducir cambios en la excitabilidad neuronal, dando tanto un *up* como un *down regulation*^(4,5).

Existen varias maneras de utilizar este tratamiento: con pulso simple o repetitivo. En el pulso simple, se da un estímulo individual y se valoran sus efectos simultáneos. Este es el más utilizado en las áreas de investigación motora. El pulso repetitivo es el más utilizado en los usos terapéuticos de TMS y su sigla internacional es rTMS (*repetitive TMS*). Esta metodología se utiliza puesto que se ha observado su capacidad de alterar la excitabilidad neuronal de un área específica, ya sea de manera excitatoria o inhibitoria^(3,5).

A su vez, se puede clasificar al rTMS en estímulos de alta o baja frecuencia, definido según el número de pulsos magnéticos dados en un segundo⁽⁵⁾. De esta manera se tienen estímulos de baja frecuencia (1Hz), considerados inhibitorios y estímulos de alta frecuencia (> 1Hz) considerados excitatorios^(3,4).

En este momento, los usos de la estimulación magnética son muy variados. Se puede utilizar para las siguientes patologías: trastorno depresivo mayor, rehabilitación de enfermedad cerebrovascular, dolor crónico y fibromialgia, trastorno obsesivo compulsivo y tinnitus. De igual manera, se está investigando su posible uso

en: enfermedad de Parkinson, trastornos de la memoria, síndrome de Tourette, entre otros.

Entre las ventajas del tratamiento se pueden citar las siguientes: es un tratamiento ambulatorio, se observan resultados en poco tiempo, sus efectos se mantienen en el tiempo y tiene mínimos efectos adversos. Al ser un tratamiento ambulatorio, conlleva a menor gasto en especial en día/cama; de igual manera, el paciente puede continuar con sus actividades diarias usuales mientras utiliza la terapia, es decir, puede trabajar, cuidar a sus hijos, etc; y de esta manera se disminuye el ausentismo laboral y la persona no debe poner un alto a su vida. El paciente solamente deberá acudir a las sesiones (1-2 horas por día) por 2-3 semanas. Los resultados se observan durante las semanas en que se aplica el tratamiento y hasta una semana posterior a la finalización; es decir se puede valorar la mejoría o la falla terapéutica prontamente.

Los efectos se mantienen por largos periodos de tiempo. Por ejemplo, en el tratamiento de la depresión, se observan los cambios en 3 semanas, los cuales persisten hasta por 2 años. Además, el tratamiento tiene muy pocos efectos adversos, entre ellos, cefalea en el área de aplicación, la cual es autolimitada y puede resolver con antiinflamatorios no esteroideos a dosis bajas. El efecto adverso más temido es la producción de crisis convulsivas, las cuales son parciales y ocurrían principalmente durante los primeros años de uso de la TMS, cuando no existían todavía las medidas de seguridad que hay en este momento. Actualmente el riesgo de producción de crisis convulsivas es mínima <1%⁽⁴⁾.

Entre las contraindicaciones del tratamiento se incluyen tener materiales metálicos en la cabeza (placas metálicas), marcapasos cardiacos, epilepsia o umbral convulsivo elevado y embarazo (no hay estudios de seguridad en embarazo)^(3,4).

TMS e Ictus

Como se estableció previamente, la enfermedad cerebrovascular es una causa mayor de discapacidad a nivel mundial. Se ha observado que muchos de los individuos afectados presentan algún grado de mejoría con el tiempo, sin embargo no se han esclarecido exactamente todos los mecanismos por los cuales esto ocurre; lo que ha sido un limitante a la rehabilitación de

dichos pacientes. Incluso se ha observado que a pesar de rehabilitación tradicional, muchos pacientes persisten con defectos motores importantes⁽⁶⁾.

La TMS ha sido estudiada como una terapia adyuvante a la rehabilitación para mejorar los resultados clínicos de la misma y también ha sido utilizada en el ámbito de la investigación de los mecanismos de recuperación funcional en este tipo de pacientes.

Recuperación y reorganización posterior al evento cerebrovascular⁽⁶⁾

Se ha visto que en las primeras semanas posteriores al evento, la recuperación se relaciona a la resolución del edema y la reperfusión de la zona de penumbra. Después de este periodo de tiempo, se han visto diferentes mecanismos que contribuyen a que se optimicen las funciones del área afectada.

Uno de esos mecanismos es llamado la vicariación. Este proceso consiste en una reorganización somática por medio de la cual el tejido circundante recobra control sobre el área motora afectada. Esta reorganización es posible cuando el área afectada es pequeña.

Cuando la lesión es extensa, puede que un área similar del cerebro, la cual puede no encontrarse próxima a la lesión, continúe realizando las funciones del área afectada. En el caso del área motora, se ha visto que tanto la corteza premotora como el área motora suplementaria pueden constituir una red motora alternativa en pacientes con *ictus*.

Otra observación importante ha sido que en algunos pacientes con *ictus*, la representación sensorimotora abarca ambos hemisferios. En otras palabras, el hemisferio no lesionado puede inhibir el lesionado y tratar de abarcar sus funciones. Por este motivo, se ha visto que la activación bihemisférica no es del todo beneficiosa para el paciente, puesto que se produce una inhibición transcallosa al hemisferio lesionado, la cual puede inclusive interferir en la rehabilitación. Esto al final constituye un efecto modulador negativo que impide el adecuado funcionamiento del hemisferio afectado^(7,12). Por esta razón uno de los métodos estudiados ha sido la inhibición o *down-regulation* de la excitabilidad del hemisferio no lesionado, la cual

a su vez, produce un aumento de la excitabilidad de la corteza motora opuesta⁽¹³⁾.

Se ha visto que la estimulación ipsilateral de la corteza motora primaria contribuye a la recuperación posterior al evento, pero también se podría trabajar en remover la inhibición transcallosa que produce el hemisferio no afectado⁽⁸⁾.

Protocolos de estimulación con rTMS

Existen por tanto varias formas de realizar terapia con TMS para la rehabilitación de *ictus*: estimulación de la corteza motora afectada o inhibición de la corteza motora contralateral a la lesión. Existen estudios que utilizan una u otra técnica e inclusive que utilizan ambas (estimulación ipsilateral + inhibición contralateral). A continuación se expone la experiencia mundial con cada técnica.

Estimulación ipsilateral

Se plantea dar este tipo de estimulación esperando aumentar la actividad en dicha área, actuar sobre áreas que hayan tenido cambios de vicarización y contrarregular la inhibición que se produce desde el hemisferio contralateral⁽⁶⁾.

En el 2004, Khendr *et al*, realizaron un estudio al estimular con rTMS a 3Hz por 10 días, ipsilesional en trenes de 10 segundos con intertren de 50 segundos y observaron mejoría de la función motora rápida con cefalea leve con efecto secundario único⁽⁹⁾. Este resultado se asoció a la excitabilidad aumentada del área estimulada, afectando los mecanismos de plasticidad cortical.

Debido a que la estimulación con rTMS conlleva a mayor riesgo relativo de presentar una convulsión, Yozbatiran *et al*⁽¹⁰⁾, realizaron un estudio probando la seguridad del tratamiento en pacientes con *ictus*. Un total de 12 pacientes, con edad media en 67 años recibieron 40 trenes de 40 pulsos a 20Hz con un intervalo intertren de 28 segundos (1600 pulsos totales) al 90% del umbral motor de cada paciente. En dicho estudio se concluyó no sólo que rTMS es seguro sino que se observó cambios favorables que persistían inclusive hasta una semana posterior a la aplicación de la terapia.

Inhibición contralateral

En el 2005, Takeuchi *et al*⁽⁸⁾, realizaron un estudio en el cual se inhibe la corteza motora primaria (M1) contralateral a la lesión en 20 pacientes, con *ictus* hace > 6 meses, con edad promedio de 59 años. En el estudio se comparó rTMS *vs sham* TMS (ficticio) y se utilizó rTMS de 1Hz, 90% del umbral motor por 25 min. Se obtuvo que mejoría en la función de la mano afectada tras inhibición del M1 contralesional, al afectar la inhibición transcallosa. De importancia es recalcar que al inhibir el hemisferio contralateral a la lesión no se ve afectada la mano no lesionada⁽⁶⁾.

En un estudio hecho por Khendr *et al* en 2009, comparando la inhibición contralateral (1Hz), la estimulación ipsilateral (3Hz) y rTMS ficticio, se encontró que los pacientes con rTMS contralesional tienen mayor mejoría en actividades motoras simples que con los demás enfoques⁽¹¹⁾.

De igual manera en el 2006, Fregni *et al*⁽¹²⁾ realizaron un estudio en el cual probaron que 5 sesiones de rTMS de baja frecuencia pueden tener efectos benéficos en el paciente con *ictus* y que estos pueden ser duraderos. Se incluyeron 15 pacientes, con edad promedio de 56 años, con *ictus* de al menos 1 año de evolución. Se les realizó 5 sesiones de rTMS real *vs* ficticio, a 1Hz 1200 estímulos en un solo tren de 20 minutos al 100% del umbral motor; aplicado en la corteza motora primaria del hemisferio no afectado. Mostraron que no sólo hay mejoría con el tratamiento, sino que ésta aumenta con el periodo de tratamiento y persiste después de la finalización del mismo (es acumulativa). Concluyeron que la estimulación inhibitoria contralateral disminuye la inhibición transcallosa realizada por el hemisferio no afectado hacia el afectado y que al disminuirla se mejora la función motora del paciente.

No sólo se ha demostrado que la TMS es beneficiosa en pacientes con defectos motores leves y moderados, sino que también se ha demostrado en pacientes con defectos motores severos. En el año 2006, Boggio *et al*⁽¹⁴⁾ publicaron el caso de una paciente de 74 años con un defecto motor severo (no movimiento de la mano izquierda) posterior a un evento cerebral ocurrido 23 meses previo al tratamiento con TMS. Al evaluar los resultados con TMS

verdadero y ficticio, evidenciaron que este tratamiento es mejor que placebo aún en defectos severos, con mejoría motora que persiste con el tiempo y mejora con terapias repetitivas.

Otros estudios de comparaciones entre rTMS ficticio (Takeuchi *et al* 2009; Matz & Brainin 2009; Emara *et al* 2010⁽⁶⁾), inhibitorio contralateral y excitatorio ipsilateral sugieren que la inhibición contralateral es el más efectivo para mejorar la función motora en estos pacientes.

Experiencia en Costa Rica

A continuación se expone la experiencia de la Clínica TMS en San José, Costa Rica, a lo largo de 5 años. En este periodo de tiempo se ha tratado un total de 9 pacientes, con un promedio de edad de 67 años (55-81 años), la mayoría de ellos mujeres en razón 2:1. Las características sociodemográficas de los pacientes se exponen en la tabla 1.

Tabla 1. Características de pacientes tratados en clínica TMS entre 2009-2013.

Sexo	%	Dominancia	%
Femenino	66.6	Zurdo	11.1
Masculino	33.3	Diestro	88.8
Estado civil	Comorbilidades		
Casado	66.6	HTA	77.7
Viudo	11.1	DM	33.3
Divorciado	22.2	Hepatopatía	11.1
Escolaridad	Dislipidemia		
Secundaria incompleta	22.2	Cardiópata	11.1
Bachiller	11.1	ECV previo	11.1
Univeritaria	66.6	Cáncer	11.1

Todos los pacientes padecieron un evento cerebrovascular en los meses u años previos al tratamiento (de 6 meses a 10 años). Todos fueron evaluados por un médico especialista en neurología previo a iniciar la terapia. Los pacientes no tenían contraindicación para recibir la terapia: antecedente de epilepsia, placas metálicas en la cabeza o marcapasos cardiaco.

Asimismo, previo al inicio del tratamiento, todos los pacientes tuvieron una valoración por parte de un especialista en Neurofisioterapia, con la intención de determinar su estado basal.

Todos los pacientes fueron informados del tratamiento, sus efectos a largo y corto plazo y todos firmaron un consentimiento informado.

La terapia se realizó utilizando un equipo *Magstim 2* (de *Magstim Company Ltd, Whitland, UK*), bobina doble de 70 mm con entrada directa de aire (*double 70 mm cooled coil system*). En el primer día de tratamiento se obtuvo el umbral motor del músculo abductor corto (MACP) del pulgar del lado no afectado. El protocolo aplicado fue el siguiente: se estimula a 1Hz, 1200 trenes de 1 pulso con un intertren de 1 segundo. En total la sesión tuvo una duración de 22 minutos. Se realizaron en total 10 sesiones distribuidas en 2 semanas consecutivas, en días laborales. El estímulo se aplicó en la corteza motora primaria (M1) del hemisferio no afectado. Los pacientes además en esas 2 semanas tuvieron 3 valoraciones con la fisioterapeuta y al finalizar el tratamiento, una exploración final en fisioterapia.

Resultados

Para la evaluación del paciente se utilizaron en nuestro centro tanto la escala de Rankin modificada como la Escala de Impacto del Ictus. Dichas escalas fueron aplicadas tanto al inicio como al final del tratamiento.

Con base en la escala de Rankin, inicialmente se obtuvo un promedio de 4 y al final de la terapia un promedio fue de 3. En cuanto a la mejoría según la Escala de Impacto del Ictus, se pudo observar una mejoría entre el 10 y el 25% de forma subjetiva por el paciente. En el puntaje propiamente hubo variación entre 72 pto hasta solamente 2 puntos; con un promedio de 30 puntos de diferencia.

A pesar que la muestra es pequeña, se puede observar la tendencia de que con el tratamiento TMS asociado a la fisioterapia sí existe un cambio en la vida del paciente. Si bien, no se logró volver al paciente a un estado de independencia completa, se logró reducir su discapacidad y dependencia. Esta reducción no sólo es de importancia para el paciente, puesto que al verse menos dependiente puede gozar incluso de una mejor calidad de vida y con menor riesgo de caer en depresión, sino que también es de suma importancia para el cuidador.

Al mejorar el estado de dependencia del paciente, se mejoran las condiciones para el cuidador, de forma que para éste sea más sencillo y con menor esfuerzo el poder ayudar al paciente en las necesidades básicas y con menor riesgo para su propia salud, tanto física como mental.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La TMS es una terapia novedosa la cual presenta una amplia gama de utilidades. Se trata de una terapia ambulatoria, con muy pocos efectos adversos y en la que se puede observar mejoría en un corto periodo de tiempo. En cuanto a su uso para tratamiento del *ictus*, se ha podido demostrar su utilidad en la mejoría del área motora de los pacientes, en eventos tanto recientes como más lejanos.

Se observó una mejoría de un grado en la escala de Rankin, la cual aunque parece poco, constituye una gran diferencia para la calidad de vida, no sólo del paciente pero también del cuidador. Se ha observado que el mejor protocolo para la utilización de esta terapia es por medio de la inhibición del hemisferio no lesionado asociado a terapia física para la mejoría motora del hemisferio lesionado.

Se deben realizar estudios comparativos de mayor volumen en nuestro país, con un grupo de solo terapia física versus rTMS y terapia para obtener conclusiones más contundentes.

Además, hace falta mayor investigación acerca de los efectos a largo plazo de esta terapia en ictus y si la mejoría se mantiene o disminuye después de cierto periodo de tiempo. De igual manera, todavía se desconoce si al ampliar la cantidad de sesiones de TMS se podrá ampliar la mejoría a corto y largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA

1. MacKay J Mansah G. *The Atlas of Heart Disease and Stroke*. World Health Organization 2004;112.
2. World Health Organization. *The World Health Report 2002 Reducing Risks, Promoting Healthy Life*. WHO 2002.
3. Wassermann EM. *Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the international workshop on the safety of rTMS*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:1-16.
4. George M Belmaker R. *Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Psychiatry*. Virginia. American Psychiatric Publishing. 2007. 1 ed.
5. Pape TL Rosenow J Lewis G. *Transcranial Magnetic Stimulation: A possible treatment for TBI*. *J Head Trauma Rehabil*. 2006;21(5):437-451.
6. Hoyer E Celnik P. *Understanding and enhancing motor recovery after stroke using transcranial magnetic stimulation*. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 2013;29(6):395-409.
7. Murase N Duque J Mazzocchio R Cohen LG. *Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke*. *Ann Neurol*. 2004;55(3):400-409.
8. Takeuchi N Chuma T Matsou Y Watanabe I Ikoma K. *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of Contralesional Primary Motor Cortex Improves Hand Function After Stroke*. *Stroke* 2005;(36):268-286.
9. Khedr EM Ahmed MA Fathy N Rothwell JC. *Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke*. *Neurology*. 2005; 65(3):466-468.
10. Yozbatiran N Alonso M See J *et al*. *Safety and Behavioral Effects of High-Frequency Repetitive Transcranial Stimulation in Stroke*. *Stroke* 2009;(40):309-312.
11. Khedr EM Abdel-Fadeil MR Farghali A Qaid M. *Role of 1 and 3Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke*. *Eur J Neurol*. 2009;16(12):1323-1330.
12. Fregni F Boggio P Valle A *et al*. *A Sham-Controlled Trial of a 5-Day Course of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Unaffected Hemisphere in Stroke Patients*. *Stroke*. 2006;(37):2155-2122.
13. Hummel F Cohen L. *Non-invasive Brain Stimulation: A New Strategy to Improve Neurorehabilitation After Stroke?* *Lancet Neurol* 2006;(5):708-712.
14. Boggio PS Alonso M Mansur C *et al*. *Hand Function Improvement with Low Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Unaffected Hemisphere in a Severe Case of Stroke*. *Am J Phys Med Rehabil*. 2006;(85):927-931.

AGRADECIMIENTOS

Un profundo agradecimiento a los doctores Andrés Mesén Fainardi, médico psiquiatra TMS Costa Rica. Luis Carlos Sancho, médico psiquiatra TMS Costa Rica y Lisa Riggioni, doctora en terapia física, sin cuya ayuda no hubiera sido posible llevar a cabo el presente trabajo.