

11233

13

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA
MANUEL VELASCO SUAREZ
SUBDIRECCIÓN DE NEUROLOGÍA

UTILIDAD DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL DE BAJA FRECUENCIA EN PACIENTES CON EPILEPSIA DE DIFÍCIL CONTROL

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA
ESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA

PRESENTA
DRA. MARIA DEL CARMEN FERNÁNDEZ GONZÁLEZ ARAGÓN

TUTORES
DR. ROBERTO SUASTEGUI ROMÁN
DR. JAIME NICOLÁS RAMOS PEEK



MÉXICO, D.F. FEBRERO 2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

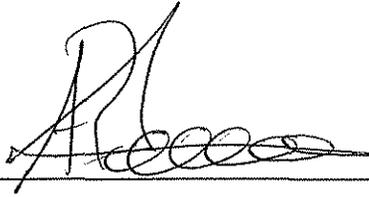
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TUTORES DE TESIS:

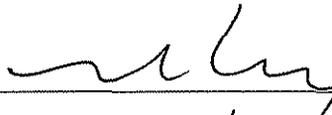
Dr. Roberto Suástegui Román



Dr. Jaime Ramos Peek

Directora de Enseñanza

Dra. Teresa Corona Vázquez





INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIROLOGÍA
DIRECCION DE ENSEÑANZA

Jefe de Neurología

Dr. Fernando Zermeño Polhs



A mis padres
Por su incansable ejemplo de lucha y superación

A mi Abue
Por cuidarme TODA UNA VIDA

A mis hermanas
Por ser mis amigas incondicionales

UTILIDAD DE LA ESTIMULACION MAGNETICA
TRANSCRANEAL DE BAJA FRECUENCIA (EMT-bf)
EN PACIENTES CON EPILEPSIA DE DIFÍCIL
CONTROL

INDICE

Resumen	I
Indice	II
I. Introducción	1
II. Antecedentes	2
2.1. Clasificación de la Epilepsia	3
2.2. Tratamiento	6
III. Estimulación magnética transcraneal (EMT)	7
3.1. Antecedentes históricos de la EMT	9
3.2. Principios técnicos y físicos de la EMT	10
3.3. Mecanismo de estimulación	12
3.4. Seguridad e inocuidad de la EMT	13
3.5. Aplicaciones clínicas	15
3.5.1. Neuropsiquiatría	15
3.5.2. Movimientos anormales	16
3.5.3. Epilepsia	16
IV. EMT y tratamiento de la epilepsia	20
V. Protocolo de estudio	22
5.1. Planteamiento del problema	22
5.2. Hipótesis	22
5.3. Objetivos	22
5.4. Material y métodos	23
5.5. Análisis estadístico	26
VI. Resultados	26
VII. Discusión	31
VIII. Conclusiones	32
IX. Anexo	33
X. Bibliografía	34

RESUMEN

La epilepsia intratable o refractaria representa uno de los mayores riesgos sobre la integridad física del paciente, pobre calidad de vida y en algunos casos mortalidad, además del gran costo y del impacto tanto individual como social. Desafortunadamente no todos los pacientes refractarios a tratamiento médico son candidatos a cirugía, principalmente por tener múltiples lesiones estructurales potencialmente epileptógenas. Por esta razón, nuestra investigación está dirigida a ofrecer por medio de la estimulación magnética transcraneal (EMT) otra alternativa terapéutica para la epilepsia de difícil control, con la finalidad de disminuir la frecuencia de las crisis convulsivas. Se evaluaron 10 pacientes de la clínica de epilepsia del INNN. Todos contaban con un calendario del número de crisis un mes previo al estudio, durante y 1 mes post EMT. No se modificó la dosis ni el tipo de anticonvulsivante durante el tratamiento, y los niveles séricos se mantuvieron en rangos terapéuticos. Los pacientes fueron sometidos a EMT con 10 trenes de 10 estímulos cada uno (total 100 estímulos) a 0.5 Hz, 2 veces por semana durante 4 semanas consecutivas. Así mismo se realizó un EEG pre y uno post EMT. Se tomaron en cuenta variables como etiología de las crisis, número de crisis pre y post EMT, localización de foco epileptógeno y número de medicamentos. Tomando en cuenta la reducción de crisis por paciente, 5 tuvieron una reducción mayor al 30%. Esta cifra de 30% se tomó como meta de reducción de crisis post tratamiento. Los resultados indican que la estimulación magnética transcraneal de baja frecuencia puede mejorar en forma temporal la epilepsia de difícil control. La EMT es un método no invasivo que puede ser una terapia alternativa en el tratamiento antiepiléptico

INTRODUCCION

De acuerdo a la definición de la OMS, la Epilepsia es la presentación crónica y recurrente de fenómenos paroxísticos por descargas eléctricas anormales en el cerebro (crisis epilépticas) que tienen manifestaciones clínicas variadas y causas muy diversas.¹⁶ La incidencia es de 80 casos por 100 000 personas por año. La incidencia acumulativa de epilepsia – riesgo de un individuo de padecer epilepsia en el transcurso de su vida—es entre el 3 y 5%. La alta incidencia se observa en neonatos y escolares con un segundo pico en el adulto mayor. La epilepsia es más común en los países en desarrollo como resultado de la desnutrición, los hábitos higiénicos deficientes, la prevalencia de enfermedades infecciosas y la alta proporción de niños en la población.¹³ En México, la prevalencia de epilepsia, de acuerdo a estudios realizados en áreas rurales, urbanas y suburbanas, alcanza la cifra de 10 a 20/1000, lo cual demuestra que en nuestro país, existen por lo menos un millón de personas con alguna forma de epilepsia.¹²

Para la mayoría de los pacientes, las crisis epilépticas se controlan con un solo medicamento antiepiléptico, el cual se puede retirar cuando el paciente ha estado libre de crisis por al menos dos años. Algunos pacientes sin embargo, no llegan a tal control a pesar de un buen apego al tratamiento. La epilepsia es refractaria o de difícil control cuando las crisis convulsivas son muy frecuentes o tan severas que limitan las actividades diarias del paciente de acuerdo a sus necesidades o requieren de medicamentos, aunque efectivos, producen efectos adversos. A pesar de la terapia médica, las crisis persisten en aproximadamente 20% de los pacientes con epilepsia primaria generalizada y 35% en aquellos con epilepsia parcial.¹⁷ Es por ello que proponemos a la Estimulación Magnética Transcraneal (EMT o TMS) como un método alternativo para el tratamiento de la epilepsia, ya que en la mayoría de estos casos, el último recurso terapéutico es la cirugía.

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es un procedimiento que consiste en la aplicación de pulsos magnéticos en el cerebro a través del cráneo. Los pulsos crean un campo eléctrico en el cerebro similar al que se produce por la estimulación eléctrica estándar del electrodo subdural, además tiene la ventaja de ser un método no invasivo y fácil de aplicar.

La estimulación magnética transcraneal reduce la excitabilidad de la corteza motora en humanos y reduce las crisis provocadas por la amígdala en ratas, lo cual sugiere que pueda ser utilizada como un método terapéutico en la epilepsia focal en humanos.

ANTECEDENTES

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más frecuentes. La palabra epilepsia proviene del griego *epilamvanein* que significa “ser sacudido o ser atacado”¹. Es el resultado de la disfunción de una gran población de células que inicia como una descarga paroxística local y probablemente resulta de la liberación excesiva de glutamato o aspartato y a un aumento de la actividad del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA).²

Las primeras descripciones de la epilepsia aparecen en los escritos de Mesopotamia hacia el siglo V A.C. Se creía que las personas epilépticas estaban poseídas por demonios o espíritus malos y como resultado la enfermedad se consideraba sagrada.

En el libro *La Sagrada Enfermedad* de los escritos Hipocráticos alrededor del año 400 A.C., la noción de que la epilepsia era causada por los dioses y debía ser tratada por invocación de los poderes naturales fue desafiada. En estos escritos fue descrita como una enfermedad hereditaria causada por un derrame de flemas en el cerebro. El tratamiento era basado en dieta e higiene y no en remedios supersticiosos. Durante la Edad Media el tomar sangre humana, la trepanación, la cauterización del cráneo y la esterilización fueron rutinariamente practicadas para limpiar del cuerpo los espíritus malos y disminuir la posibilidad de herencia. Para el siglo XVIII, la epilepsia se consideró como un trastorno crónico de la función cerebral. Hacia la mitad del siglo XIX, el neurólogo británico John Hughlings Jackson propuso la hipótesis de que la epilepsia se debía a una hiperexcitabilidad de la sustancia gris cerebral. Correlacionando la semiología de las crisis focales motoras con el examen patológico postmortem, Jackson fue el primero en localizar lesiones epileptogénicas. En 1886, la primera cirugía para epilepsia fue realizada por Sir Victor Horsley, quien resecoó una cicatriz traumática cortical en un paciente con crisis focales motoras dejándolo libre de crisis.

La estimulación magnética transcraneal reduce la excitabilidad de la corteza motora en humanos y reduce las crisis provocadas por la amígdala en ratas, lo cual sugiere que pueda ser utilizada como un método terapéutico en la epilepsia focal en humanos.

ANTECEDENTES

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más frecuentes. La palabra epilepsia proviene del griego *epilamvanein* que significa “ser sacudido o ser atacado”¹. Es el resultado de la disfunción de una gran población de células que inicia como una descarga paroxística local y probablemente resulta de la liberación excesiva de glutamato o aspartato y a un aumento de la actividad del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA).²

Las primeras descripciones de la epilepsia aparecen en los escritos de Mesopotamia hacia el siglo V A.C. Se creía que las personas epilépticas estaban poseídas por demonios o espíritus malos y como resultado la enfermedad se consideraba sagrada.

En el libro *La Sagrada Enfermedad* de los escritos Hipocráticos alrededor del año 400 A.C., la noción de que la epilepsia era causada por los dioses y debía ser tratada por invocación de los poderes naturales fue desafiada. En estos escritos fue descrita como una enfermedad hereditaria causada por un derrame de flemas en el cerebro. El tratamiento era basado en dieta e higiene y no en remedios supersticiosos. Durante la Edad Media el tomar sangre humana, la trepanación, la cauterización del cráneo y la esterilización fueron rutinariamente practicadas para limpiar del cuerpo los espíritus malos y disminuir la posibilidad de herencia. Para el siglo XVIII, la epilepsia se consideró como un trastorno crónico de la función cerebral. Hacia la mitad del siglo XIX, el neurólogo británico John Hughlings Jackson propuso la hipótesis de que la epilepsia se debía a una hiperexcitabilidad de la sustancia gris cerebral. Correlacionando la semiología de las crisis focales motoras con el examen patológico postmortem, Jackson fue el primero en localizar lesiones epileptogénicas. En 1886, la primera cirugía para epilepsia fue realizada por Sir Victor Horsley, quien resecoó una cicatriz traumática cortical en un paciente con crisis focales motoras dejándolo libre de crisis.

La aparición del electroencefalograma en 1929 provocó un gran impacto en el diagnóstico y clasificación de las epilepsias. Durante 1939 y 1940, Wilbur Penfield y colaboradores mapearon las cortezas motora y sensitiva en humanos, logrando un gran avance en el concepto funcional de la localización.¹

- **Clasificación de la Epilepsia**

En la actualidad un gran número de fenómenos son reconocidos como crisis epilépticas y son aun poco entendidos reflejando mecanismos neuronales diferentes a los procesos fisiopatológicos tradicionalmente considerados “epilépticos”. Los síndromes epilépticos han sido identificados por tipo de crisis, patrón y recurrencia, edad de inicio, asociación neurológica y otros signos clínicos, hallazgos electroencefalográficos, historia familiar y pronóstico.³ Tomando en cuenta estos parámetros, en 1981 y 1989 el Comité de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia establece la clasificación de las crisis epilépticas de acuerdo al síndrome epiléptico (Tabla 1) y al tipo de crisis (Tabla 2).

Tabla 1. Clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos.

- I. Epilepsia relacionada con la localización (focal, local, parcial)
 - A. Idiopática (relacionada con la edad de inicio)
 - 1. Epilepsia benigna de la infancia con espigas centrotemporales
 - 2. Epilepsia de la infancia con paroxismos occipitales.
 - B. Sintomática
 - 1. Epilepsia parcial continua crónica progresiva de la infancia.
 - C. Criptogénica (supone ser sintomática pero de causa desconocida), se clasifica de acuerdo a:
 - 1. Tipo de crisis (tabla 2).
 - 2. Localización anatómica (ej. Epilepsia del lóbulo temporal)
 - 3. Causa (en epilepsia sintomática).

- II. Epilepsia generalizada
 - A. Idiopática (relacionada a la edad de inicio)
 - 1. Convulsiones benignas neonatales y familiar neonatal.
 - 2. Epilepsia mioclónica benigna de la infancia.
 - 3. Crisis de ausencia de la infancia y juvenil.
 - 4. Epilepsia mioclónica juvenil (petit mal).
 - 5. Epilepsia con gran mal (tónico-clónico generalizada) crisis al despertar.
 - 6. Epilepsia con crisis precipitadas por una forma específica de activación.
 - B. Criptogénica o sintomática (en orden de edad)
 - 1. Síndrome de West (espasmos infantiles).
 - 2. Síndrome de Lennox-Gastaut.
- III. Epilepsia y síndromes epilépticos de tipo indeterminado (focal o generalizado)
 - 1. Crisis neonatales.
 - 2. Epilepsia mioclónica severa de la infancia.
 - 3. Epilepsia con descargas continuas de punta-onda durante el sueño.
 - 4. Afasia epiléptica adquirida (síndrome Landau-Kleffner).
- IV. Síndromes epilépticos relacionados a causas especiales
 - 1. Crisis febriles.
 - 2. Crisis aisladas o estatus epiléptico aislado.
 - 3. Crisis debidas a factores metabólicos o tóxicos (alcohol, drogas, eclampsia, hiperglicemia no cetótica).

Tabla 2. Clasificación de las crisis epilépticas de acuerdo a la presentación clínica.

- I. Crisis parciales (focal y local)
 - A. Crisis parciales simples (sin pérdida de conciencia)
 - 1. Con síntomas motores.
 - 2. Con síntomas somatosensoriales o síntomas sensitivos especiales (hormígueo, fosfenos, zumbidos).
 - 3. Con o sin síntomas autonómicos (sensación epigástrica, palidez, diaforesis, piloerección, enrojecimiento, dilatación pupilar).
 - 4. Con síntomas psíquicos (deja vu, miedo, distorsión en la percepción del tiempo).
 - B. Crisis parciales complejas (pérdida de la conciencia y automatismos)
 - 1. Con inicio parcial simple seguido de pérdida de la conciencia.
 - 2. Con pérdida de la conciencia al inicio.
 - C. Crisis parciales secundariamente generalizadas
 - 1. Crisis parciales simples con generalización secundaria.
 - 2. Crisis parciales complejas con generalización secundaria.
 - 3. Crisis parciales simples seguidas de complejas y por último con generalización secundaria.

- II. Crisis generalizadas (convulsivas o no convulsivas)
 - A. Crisis de ausencia (pérdida de la conciencia únicamente o con componente clónico, atónico o tónico y automatismos).

- **Tratamiento**

La elección de un medicamento antiepiléptico se basa principalmente en el tipo de crisis. De igual importancia son los perfiles de los medicamentos, eficacia y tolerabilidad, vida media, interacción con otros medicamentos, su efecto con enfermedades subyacentes y el costo. El punto clave para el inicio del tratamiento consiste en un incremento sistemático de la dosis y niveles plasmáticos del medicamento hasta que las crisis sean controladas o los efectos adversos sean intolerables. El resultado no lo define el tiempo sino la frecuencia en que se presentan las crisis, que es el parámetro para determinar la eficacia del anticonvulsivante.¹⁷

Se han descrito 3 puntos clave para el tratamiento de la epilepsia:

- Iniciar un solo medicamento para minimizar el riesgo de la toxicidad idiosincrática y la relacionada a la dosis.
- Si las crisis continúan, la dosis debe ser incrementada hasta la máxima tolerada antes de pensar en cambiar la monoterapia. En paciente libre de crisis que experimenta los efectos adversos del medicamento, se tomará en cuenta si los beneficios de la remisión superan a los síntomas.
- Solo si las crisis continúan a pesar de una adecuada terapia, se podrá emplear la combinación de 2 medicamentos.¹⁸

En la actualidad, la carbamazepina y el valproato son los medicamentos aceptados de primera elección para las crisis parciales y generalizadas, retrospectivamente. Sin embargo, ningún medicamento está libre de efectos adversos. Muchas de las nuevas drogas – lamotrigina, gabapentina, topiramato, oxacarbazepina – parecen ser agentes potenciales de primera línea. La primidona y el fenobarbital también son efectivas para las crisis parciales y generalizadas pero no son considerados de primera línea por sus propiedades sedantes¹.

Una alternativa más en el tratamiento de la epilepsia es la cirugía. Se estima que la incidencia de epilepsia es del 3% y la prevalencia del 0.5% y aproximadamente 60% de los pacientes presentan crisis parciales. Aunque muchos de los pacientes con epilepsia de reciente inicio presentan pocas crisis o éstas son bien controladas, se estima que 10-20% de los pacientes son médicamente intratables y para ellos se considera la cirugía. La epilepsia

intratable o refractaria representa uno de los mayores riesgos sobre la integridad física del paciente, pobre calidad de vida y en algunos casos mortalidad además del gran costo y del impacto tanto individual como social.³ Se han descrito varios factores de riesgo que pueden ser potenciales para que el paciente sea refractario al tratamiento: menos de un año de edad al inicio de las crisis, presencia de patología subyacente, estatus epiléptico, cambio en el patrón epiléptico en el curso de la enfermedad y crisis neonatales.¹⁴

Desafortunadamente no todos los pacientes refractarios a tratamiento médico son candidatos a cirugía principalmente por tener múltiples lesiones estructurales potencialmente epileptógenas. Por esta razón, nuestra investigación está dirigida a ofrecer por medio de la estimulación magnética transcraneal otra alternativa terapéutica para la epilepsia refractaria.

ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL (EMT)

Una de las herramientas más recientemente incorporadas a la neurociencia es la estimulación magnética transcraneal (EMT). La EMT permite la estimulación incruenta de la corteza cerebral del ser humano. Se trata de una técnica segura y esencialmente indolora si se siguen las normas de seguridad establecidas. Desde el desarrollo por Barker et al en 1985¹⁹ del primer estimulador compacto y aplicable en la práctica neurofisiológica, la utilización de pulsos magnéticos simples ha demostrado ser de gran utilidad en el estudio de las vías motoras centrales, tanto en pacientes como en sujetos sanos. 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 EMT en el campo de la neuropsicología y la neurociencia cognitiva.

En función de los estudios realizados en la última década, de los principios técnicos de la EMT y de las bases neurofisiológicas de la misma, se distinguen dos tipos de aplicación: EMT simple y EMT repetitiva (EMTr). La EMT simple hace referencia a la aplicación de estímulos únicos. La EMTr es la aplicación de estímulos regularmente repetidos a una misma zona de la corteza cerebral. Se establece la diferenciación entre EMTr "rápida" o de alta frecuencia, cuando se utilizan frecuencias de estimulación por

intratable o refractaria representa uno de los mayores riesgos sobre la integridad física del paciente, pobre calidad de vida y en algunos casos mortalidad además del gran costo y del impacto tanto individual como social.³ Se han descrito varios factores de riesgo que pueden ser potenciales para que el paciente sea refractario al tratamiento: menos de un año de edad al inicio de las crisis, presencia de patología subyacente, estatus epiléptico, cambio en el patrón epiléptico en el curso de la enfermedad y crisis neonatales.¹⁴

Desafortunadamente no todos los pacientes refractarios a tratamiento médico son candidatos a cirugía principalmente por tener múltiples lesiones estructurales potencialmente epileptógenas. Por esta razón, nuestra investigación está dirigida a ofrecer por medio de la estimulación magnética transcraneal otra alternativa terapéutica para la epilepsia refractaria.

ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL (EMT)

Una de las herramientas más recientemente incorporadas a la neurociencia es la estimulación magnética transcraneal (EMT). La EMT permite la estimulación incruenta de la corteza cerebral del ser humano. Se trata de una técnica segura y esencialmente indolora si se siguen las normas de seguridad establecidas. Desde el desarrollo por Barker et al en 1985¹⁹ del primer estimulador compacto y aplicable en la práctica neurofisiológica, la utilización de pulsos magnéticos simples ha demostrado ser de gran utilidad en el estudio de las vías motoras centrales, tanto en pacientes como en sujetos sanos. 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 EMT en el campo de la neuropsicología y la neurociencia cognitiva.

En función de los estudios realizados en la última década, de los principios técnicos de la EMT y de las bases neurofisiológicas de la misma, se distinguen dos tipos de aplicación: EMT simple y EMT repetitiva (EMTr). La EMT simple hace referencia a la aplicación de estímulos únicos. La EMTr es la aplicación de estímulos regularmente repetidos a una misma zona de la corteza cerebral. Se establece la diferenciación entre EMTr "rápida" o de alta frecuencia, cuando se utilizan frecuencias de estimulación por

encima de 1 Hz; y EMTr-bf “lenta” o de baja frecuencia, cuando se utilizan frecuencias de 1 Hz o inferiores. Esta clasificación basa tanto en los efectos fisiológicos como en el riesgo relativo de efectos secundarios de distintos parámetros de EMT.²¹

La EMT puede emplearse en el estudio de los correlatos fisiológicos de funciones cognitivas. Existen numerosos estudios que se basan principalmente en las siguientes aplicaciones: 1) Se ha utilizado la aplicación de pulsos simples de EMT para comprobar la excitabilidad de las redes neuronales. Esto permite realizar comparaciones del nivel de activación de diferentes estructuras cerebrales en distintos momentos, durante la realización de una determinada tarea; 2) Pulsos simples de EMT, apropiadamente aplicados en el tiempo y en el espacio, pueden bloquear de manera transitoria la función de redes neuronales; 3) la EMT puede ser aplicada de modo focal para realizar una cartografía de la representación cortical de los músculos contralaterales. Podemos, además, obtener distintos mapas, en diferentes momentos y en un mismo sujeto, lo que permite estudiar la plasticidad neuronal asociada con la recuperación de funciones después de lesiones centrales y o periféricas, y el estudio y seguimiento de la representación cortical de esos músculos durante la adquisición de nuevas habilidades motoras; 4) Se ha empleado la aplicación de pulsos apareados para estudiar y medir la excitabilidad de estructuras corticales y el grado de inhibición cortico-cortical, hecho que la supuesto un importante avance en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de las alteraciones del control motor, así como la constelación del efecto de productos farmacológicos sobre la excitabilidad cortical; 5) El empleo de trenes de pulsos magnéticos, conocido como EMTr, permite el bloqueo funcional, selectivo y transitorio de las redes neuronales responsables de diversas funciones cognitivas y motoras; 6) También se ha utilizado la EMTr como herramienta en la modulación del nivel de excitabilidad cortical transitoria, abriendo la posibilidad de convertir esta técnica, hasta ahora exploratoria y diagnóstica, en una herramienta terapéutica, en los procesos morbosos que cursan con situaciones de disfunción (hipo-hiperfunción) cortical (20); 7) En los últimos años, la EMT se ha empleado para determinar la excitabilidad cortical y poder entender los mecanismos fisiopatológicos en la epilepsia, el mecanismo de acción de los medicamentos antiepilépticos así como sus aplicaciones terapéuticas principalmente en pacientes con epilepsia refractaria.¹⁵

- ***Antecedentes históricos de la EMT***

El primer ejemplo de un efecto fisiológico debido a un campo magnético variable en el tiempo fue descrito por D'Arsonval en 1886, quien observó la aparición de fosfenos (destellos de luz percibidos por un sujeto) y vértigo, cuando un sujeto colocaba la cabeza en el interior de una bobina eléctrica con una frecuencia de descarga de 42 Hz. La retina es la estructura más sensible a las corrientes inducidas en el ser humano. Se realizaron un gran número de trabajos sobre el fenómeno que fue bautizado como magnetofosfenos.

Bickford y Fremming⁵ consiguieron realizar, por primera vez, una estimulación magnética incruenta de nervios periféricos de animales y humanos en 1965. Posteriormente Barker, investigó el empleo de campos magnéticos con pulsos de corta duración para obtener una velocidad de estimulación selectiva de los nervios periféricos del ser humano. Barker y colaboradores desarrollaron un estimulador nervioso con gran utilidad clínica, capaz de generar pulsos suficientes breves, que permitían obtener potenciales nerviosos y motores evocados, capaces de ser registrados. En 1984-5, Barker y colaboradores¹⁹, mediante el empleo de un nuevo estimulador de alto voltaje, más eficaz en la transformación de energía desde el condensador hasta la bobina (se obtuvo un aumento del porcentaje de energía transferida del 20 al 80%), consiguieron la primera estimulación magnética de la corteza motora de un ser humano. Para ello, situaron una bobina de estimulación de 100 mm de diámetro externo, centrada sobre el vértex de un sujeto sano, registrando el potencial de acción evocado en el abductor digiti minimi, mediante electrodos de superficie. Los sujetos no describían sensación de dolor o molestias, en un considerable contraste con las sensaciones descritas durante la estimulación eléctrica de la corteza cerebral mediante electrodos fijados en la piel cabelluda. En la actualidad, una de las aplicaciones de esta técnica, es la localización funcional de las áreas primarias motora y de lenguaje y algunas otras funciones corticales del área elocuente.

- **Principios técnicos y físicos de la EMT**

El estimulador magnético se compone de un bando de condensadores que almacenan el voltaje necesario, en función de las condiciones de intensidad y amplitud de estímulo requeridas, para generar un campo eléctrico en la bobina de estimulación. La bobina de estimulación está contenida en un material aislante, por lo que no existe ningún contacto eléctrico entre el sujeto y el estimulador.

El principio básico por el que se rige la EMT está implícito en las leyes de Faraday. Un campo magnético variable en el tiempo puede inducir una corriente en un conductor cercano, de modo que la corriente inducida será proporcional a la rapidez de variación en el tiempo de la intensidad del campo magnético. El campo magnético es proporcional a la corriente que circula por la bobina de estimulación. Por tanto, la corriente inducida en el tejido (corriente secundaria) será proporcional a la velocidad de variación, es decir, la derivada del tiempo de la corriente en la bobina de estimulación (corriente primaria). El voltaje de la corriente primaria y la geometría de la bobina de estimulación, detrminarán la amplitud y morfología del campo magnético originado, que, a su vez, determina la densidad y focalidad de la corriente secundaria inducida en el tejido.

Podemos decir, por tanto, que la EMT nos proporciona una vía de estimulación cortical sin electrodos, donde el campo magnético inducido actúa de puente entre la corriente primaria y la corriente secundaria. ⁵

El mecanismo de estimulación a nivel celular es el mismo para la estimulación magnética y eléctrica. En ambas técnicas las cargas fluyen al interior de una membrana celular electroexcitable, originando un cambio de potencial transmembranario. Este fenómeno origina la despolarización de la membrana y el inicio de u potencial de acción, el cual se propagará a lo largo de la membrana mediante los mecanismos habituales de conducción nerviosa. La diferencia principal entre la estimulación eléctrica y la estimulación magnética es el modo en que se genera la corriente eléctrica en el organismo. Las cargas de un estimulador eléctrico con transportadas mediante un flujo de electrones, a través de un conductor, desde el estimulador hasta los electrodos de estimulación, y son transferidas a un flujos de iones en la interfase electrodo-tejido. Una pequeña fracción de la carga de estos iones puede ser transferida sobre membranas excitables y puede inducir una

despolarización. En la estimulación magnética, un pulso de campo magnético fluye a través del cuerpo. Este induce un campo eléctrico, una diferencia de voltaje entre dos puntos en el tejido, el cual, debido a que muchos de sus componentes presentan propiedades de conducción eléctrica, origina un flujo de corriente eléctrica. Si la amplitud y las características espaciales y de duración son adecuadas para originar una despolarización en la membrana de un nervio, se generará un potencial de acción.²⁰

En la actualidad se emplean pulsos magnéticos con un pico de intensidad que oscila entre 1 y 4 Teslas. El valor exacto de la intensidad del campo magnético depende de varios parámetros como son la geometría de la bobina de estimulación, la profundidad y la trayectoria de la estructura neural que ha de ser estimulada y la anatomía de la zona. Los estimuladores originales fueron diseñados para producir ondas de morfología tal, que las señales inducidas en el tejido fueran similares en secuencia temporal a los cambios producidos por el balance de cargas eléctricas en los estimuladores, cuya efectividad estaba bien definida. Más recientemente, tras los trabajos de Pascual-Leone y Cadwell⁹, se han desarrollado estimuladores magnéticos repetitivos en los que se omite la resistencia, y el diodo se prepone a través del interruptor. De este modo, se origina un campo magnético oscilatorio, en contraposición a los campos magnéticos monofásicos que originaban los estimuladores convencionales. Los estimuladores de descargas oscilatorias tienen principalmente dos ventajas, ambas relacionadas con los requerimientos de energía. En primer lugar, al final del pulso de estimulación, aproximadamente el 40% de energía ha regresado de nuevo al estimulador, de modo que solamente se requiere un 60% de la energía inicial para recargar y dejar el estimulador en condiciones de descargar el siguiente estímulo. En segundo lugar, los frentes de ondas oscilatorias permiten realizar una estimulación con una menor intensidad pico del campo magnético, por lo que se necesita almacenar menos energía en los condensadores.

Se ha estudiado cómo la proporción de energía que se requiere con la utilización de pulsos oscilatorios es del orden del 35% de la requerida con pulsos monofásicos. Se han realizado estudios comparativos, analíticos y experimentales sobre el efecto de los pulsos monofásicos y oscilatorios en el modelo experimental de membrana de Frankenhaeuser-Huxley y en el nervio ciático de rana. Dichos estudios han revelado que las estructuras nerviosas se muestran más sensibles a los pulsos oscilatorios, hecho que podría estar

relacionado con el tiempo constante de membrana y las características no lineales de la misma.

- **Mecanismo de estimulación**

El punto de estimulación de una fibra nerviosa es aquel en que se produce el flujo de una cantidad de corriente por el axón a través de la membrana, suficiente como para originar una despolarización. Cuando se estimula mediante electrodos de superficie, se asume que la estimulación tiene lugar inmediatamente debajo del cátodo. En el caso de la estimulación magnética, el lugar exacto en el que se produce la estimulación no está definido de una forma tan clara, y depende de una serie de factores.

Si un nervio se sitúa en la proximidad de la bobina, éste experimentará la inducción de una corriente transmembranaria, la cual tenderá a originar una despolarización en una región del nervio que podríamos llamar "A", y una hiperpolarización en otra región "B". Estas regiones podrían considerarse, por analogía a la estimulación eléctrica, un "cátodo virtual" y un "ánodo virtual", respectivamente. Si el nervio experimentara un plegamiento en cualquier localización entre estos dos puntos, el sitio de estimulación podría cambiar al punto del plegamiento, ya que el campo eléctrico es mayor en esa localización y, de este modo, la variación de campo eléctrico a lo largo del nervio podría ser mayor en este punto que en la región A.

Las estructuras biológicas, particularmente en el sistema nervioso central, que son afectadas por la EMT, son estructuras tridimensionales o conductores de volumen, de modo que no podemos describir la corriente de igual forma que cuando nos referimos a un delgado cable, con una sola dimensión. Por ello, en el estudio del efecto de una corriente en una estructura biológica, se habla de "densidad de corriente" que fluye a través de una unidad de área del conductor. Las unidades de densidad de corriente pueden ser amperes por milímetro cuadrado (A/mm^2) o amperes por centímetro cuadrado (A/cm^2).²²

La revisión de las propiedades generales del flujo de una corriente inducida en un conductor de morfología arbitraria no muestra cómo las líneas de actividad se dirigen hacia la periferia con un gradiente de intensidad decreciente hasta ocupar la totalidad del volumen del conductor. De este modo, la distribución de la corriente inducida se encuentra

influida por la morfología del contorno y la distancia entre la bobina y la diana. El grado de concentración de la intensidad de corriente en un área determinada conocida como focalidad, constituye únicamente un concepto cualitativo. Se considera que existe una buena focalidad, o que un estímulo es focal, cuando circula una intensidad de corriente alta a través de la diana de estimulación, al tiempo que circula una corriente de intensidad baja alrededor de la misma. Podemos considerar que la focalidad depende de la configuración del conductor y de la forma, orientación y tamaño de la bobina de estimulación.^{22,23}

El flujo de las corrientes inducidas en el cerebro mediante EMT resulta paralelo al plano de la bobina de estimulación, y es prácticamente paralelo a la superficie de la corteza cerebral, cuando la bobina de estimulación se sitúa tangencialmente respecto al cráneo¹¹. Se ha postulado, por tanto, que la EMT activará elementos neuronales situados horizontalmente, paralelos a la superficie cerebral, a diferencia de las estructuras activadas mediante la estimulación eléctrica. La mayoría de los elementos neuronales intracorticales orientados horizontalmente son interneuronas, lo que induce a pensar que la activación de vías descendentes se produciría transinápticamente, originando ondas indirectas. Otras hipótesis apuntan que la diferencia en los mecanismos de estimulación eléctrica y magnética, podría residir en el hecho de que el estímulo magnético actúa sobre las mismas estructuras que la estimulación eléctrica, pero a un nivel mucho más superficial. La documentación de una evidente focalidad no significa que el efecto de la estimulación esté limitado a las estructuras intracorticales, activadas de forma directa. Más bien debería contemplarse, en función de los hallazgos experimentales, la posibilidad de una transmisión transináptica del estímulo, que alcanzará estructuras corticales y subcorticales distales al punto de estimulación.

- ***Seguridad e inocuidad de la EMT***

La pregunta sobre la seguridad de la EMT ha sido considerablemente debatida y parece haber sido resuelta.

La seguridad de la EMT está avalada por la larga experiencia derivada de los estudios con estimulación eléctrica cortical en animales y humanos, así como con los estudios

específicos en materia de seguridad, utilizando EMT en humanos. La experiencia acumulada desde 1985 sugiere la ausencia de efectos adversos, derivados de la aplicación de pulsos simples en sujetos normales, aunque podría inducir crisis convulsivas en sujetos predispuestos.

Sin embargo, la EMTr podría ocasionar cefalea, cambios temporales del umbral de estimulación, acúfenos y, en presencia de electrodos superficiales, quemaduras en la piel. Se ha descrito además, como complicación más relevante de la EMTr, la posibilidad de inducir crisis convulsivas en pacientes con epilepsia, con marcapaso, clips, implantes cocleares o placas metálicas craneales, e incluso en sujetos normales.^{6, 7} Estas crisis convulsivas son aisladas y no ocasionan la aparición de ningún foco epiléptico, ni requieren atención específica posterior, más que la derivada de la misma crisis en el momento de producirse. Se han llevado a cabo estudios con el propósito de conocer y profundizar en los mecanismos que conducen a este fenómeno, y determinar los parámetros de estimulación (intensidad, frecuencia, duración de los trenes, número de trenes, intervalos entre trenes) que se consideran seguros y libres de riesgo de inducir una crisis en sujetos sanos normales no predispuestos, y aquellas situaciones que pueden incrementar el riesgo potencial de la EMTr.⁷ En 1996, en la reunión internacional de expertos en EMT en Estados Unidos, generó recomendaciones sobre la utilización adecuada de la EMT, tras revisar la evidencia acumulada de riesgos y efectos adversos potenciales. Se han propuesto una lista de contraindicaciones absolutas y relativas de la misma, así como una serie de recomendaciones destinadas a incrementar al máximo la seguridad y prevención de posibles eventualidades.²¹

Por otra parte, la exposición a EMT no produce ningún tipo de alteración cognitiva, neurológica ni físicas, ya sea a corto o largo plazo.^{21, 24}

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 molesta, tanto para el sujeto, como para el experimentador. Este fenómeno no deriva de la capacidad auditiva de los sujetos expuestos a EMT, observándose tan sólo cambios temporales en los umbrales del audiograma y tinnitus transitorios en sujetos expuestos a alta frecuencia de EMT, por encima de 25 Hz. Este fenómeno se atenúa, en gran parte, mediante la utilización de

taponos en los oídos, lo que garantiza la seguridad de la EMT cuando se aplica dentro de parámetros definidos en las normas de seguridad.²⁵

Se ha estudiado también la posibilidad de que la EMT pudiera inducir alteraciones en los niveles de hormonas hipotalámicas, no observándose ninguna variación de los niveles de las mismas, lo que sugiere que la EMT no afecta de una manera directa las estructuras cerebrales profundas, a nivel, por ejemplo, del sistema límbico.

*Tampoco parece que la EMT tenga un efecto a largo plazo sobre el trazo electroencefalográfico (EEG) de sujetos sanos, al menos en los estudios realizados hasta el momento*⁵. Si se ha observado, no obstante, un efecto en el registro EEG de sujetos con focos epilépticos, registrándose un aumento o disminución en la frecuencia de descargas de puntas y punta-onda, dependiendo de la frecuencia de EMT.²⁰

Por último, la inocuidad a nivel celular y ultraestructural de la EMT ha sido ampliamente estudiada, tanto en animales de experimentación como en sujetos que iban a ser sometidos a intervenciones neuroquirúrgicas y a quienes se aplicó previamente EMTr.⁸ Los estudios anatomopatológicos realizados no han sido capaces de detectar ningún tipo de alteración significativa, ni en los tejidos de los sujetos intervenidos, ni en los tejidos procedentes de animales de experimentación.

- ***Aplicaciones clínicas***

Neuropsiquiatría

La EMT tiene un papel importante en el estudio de la localización, función y áreas de conexión del cerebro, así como en la fisiopatología de las alteraciones neuropsiquiáticas.

El área de mayor interés y estudio para el uso de EMT es la depresión. Muchos estudios sugieren que la EMT de baja frecuencia tiene efectos antidepresivos. Basados en los hallazgos de estudios de imagen que demuestran anormalidades en la función prefrontal en la depresión y la evidencia de que la modulación de la función prefrontal está ligada a la eficacia de la terapia electroconvulsivas (TEC), George y Wassermann especularon que la estimulación no convulsiva sobre la corteza prefrontal, puede producir un mayor efecto

antidepresivo que sobre el vertex. Demostraron un efecto antidepresivo en 11 de 17 pacientes al presentar una disminución mayor al 50% en la escala de Hamilton para Depresión, la estimulación sobre otras áreas no demostró efecto antidepresivo. Este efecto fue muy superior del aquel esperado por cualquier régimen medicamentoso o aún con TEC.²⁶ Otros trastornos neuropsiquiátricos han sido sometidos a EMT como ansiedad, esquizofrenia, pero aún están bajo investigación.

Movimientos anormales

Las aplicaciones terapéuticas en los movimientos anormales son preliminares. La EMTr de alta frecuencia de la corteza motora ha mostrado mejoría en pacientes con enfermedad de Parkinson. Así mismo se ha aplicado a pacientes con distonía. El efecto benéfico sobre los movimientos anormales ha sido transitorio y por lo tanto la cataloga con pobre aplicación clínica.²⁷ Recientemente se ha reportado la utilidad de la EMT como tratamiento para la ataxia troncal en la degeneración espinocerebelosa, aún cuando no desconoce el mecanismo por el cual el paciente mejora, se cree que la EMT aumenta el flujo sanguíneo cerebeloso y de esta manera se activa la función cerebelosa que se había perdido. Este efecto se causa por la estimulación directa del cerebelo y el efecto perdura por la menos una semana.⁴¹

Epilepsia

El uso de la EMTr en la epilepsia aún esta en estudio. Desde su introducción en 1985 por Barker, se ha utilizado como un método no invasivo para el estudio del sistema motor en pacientes sanos. Recientemente ha sido reconocido su uso para el estudio de la fisiología de la corteza, la función cognitiva y la excitabilidad cortical en pacientes sanos y con enfermedades neurológicas.

Para comprender mejor su utilidad es necesario definir la influencia de la EMT sobre la excitabilidad cortical, el umbral motor, la amplitud del potencial evocado motor, el periodo cortical silente, la facilitación e inhibición corticales, la inhibición transcallosa y la dispersión de la excitación intracortical.

a) Excitabilidad cortical

La excitabilidad de la corteza motor está influenciada por un gran número de factores que pueden ser evaluados utilizando diferentes métodos de EMT. Estos incluyen la determinación del umbral motor (UM), la amplitud del potencial evocado motor (amplitud PEM), el periodo cortical silente (PCS) y la dispersión de la excitación cortical (DEC). La amplitud PEM varía y depende de la intensidad del estímulo, la facilitación voluntaria y la estimulación condicionada usando estimulación magnética transcraneal pareada (EMTP). La EMTP puede ser aplicada con un pulso condicionado en la misma región cortical registrando la inhibición y facilitación intracortical o con estimulación condicionada del hemisferio contralateral registrando la inhibición transcallosa. Otro de los aspectos de la excitabilidad cortical es la dispersión intracortical de la excitación (DIE).

b) Umbral motor

Uno de los parámetros más utilizados para la excitabilidad cortical es el UM, registrado usualmente en los músculos de la mano.⁹ El UM varía y presenta variación inter e intraindividual . La fisiología del UM aún no está bien descrita. Los estudios neurofarmacológicos indican que en controles normales la carbamazepina, fenitoína, lamotrigina y valproato aumentan el UM. Los medicamentos GABAérgicos, colinérgicos, DOPAérgicos o serotoninérgicos o agonistas del glutamato tienen un mínimo o nulo efecto en el IM.²⁸ El UM se encuentra aumentado en los pacientes con epilepsia parcial tratados con medicamentos antiepilépticos y va relacionado al número de éstos. Pacientes sin tratamiento con epilepsia generalizada idiopática presentan un umbral motor mucho más bajo que en sujetos sanos.²⁹

Pacientes con mioclonus focal o multifocal cortical presentan un UM más alto que en el grupo de mioclonus cortical con generalización bilateral. A este fenómeno se le ha interpretado como un proceso de adaptación a la insuficiente inhibición cortical³⁰, o bien que dicha inhibición facilita la difusión de la actividad mioclónica cortical.

c) Amplitud del potencial evocado motor (PEM)

La amplitud del PEM no se ve afectada por los anticonvulsivantes ni por la hiperventilación.³¹ Se encontró normal en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, en niños con puntas centrotemporales y en pacientes con epilepsia mioclónica progresiva.

En contraste, pacientes con epilepsia generalizada idiopática mostraron una disminución en la amplitud del PEM cuando se aplicó EMT durante un complejo onda lenta o punta onda en el EEG.³² Esto es consistente con la interpretación de la onda lenta como un estado de inhibición de las células piramidales neocorticales.

d) Periodo cortical silente (PCS)

El PCS se refiere al periodo después de la estimulación de un nervio periférico, medular o de la corteza en el cual hay un silencio electrofisiológico en la electromiografía (EMG) a la contracción voluntaria. La parte inicial del periodo silente está bajo la influencia de un mecanismo espinal inhibitorio, mientras que la parte tardía del periodo silente refleja circuitos inhibitorios corticales. El PCS depende de la intensidad del estímulo de la EMT y alcanza una duración máxima con una intensidad de estímulo $\geq 50\%$ por arriba del UM con el músculo relajado, mientras que la intensidad de las contracciones juegan un papel menor cuando el nivel de contracción excede 10% de la máxima contracción.³³

Los estudios farmacológicos han demostrado que el PCS aumenta con la carbamazepina, lorazepam, etanol y gabapentina. No se registraron cambios con fenitoína, lamotrigina, valproato, vigabatrina, baclofen, riluzole o atropina, solo se acertó con diazepam. El mecanismo del PCS es complejo y está influenciado por el bloqueo de los canales de sodio y posiblemente por medicamentos GABAérgicos.³⁴

Solo algunos estudios han investigado el PCS en pacientes con epilepsia. Classen encontró un aumento del PCS en un paciente con una lesión focal en la corteza frontal, ipsilateral al foco epiléptico. El PCS es normal o corto en pacientes con lesiones de la corteza motora

primaria, mientras que en lesiones del lóbulo frontal se prolonga el PCS indicando interrupción del flujo aferente.

e) Inhibición y facilitación cortical

Utilizando diferentes intervalos de interestímulos (ISIs), la influencia de la excitabilidad intracortical puede ser estudiada. El efecto de los ISIs entre 2 y 5 ms representa inhibición y facilitación a ISIs entre 7 y 25 ms en la prueba de PEM. Este fenómeno es conocido como inhibición y facilitación intracortical. Si la intensidad del pulso condicionado se aumenta, la vía motora corticoespinal será activada en forma directa y ocurrirá facilitación a nivel espinal. Se cree que la inhibición y facilitación intracortical reflejan la excitabilidad transináptica en los circuitos inhibitorios y excitatorios interneuronales en la corteza motora.³⁵

Estudios neurofarmacológicos han mostrado influencia significativa de acuerdo al número de medicamentos utilizados. Los GABAérgicos, etanol, gabapentina y bromocriptina aumentan la inhibición intracortical, mientras que el haloperidol la disminuye. La facilitación intracortical es suprimida con medicamentos como lorazepam, vigabatrina, etanol, gabapentina, riluzole.^{34,36}

La inhibición intracortical se encuentra disminuída en la epilepsia mioclónica juvenil³⁷, mioclonus cortical, epilepsia parcial continua y en epilepsia parcial no clasificada. Estos estudios muestran que tanto la inhibición como la facilitación intracortical presentan cambios en la excitabilidad cortical en pacientes con diferentes tipos de epilepsia.

f) Inhibición transcallosa

La inhibición transcallosa (interhemisférica) valora el efecto inhibitorio de un pulso condicionado aplicado a la corteza motora ipsilateral seguido por un pulso aplicado en la corteza motora contralateral del músculo examinado. La inhibición transcallosa se ha encontrado normal en un subgrupo de pacientes con mioclonus cortical focal o multifocal y abolida en pacientes con mioclonus multifocal bilateral generalizado.³⁰

g) Dispersión intracortical de la excitación (DIE)

La dispersión intracortical de la excitación (DIE) se refiere al aumento de la dispersión intracortical de la excitabilidad motora durante los trenes de estímulos a determinada frecuencia e intensidad, involucrando las grandes áreas motoras demostrado por un aumento en la amplitud del PEM y una dispersión del PEM hacia la representación cortical de los músculos vecinos.^{9,38}

EMT y tratamiento de la epilepsia

La EMT puede afectar el estado de ánimo en pacientes con depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, manía y en sujetos normales. Además puede modificar la función motora en pacientes con enfermedad de Parkinson (Pascual-Leone et al. 1994). La utilidad de la EMT en otras enfermedades neurológicas incluyendo la epilepsia es aún desconocida. Trenes prolongados (15 minutos) de EMT en la corteza motora, utilizando estimulación de baja frecuencia (0.9-1.0 Hz) permite una reducción de la excitabilidad motora con disminución de las amplitudes de PEM, un efecto, al menos por 15 minutos. La reducción en la excitabilidad cortical involucra ambos hemisferios. El mecanismo no es claro, pero se ha sugerido que el mecanismo subyacente a esta reducción en la excitabilidad cortical puede ser similar a la depresión de larga evolución. Weiss en 1995, demuestra que la estimulación a baja frecuencia (1 Hz por 15 min) de la amígdala modifica el fenómeno de "kindling" en ratas, por bloqueo de la progresión de las descargas y crisis convulsivas cuando se aplicó la estimulación.²⁷

Los estudios preliminares en humanos y animales, sugieren que la excitabilidad cortical, al menos en forma temporal, puede ser modificada por la EMT. Esto pudiera estar relacionado con los cambios de la actividad interictal epileptiforme o en el patrón de las crisis en pacientes con epilepsia.

La EMT es una técnica segura en sujetos sin patología neurológica. El riesgo de inducir crisis convulsivas con intensidades de estímulo 2 veces por encima del umbral motor con estímulos por debajo de 1 Hz es mínimo.³⁶ Algunos pacientes con epilepsia

g) Dispersión intracortical de la excitación (DIE)

La dispersión intracortical de la excitación (DIE) se refiere al aumento de la dispersión intracortical de la excitabilidad motora durante los trenes de estímulos a determinada frecuencia e intensidad, involucrando las grandes áreas motoras demostrado por un aumento en la amplitud del PEM y una dispersión del PEM hacia la representación cortical de los músculos vecinos.^{9,38}

EMT y tratamiento de la epilepsia

La EMT puede afectar el estado de ánimo en pacientes con depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, manía y en sujetos normales. Además puede modificar la función motora en pacientes con enfermedad de Parkinson (Pascual-Leone et al. 1994). La utilidad de la EMT en otras enfermedades neurológicas incluyendo la epilepsia es aún desconocida. Trenes prolongados (15 minutos) de EMT en la corteza motora, utilizando estimulación de baja frecuencia (0.9-1.0 Hz) permite una reducción de la excitabilidad motora con disminución de las amplitudes de PEM, un efecto, al menos por 15 minutos. La reducción en la excitabilidad cortical involucra ambos hemisferios. El mecanismo no es claro, pero se ha sugerido que el mecanismo subyacente a esta reducción en la excitabilidad cortical puede ser similar a la depresión de larga evolución. Weiss en 1995, demuestra que la estimulación a baja frecuencia (1 Hz por 15 min) de la amígdala modifica el fenómeno de "kindling" en ratas, por bloqueo de la progresión de las descargas y crisis convulsivas cuando se aplicó la estimulación.²⁷

Los estudios preliminares en humanos y animales, sugieren que la excitabilidad cortical, al menos en forma temporal, puede ser modificada por la EMT. Esto pudiera estar relacionado con los cambios de la actividad interictal epileptiforme o en el patrón de las crisis en pacientes con epilepsia.

La EMT es una técnica segura en sujetos sin patología neurológica. El riesgo de inducir crisis convulsivas con intensidades de estímulo 2 veces por encima del umbral motor con estímulos por debajo de 1 Hz es mínimo.³⁶ Algunos pacientes con epilepsia

parcial han presentado crisis durante sesiones de EMT a baja frecuencia. Esto sugiere que la EMT se asocia con un riesgo mínimo de inducir crisis convulsivas. Así mismo, pacientes con enfermedades neurológicas son más susceptibles a presentar crisis parciales.⁸ Kandler en 1989 estudió la incidencia de crisis convulsivas en pacientes con esclerosis múltiple meses después de la EMT. La incidencia fue igualmente baja comparada con el riesgo de presentar crisis convulsivas en un paciente con esclerosis múltiple. En relación al gran número de pacientes estudiados en el mundo, el riesgo de inducir crisis convulsivas con EMT, incluso en pacientes neurológicos es mínima.³⁹

Bridgers y Delaney en 1989 estudian los posibles cambios electroencefalográficos posteriores a la EMT en sujeto sanos y demuestran que no se presenta modificación alguna.⁴⁰

Izumi realiza un análisis cuantitativo del electroencefalograma después de la EMT simple y EMTr, mostrando el aumento de un pequeño periodo de la actividad de baja frecuencia.⁴¹

La utilidad de la EMT como alternativa terapéutica en pacientes con epilepsia aún no ha sido bien estudiada. Daniel L. Menkes reporta un solo caso de epilepsia de difícil control en un paciente con displasia focal cortical, quien fue sometido a EMT de baja frecuencia, bajo la premisa de que dicha estimulación disminuye la excitabilidad cortical en humanos. Es estudio demostró una reducción del 77% en el número de puntas en el electroencefalograma y en 70-80% en la frecuencia de las crisis convulsivas. Esto demuestra que la EMT puede ser útil en el tratamiento de los pacientes con epilepsia de difícil control.¹¹

PROTOCOLO DE ESTUDIO

Planteamiento del problema.

¿La estimulación magnética transcraneal de baja frecuencia representa un tratamiento alternativo para pacientes epilépticos de difícil control?

HIPOTESIS

H₀: La estimulación magnética transcraneal de baja frecuencia (EMT BF) en pacientes con crisis de difícil control (crisis parciales complejas, secundariamente generalizadas, crisis tónico-clónico generalizadas) no disminuye el promedio de las mismas después de 8 sesiones.

H_a: La estimulación magnética transcraneal de baja frecuencia (EMT BF) en pacientes con crisis de difícil control (crisis parciales complejas, secundariamente generalizadas, crisis tónico-clónico generalizadas) si disminuye el promedio de las mismas después de 8 sesiones.

OBJETIVOS

1. Evaluar la respuesta del número de crisis y del registro electroencefalográfico a la EMT de baja frecuencia en pacientes con epilepsia de difícil control.
2. Analizar los cambios electroencefalográficos después de la aplicación de la EMT.

MATERIAL Y METODOS

** Tipo de estudio:*

Se realizó un estudio experimental longitudinal para probar un nuevo método de tratamiento.

** Población y muestra*

Se incluyeron 10 pacientes (5 hombres y 5 mujeres; edad promedio de 28.5 años [DE 4.7; rango 15]) con diagnóstico de epilepsia de difícil control, vistos en la Clínica de Epilepsia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México, D.F. de marzo a noviembre del 2001.

Se definió epilepsia de difícil control cuando el paciente presenta más de una crisis por mes en promedio y al uso de más de un fármaco antiepiléptico con niveles séricos terapéuticos¹⁷; epilepsia criptogénica es aquella en la que se encuentra un problema estructural y cuya etiología no es identificada y epilepsia sintomática es aquella cuyo síntomas provienen de una anomalía cerebral conocida.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos que cuenten con expediente del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
2. Pacientes con diagnóstico de epilepsia de difícil control.
3. Niveles séricos terapéuticos adecuados de los fármacos utilizados.
4. Pacientes que deseen participar en el estudio y firme la carta de consentimiento informado (ver anexo).

Criterios de exclusión:

1. Neurocisticercosis activa.
2. Pacientes con diagnóstico de epilepsia secundaria (neoplasias, vascular, infección).
3. Pacientes con marcapasos, clips, implantes cocleares, placas metálicas craneales.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes con mal apego a tratamiento médico (niveles séricos menores a los parámetros de referencia).
2. Pacientes que voluntariamente deseen abandonar el estudio.
3. Pacientes que aumenten mas del 30% el número de crisis de su basal.

Todos los pacientes tuvieron un calendario de crisis de al menos 4 semanas previas al estudio (numero de crisis basal), se continuó este mismo calendario durante la EMT y hasta 4 semanas después del tratamiento (numero de crisis postratamiento), con la finalidad de comparar el número de crisis pre y post estimulación, considerando resultado satisfactorio una disminución del número de crisis en un 30% de su basal.

Se les midió niveles séricos de los anticonvulsivantes antes de la EMT y en aquellos pacientes cuyos niveles estaban infraterapéuticos, se les ajustó la dosis hasta alcanzar niveles adecuados. A estos pacientes se les observó y cuantificó el número de crisis ya con niveles séricos adecuados, y posteriormente se sometieron a la maniobra de EMT

* Mediciones:

+ Variables independientes

Se tomaron en cuenta datos clínicos y epidemiológicos:

- Género: masculino y femenino.
- Edad.
- Tiempo de evolución en años de la enfermedad.
- Tipo de crisis: parciales simples, parciales complejas, parciales secundariamente generalizadas, tónico-clónico generalizadas.
- Etiología: criptogénica, hipoxia neonatal, trauma craneoencefálico, esclerosis mesial temporal.
- Número de crisis por mes (tomando como base el calendario de crisis)
- Número y tipo de antiepilépticos.
- EEG pre y post TMS
- Número de crisis 1 mes previo a TMS y 1 mes post TMS

- Efectos adversos: cefalea, mareo

A todos los pacientes se les practicó un EEG bajo los parámetros internacionales del sistema 10-20, 30 minutos previos y 30 minutos posteriores a la EMT, en los cuales se tomaron en cuenta las siguientes características:

- Ritmo de base y tipo de ondas.
- Presencia de paroxismos.
- Origen de la descarga.

+ Variables dependientes

- Número de crisis post-EMT
- Características electroencefalográficas.

*** Procedimiento:**

Un estimulador magnético Cadwell MES-10 con un coil circular de 9 cm de diámetro (Laboratorios Cadwell, Kennewick, WA, U.S.A) fue utilizado. Este estimulador magnético produce un pulso de onda de 2.2 Tesla al máximo rendimiento. El umbral motor fue del 85% del máximo rendimiento, midiendo el porcentaje más bajo rendimiento mínimo necesario para una respuesta motora visible en la mano dominante en 3 de los 6 pulsos consecutivos al estimular el vertex. El mínimo rendimiento fue obtenido al 80%. Estimulación magnética transcraneal de baja frecuencia (EMTr-bf) fue aplicada a un rendimiento del 80% con 10 trenes de 10 estímulos con un minuto de diferencia entre cada uno (total 100 estímulos) a 0.5 Hz dos veces por semana durante 4 semanas consecutivas. El coil fue colocado tangencial en el cráneo de acuerdo al área identificada por EEG como foco epileptógeno, tomando como referencia para su colocación el sistema de electrodos 10/20.

Se practicó un EEG 30 minutos previos al estudio y otro 30 minutos posteriores a la estimulación.

Se solicitó al paciente además del calendario de crisis, registrar los efectos adversos posteriores a la EMT como cefalea y mareo u otros síntomas.

El seguimiento médico consistió en revisión neurológica previa a cada estimulación, registro de los efectos adversos y prescripción de analgésico como el paracetamol 500 mg en caso necesario.

Se consideró el número de crisis de un mes previo al estudio como basal y se comparó con el número de crisis 4 semanas posteriores a la estimulación magnética, así como los cambios en los EGG pre y post estimulación magnética.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó estadística descriptiva con el programa SPSS-10.0 utilizando la prueba exacta de Fisher y la prueba de McNemar, con la finalidad de comparar el número de crisis pre y post EMT, los cambios electroencefalográficos pre y post EMT y la correlación entre mejoría clínica y electroencefalográfica.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se especifican las características generales de todos los pacientes incluidos en el estudio.

Se evaluaron 10 pacientes que cumplían los criterios para ser considerados con el diagnóstico de epilepsia de difícil control; fueron 5 hombres y 5 mujeres, en un rango de edad de 21 a 36 años (mediana de 29 años). Un paciente fue eliminado por mal apego al tratamiento médico. Las crisis se definieron de acuerdo a la Clasificación Internacional de la Epilepsia y síndromes epilépticos como parcial simple (CPS), parcial compleja (CPC), parcial compleja secundariamente generalizada (CPCSG) y tónico-clónico generalizada (CTCG). Los antiepilépticos utilizados fueron carbamazepina (CBZ), difenilhidantoina (DFH), ácido valproico (AVP), lamotrigina (LMT), clobazam (CLZ), acetazolamida (ACZ) y clonazepam (CNZ).

El seguimiento médico consistió en revisión neurológica previa a cada estimulación, registro de los efectos adversos y prescripción de analgésico como el paracetamol 500 mg en caso necesario.

Se consideró el número de crisis de un mes previo al estudio como basal y se comparó con el número de crisis 4 semanas posteriores a la estimulación magnética, así como los cambios en los EGG pre y post estimulación magnética.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó estadística descriptiva con el programa SPSS-10.0 utilizando la prueba exacta de Fisher y la prueba de McNemar, con la finalidad de comparar el número de crisis pre y post EMT, los cambios electroencefalográficos pre y post EMT y la correlación entre mejoría clínica y electroencefalográfica.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se especifican las características generales de todos los pacientes incluidos en el estudio.

Se evaluaron 10 pacientes que cumplían los criterios para ser considerados con el diagnóstico de epilepsia de difícil control; fueron 5 hombres y 5 mujeres, en un rango de edad de 21 a 36 años (mediana de 29 años). Un paciente fue eliminado por mal apego al tratamiento médico. Las crisis se definieron de acuerdo a la Clasificación Internacional de la Epilepsia y síndromes epilépticos como parcial simple (CPS), parcial compleja (CPC), parcial compleja secundariamente generalizada (CPCSG) y tónico-clónico generalizada (CTCG). Los antiepilépticos utilizados fueron carbamazepina (CBZ), difenilhidantoina (DFH), ácido valproico (AVP), lamotrigina (LMT), clobazam (CLZ), acetazolamida (ACZ) y clonazepam (CNZ).

Tabla 1. Características generales de los pacientes

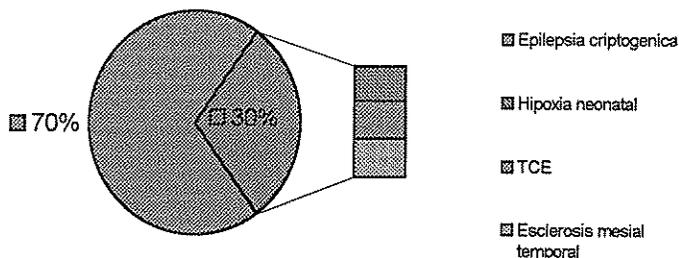
Paciente	Genero/Edad	Evolución (años)	Tipo de crisis	Etiología	Antiepilépticos
1	M/32	20	CPCSG	Criptogénica	CBZ, DFH, LMT
2	M/22	14	CPCSG	Criptogénica	AVP, CBZ, DFH
3	F/32	25	CPC SG	Criptogénica	CBZ, CNZ, ACZ
4	M/32	24	CPS, CCTCG	Criptogénica	DFH, CBZ, CLZ
5	F/36	36	CPC, CCTCG	Hipoxia neonatal	ACZ, CBZ
6	F/25	19	CPCSG	TCE	AVP, CBZ, LMT
7	M/28	14	CPC SG	Esclerosis mesial temporal	DFH, CBZ
8	M/29	29	CPCSG	Criptogénica	AVP, CBZ, DFH
9	F/21	19	CPC	Criptogénica	AVP, CBZ, CNZ, ACZ

CPC= crisis parciales complejas; CPS= crisis parciales simples; CPCSG= crisis parciales complejas secundariamente generalizadas; CCTCG= crisis convulsivas tonico-clónico generalizadas; TCE= trauma craneoencefálico; AVP= ácido valproico; CBZ= carbamazepina; DFH= difenilhidantoína; CNZ= clonazepam; CLZ= clobazam; LMT= lamotrigina; ACZ=acetazolamida.

De las características de la enfermedad de los pacientes, se consideró epilepsia criptogénica en el 70% de los casos (6 pacientes) y sintomática en un 30% (1 paciente con TCE, 1 con esclerosis mesial temporal y otro con hipoxia neonatal) Gráfica 1.

Gráfica 1.

Tipo de Epilepsia



En cuanto a otras características (Tabla 2), el tiempo de evolución fue de 14 a 36 años (mediana de 20 años); la frecuencia de las crisis epilépticas por mes fue de 5 a 13 crisis (mediana 8 crisis) y el número de medicamentos utilizados por paciente fue de 2 a 4 (mediana de 2).

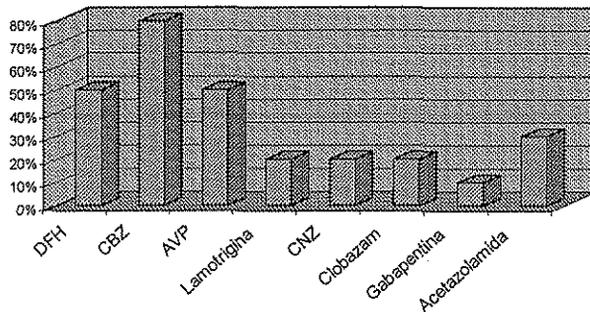
Tabla 2. Mediana de datos clínicos

Variable	Intervalo	Mediana
Edad (años)	21-36	29
Tiempo de evolución (años)	14-36	20
No. Crisis por mes	5-13	8
No. Antiepilépticos	2-4	3

En relación al tratamiento, el 60% de los pacientes (5 pacientes) toma 3 medicamentos, el 30% (3 pacientes) y el 10% (1 paciente) cuatro medicamentos. La carbamazepina (CBZ) y el ácido valproílico (AVP) se utilizan en el 80% de los pacientes (8 pacientes), la difenilhidantoína (DFH) en el 50% (5 pacientes) y la acetazolamida en el 30% (3 pacientes). Gráfica 2.

Gráfica 2.

Tipo de antiepilépticos



La EMT se aplicó sin complicaciones técnicas. Los efectos secundarios en los pacientes fueron: cefalea leve en el 30% (3 pacientes), cefalea leve y mareo en el 20% (2 pacientes), y solo mareo en 1 paciente; un 40% no presentó efectos secundarios. La cefalea en general fue de leve a moderada, solo 2 pacientes requirieron tratamiento con 500 mg de paracetamol.

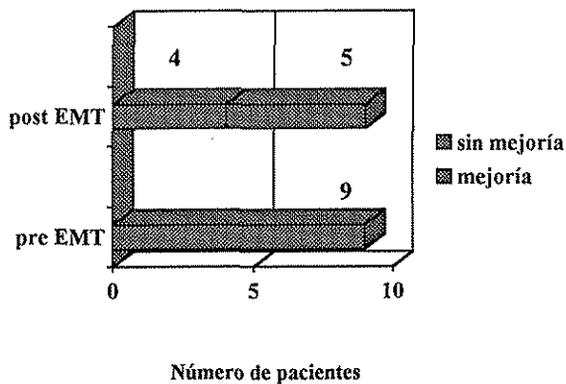
La respuesta terapéutica fue evaluada tomando en cuenta la mejoría en el número de crisis epilépticas y mejoría en las características del EEG. La mejoría se clasificó en diferentes grados: mejoría grado 1 del 76-100%, mejoría grado 2 51-75%, mejoría grado 3 30-50% y grado 4 sin mejoría. Cuando se analizó estadísticamente por los diferentes grupos no se observaron diferencias significativas (Tabla 3).

Tabla 3. Mejoría clínica de los pacientes

Grado de mejoría	No. Pacientes	Porcentaje
Grado 1	1	10%
Grado 2	2	20%
Grado 3	3	35%
Grado 4	3	35%

La mejoría mayor del 30% en estos pacientes (punto de corte para mejoría en el número de crisis) en el presente estudio fueron 5/9 pacientes, resultando una diferencia estadísticamente significativa con respecto a sus basales ($p=0.02$), prueba exacta de Fisher con 2 colas (Gráfica 3).

Gráfica 3. Mejoría del número de crisis $p=0.02$



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Para la evaluación del EEG se comparó la organización/desorganización y la simetría/asimetría en un estudio previo y un estudio posterior a la aplicación de EMT.

En cuanto a la organización se obtuvo una $p=0.167$ y no se encontró una relación estadísticamente significativa en cuanto a la simetría/asimetría (Tabla 4).

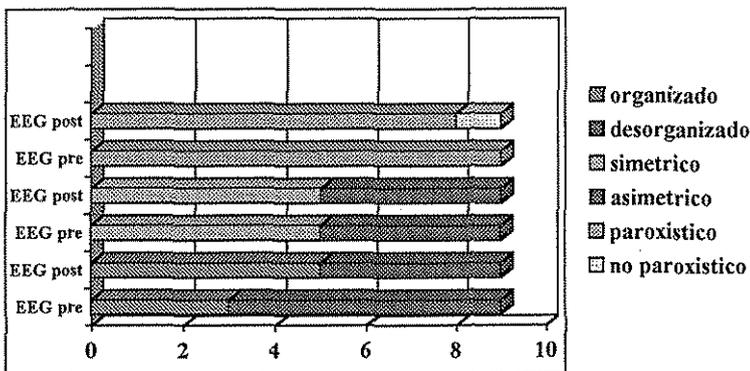
Tabla 4. Variación del EEG pre y post aplicación de EMT

Variable	Pre-EMT	Post-EMT	Valor de p
EEG organizado/desorganizado	3/6	5/4	NS
EEG simétrico/asimétrico	5/4	5/4	NS
EEG paroxístico/no paroxístico	9/0	8/1	NS

Prueba de McNemar

Al comparar los cambios electroencefalográficos pre y post EMT, no se encontró correlación entre ambos (Gráfica 4).

Gráfica 4. Características electroencefalográficas



DISCUSIÓN

La epilepsia es un problema de salud en nuestro país. Se ha estimado que existen alrededor de 2000,000 de epilépticos en la Republica Mexicana, de estos pacientes, el 30% tienen epilepsia de difícil control (mas de una crisis por mes y uso de mas de un antiepiléptico, con niveles séricos terapéuticos) y solo al 25% de éstos se les puede ofrecer tratamiento quirúrgico. En estos paciente de difícil control, candidatos a cirugía de epilepsia se justifica el intento terapéutico tanto de fármacos nuevos como de otros procedimientos, tal es caso de la estimulación magnética transcraneal a baja frecuencia.

La estimulación magnética transcraneal (EMT) ofrece una amplia gama de oportunidades en el estudio y tratamiento de pacientes con epilepsia, teniendo como principio básico la excitabilidad cortical, sin embargo, esto es aún se encuentra en estudio. La excitabilidad cortical muestra una gran variabilidad en epilépticos y estas anormalidades también están presentes en otras enfermedades neurológicas como la esclerosis lateral amiotrófica, la distonía, la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Huntington entre otras. La excitabilidad cortical puede ser modificada por la EMT a baja frecuencia, ocasionando la generación de potenciales de acción tanto de neuronas exitadoras y/o inhibitoras, con la consecuente actividad de las mismas. Por lo anterior podríamos hipotetizar que la EMT puede ser utilizada como un método alternativo en el tratamiento de la epilepsia refractaria.

En el presente estudio se sometieron a EMT-bf a 9 pacientes candidatos a cirugía., esta alternativa terapéutica se ha utilizado muy poco por otros investigadores¹¹ quienes emplearon este método en un paciente con displasia cortical que presentaba en promedio 35 crisis tónico-clónico generalizadas por día a pesar de la terapia con múltiples anticonvulsivantes. Al someterse a la EMT de baja frecuencia en trenes de 20 estímulos a intervalo de un minuto y realizando un EEG pre y post tratamiento, los resultado fueron favorables demostrando una reducción del 70% del número de crisis y cambios EEG en cuanto al número de puntas, es decir, que de 119 puntas pre EMT disminuyeron a 27, lo que representa un 77% de reducción. En nuestro estudio, se realizó el mismo procedimiento y obtuvimos una reducción en promedio del 37.5% ($p=0.02$) del número de crisis. A diferencia del estudio anterior no encontramos correlación entre el la mejoría de las crisis y

los cambios electroencefalográficos ni con respecto a la etiología de las mismas. La diferencia electroencefalográfica en estos dos resultados, es posiblemente secundaria a la falta de una muestra representativa en el primer caso y que pudiese ser un hallazgo electroencefalográfico al azar.

La EMT se aplicó sin complicaciones, siendo los efectos secundarios los descritos en la literatura médica⁶ (cefalea leve a moderada y mareo), solo 2 pacientes requirieron tratamiento analgésico para el control de la cefalea. En ningún caso se presentaron crisis durante el procedimiento como lo observado por Pascual Leone⁶ en pacientes sometidos a EMT de alta frecuencia, contrario a la estimulación de baja frecuencia que no representa ningún riesgo para el paciente.

Con respecto a la terapéutica empleada, observamos que los medicamentos más utilizados continúan siendo los tradicionales o de primera línea (CBZ y AVP en el 80% de los pacientes), en algunos casos se emplearon los nuevos antiepilépticos como la lamotrigina. Lo anterior es probablemente secundario a las características de la población de los pacientes que acuden al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, la posibilidad de utilizar medicamentos nuevos es difícil por motivos económicos. Por las pocas posibilidades de nuestros pacientes para la adquisición de los nuevos antiepilépticos (topiramato, lamotrigina, levetiracetam), es una justificación más para el intento terapéutico con otros procedimientos no farmacológicos, a diferencia de los países desarrollados donde los pacientes tienen la posibilidad de terapéuticas farmacológicas de reciente aparición con costos elevados.

CONCLUSIONES

- En el grupo de pacientes una una disminución en el número de crisis después del tratamiento con EMT-bf.
- La EMT-bf es bien tolerada por pacientes epilépticos y no representa ningún riesgo durante su aplicación o posterior.
- No existe correlación entre el registro electroencefalográfico y la mejoría clínica de los pacientes.
- Es necesario confirmar el aparente efecto benéfico de la EMT-bf con un mayor número de pacientes.

ANEXO

PROTOCOLO 25/01

UTILIDAD DE LA ESTIMULACION MAGNETICA TRANSCRANEAL (EMT) A BAJA FRECUENCIA EN PACIENTES CON EPILEPSIA DEFICIL CONTROL

CARTA DE CONSENTIMIENTO PARA INGRESO A PROTOCOLO DE EPILEPSIA Y ESTIMULACION MAGNETICA TRANSCRANEAL.

Por este conducto acepto ser incluido en el protocolo número 25/01 habiendo sido informado del desarrollo del estudio, de las posibles complicaciones y de que se trata de una alternativa para el tratamiento de mi enfermedad.

Los riesgos de la prueba son:

- Presentar crisis convulsivas durante el estudio.
- Cefalea posterior al estudio hasta por 48 horas.

Los beneficios son:

- Una alternativa en el tratamiento de mi enfermedad.
- La posibilidad de disminuir la frecuencia de las crisis convulsivas.
- No representa ningún costo.

Es importante tener en cuenta que NO es un procedimiento que CURA LA EPILEPSIA sino una prueba que puede no tener efecto sobre el número de crisis, puede llegar a disminuir la frecuencia de las crisis o puede mejorar el registro electroencefalográfico.

El estudio será supervisado por médicos y se contará con los elementos necesarios para controlar las crisis convulsivas si se presentasen durante el estudio de manera que el paciente no corra ningún riesgo.

Fecha: _____

Paciente: _____
Nombre

Firma

Testigo : _____
Nombre

Firma

Testigo: _____

BIBLIOGRAFIA

1. Christopher G. Goetz, MD, Eric J. Pappert, MD. Textbook of Clinical Neurology. 1999 W.B. Saunders Company.
2. John Gilroy, MD. Basic Neurology. Third Edition. 2000 McGraw-Hill.
3. Jerome Engel, Jr, MD, PhD and Timothy A. Pedley, MD. Epilepsy: The Comprehensive CD-ROM 1999 Lippincott Williams & Wilkins.
4. Gregory D. Cascino, MD, Jeffrey W. Britton, MD. *CONTINUUM Epilepsy Part A*. American Academy of Neurology. 2000 Lippincott Williams & Wilkins.
5. Richard E. Latchaw, MD; Clifford R. Jankovic, Jr, MD. *Epilepsy. Neuroimaging Clinics of North America* 5(4):711-720, 1995.
6. Anil Dhuna, MD; John Gates, MD and Alvaro Pascual-Leone, MD, PhD. Transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. *Neurology* 1991;41:1067-1071.
7. A. Conca, P. König, A. Hausmann. Transcranial magnetic stimulation induces "pseudoabsence seizure". *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:246-249.
8. Hufnagel A, Elger CE, Durwen HF, Böker DK, Entzian W. Activation of the epileptic focus by transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Ann Neurol* 1990;27:49-60.
9. Pascual-Leone A., Valls-Sole J, Wasserman EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994;117:847-958.
10. Menkes DL, Bodnar P, Swenson MR. Right frontal lobe slow-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (SF r-TMS) is an effective treatment for depression: a double blind, case control pilot study of safety and efficacy. *J. Neurol Neurosurg Psychiatr* 1999;67:113-5.
11. Daniel L. Menkes and Michael Gruenthal. Slow-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in patient with Focal Cortical Dysplasia. *Epilepsia* 41(2):240-242, 2000.
12. Rubio Donnadieu F, Rodríguez Leyva I y cols. *Compendio de Epilepsia*. Programa prioritario de Epilepsia SSA, 1999.

13. Shorvon Simon. *Handbook of Epilepsy Treatment*. Blackwell Science, London, 2000.
14. Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Kobayashi K. Refractory Childhood Epilepsy and Factors Related to Refractoriness. *Epilepsia*, 41(suppl 9):14-17, 2000.
15. Ziemann U, Steinhoff BJ, Tergau F, Paulus W. Transcranial magnetic stimulation: its current role in epilepsy research. *Epilepsy Research* 30(1998):11-30.
16. Rubio Donnadiou F., Resendiz Aparicio JC. *Lineamientos para el tratamiento de la epilepsia*. Programa prioritario de Epilepsia, Secretaría de Salud., octubre 2001.
17. Devinsky, Orrin . Current Concepts: Patients with Refractory Seizures. *N Engl J Med*, volume 340(20), May 20, 1999, 1565-1570.
18. Smith D., Chadwick D. The management of Epilepsy. *J. Neurol Neurosug Psychiatry* 2001;70 (suppl II):ii1-ii2.
19. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-7.
20. Tormos JM, Catalá MD, Pascual-Leone A. Estimulación magnética transcraneal. *Rev Neurol* 1999;29(2):165-171.
21. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;105:1-17.
22. Cohen D, Cuffin BN. Developing a more focal magnetic stimulator. Part I: some basic principles. *J Clin Neurophysiol* 1991; 8:102-11.
23. Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, et al. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;75:350-7.
24. 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.
25. Pascual-Leone A, Cohen LG, Shotland LI, Dang N, Picus A, Wassermann EM et al. No evidence of hearing loss in humans due to transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1992;42:647-51.

26. Mark S, George, Sarah H. Lisanby, Harold A. Sackeim. Transcranial magnetic stimulation. Applications in Neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:300-311.
27. P Jennum, W. Paulus, M Hallett, P.M. Rossini, JC Rothwell. Transcranial magnetic stimulation and epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1999;51(supp):212-220.
28. Reutens DC, Berkovic SF, Macdonell RA, Bladin PF. Magnetic stimulation of the brain in generalized epilepsy: reversal of cortical hyperexcitability by anticonvulsants. *Ann. Neurol.*, 1993;34:351-355.
29. Reutens DC, Puce A, Berkovic SF. Cortical hyperexcitability in progressive mioclonus epilepsy: a study with transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 1993;43:186-192.
30. Brown P, Ridding MC, Werhahn KJ, Rothwell JC, Marsden CD. Abnormalities of the balance between inhibition and excitation in the motor cortex of patients with cortical mioclonus. *Brain*, 1996;119:309-317.
31. Ziemann U, Lönnecker S, Teinhoff BJ, Paulus W. Effect of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: A transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol*, 1996;40:367-378.
32. Gianelli M, Cantello R, Civardi C, Naldi P, Betucci D, Schiavella MP, Matuni R. Idiopathic generalized epilepsy: magnetic stimulation of motor cortex time-locked and unlocked to 3 Hz spike-and-wave discharges. *Epilepsia*, 1994;35:56-60.
33. Fuhr P, Agostino R, Hallett M. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 1991;81:257-262.
34. Ziemann U, Lönnecker S, Paulus W. Inhibition of human cortex by ethanol. A transcranial stimulation study. *Brain*, 1995;118:1437-1446.
35. Ziemann U, Tergau F, Wassermann EM, Wischer S, Kildebrandt, Paulus W. Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. *J Physiol*, 1998;511:181-190.
36. Chen R, Samii A, Canos M, Wassermann EM, Hallett M. Effects of phenytoin on cortical excitability in humans. *Neurology*, 1997;49:1398-1403.

37. Caramia MD, Gigli G, Iani C, Desiato MT, Diomedi M, Palmieri MG, Benardi G. Distinguishing forms of generalized epilepsy using magnetic brain stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1996;98:14-19.
38. Jennum P, Winkel H, Fuglsang-Frederiksen A. Repetitive magnetic stimulation and motor evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 1995;97:96-101.
39. Kandler R, Safety of transcranial magnetic stimulation. *Lancet*, 1989;335:469-470.
40. Bridgers SL, Delaney RC. Transcranial magnetic stimulation: an assessment of cognitive and other cerebral effects. *Neurology*, 1989;39:417-419.
41. Shiga Y, Tsuda T, Itoyama Y, Shimizu, Miyazawa KI, Jin K, Yamazaki T. Transcranial magnetic stimulation alleviates truncal ataxia in spinocerebellar degeneration. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;27:124-126.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

