

## Trabajos de Revisión

# Estimulación Magnética Transcraneal y Epilepsia.

*Susana Camposano Waterkotte. Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría Oriente, Hospital Luis Calvo Mackenna, Servicio de Neurología.*

La estimulación magnética transcraneal (EMT), de pulso único, fue introducida por Barker en 1985, y fue utilizada en la estimulación cerebral rápidamente, gracias a su naturaleza no invasiva e indolora<sup>1</sup>. Reemplazó a la estimulación eléctrica transcraneal usada previamente, que siendo igualmente efectiva, es dolorosa. Su aplicación se centró fundamentalmente en el estudio del sistema motor, tanto en la investigación de su fisiología, como en el estudio clínico, siendo usada en los potenciales evocados motores, estimulando la corteza para estudio de la vía eferente.

La EMT repetitivo (EMTR) está disponible desde los años 80, pero su alto riesgo y el requerimiento de amplia experiencia neurofisiológica, la mantuvieron limitada a pocos laboratorios especializados y alejada del conocimiento científico médico general<sup>1</sup>. La reciente demostración de sus efectos mantenidos por un período de tiempo, interrumpiendo la actividad organizada en áreas corticales, como por ejemplo la interrupción de lenguaje al aplicarla sobre áreas frontales izquierdas, así como los posibles efectos terapéuticos en la depresión y en el tratamiento de los síntomas negativos de la enfermedad de Parkinson, ha motivado un aumento del interés en amplios sectores de la psiquiatría, neurología y ciencias básicas.

## PRINCIPIOS GENERALES

EMT se basa sobre el principio de la inducción eléctrica en el cerebro. Se hace circular una corriente de gran intensidad y corta duración a través de una bobina de cobre (coil), que se ubica cerca del cuero cabelludo. Esto induce un campo magnético transiente en el plano ortogonal a la bobina. El campo magnético atraviesa el cuero cabelludo y la calota, tejidos de alta resistencia, sin atenuación significativa, e induce una corriente eléctrica, de mucha menor intensidad, a nivel de la corteza, que es un medio conductor. Su penetrancia en profundidad es limitada, ya que el campo magnético decae rápidamente en relación a la distancia. La intensidad de la corriente inducida es, en parte, función de la velocidad de cambio del campo magnético, que a su vez es función de la velocidad de cambio de la corriente en la bobina. Una gran corriente (peak alrededor de 5000 A) fluye a través de la bobina e induce un campo magnético transiente (rise time alrededor de 100 usec) de hasta 2.2 Tesla en la bobina. Las bobinas actualmente usadas, en forma de 8, logran una resolución espacial de alrededor de 0,5 cm. A intensidades de estimulación bajas, la excitación efectiva de los elementos neurales se produce a aproximadamente 1,5 a 2 cm. de profundidad, y se acepta que activan principalmente elementos orientados horizontalmente, es decir interneuronas, la activación de las células piramidales ocurre en forma transináptica.

## RIESGOS Y CRITERIOS DE EXCLUSION

Se han reportado convulsiones en 5 voluntarios normales y uno deprimido, sometidos a EMTR, el paciente con depresión estaba en tratamiento con amitriptilina y haloperidol y no había informado a los investigadores, en los otros casos se usaron protocolos de elevada intensidad y alta frecuencia, con escaso intervalo entre los bloques entregados. Ninguno de los casos presentó secuelas. 4 de los 5 sujetos normales eran participantes de los estudios de NINDS, quienes informan que el número de personas normales sometidas a EMTR alcanzaba a las 250 en ese momento<sup>1</sup>. La EMT de pulso único, ha producido convulsiones en varios sujetos con lesiones predisponentes, tales como accidentes vasculares encefálicos.

Se discute el riesgo de Kindling<sup>2</sup>, experimentalmente sólo se logra con frecuencias superiores a los 60 Hz, éstas no se alcanzan con los equipos comerciales. Otros trabajos han propuesto lo contrario: que la EMTR a baja

frecuencia podría homologarse al 'quenching' (inhibición de convulsiones provocadas por Kindling) y evitar o dificultar el efecto kindlin.

De hecho la provocación de convulsiones en sujetos epilépticos ha sido sorprendentemente rara.

Se recomienda el uso de tapones para los oídos en todos los sujetos, ya que el ruido **emitido** por el aparato ha producido una elevación transitoria del umbral auditivo en algunos sujetos<sup>2</sup>.

Los criterios de exclusión actualmente aceptados para el uso de EMTR (en los protocolos destinados al tratamiento de depresión resistente al tratamiento farmacológico y a síntomas negativos de la enfermedad de Parkinson) son: uso de marcapasos, implantes metálicos en la cabeza (excepto boca), bombas de infusión, defectos de cráneo, enfermedad cardíaca severa, lesiones cerebrales, embarazo, epilepsia<sup>2</sup>.

### **Estudios de pulso único y pareado en epilepsia**

(En su mayoría resumidas del artículo de Wassermann, referencia N' 11, que revisa actualizadamente la literatura en relación a EMT y epilepsia)

Parámetros de excitabilidad motora:

#### ***Umbral motor***

Se refiere a la intensidad de estimulación, que provoca una respuesta motora en el 50% de las estimulaciones. Está relacionada a la excitabilidad de las neuronas piramidales y por eso se supone relacionada a canales de Na<sup>+</sup> y Ca<sup>++</sup>. Se encuentra disminuido en pacientes con epilepsias idiopáticas generalizadas, en comparación con sujetos normales y aumenta significativamente al iniciar tratamiento antiepiléptico, se correlaciona directamente con los niveles de ácido valproico.

*Hallazgos:* fármacos antiepilépticos (FAE), cuyo mecanismo de acción principal es el bloqueo de los canales de Na<sup>+</sup> aumentan el umbral motor: Carbamazepina, Fenitoína, Lamotrigina.

FAE cuyo mecanismo principal e potenciar GABA no tienen efecto sobre el umbral motor (Lorazepam, Diazepam, Vigabatrina), tampoco tienen efecto Baclofeno y Etanol.

#### ***Potencial evocado motor (PEM)***

Se refiere al % de la onda M evocada por la estimulación del nervio a intensidad supramáxima. Es un parámetro condicionable en ausencia de efecto

farmacológico: la estimulación del nervio periférico lo aumenta, la estimulación del cerebelo contralateral lo disminuye, y la estimulación de la corteza contralateral lo disminuye. La imaginaria (pedirle al sujeto que se imagine efectuando el movimiento solicitado por la EMT) lo aumenta.

*Hallazgos:* está disminuido durante la onda lenta (del complejo espiga-onda lenta) en sujetos con epilepsias idiopáticas generalizadas - hallazgo concordante con un estado de hiperpolarización de las células piramidales durante ese período.

#### ***Período silente cortical.***

Se refiere a la supresión de la actividad EMG durante la contracción voluntaria, que sigue a la EMT. Se ha relacionado con mecanismos glutamatérgicos, dopaminérgicos y gabaérgicos.

*Hallazgos:* Carbamazepina, Lorazepam, Gabapentina y Etanol lo aumentan. Diazepam lo disminuye. Estos hallazgos no son concordantes con hipótesis alguna.

## **Inhibición y facilitación intracortical**

Se define como % del potencial evocado motor obtenido en respuesta al estímulo cortical único. La facilitación (aumento del PEM) - se obtiene con pulsos pareados con intervalos interestímulo de 5 a 20 ms. La inhibición con intervalos interestímulo de 2 a 5 ms.

### *Hallazgos:*

- Lorazepam, Baclofeno, Gabapentina, Etanol, aumentan la inhibición.
- Lorazepam, Diazepam, Vigabatrina, Baclofeno, Gabapentina y Etanol disminuyen la facilitación.
- Deficiencia dopaminérgica (Parkinson) disminuye la inhibición.
- Aumento de Dopamina (drogas) aumenta la inhibición.
- DAE con acción sobre canales de Na<sup>+</sup> no tienen efecto sobre este parámetro.

## **Conclusiones (pulso único y pareado)**

Los parámetros de excitabilidad motora demuestran gran sensibilidad al efecto de FAE, constituyen una herramienta para el estudio de mecanismos de acción de nuevas drogas antiepilépticas. No se ha investigado la hipótesis de que diferentes síndromes epilépticos pueden relacionarse a diferentes Parámetros de excitabilidad motora.

## **EMTR y epilepsia**

La estimulación repetitiva produce efectos de mayor duración. Los cambios en excitabilidad del área motora primaria, es decir, en el umbral motor y la amplitud del PEM, se han llamado «condicionamiento». En términos generales se acepta que la EMTR 'lenta' - a menos de 1 Hz de frecuencia tiene efectos inhibitorios, disminuyendo la excitabilidad cortical y la EMT «rápida», a más de 1 Hz tiene efectos excitatorios. Esta modulación de la excitabilidad cortical se postula en todas las áreas corticales (aunque no se puede probar directamente como en el caso del área motora primaria) y es la base de los trabajos sobre neuropsicología - en que se estimulan o inhiben las respectivas funciones.

### **EMTR 'lenta'**

Se la ha homologado a «long term depression» (depresión de largo plazo). Diversos estudios han revelado que disminuye la excitabilidad cortical, disminuye el metabolismo cerebral (evidenciado por PET y RNM funcional), disminuye el potencial evocado motor, es capaz de inhibir el mioclonos cortical en humanos y de disminuir las convulsiones inducidas por Kindling en la *rata*. No hay datos en pacientes con epilepsia, pero se están llevando a cabo estudios con frecuencias de estimulación de 1 HZ.

### **EMTR 'rápida'**

Se la ha homologado a la 'long term potentiation' (potenciación de largo plazo), aumenta la excitabilidad cortical aumentando el PEM y disminuyendo el umbral motor, provoca extensión de la respuesta motora a músculos vecinos. Aumenta el metabolismo cerebral (estudios PET sean y RNM funcional)<sup>2</sup>. Se ha postulado la posible activación de focos epilépticos.

Se usa en forma experimental con buenos resultados en el tratamiento de los síntomas negativos del Parkinson<sup>5</sup>, estimulando la corteza motora primaria y la corteza motora suplementaria. También se usa en depresión resistente al tratamiento farmacológico, estimulando la corteza prefrontal, con resultados promisorios.

Se ha usado en diversos estudios localizatorios neuropsicológicos, en relación a cirugía de la epilepsia se ha intentado la identificación de dominancia de lenguaje<sup>7, 8</sup>. En estos estudios se usan frecuencias altas, por tiempos prolongados hasta lograr la interrupción del lenguaje. Aunque la concordancia con el test de Wada es

alta, en algunos sujetos con dominancia clara según el test de Wada, la EMTR no logra interrumpir el lenguaje, planteándose la posibilidad de dominancia incompletas, no se ha probado su utilidad como estudio preoperatorio y el test del Amital sigue siendo el standard.

### **Conclusiones EMTR**

La EMTR es una herramienta útil en el estudio del procesamiento sensorio-motor, perceptual y cognitivo, de potencial aplicación en el estudio preoperatorio de la epilepsia. Se postula además como terapéutico en epilepsias resistentes al tratamiento farmacológico.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Wassermann E. Repetitive transcranial magnetic stimulation: an introduction and overview. *CNS spectrums*, 2 (1):21-25.
2. Ziemann U, Steinhoff B, Tergau F, Paulus W. Transcranial magnetic stimulation: Its current role in epilepsy research. *Epilepsy Research* 1998 (in press).
3. Chen R, Samii A, Canos M, Wassermann EM, Hallett M. Effects of Phenytoin on cortical excitability in humans. *Neurology* 1997, 49: 881-883.
4. Pascual - Leone A, Valls- Solé J, Brasil-Neto JP, Hallett, M. Responses to rapid rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994; 117: 847-858.
5. Pascual - Leone A, Valls- Solé J, Brasil-Neto J, Caimmarota A, Grafman J, Hallett, M. Akinesia in Parkinson's disease. *Neurology* 1994; 44: 891-900.
6. Pascual - Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala M. Beneficial effect of rapid rate transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in drug resistant depression. *The Lancet* 1996; 384: 233-237.
7. Jennum P, Friberg L, Fuglsang A, Mogens D, Speech localization using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1994; 44: 269-273.
8. Michelucci R, Valzania F, Passarelli D, Santangelo M, Rizzi R, Buzzi AM, Tempestini A, Tassinari CA. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation and hemispheric language dominance: Usefulness and safety in epilepsy *Neurology* 1994; 44:1697-1700.
9. Reutens D, Berkovic S, MacDonnell R, Bladin P. Magnetic stimulation of the brain in generalized epilepsy: reversal of cortical hyperexcitability by anticonvulsants *Ann Neurol* 1993; 34:351-355.
10. Weiss S; Li X; Heynen T; Noguera EC; Post R. Kindling and Quenching: conceptual links to rTMS. *CNS spectrums*, 2 (1): 32-35, 65-68.
- 11 Green R, Pascual - Leone A, Wassermann E. Ethical guidelines for RTMS research. *IRB* 1997, 19 (2):1-7.