

Estimulación magnética transcraneal en el desempeño motor en enfermedades del sistema nervioso central: Revisión Sistemática

Autor: Martha Rocío Torres Narvaez

Coautor: Diana Paola Rodriguez Valdés

Asesor Metodológico: Adriana Rojas Villarraga

Especialización en Epidemiología

Universidad del Rosario

Universidad CES

Julio 8 de 2013

Martha Rocío Torres Narváez: Docente e investigador Grupo de Investigación Ciencias de la Rehabilitación. Universidad del Rosario. Fisioterapeuta. Magister en Bioética. Con experiencia en rehabilitación neurológica de paciente adulto. Entrenamiento en procedimientos y análisis de mediciones neurofisiológicas y datos clínicos, asociados con estimulación magnética transcraneal en el National Centre for Neurospinal Research in the London Spinal Cord Injury Centre del Royal National Orthopaedic Hospital NHS Trust (UK). Email de contacto: martha.torres@urosario.edu.co; rocio.torres2007@yahoo.es

Coautores:

Diana Paola Rodríguez Valdés. Fisioterapeuta. Universidad del Rosario. Entrenamiento en procedimientos y análisis de mediciones neurofisiológicas y datos clínicos, asociados con estimulación magnética transcraneal en el National Centre for Neurospinal Research in the London Spinal Cord Injury Centre del Royal National Orthopaedic Hospital NHS Trust (UK)

Adriana Rojas Villarraga. Médica. Especialista en Medicina Interna, Reumatología y Epidemiología.

Agradecimientos

Al Dr. Mike Craggs y a la Ft. Natalia Vasquez, miembros del grupo de investigación del Centro Nacional de Investigación Neuroespinal en Londres, por su apoyo en el entrenamiento de procesos neurofisiológicos en la aplicación de la estimulación magnética transcraneal.

Al Dr. Milciades Ibañez por el apoyo recibido en la orientación metodológica.

A mi esposo y a mi hija por su paciencia y comprensión para hacer posible este proceso.

Resumen:

Introducción: El uso de la estimulación cerebral no invasiva en procesos de rehabilitación es de gran interés, por cuanto con mediación tecnológica se generan nuevas posibilidades de recuperación motora, a partir de la activación de la corteza cerebral. El objetivo del estudio es establecer la evidencia del uso terapéutico de la EMT, relacionado con el desempeño motor de pacientes con enfermedades del sistema nervioso central. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura. Se incluyeron 10 estudios en el análisis cualitativo que incluyó la evaluación de calidad con la escala de Jadad y del riesgo de sesgo con la herramienta Cochrane. Fueron excluidos 1613 estudios. Se aplicó el protocolo del estudio para la extracción, revisión y validez de los estudios incluidos. **Resultados:** La evidencia disponible muestra resultados positivos del uso terapéutico de la EMT en el desempeño motor en aspectos como la aceleración, la fuerza de pinza y de agarre, la estabilidad y la fuerza muscular, así como una mejor velocidad de la marcha y una disminución en la frecuencia y severidad de los espasmos. **Discusión:** La EMT puede constituir una estrategia terapéutica para mejorar el desempeño motor en pacientes con ECV, Lesión Medular y enfermedad de Parkinson, que requiere más investigación por la heterogeneidad de los diseños y medidas de desenlace utilizados, así como por la alta variabilidad interindividual que hace complejo estandarizar los protocolos de su uso terapéutico.

Palabras clave: estimulación magnética trascraneal, desempeño motor, neuroplasticidad, enfermedad cerebro vascular, parkinson y lesión medular.

Abstract:

Introduction: To include the transcranial magnetic stimulation in neurorehabilitation process is interesting inasmuch as the use of the technology contributes to create new possibilities of motor recovery by means of cerebral cortex activation. The purpose of this study is to establish the evidence of the therapeutic use of TMS related to motor performance of patients with central nervous system diseases. **Methodology:** It was conducted a systematic review, that includes ten studies in qualitative analysis with the Jadad scale and the risk of bias using the Cochrane tool. 1613 studies were excluded. Was applied the protocol for the collection, review and validity of the included studies. **Results:** The evidence shows positive results of the therapeutic use of TMS motor performance in aspects such as acceleration, pinch strength and grip, stability and muscle strength, as well as improved gait velocity and a decrease in the frequency and severity of spasms. **Discussion:** TMS may constitute a therapeutic strategy to improve motor performance in patients with Stroke, Parkinson's disease and Spinal Cord Injury. It requires further research by the heterogeneity of the designs and outcomes measures used as well as the high variability interindividual makes complex the standardization of protocols for therapeutic use.

Keywords: transcranial magnetic stimulation, motor performance, neuroplasticity, Stroke, Parkinson's disease, Spinal Cord Injury.

Tabla de contenido

1. INTRODUCCION.....	5
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	7
3. MARCO DE REFERENCIA	8
4. OBJETIVOS.....	10
4.1 Objetivo General.....	10
4.2 Objetivos Específicos:	10
5. METODOLOGÍA.....	10
5.1 Diseño.....	10
5.2 Formulación de Hipótesis operacionales:.....	10
5.3 Criterios de selección.....	11
5.3.1 Criterios de inclusión.....	11
5.3.2 Criterios de Exclusión	11
5.4 Estrategia de búsqueda	11
6. Resultados.....	17
7. Discusión	18
8. Conclusiones.....	19
9. Bibliografía.....	20

1. INTRODUCCION

La comunidad académica del programa de Fisioterapia en la Universidad del Rosario, estudia las categorías del comportamiento y aprendizaje motor. Comprende el sistema nervioso como una red moderna de comunicaciones electrónicas que genera la capacidad de producir movimientos diversos, complejos, precisos y adaptativos, soportados por un sistema neuromuscular organizado y flexible (1). Desde esta perspectiva aborda el cuerpo humano como un dispositivo (recibe, procesa y distribuye información) bioeléctrico, que afecta y es afectado por toda la actividad electromagnética del entorno. Los campos electromagnéticos artificiales perturban el magnetismo natural terrestre y en el cuerpo humano llegan a alterar los ritmos biológicos normales pudiendo ser modificados por diferentes enfermedades. De ser bien estimulados pueden inducir respuestas fisiológicas que potencian la capacidad de movimiento mediante procesos de aprendizaje motor.

La neurorehabilitación como proceso terapéutico, individualizado y específico, permite crear nuevas conexiones neuronales a través de un proceso de plasticidad cerebral, que puede ser mediado e incluso aumentado con dispositivos tecnológicos. Tradicionalmente la fisioterapia ha realizado procesos de rehabilitación que a partir de la estimulación periférica sensorio motora propician el control y aprendizaje de patrones motores. Sin embargo es preciso explorar alternativas terapéuticas que a partir de la activación cerebral, permitan diversificar los procesos de atención en salud, afectando la estructura y fisiología del sistema nervioso. La Estimulación Magnética Trascraneal - EMT como modalidad de estimulación cerebral no invasiva, tiene uso diagnóstico y terapéutico. Como diagnóstico permite comprender la neurofisiología de la activación neuronal en el proceso de control y aprendizaje motor y como medio terapéutico contribuye a potenciar la gestión clínica basada en la evidencia (2).

La EMT es un procedimiento neurofisiológico que puede ser aplicado sobre cualquier área de la corteza cerebral, en el cual, por medio de una bobina colocada sobre el cuero cabelludo, se administra un pulso magnético que atraviesa el cráneo y se convierte en impulso eléctrico. Este impulso estimula las neuronas corticales adyacentes de forma dirigida y focalizada, generando la despolarización normal. El campo magnético hace de puente entre la corriente primaria (bobina) y la secundaria (corteza cerebral) (3). La EMT se constituye en potencial terapéutico para diferentes trastornos neuropsiquiátricos y motores; estimula regiones corticales y subcorticales y genera mapas funcionales corticales de tipo motor y visual (4).

Interesa conocer los resultados que se obtienen en el desempeño motor con el uso de la EMT como alternativa terapéutica en pacientes con enfermedades del sistema nervioso central que generan deficiencias motoras. Las enfermedades de interés son Enfermedad Cerebro Vascular, Parkinson y Lesión Medular. En estos eventos la alteración estructural que generan en el sistema nervioso central incide directamente sobre la capacidad de movimiento de quien los padece. Estas

enfermedades impactan el nivel de independencia y funcionamiento de la persona, pues suelen resolverse con secuelas.

En las últimas décadas se observa que la Enfermedad Cerebro Vascular (ECV) afecta con mayor frecuencia a personas cada vez más jóvenes. La Organización Mundial de la Salud estimó que durante el 2001, el 85.5% de las muertes por eventos cerebrovasculares ocurrieron en países en desarrollo y el resultado de los años de vida ajustados por discapacidad (DALYs), fue casi siete veces mayor en los países en desarrollo que en los países desarrollados. De igual forma reporta que la incidencia de eventos cerebrovasculares disminuyó un 42% en países desarrollados y de manera contraria se incrementaron en más de un 100% en países en desarrollo (5). En Colombia la población estimada para el 2006 fue de 46 millones de habitantes, de los cuales el 4,4% supera los 65 años (6). Un estudio realizado en Sabaneta-Antioquia, reporta que la incidencia anual ajustada por edad y sexo es de 88.9/100.000 habitantes (7).

La ECV constituye una causa importante de muerte, invalidez, dependencia y estancia hospitalaria. Aproximadamente dos tercios de los pacientes con ECV tienen déficit severo en la función motora (8). De acuerdo con el concepto de competencia interhemisférica, el equilibrio de la excitabilidad cortical entre los dos hemisferios cambia después del ECV (9). La excitabilidad cortical y el área de representación del hemisferio afectado disminuyen (10) y la excitabilidad del hemisferio sano aumenta. El incremento anormal de la inhibición interhemisférica del hemisferio sano sobre el afectado, está asociado con déficit en el desempeño motor (9). La recuperación del equilibrio en la excitabilidad cortical interhemisférica está asociada a un mejor pronóstico de recuperación (11). El compromiso funcional del miembro superior genera limitaciones en las actividades de la vida diaria y aumenta la carga sobre estos pacientes y sus familias. Por su afectación a la calidad de vida y productividad de las personas que la padecen, profesionales de la salud y diferentes entidades nacionales e internacionales han enfocado recursos para mejorar el abordaje clínico terapéutico que demanda esta condición, para minimizar los desenlaces negativos de su curso natural y para instaurar estrategias de prevención que controlen su aparición (6). En la actualidad se encuentran abordajes contemporáneos de rehabilitación que incluyen estrategias enfocadas a tareas funcionales que inducen la reorganización cerebral, a propósito de la capacidad de neuroplasticidad del sistema nervioso. Al fisioterapeuta le interesa medir los cambios en la salud y funcionamiento de pacientes como resultado de sus intervenciones terapéuticas.

La enfermedad de Parkinson es un desorden neurodegenerativo, cuyas manifestaciones clínicas más representativas son temblor en reposo, bradicinesia, rigidez y alteración en la marcha. Tiene en el mundo una prevalencia estimada 4 a 5 millones de personas. En Estados Unidos es de un millón de personas (3%). La incidencia de esta enfermedad es 1 en 500 personas, entre 55 y 65 años de edad (12). En Colombia la prevalencia de esta enfermedad, en personas mayores de 50 años es de 470 por 100.000 habitantes (13).

Otra enfermedad donde será estudiada la efectividad terapéutica de la EMT es la Lesión Medular (LM). Esta enfermedad se presenta con mayor frecuencia en población joven con una distribución por sexo (hombre / mujer) de 4:1. La incidencia de la lesión medular es variable entre países y regiones. A nivel global oscila entre 10,4 y 83 por millón de habitantes por año, y la prevalencia entre 223 a 755 por millón de habitantes (14,15). En cuanto a la edad de ocurrencia, la mayoría de estudios a nivel mundial reportan individuos con promedio de edad entre 28 y 33 años. La edad ha sido establecida como factor predictor significativo de supervivencia en esta población; de igual manera, se ha reportado que algunos de los cambios funcionales a largo plazo se asocian de forma importante con esta variable, encontrando además que aquellos pacientes con mayor edad, tienen un mayor riesgo de mortalidad. En Estados Unidos se estiman entre 10000 y 12000 casos nuevos de cuadriplejía o paraplejía secundarios a lesión medular, de los cuales 4000 mueren antes de llegar al hospital y 1000 durante la hospitalización (14).

En Colombia no se conocen estudios que reporten los datos epidemiológicos de lesión medular. El Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses estableció que en el año 2005 los accidentes de tránsito fueron responsables de cerca de 1.036 traumas en las regiones del cuello y del área pélvica, representando el 3% de las personas que presentaron traumatismos en accidentes de tránsito en el país. Jiménez indica que la lesión medular es una condición que se presenta en 1 de 40 pacientes colombianos que ingresan a un hospital general consultando por trauma. La lesión medular se ha reportado como uno de los motivos de consulta más frecuentes en los centros de atención de salud de todos los niveles de complejidad como consecuencia del estado de violencia que vive el país (15). Las lesiones de la médula espinal son un problema de salud pública que en la mayoría de los casos afecta a la población en edad productiva y genera un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Para conocer las posibilidades de la EMT como alternativa terapéutica en el manejo de alteraciones en el desempeño motor secundarias a enfermedades del sistema nervioso central, se realizó una revisión sistemática de la literatura en bases de datos científicas (16). Para ello se identificaron, evaluaron y sintetizaron estudios primarios experimentales y cuasi-experimentales en idioma inglés que incluyen la EMT con fines terapéuticos en pacientes con Enfermedad Cerebro Vascular, Parkinson y Lesión Medular. Se consideraron medidas de desenlace que dan cuenta del desempeño motor de los pacientes involucrados.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la efectividad terapéutica de la EMT en el desempeño motor de pacientes con enfermedades del sistema nervioso central: ECV, Parkinson y Lesión Medular?

3. MARCO DE REFERENCIA

La estimulación magnética tras craneal de acuerdo con la frecuencia de estimulación que se use se puede clasificar en simple, apareada o repetitiva. La EMT simple produce un pulso de frecuencia inferior a 1 Hz, que despolariza las neuronas de la corteza cerebral y genera un potencial evocado motor (PEM) en un músculo contralateral. En la EMT con pulsos apareados, dos estímulos de igual o diferente intensidad se aplican sobre una misma área de la corteza o sobre diferentes áreas, permitiendo estudiar la conectividad entre ellas. Mientras que la EMT repetitiva (rEMT) genera pulsos de baja (1 Hz) o alta frecuencia (hasta 50 Hz), durante tiempos muy cortos (milisegundos), ejerciendo efectos moduladores sobre la excitabilidad cortical (17), lo que permite su uso terapéutico. La estimulación theta-burst (TBS) es otra forma de EMT que a baja intensidad modula la excitabilidad cortical. El patrón intermitente iTBS aumenta la excitabilidad cortical y el continuo cTBS, la suprime (18). De esta manera la rEMT se puede usar para aumentar o disminuir la excitabilidad cortical de los hemisferios afectado y sano, y así facilitar el desempeño motor en pacientes con ECV.

La recuperación funcional motriz depende de la modificación del comportamiento y de la reorganización de los circuitos neuronales. En los últimos 20 años, la EMT simple y apareada ha sido ampliamente utilizada para estudiar las bases neurofisiológicas de la excitabilidad y la plasticidad en diferentes regiones corticales (19). La EMT estimula las células de la corteza cerebral y es capaz de modificar la actividad neuronal local y en sitios distantes al enviar pulsos en trenes o en series. Diferentes estudios han demostrado los efectos moduladores potenciales de la EMT repetitiva (rEMT) sobre la excitabilidad de las neuronas corticales y los factores que condicionan su efecto (frecuencia, sitio de estimulación y duración) (4).

La EMT se ha empleado en investigaciones de vías motoras, cambios en los circuitos corticocorticales después de una ECV y con especial interés como terapia potencial que promueve la reorganización y mejora la respuesta frente a tratamientos convencionales (20). La rEMT tiene un potencial terapéutico durante la rehabilitación post-ECV. El daño neurológico que ocurre en esta enfermedad reduce la excitabilidad de la corteza motora primaria (M1), resultando en una pérdida de la eferencia excitatoria de las neuronas motoras espinales. Esta condición es el origen de la debilidad muscular y la deficiencia funcional del miembro superior. Estudios en humanos muestran el potencial de las regiones corticales adyacentes al área lesionada que contribuyen con la recuperación por remodelación funcional de las representaciones de la corteza motora. La rEMT presumiblemente modula la excitabilidad neural a través de su acción sobre las conexiones intracorticales no lesionadas. El comportamiento motor después de una ECV es un objetivo primario de las intervenciones con EMT. Cuando el entrenamiento motor acompaña la rEMT es posible mejorar la eficacia de la estimulación cortical, puesto que el entrenamiento induce plasticidad por la práctica (21). Existe un balance entre la función de los dos hemisferios,

controlada por la inhibición interhemisférica. El hemisferio afectado puede estar alterado por la ECV en sí misma y por la inhibición no balanceada que genera el hemisferio sano. En este modelo la actividad incrementada del hemisferio afectado, promueve la recuperación del hemicuerpo enfermo e induce la disminución de la inhibición desde el hemisferio sano. Por ejemplo, se ha encontrado que el desempeño motor post ECV mejora después de inhibir el hemisferio sano con rTMS de baja frecuencia (22) o de estimular el hemisferio afectado con rTMS de alta frecuencia (23).

La EMT y algunos estudios de imágenes diagnósticas sugieren que en la enfermedad de Parkinson, disminuye la excitabilidad cortical (24). Muchos estudios clínicos con rEMT han tratado los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson, usando altas frecuencias ($> 1\text{Hz}$) (25). Las dificultades con la marcha en este tipo de pacientes son una causa primaria de discapacidad y un reto terapéutico porque la recuperación es temporal con terapia convencional (26). Las disquinesias son una complicación del tratamiento dopaminérgico a largo plazo utilizado en pacientes con Parkinson. Se ha encontrado que la EMT repetitiva de baja frecuencia aplicada en el área motora suplementaria, reduce solamente durante 30 minutos la disquinesia inducida por levodopa (27). Este tipo de estimulación puede modular la excitabilidad y activación cortical, afectando los síntomas clínicos de condiciones neurológicas resultado de la alteración de la función de la corteza motora (28). Estudios de investigación clínica y básica sugieren que ejercicios de alta intensidad promueven neuroplasticidad en pacientes con lesión cerebral. Esta neuroplasticidad genera cambios en el sistema nervioso central como respuesta a la actividad física e incluye procesos de neurogénesis, sinaptogénesis y adaptaciones moleculares. Es bien conocido que pacientes con enfermedad de Parkinson con severos disturbios de movimiento particularmente en la marcha y en movimientos repetitivos y rítmicos del miembro superior, mejoran su desempeño motor durante la aplicación de 5Hz rEMT sobre la corteza motora. Sin embargo la eficacia real de la rEMT es controvertida por estudios que muestran lo contrario. Puede ser que esta discrepancia se deba al uso de diferentes metodologías de EMT como la forma de la bobina, la intensidad del estímulo, la frecuencia y el número de pulsos (29).

En pacientes con lesión medular la espasticidad es uno de los síntomas más incapacitantes por el impacto que tiene en la calidad de vida. La modulación de la actividad refleja es un aspecto importante en el control motor puesto que implica la integridad y coordinación de las vías de conducción motora. La hiperexcitabilidad de los reflejos espinales inducen espasmos y dificultan el movimiento de las articulaciones (30). Estos pacientes tienen dificultades con el control de movimiento de los miembros inferiores para realizar actividades con propósito como la marcha u otra forma de desplazamientos. Algunos estudios reportan que la rETM puede modular cambios en la excitabilidad cortical en el sitio de la estimulación y en sitios distantes (31).

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Establecer la evidencia del uso terapéutico de la EMT, relacionado con el desempeño motor de pacientes con enfermedades del sistema nervioso central.

4.2 Objetivos Específicos:

Determinar el impacto terapéutico de la EMT en las enfermedades del sistema nervioso central: ECV, Parkinson y Lesión Medular.

5. METODOLOGÍA

5.1 Diseño

Se siguieron los lineamientos de la guía PRISMA para revisiones sistemáticas (32). Los estudios incluidos en la revisión contienen los siguientes elementos de la estrategia PICOT:

Población: pacientes adultos con enfermedades del sistema nervioso central

Enfermedad de origen Vascular: Enfermedad Cerebro Vascular

Enfermedad degenerativa: Parkinson

Enfermedad de origen traumático: Lesión Medular

Intervención: Estimulación magnética transcraneal

Comparación: no aplica

Outcomes (resultados): mediciones del desempeño motor

Tipo de estudio: intervención (diseños experimentales y cuasiexperimentales)

Se seleccionaron estudios en Inglés, con revisión por pares y disponibilidad de texto completo. Se utilizaron los términos MeSH (Medical Subject Headings): “Transcranial Magnetic Stimulation”, “Psychomotor performance” “motor activity” “Neuroplasticity”.

5.2 Formulación de Hipótesis operacionales:

Hipótesis alterna: Los pacientes que presentan deficiencias en el desempeño motor por enfermedades del sistema nervioso central (ECV, Parkinson y LM) obtienen cambios clínicos significativos al ser tratados con EMT.

Hipótesis nula: Los pacientes que presentan deficiencias en el desempeño motor por enfermedades del sistema nervioso central (ECV, Parkinson y LM) no obtienen cambios clínicos significativos al ser tratados con EMT.

5.3 Criterios de selección

5.3.1 Criterios de inclusión

- Intervención: el estudio incluye protocolos de aplicación de EMT con fines terapéuticos.
- Tiempo y lugar: la búsqueda no se limitó por tiempo, la fecha final de búsqueda fue Diciembre de 2012, se incluyen estudios realizados en cualquier lugar del mundo. El estudio incluido más antiguo es del 2002.
- Participantes en el estudio: pacientes adultos con enfermedades del sistema nervioso central con deficiencias motoras (Enfermedad Cerebrovascular, Parkinson y Lesión Medular).
- Desenlaces: se incluyeron estudios que en los resultados miden el cambio en el desempeño motor de los pacientes, después de la aplicación terapéutica de la EMT. Las variables de desenlace pueden ser cualitativas o cuantitativas, por cuanto incluyen mediciones de atributos motores. Algunos de los desenlaces incluidos son: fuerza muscular de agarre, aceleración, disminución de la espasticidad, tarea manual de pinza, velocidad de la marcha y frecuencia y severidad de los espasmos.
- Diseños de estudio de intervención: Ensayos clínicos aleatorizados y Cuasiexperimentales.

5.3.2 Criterios de Exclusión

Artículos que no incluyen desenlaces con indicadores de desempeño motor.

5.4 Estrategia de búsqueda

Estudios en revistas científicas indexadas. La identificación de estudios incluyo estrategias de búsqueda manual y electrónica. La estrategia de búsqueda electrónica se realizó en las bases de datos electrónicas Cochrane Library, EBSCO, MEDLINE, EMBASE, Biblioteca Virtual de la Salud y PUBMED y en el journal especializado Clinical Neurophysiological. Los términos de búsqueda básicos fueron: “trascranial magnetic stimulation” or “noninvasive brain stimulation”, and “rehabilitation”, or “motor activity” or “psychomotor performance” or “movement”, “repetitive transcranial magnetic stimulation”.

El inicio de la revisión de los artículos se realizó seleccionando aquellos que incluían en el título o en el abstract, el uso terapéutico de la EMT, pacientes adultos y los eventos: ECV, Parkinson y LM. En los preseleccionados se realizó lectura del texto completo para verificar que cumplieran con los criterios de inclusión. Finalmente se realizó una lectura a profundidad de los artículos para la evaluación de su calidad, de los sesgos potenciales y el análisis de resultados. Se registró el número de artículos incluidos y excluidos en las diferentes etapas. Se mantuvo actualizado el “diario de búsqueda” detallando los nombres de las bases de datos indagadas, las palabras claves utilizadas y los resultados de la búsqueda. La recuperación de la bibliografía se realizó a través del gestor

bibliográfico Endnote. Las decisiones para incluir o excluir los documentos fueron registradas. Los estudios incluidos cumplieron con los criterios de selección.

Procedimiento de selección: Los estudios que pasaron el filtro de abstracts y títulos, fueron seleccionados por los dos investigadores. Los artículos cuyos títulos y abstracts no tienen relación con el uso terapéutico de la EMT, fueron excluidos por consenso de los investigadores. Todos los estudios recuperados fueron examinados por el investigador principal, quien excluyó los documentos que no involucraron pacientes con deficiencias motoras derivadas de las enfermedades del sistema nervioso central seleccionadas. El proceso de selección se muestra en la figura 1.

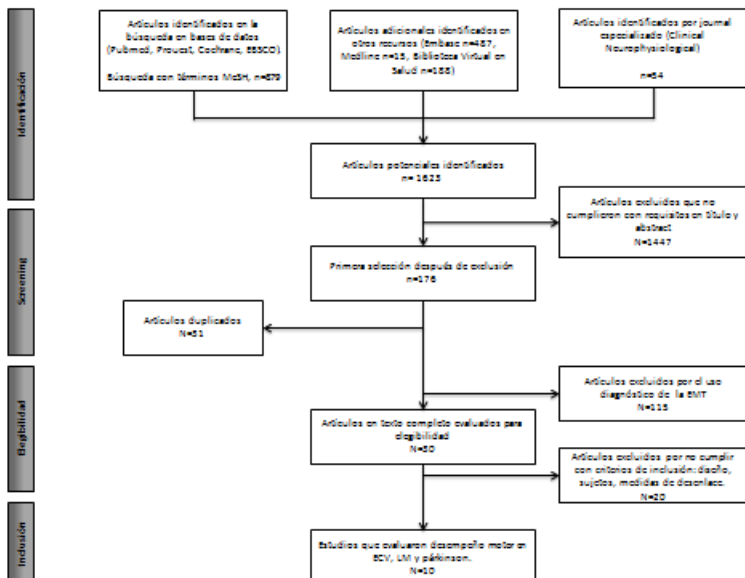


Figura 1. Flujograma del procedimiento de selección de estudios

La pertinencia de los estudios que involucran estrategias terapéuticas, además de la EMT, fue evaluada de manera independiente por los investigadores. Los datos de los estudios seleccionados aparecen en la tabla 1.

ENFERMEDAD CEREBRO VASCULAR - ECV								
Autor	Estudio	Referencia	Nivel de Evidencia	N	Desenlace clínico (desempeño motor)	Desenlace funcional	Conclusiones	
SJ Ackerley S et al., 2010	Combining theta burst stimulation with training after subcortical stroke.	Stroke. 2010;41(7):1568-72.		3	10	Cinética del agarre (Grip-lift kinetics): (precarga de la fuerza PF en Newtons)(duración de la precarga PD en ms). Función miembro superior Action Research Arm Test (ARAT). Emplearon tres experimentos: iTBS sobre el lado afectado M1, cTBS sobre el lado sano M1, TBS placebo)	Cinética del agarre: interacción protocolo X mano X tiempo (F4.36 = 3.42, p = 0.018). No se encontraron efecto principales o interacciones para la cTBS contra M1 p > 0.085, ni para la iTBS ipsi M1 p > 0.54. Mejora la PD de la mano parética cuando el entrenamiento se realizó después de la TBS real comparada con la TBS placebo p = 0.034: cTBS p = 0.026; iTBS p = 0.046. Función MMSS: puntuación ARAT después de cTBS 46 vs 41 p = .024. (deterioro de la función). Con iTBS y TBS placebo no se encontraron cambios significativos p = 0.339 y p = 0.778	La estimulación theta burst (TBS) y el entrenamiento con tareas específicas pueden mejorar el agarre. La TBS continua sobre la corteza motora M1 del lado sano puede disminuir la función en miembro superior, por lo cual el hemisferio sano tiene un rol importante en la recuperación después de la ECV.
N Takeuchi N et al, 2009	Repetitive transcranial magnetic stimulation over bilateral hemispheres enhances motor function and training effect of paretic hand in patients after stroke.	J Rehabil CS Med. 2009;41(13):1049-54.		3	30	Aceleración y fuerza de pinza.	La rTMS bilateral y sobre el lado sano mejoraron la aceleración en la mano parética p = 0.002 y p = 0.008 respectivamente. Esta mejoría duró una semana después de la estimulación bilateral y lado sano p < 0.001. El entrenamiento motor mejoró la fuerza de pinza de la mano parética después de la rTMS bilateral p < 0.001 y del la rTMS del lado sano p = 0.008. Esta mejora se mantuvo una semana después de la intervención bilateral p < 0.001; rTMS lado sano p = 0.009. El efecto del entrenamiento motor sobre la fuerza de pinza fue potenciado más con la rTMS bilateral que con la rTMS del lado sano p < 0.004.	La rTMS bilateral mejoró el efecto del entrenamiento motor en la mano parética de los pacientes con ECV, fue más efectiva que la rTMS unilateral en la fuerza de pinza. Esto puede indicar una nueva estrategia de neurorehabilitación en ECV.
EM Khedr et al, 2009	Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke	Eur J Neurol. 2009;16(12):1323-30.		2	36	Fuerza de agarre: medido con la Medical Research Council. Keyboard tapping número de veces y variación temporal y Pegboard task número de tuercas ubicadas. NIHSS severidad del ECV. Índice de Barthel habilidad funcional.	Se encontró una mejoría significativa para cada grupo de tratamiento respecto al keyboard tapping y el pegboard task , comparado con el placebo p=0.001. Se encontró una mayor mejoría en el grupo de 1 Hz comparado con el de 3 Hz p 0.01 para ambas tareas. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos estudiados (1Hz continuo 15 min sobre el lado sano, 3Hz sobre el lado afectado y placebo sobre el lado afectado) para la fuerza de agarre . Se encontraron mejorías funcionales NIHSS y Barthel para los grupos que recibieron 1 y 3Hz rTMS comparados con el placebo p = 0.0001 La mejoría para el NIHSS fue mayor con 1 Hz p = 0.015.	Cinco sesiones de rTMS sobre la corteza motora usando o 1Hz sobre el hemisferio sano o 3Hz sobre el hemisferio afectado puede mejorar la recuperación motora después del ECV
CL Massie et al., 2012	Functional repetitive transcranial magnetic stimulation increases motor cortex excitability in survivors of stroke	Clin Neurophysiol. 2012.		3	18	Fuerza máxima en pinza lateral promedio, SD y CV. El CV como medida relativa de la estabilidad de la fuerza muscular.	Se encontraron diferencias significativas en la estabilidad de la fuerza muscular después de la intervención pasiva (sólo rTMS 10 Hz) p < 0.05	La rTMS funcional promueve mayores cambios en la excitabilidad de la corteza motora y modula selectivamente la actividad muscular agonista.

Tabla 1 – Estudios incluidos de pacientes con Enfermedad Cerebro Vascular

LESION MEDULAR							
Autor	Estudio	Referencia	Nivel de Evidencia (Oxford)	N	Desenlace clínico (desempeño motor)	Desenlace funcional	Conclusiones
H Kumru et al., 2010	Reduction of Spasticity With Repetitive Transcranial Magnetic Stimulatio in Patiets with Spinal Cord Injury	Neurorehabil Neural Repair. 2010;24(5): 435-41.	2	15	Escala de Ashworth Modificada (MAS), Escala analoga visual (VAS): espasmos, rigidez y clonues durante actividades diarias y marcha), Herramienta de evaluación de espasticidad en lesión medular (SCI-SET), Herramienta para la evaluación medular de la espasticidad (SCAT), Escala Modificada de Penn para la frecuencia de espasmos (MPSFS)	Reducción de la espasticidad en miembros inferiores comparadas con la condición basal, resultados MAS ($p < 0.006$). Estos efectos se mantuvieron una semana después de finalizada la estimulación $p = .049$. Resultados MPSFS disminución de la frecuencia de la última sesión $p = .01$. Disminución de la frecuencia y severidad de los espasmos después de la primera y la última sesión comparado con la condición de base $p < .01$ para cada comparación. Resultados SCAT disminución significativa después de la primera y de la última sesión $p < .04$, el efecto se mantuvo una semana despues de la estimulación activa $p = .049$.	La rTMS de alta frecuencia (20 Hz) sobre el área motora de la pierna aplicada en 5 sesiones diarias, puede mejorar aspectos de la espasticidad en pacientes con lesión medular incompleta.

Tabla 1- Estudio incluido de paciente con Lesión Medular

ENFERMEDAD DE PARKINSON								
Autor	Estudio	Referencia	Nivel de Evidencia (Oxford)	N	Desenlace clínico (desempeño motor)	Desenlace funcional	Conclusiones	
SR Filipović et al., 2010	Slow (1 Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) induces a sustained change in cortical excitability in patients with Parkinson's disease.	Clin Neurophysiol 2010;121(7):1129-37.		3	9	Movimientos involuntarios: Escala clínica de diskinesia CDRS.	El puntaje cambió significativamente después de la intervención con rTMS, se mantuvo sin cambios con la rTMS placebo.	rTMS de baja frecuencia 1 Hz aplicada sobre la corteza motora en cuatro días consecutivos cambia la excitabilidad de la corteza motora al aumentar la excitabilidad de los circuitos inhibitorios. Los efectos persisten al menos un día después de la intervención (rTMS).
M Fernandez del Olmo et al., (2007)	Transcranial magnetic stimulation over dorsolateral prefrontal cortex in Parkinson's disease.	Clin Neurophysiol 2007;118(1):131-9.		2	13	Diadococinesis: Movimientos alternos en los dedos de la mano (finger tapping) en dos velocidades (preferida y máxima). Agarre: máxima fuerza isométrica (dinamómetro). Alcance en dos velocidades (preferida y máxima), acelerómetro. Marcha: caminar 7m en pasarela terreno plano.	La frecuencia de la diadococinesia de los dedos de la mano a velocidad preferida y el CV a la máxima velocidad mostro un efecto significativo para el factor día $p = 0.005$ y $p = 0.001$. Agarre: no se encontraron diferencias significativas para la máxima fuerza isométrica. Alcance: en la velocidad preferida para el factor día se encontró un efecto significativo con la intervención aplicada $p = 0.01$ y el coeficiente de variación de la velocidad $p = 0.02$. No se encontró efecto significativo de la intervención a velocidad máxima. Marcha: se encontró un efecto significativo a velocidad máxima y preferida después de la intervención $p = 0.007$, $p = 0.03$. No se encontraron cambios significativos en el puntaje de la sección motora (parte III) de la Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) después de aplicar la intervención (10Hz rTMS DLPFC) y la rTMS placebo.	Durante la aplicación de rTMS sobre la corteza prefrontal dorsolateral durante 10 días no se encontró un efecto significativo sobre las funciones motoras y la condición clínica motora. La mejora en el desempeño de las tareas motoras se puede atribuir a los efectos de la practica.
M Sommer, et al (2002)	Repetitive paired pulse transcranial magnetic stimulation affects corticospinal excitability and finger tapping in Parkinson's disease.	Clin Neurophysiol 2002;113(6):944-50.		3	11	Bradicinesia. Temblor de reposo (sistema de análisis de movimiento 3D)	Escala de valoración enfermedad de Parkinson: aumenta la velocidad del movimiento de los dedos después de la intervención (single pulse rTMS) $p = 0.011$ y después de rTMS con ISI 10 ms $p = 0.009$. Disminución del promedio de la frecuencia pico del temblor de reposo (antes de la intervención $0.099 \pm 0.129 \mu V$ y después $0.075 \pm 0.107 \mu V$)	Pulsos pareados repetitivos 1Hz sobre corteza motora contralateral de la mano mps afectada y permiten inducción selectiva de inhibición o facilitación corticospinal, pero no intensifica la la mejoría temporal de la movilidad de los dedos inducida por pulso simple rTMS convencional.
DH Benninger D, et al., 2012	Controlled Study of 50-Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Parkinson Disease	Neurorehabil Neural Repair. 2012.		2	26	Marcha: el tiempo (segundos) para caminar 10m disminuye después de la intervención con y sin medicamento $p < 0,001$ y $p = 0,002$. Bradicinesia: el tiempo (segundos) para ejecutar la tarea motora secuencial brazo - mano El tiempo para la ejecución del movimiento (tarea motora secuencial) disminuyo después de cada sesión de intervención con y sin medicamento $p < 0,001$, sin diferencias entre los grupos: tratamiento $p = ,51$, tratamiento - sesión $p = ,63$, tratamiento-sesión.tiempo $p = ,33$	Puntaje motor de la Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson - UPDRS puntaje motor. No se encontraron efectos del tratamiento con 50- Hz rTMS sobre el puntaje motor de esta escala, con y sin medicamento $p = ,77$ y $p = ,82$ (UPDRS desenlace secundario)	La intervención de 50Hz rTMS sobre la corteza motora primaria de ambos hemisferios es segura, aunque no se encontró mejoría del desempeño motor, ni de la condición funcional en los pacientes del estudio. La estimulación prolongada u otras tecnicas con rTMS pueden ser más efectivas, se requiere investigar más.

Tabla 1 – Estudios incluidos de pacientes con Enfermedad de Parkinson

Manejo de datos: Dos investigadores registraron los datos sobre un formato de recolección de información estandarizado diseñado por los investigadores, y de manera independiente resumieron los resultados que consideraron más importantes de cada estudio. Las diferencias de opinión encontradas se resolvieron por discusión y consulta con el estudio original, para llegar a un consenso.

Evaluación de la calidad: La calidad y fuerza de la evidencia científica fue evaluada soportando la relación entre la intervención (aplicación de EMT) y los beneficios terapéuticos obtenidos. En esta investigación se usó un sistema de puntuación cuantitativa basada en los criterios de Oxford (33). Así como la evaluación de calidad de Jadad que incluye la aleatorización, el cegamiento y las pérdidas de pacientes (34). Esta escala considera que el estudio es de excelente calidad si obtiene 5 puntos y de baja calidad si tiene menos de 3 puntos. Esta evaluación fue realizada por dos investigadores en forma independiente utilizando los criterios que reporta la literatura. Respecto a la calidad de los estudios clínicos incluidos, de manera independiente dos investigadores evaluaron su calidad metodológica utilizando la herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el nivel de riesgo de sesgos que pueden presentar estos estudios (Figura 2), reportándolo como alto, bajo o no específico de acuerdo con los siguientes parámetros:

- a. generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección)
- b. asignación ciega (sesgo de selección)
- c. cegamiento de pacientes e investigadores (sesgo de realización)
- d. evaluación ciega de los resultados (sesgo de detección)
- e. datos incompletos de los desenlaces (sesgo de deserción)
- f. reporte selectivo (sesgo de información)
- g. otros sesgos: no se describe la monitorización terapéutica (sesgo de realización)

Cuando las conclusiones de los investigadores sobre la calidad o nivel de sesgo de un estudio fueron diferentes, el texto completo del estudio fue revisado de manera conjunta, para llegar a un consenso.

Extracción de datos: Dos investigadores de manera independiente extrajeron los datos de los estudios incluidos, sobre los factores principales que permiten la interpretación de los resultados de los estudios. Así se obtuvo información sobre el tamaño de la muestra y desenlaces primarios con el efecto de la EMT respecto a las características del desempeño motor.

Interpretación

Esta revisión no incluye un metaanálisis por la heterogeneidad de los diseños metodológicos y las mediciones de desempeño motor realizadas en los estudios

incluidos. Se realizó un análisis descriptivo y se interpretaron los resultados de acuerdo con los criterios de evaluación de la calidad y del riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

6. Resultados

La revisión se realizó durante un año. Los estudios se agruparon por la patología de base. Es así como los estudios incluidos representan 178 pacientes 94 personas con enfermedad cerebrovascular (4 estudios), 69 con Parkinson (5 estudios) y 15 con Lesión Medular (1 estudio). En los estudios con pacientes que presentan enfermedad cerebrovascular todos reportaron cambios significativos, los efectos positivos se encuentran en atributos como aceleración, fuerza de pinza y de agarre, estabilidad de la fuerza muscular y coordinación intermuscular. En dos de los cinco estudios (23, 36) la mejoría se mantuvo una semana después de haber sido aplicada la estimulación $p < 0.001$. La mejoría en el desempeño motor se encontró con la aplicación de diferentes protocolos: rEMT bilateral, unilateral sobre el lado sado de baja frecuencia (1Hz); con y sin entrenamiento motor.

Estudio	Asignación aleatoria	Doble ciego	Deserción de pacientes	Puntaje
Ackerley, et al., 2010	Si	Si	No	4
Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Matsuo Y, Ikoma K., 2009	Si	Si	No	5
Khedr E, Abdel-Fadeil M, Farghali A, Qaid M. 2009	Si	Si	No	4
Massie C, Tracy B, Malcolm M., 2012	Si	No	No	2
Kumru, H., Murillo, N., Vidal, J., Valls-Sole, J., Edwards, D, Pelayo, R., Valero-Cbre, A., Tormos, J., Pascual-Leone, A., 2010	Si	Si	No	4
Filipović S, Rothwell J, Bhatia K. 2010 (Slow)	Si	No	No	3
Fernández del Olmo M, Bello O, Cudeiro J., 2007	Si	No	No	3
Sommer M, Kamm T, Tergau F, Ulm G, Paulus W., 2002	Si	No	No	2
Benninger D, Iseki K, Kranick S, Luckenbaugh D, Houdayer E, Hallett M., 2012	Si	Si	No	5
Filipović S, Rothwell J, Bhatia K. 2010 (Low frequency)	Si	No	No	2
Evaluación: Presencia (si) o ausencia (no) de aleatorización, cegamento y deserción de pacientes. La inclusión de estos aspectos otorgan un punto. Se da puntaje adicional si describe el método empleado y si éste fue adecuado.				

Tabla 2. Evaluación de calidad de los estudios incluidos Escala Jadad

Los estudios donde utilizan la EMT en pacientes con enfermedad de Parkinson reportaron resultados variados: 2 de 5 no registraron hallazgos favorables en el desempeño motor medido en bradicinesia, puntaje motor de la escala UPDRS, rigidez, temblor de reposo y diadococinesia (29, 37). Un estudio reporta la no mejoría del puntaje motor de la escala UPDRS, aunque si registra una disminución del tiempo para realizar la marcha y la tarea motora secuencial brazo – mano (26). En dos estudios la mejoría en el desempeño motor la reportan con la disminución del movimiento involuntario, la mayor velocidad para realizar el patrón de alcance y el movimiento de los dedos, así como la disminución en la frecuencia del temblor de reposo (29,37,38). Estos estudios emplearon rTMS de baja y alta frecuencia, así como aplicación en la corteza motora y en la prefrontal dorsolateral.

La aplicación terapéutica de la EMT en pacientes con lesión medular en el estudio incluido (Kumru et als., 2010) muestra resultados favorables porque moduló la espasticidad en miembros inferiores, aspecto que mejora el comportamiento motor por la disminución en la frecuencia y severidad de los espasmos $p = 0.01$. Este efecto se mantuvo una semana después de recibir la EMT de alta frecuencia 20Hz.

Ackerley et al., 2010	+	+	+	+	+	+
Takeuchi et al., 2009	+	+	+	?	+	+
Khedr et al., 2009	+	+	+	+	+	+
Massie et al., 2012	+	-	-	-	-	+
Kumru et al., 2010	+	+	+	+	+	+
Filipovic et al., 2010 (Slow)	+	+	-	-	+	+
Fernández del Olmo et al., 2007	+	?	-	-	+	+
Sommer et al., 2002	+	?	-	-	+	+
Benninger et al., 2012	+	+	+	+	+	+
Filipovic et al., 2010 (Low)	+	+	-	-	+	+
	Generación de secuencia aleatoria	Asignación ciego	Doble ciego	Evaluación ciego de resultados	Datos incompletos de desórdenes	Reporte selectivo

+ Bajo riesgo de sesgo
- Alto riesgo de sesgo
? No es claro el riesgo de sesgo

Figura 2- Evaluación Riesgo de Sesgo de los estudios incluidos Herramienta Cochrane

Respecto a la calidad de los estudios incluidos en general el 50% está entre excelente y buena, el 20% es aceptable y el 30% es pobre de acuerdo con los criterios de Jadad. Detalles de la evaluación de calidad están en la tabla 2 y figura 2. Todos los estudios incluidos usaron EMT placebo, asignación aleatoria y no tuvieron pérdidas de pacientes. Sólo cinco fueron doble ciego. En cuanto al riesgo de sesgos, la mayoría tienen bajo riesgo (90%): tres estudios de ECV, uno de Lesión Medular y cinco de Parkinson. Los estudios de Parkinson son heterogéneos metodológicamente pues algunos no realizaron evaluación ciega de los resultados.

7. Discusión

Este estudio aporta evidencia que soporta la eficacia de la rEMT en la recuperación motora de pacientes con ECV, lesión medular y Parkinson. La interpretación de los hallazgos de esta revisión, requiere considerar la posibilidad de sesgos de publicación, la búsqueda de literatura centrada en publicaciones en inglés por lo que los hallazgos de esta revisión deben ser interpretados con prudencia. Los hallazgos apoyan lo reportado en estudios con sujetos sanos (24), en relación con la respuesta de la excitabilidad cortical a la EMT. También al

efecto de la rEMT de baja frecuencia sobre el hemisferio sano y la estimulación theta-burst sobre el hemisferio afectado, dado que pueden obtener mejores resultados sobre el desempeño motor de pacientes con enfermedad cerebro vascular, que la rEMT de alta frecuencia sobre el hemisferio afectado (18, 39). Lo anterior debido a que la rEMT de 1 Hz puede disminuir la inhibición del hemisferio sano sobre el afectado, aumenta la excitabilidad del córtex lesionado y facilita la recuperación del déficit motor en esta población. Es importante considerar que los estudios incluidos que tienen muestras pequeñas han encontrado resultados positivos. Se requieren más estudios que permitan reconocer el impacto de diferentes protocolos de rTMS sobre la función motora en pacientes con enfermedad cerebro vascular a corto y largo plazo.

Los resultados de este estudio coinciden con los hallazgos de Elahi et al., 2009, puesto que en estudios con alta frecuencia de rTMS, se han disminuido los signos motores de los pacientes con enfermedad de Parkinson y los estudios que incluyen EMT de baja frecuencia, aunque más seguros, muestran resultados variables sin mejoría significativa en el puntaje motor de la escala unificada de la enfermedad de Parkinson - UPDRS. Esto se asocia con la hipótesis que considera que la rEMT de alta frecuencia puede modular regiones cerebrales hipoactivas en pacientes con enfermedad de Parkinson y produce mejoría clínica motora significativa, más que la rEMT de baja frecuencia (40).

Algunas de las limitaciones de este estudio son la heterogeneidad en la presentación de resultados clínicos, la diversidad de protocolos aplicados para cada patología y en los estudios de los mismos eventos y las diferencias en los criterios de selección que consideraron los estudios en el reclutamiento de pacientes. Los pacientes que participaron en los estudios incluidos tuvieron diferente tiempo de seguimiento, entraron con tiempos de evolución distintos y algunos recibieron entrenamiento motor.

8. Conclusiones

La EMT es bien tolerada dado que en los estudios incluidos no se reportaron eventos adversos y los hallazgos muestran una tendencia de resultados positivos sobre el desempeño motor, por lo cual puede ser considerada como una nueva estrategia que junto con la fisioterapia, mejora los cambios plásticos del sistema nervioso y potencia la recuperación motora y funcional en pacientes con enfermedades del sistema nervioso. Los resultados son consistentes en los estudios de pacientes con Enfermedad cerebro vascular. En pacientes con enfermedad de Parkinson los hallazgos son variados y en ocasiones contradictorios. Un estudio de pacientes con Lesión medular fue incluido en el análisis por lo cual los resultados en esta entidad no son concluyentes. Algunos factores que pueden restringir su amplio uso clínico es el acceso limitado del equipo en centros especializados de neurorrehabilitación, el insuficiente conocimiento de sus efectos a largo plazo considerando el manejo farmacológico y la necesidad de contar con recurso humano calificado. Se requiere continuar investigando para mejorar los criterios que permitan la parametrización de los

protocolos, conocer la sostenibilidad de los resultados y su influencia sobre la cognición de los pacientes, por la estrecha relación que existen entre el comportamiento motor y cognitivo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

9. Bibliografía

- (1) Shumway- Cook A. Motor Control Traslating Research into Clinical Practice. Fourth Edition. Lippincott Wiliams & Wilkins; 2010.
- (2) Latash M. Neurophysiological Basis of Movement. Second Edition; 2008.
- (3) Tarsy D. Treatment of Parkinson Disease A 64-Year-Old Man With Motor Complications of Advanced Parkinson Disease. *JAMA*.2012;307(21):2305-2314.
- (4) Carey J, Fregni F, Pascual-Leone, A. rTMS combined with motor learning training in healthy subjects. *Restor Neurol Neurosci*.2006;24(3):191-199.
- (5) Feigin V, Lawes C, Bennett, D, Barker, S, Parag, V. Woldwide stroke incidence and early fatality reported in 56 population-based study: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8:355-369.
- (6) Silva F, Quintero C, Zarruk J. Capitulo 2 – Comportamiento epidemiológico de la enfermedad cerebrovascular en la población colombiana. [Internet] Asociación Colombiana de Neurología. En: Guía neurológica 8. Enfermedad cerebrovascular. [citado 20 de mayo de 2012] Disponible en: http://www.acnweb.org/pub/guia_8.htm.
- (7) Uribe C, Jiménez I, Mora MO, Arana A, Sánchez JL, Zuluaga L. et al. Epidemiología de las enfermedades cerebrovasculares en Sabaneta, Colombia (1992-1993). *Rev Neurol*. 1997;25:1008-1012.
- (8) Broeks JG, Lankhorst GJ, Rumping K, Prevo AJ. The long-term outcome of arm function after stroke: results of a follow-up study. *Disabil Rehabil*.1999;21:357-364.
- (9) Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol*. 2004;55:400-409.
- (10) Ward NS, Cohen LG. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Arch Neurol*.2004;61:1844-1848.
- (11) Traversa R, Cincinelli P, Pasqualetti P, Filippi M, Rossini PM. Follow-up of interhemispheric differences of motor evoked potentials from the “affected” and “unaffected” hemispheres in human stroke. *Brain Res*.1998;803:1-8.
- (12) Jones K. Neurological Assessment. A Clinician´s Guide. Elsevier. UK; 2010.
- (13) Uribe C, Chacón A, Pombo P. Fundamentos de medicina. Neurología. Corporación para investigaciones biológicas. Medellín, Colombia; 2002.
- (14) Henao C, Pérez J. Lesiones medulares y discapacidad: revisión bibliográfica. *Aquichan*. 2010;10(2): 157-172.

- (15) Henao C, Pérez J. Situación de discapacidad de la población adulta con lesión medular de la ciudad de Manizales. *Hacia la Promoción de la Salud*. 2011;16 (2): 52 - 67.
- (16) Grant MJ, Booth A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Info Libr J*. 2009;26(2):91-108. doi: HIR848 [pii]
- (17) Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2000;111:800-5.
- (18) Hsu W, Cheng Ch, Liao K, Lee I, Lin Y. Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Functions in Patients with Stroke A Meta-Analysis. *Stroke* 2012 Jul;43(7):1849-57.
- (19) Chipchase L, Schabrun S, Cohen L, Hodges P, Ridding M, Rothwell J, Taylor J, Ziemann U. A checklist for assessing the methodological quality of studies using transcranial magnetic stimulation to study the motor system: An international consensus study. *Clin Neurophysiol*. 2012;123:1698–1704.
- (20) Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Arm function after stroke: neurophysiological correlates and recovery mechanisms assessed by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2006;Aug117(8):1641-59.
- (21) Massie C, Tracy B, Malcolm M. Functional repetitive transcranial magnetic stimulation increases motor cortex excitability in survivors of stroke. *Clin Neurophysiol* 2012 <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2012.07.026>
- (22) Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke*. 2005;36:2681-2686.
- (23) Khedr E, Abdeil-Fadeil M, Farghali , Qaid M. Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke. *European Journal of Neurology*. 2009;16:1323-1330.
- (24) Ellaway PH, Davey NJ, Maskill DW, Dick JP. The relation between bradykinesia and excitability of the motor cortex assessed using transcranial magnetic stimulation in normal and parkinsonian subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1995; 97:169-178.
- (25) Benninger D, Lomarev M, Wassermann E, Lopez G, Houdayer E, Fasano R, Dang N, Hallett M. Saety study of 50 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with Parkinson's Disease. *Clin Neurophysiol*. 2009;120:809-815.
- (26) Benninger D, Iseki K, Kranick S, Luckenbaugh D, Houdayer E, Hallett M. Controlled Study of 50-Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Parkinson Disease. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26(9):1096-1105.
- (27) Filipovic S, Rothwell J, van de Warrenburg B, Bathia K. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. 2009;24 (2):246 – 253.
- (28) Filipovic S, Rothwell J, Bathia K. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and off-phase motor symptoms in Parkinson's Disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2010;291:1-4.

- (29) Fernandez del Olmo M, Bello O, Cudeiro J. Transcranial magnetic stimulation over dorsolateral prefrontal cortex in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol.*2007;118(1):131-9.
- (30) Kumru H, Murillo N, Vidal J, Valls-Solé J, Edwards D, Pelayo R, et al. Reduction of Spasticity With Repetitive Transcranial Magnetic Stimulatio in Patiets with Spinal Cord Injury. *Neurorehabil Neural Repair.* 2010;24(5):435-41.
- (31) Penalva B, Opiso E, Medina J, Corrons M, Kumru H, Vidal J, et al. H reflex modulation by transcranial magnetic stimulation in spinal cord injury subjects after gait training with electromechanical systems. *Spinal Cord.* 2010;48:400-406.
- (32) Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc).* 2010;135(11) 507-511.
- (33) Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. [Citado 20 de marzo de 2013]Disponible en: http://www.cebm.net/mod_product/design/files/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf
- (34) Jadad A, Phil D, Moore A, Carrol D, Jenkinson C, Reynolds J, et al. Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials.* 1996;17:1-12.
- (35) Arckeley S, Stinear C, Baraber A, Byblow W. Combining theta burst stimulation with training after subcortical stroke. *Stroke.* 2010;41(7):1568-72.
- (36) Tackeuchi N, Tada T, Toshima M, Matsuo Y, Ikoma K. Repetitive transcranial magnetic stimulation over bilateral hemispheres enhances motor function and training effect of paretic hand in patients after stroke. *J Rehabil Med.* 2009;41(13):1049-54.
- (37) Filipovic S, Slow (1 Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) induces a sustained change in cortical excitability in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol.*2010;121(7):1129-37.
- (38) Sommer M, Kamm T, Tergau F, Ulm G, Paulus W. Repetitive paired pulse transcranial magnetic stimulation affects corticospinal excitability and finger tapping in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol.*2002;113(6):944-50.
- (39) Bayón M. Estimulación magnética transcranial en la rehabilitación del Ictus. *Rehabilitación (Madr).* 2011 doi:10.1016/j.rh.2011.03.014
- (40) Elahi B, Elahi B, Chen R, Chir MBB. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function – Systematic Review of Controlled Clinical Trials. *Mov Disorders.* 2009;24:3:357-363.