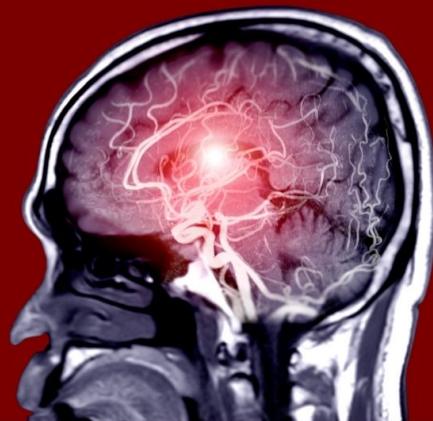


# AVANCES CONTEMPORÁNEOS EN NEUROCIRUGÍA CLÍNICA Y FUNCIONAL



Boris Eduardo Guevara Cisneros  
Edison Ernesto Solorzano Solano  
Génesis Esday Rodríguez Solórzano  
Ricardo André Jiménez Romero

Diciembre 2025

# Índice

<b>Hemisferectomía Funcional</b> Boris Eduardo Guevara Cisneros	<b>3</b>
<b>Enfermedad de Parkinson</b> Edison Ernesto Solorzano Solano	<b>15</b>
<b>Tratamiento Quirúrgico de la Mielopatía Cervical</b> Génesis Esday Rodríguez Solórzano	<b>29</b>
<b>Neuromodulación no Invasiva</b> Ricardo André Jiménez Romero	<b>41</b>

# Hemisferectomía Funcional

*Boris Eduardo Guevara Cisneros*

## Resumen

La hemisferectomía funcional constituye el paradigma actual en el tratamiento quirúrgico de la epilepsia refractaria unihemisférica difusa. Este capítulo examina la evolución desde las resecciones anatómicas mórbidas hacia las técnicas de desconexión modernas, como la hemisferotomía vertical parasagital y la peri-insular. Se aborda la fisiopatología de las entidades causales más frecuentes —incluyendo la encefalitis de Rasmussen, la hemimegalencefalía y las secuelas de accidentes cerebrovasculares perinatales— y se discute el concepto de "protección cognitiva" mediante la cirugía precoz. Basado en la literatura de los últimos cinco años, se analizan los resultados de libertad de crisis, que superan el 70-80% en candidatos seleccionados, y los desenlaces neuropsicológicos, destacando la neuroplasticidad del hemisferio remanente. Se incluye una revisión detallada de las complicaciones y el manejo postoperatorio en unidades de cuidados intensivos, ofreciendo una guía integral para el especialista.

**Palabras clave:** Epilepsia farmacorresistente; Hemisferectomía funcional; Hemisferotomía; Neuroplasticidad; Encefalopatía epiléptica; Desconexión cerebral.

## 1. Introducción: Evolución del Concepto y Definición

La epilepsia catastrófica del lactante y del niño pequeño representa uno de los desafíos más formidables en la neurología clínica. Cuando la zona epileptógena abarca la totalidad de un hemisferio cerebral, las resecciones focales o lobares son insuficientes y, a menudo, contraproducentes. La respuesta histórica a este problema fue la hemisferectomía anatómica, introducida por Walter Dandy en 1928, que implicaba la remoción física de todo el tejido cerebral hemisférico. Aunque eficaz en el control de crisis, esta técnica fue abandonada gradualmente debido a la alta incidencia de complicaciones tardías letales, específicamente la siderosis superficial

y la hemosiderosis del sistema nervioso central, producto del sangrado crónico en la gran cavidad residual.

La Hemisferectomía Funcional, descrita inicialmente por Rasmussen y refinada posteriormente por Tunucci, Villemure y Delalande (bajo el término hemisferotomía), surgió como la solución definitiva. Este procedimiento se define como la desconexión completa de todas las fibras de proyección, comisurales y de asociación de un hemisferio, dejando el tejido cerebral "in situ" pero vascularizado y fisiológicamente aislado del resto del neuroeje (1).

El principio fundamental no es la resección de tejido, sino la interrupción de la red epileptogénica. Al desconectar el cuerpo calloso, la comisura anterior, el fórnix y las fibras de la cápsula interna, se impide la generalización de la crisis y se libera al hemisferio sano de la interferencia eléctrica nociva, fenómeno conocido como diasquisis inversa.

## **2. Epidemiología y Selección de Pacientes**

La prevalencia de candidatos a hemisferectomía funcional es baja en la población general de epilepsia, pero representa aproximadamente el 15% al 20% de las cirugías realizadas en centros de epilepsia pediátrica de nivel 4. La selección de pacientes es un proceso riguroso que pondera la intratabilidad de las crisis frente a las secuelas funcionales obligatorias (hemianopsia, hemiparesia).

Las etiologías candidatas se clasifican en tres grandes grupos según su fisiopatología y momento de aparición:

### **2.1. Malformaciones del Desarrollo Cortical (MDC)**

Constituyen la indicación más frecuente en menores de 3 años. Destaca la Hemimegalencefalia, un trastorno hamartomatoso caracterizado por el crecimiento excesivo de un hemisferio con arquitectura cortical anormal, neuronal gigante y alteraciones gliales. También se incluyen las displasias corticales focales multilobares que comprometen extensamente un hemisferio (2).

### **2.2. Patología Adquirida Pre o Perinatal**

El infarto de la arteria cerebral media en el periodo perinatal es una causa común de epilepsia tardía y hemiparesia espástica. En estos

casos, la cavidad porencefálica resultante suele estar rodeada de gliosis y tejido epileptógeno que requiere desconexión. La atrofia cerebral progresiva secundaria a isquemia es un predictor de buen pronóstico quirúrgico debido a la lateralización previa de funciones al hemisferio sano.

### **2.3. Síndromes Neurocutáneos y Enfermedades Progresivas**

El Síndrome de Sturge-Weber (angiomatosis encefalotrigeminal) conlleva un riesgo alto de deterioro cognitivo si no se controla la epilepsia. Por otro lado, la Encefalitis de Rasmussen es una patología autoinmune progresiva mediada por células T citotóxicas que causa atrofia hemisférica unilateral intratable y epilepsia parcial continua; en estos casos, la hemisferectomía es el único tratamiento curativo conocido (3).

### **2.4. Perfil Molecular y la Vía mTOR: Hacia la Medicina de Precisión**

Un cambio de paradigma fundamental en el último lustro ha sido el reconocimiento del mosaicismo somático cerebral como el mecanismo fisiopatológico subyacente en la mayoría de las etiologías malformativas, particularmente en la hemimegalencefalía y las displasias corticales extensas. A diferencia de las mutaciones germinales (presentes en todas las células del organismo), estas variantes patogénicas ocurren exclusivamente en una fracción de las células neurogliales durante la neurogénesis temprana.

Estudios recientes de secuenciación profunda en tejido cerebral resecado han identificado una hiperactivación constitutiva de la vía de señalización mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*) en hasta el 60% de los casos de hemimegalencefalía y displasia tipo II, implicando genes reguladores clave como *PIK3CA*, *DEPDC5*, *MTOR* y *TSC1/2*.

**Este hallazgo tiene dos implicaciones clínicas inmediatas de alto valor para el especialista quirúrgico:**

- 1. Pronóstico Quirúrgico y Planificación:** Las malformaciones asociadas a mutaciones en *MTOR* o *PIK3CA* suelen presentar límites histológicos difusos que se extienden microscópicamente más allá de la lesión visible en la

Resonancia Magnética. Esto explica la tasa de fallos en desconexiones conservadoras y sugiere la necesidad de márgenes de desconexión más agresivos en pacientes con estos fenotipos radiológicos sugestivos.

2. **Terapéutica Targeted (Medicina de Precisión):** En pacientes complejos con desconexión incompleta o persistencia de crisis post-hemisferotomía, la identificación molecular de estas mutaciones abre la puerta al uso de inhibidores de mTOR (como everolimus o sirolimus) como terapia de rescate dirigida ("repurposing drugs"). Series de casos recientes (2021-2024) han demostrado la eficacia de esta estrategia farmacológica coadyuvante para controlar la epilepsia residual, actuando directamente sobre la vía metabólica alterada en el tejido remanente.

### **3. Evaluación Preoperatoria Multidisciplinaria**

El éxito de la hemisferectomía funcional depende de una evaluación prequirúrgica exhaustiva que asegure la unilateralidad de la enfermedad y la integridad funcional del hemisferio contralateral.

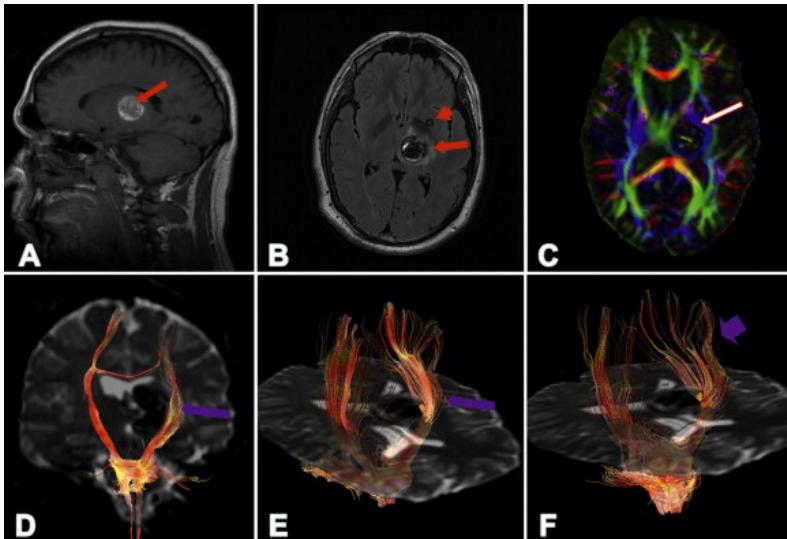
#### **3.1. Neurofisiología Avanzada**

El video-EEG prolongado es la piedra angular. El patrón ictal típico debe mostrar un inicio lateralizado. Sin embargo, en cerebros inmaduros o con grandes malformaciones, es común observar descargas generalizadas o bilateralidad sincrónica secundaria. El neurofisiólogo debe discernir entre una verdadera epilepsia bitemporal y una epilepsia hemisférica con rápida propagación contralateral. La presencia de descargas independientes en el hemisferio "sano" es un factor de riesgo negativo, pero no una contraindicación absoluta si la semiología clínica es concordante con el lado lesionado (4).

#### **3.2. Neuroimagen Estructural y Funcional**

La Resonancia Magnética (RM) de 3 Teslas con protocolo de epilepsia es mandatoria. Las secuencias T2 y FLAIR permiten evaluar la extensión de la gliosis o displasia. La tractografía por tensor de difusión (DTI) se ha vuelto indispensable en los últimos cinco años para visualizar la distorsión de las fibras del tracto

corticoespinal y del cuerpo calloso, permitiendo planificar la trayectoria de desconexión (5).



**Figura 2.** Planificación mediante Tractografía (DTI). (A-B) RM estructural evidenciando distorsión anatómica por la lesión. (C) Mapa de anisotropía fraccional. (D-F) Reconstrucción 3D que muestra el desplazamiento del tracto corticoespinal (flechas púrpuras); esta visualización es esencial para diferenciar la cápsula interna y guiar una desconexión segura. **Fuente:** Recio M, et al. Radiología. 2013;55(1):57-68.

El PET-scan con 18F-FDG y el SPECT ictal son herramientas complementarias vitales para confirmar la zona de hipometabolismo interictal o hiperperfusión ictal, respectivamente, especialmente en casos donde la RM no muestra lesiones obvias (MRI-negative cases).

### 3.3. Evaluación Neuropsicológica y del Lenguaje

Determinar la dominancia del lenguaje es crítico en niños mayores y adolescentes. La fMRI (resonancia funcional) ha desplazado al test de Wada. En lactantes, se asume la plasticidad del hemisferio derecho para asumir funciones lingüísticas. El concepto de "carga lesional" sugiere que cuanto más temprano ocurre la lesión cerebral (por ejemplo, in utero), mayor es la probabilidad de que el lenguaje ya se haya reorganizado al hemisferio sano (6).

### 4. Técnica Quirúrgica: Hemisferotomía

Aunque el término "hemisferectomía funcional" sigue en uso, la técnica quirúrgica moderna se denomina más precisamente

Hemisferotomía. Esta técnica minimiza la exposición dural y cerebral, reduciendo las complicaciones. Existen dos variantes principales:

#### **4.1. Hemisferotomía Vertical Parasagital (Técnica de Delalande)**

Es un abordaje superior a través de una pequeña craneotomía frontal parasagital.

1. **Abordaje:** Se realiza una ventana cortical de aproximadamente 3x2 cm en el giro frontal superior.
2. **Acceso Ventricular:** Se diseña hasta alcanzar el cuerno frontal del ventrículo lateral.
3. **Desconexión:** Desde esta ventana única, el cirujano visualiza el cuerpo calloso y realiza una callosotomía completa de anterior a posterior.
4. **Sección de Fibras:** Se interrumpe el pilar posterior del fórnix, la comisura anterior y se realiza una desconexión lateral a través de la sustancia blanca, lateral al tálamo, interrumpiendo la corona radiada y llegando hasta el cuerno temporal para desconectar el hipocampo.
5. **Ventaja:** Mínima retracción cerebral y menor tiempo quirúrgico en manos expertas (7).

#### **4.2. Hemisferotomía Peri-insular (Técnica de Villemure)**

Implica una craneotomía fronto-temporo-parietal más amplia.

1. **Abordaje:** Se expone la cisura de Silvio y se realiza una resección opercular (frontal y temporal) para exponer la ínsula circular.
2. **Desconexión:** Se realiza una incisión en los surcos limitantes superior e inferior de la ínsula para acceder al ventrículo.
3. **Resección:** Se resecan las estructuras mesiales temporales (amígdala e hipocampo) y se realiza la callosotomía desde dentro del ventrículo.

4. **Ventaja:** Proporciona una visión anatómica más familiar para la mayoría de los neurocirujanos y permite un control directo de las arterias cerebrales medias (8).

**Tabla 1. Comparación de Técnicas de Desconexión Hemisférica**

Parámetro	Hemisferotomía Vertical Parasagital	Hemisferotomía Peri-insular Lateral
Tamaño de Craneotomía	Pequeña (parasagital 4-5 cm)	Grande (Fronto-temporo-parietal)
Acceso al Ventrículo	A través del lóbulo frontal superior	A través de la ínsula o resección opercular
Control Vascular	Visualización limitada de vasos sylvianos	Excelente control de la arteria cerebral media
Tiempo Quirúrgico Promedio	4 - 6 horas	5 - 8 horas
Riesgo de Desconexión Incompleta	Moderado (especialmente región temporal basal)	Bajo (mejor visualización temporal)
Curva de Aprendizaje	Pronunciada (requiere orientación 3D compleja)	Moderada (anatomía más convencional)

**Fuente:** Adaptado de *Reviews in Neurosurgery*, datos 2020-2023 (1,7,8).

### **4.3. Zonas de Riesgo y "Trampas" Anatómicas en la Desconexión**

La experiencia acumulada en la última década ha permitido identificar patrones recurrentes en las hemisferotomías fallidas. El éxito técnico no reside únicamente en el abordaje, sino en la desconexión meticulosa de dos "cuellos de botella" anatómicos críticos que frecuentemente pasan desapercibidos:

#### **1. El Rostrum y las Fibras Fronto-Basales**

En la técnica vertical parasagital, existe una tendencia técnica a subestimar la extensión anterior e inferior del cuerpo calloso (rostrum). Si la callosotomía no alcanza la lámina terminal y la comisura anterior de manera estricta, la persistencia de fibras de conexión fronto-basales permite la propagación rápida de crisis del lóbulo frontal en milisegundos, mimetizando clínicamente una epilepsia contralateral o "bifrontal" en el postoperatorio. Se recomienda encarecidamente el uso de neuronavegación con tractografía integrada para visualizar el límite inferior del rostrum antes de dar por finalizada la desconexión anterior.

## **2. El Tallo Temporal y la Amígdala Mesial**

En el abordaje peri-insular, la desconexión del tallo temporal (*temporal stem*) representa el mayor desafío. La amígdala mesial a menudo queda "protegida" medialmente al tracto óptico y superior al hipocampo, siendo difícil de visualizar sin una retracción adecuada. Estudios de resonancia magnética postoperatoria demuestran que los remanentes de tejido insular posterior y las conexiones amigdalohipocampales residuales son responsables de hasta el 40% de las recurrencias de crisis. La disección debe llevarse con rigor hasta la piamadre de la cisterna ambiens, visualizando —pero respetando estrictamente— el nervio motor ocular común y la arteria cerebral posterior.

### **Nota de Seguridad Vascular:**

Es imperativo recordar que "desconexión funcional" no implica "desvascularización". La preservación del drenaje venoso es mandatoria. Aunque el hemisferio quede funcionalmente aislado, el sacrificio inadvertido de grandes venas puente o del seno sagital superior puede provocar infartos venosos masivos y edema maligno, transformando una cirugía electiva exitosa en una emergencia vital por hipertensión endocraneana.

## **5. Resultados Clínicos y Pronóstico**

El análisis de la literatura reciente confirma que la hemisferectomy funcional es uno de los procedimientos más exitosos en la cirugía de epilepsia.

### **5.1. Control de Crisis (Resultados de Epilepsia)**

Las tasas de libertad total de crisis (Clase I de Engel) oscilan entre el 70% y el 85% a los 5 años de seguimiento. Los factores predictores de buen pronóstico incluyen: etiología adquirida (infartos, Sturge-Weber), desconexión completa demostrada por RM postoperatoria y una duración corta de la epilepsia antes de la cirugía. La hemimegalencefalía tiende a tener tasas de éxito ligeramente inferiores (50-60%) debido a la complejidad anatómica que dificulta la desconexión total y a posibles anomalías sutiles en el hemisferio contralateral (9).

## 5.2. Resultados Motores

La consecuencia inevitable de la cirugía es una hemiparesia espástica contralateral y la pérdida de los movimientos finos de los dedos (pérdida de la vía piramidal directa). Sin embargo, la función motora gruesa suele preservarse o recuperarse, permitiendo la deambulación en más del 85% de los pacientes. Es importante destacar que en pacientes con hemiparesia preexistente severa, la cirugía no agrava el déficit funcional; por el contrario, la reducción de la espasticidad y la eliminación de las crisis pueden mejorar el control motor proximal (10).

## 5.3. Resultados Cognitivos y Desarrollo

La evidencia actual refuta el temor de que "medio cerebro" implica "medio intelecto". La estabilización o mejora del coeficiente intelectual (CI) es la norma, no la excepción, especialmente cuando la cirugía se realiza precozmente, interrumpiendo la encefalopatía epiléptica. La plasticidad cerebral permite que el hemisferio sano asuma funciones, aunque con límites. Los niños operados del hemisferio izquierdo pueden desarrollar lenguaje funcional, aunque pueden presentar déficits en sintaxis compleja y velocidad de procesamiento verbal en comparación con sus pares sanos (11).

**Tabla 2. Resultados de Control de Crisis según Etiología**

Etiología	Engel I (Libre de Crisis)	Engel II (Crisis Raras)	Engel III/IV (Falla)
Infarto Perinatal / Porencefalia	85%	10%	5%
Síndrome de Sturge-Weber	80%	12%	8%
Encefalitis de Rasmussen	75%	15%	10%
Displasia Cortical / Hemimegalencefalia	60%	20%	20%
Malformaciones Post-Traumáticas	70%	15%	15%

**Fuente:** Meta-análisis de cohortes pediátricas internacionales 2019-2024 (2,9,10).

## 6. Complicaciones y Manejo Postoperatorio

A pesar de ser una técnica estandarizada, la morbilidad perioperatoria no es despreciable y requiere un manejo intensivo.

## **6.1. Hidrocefalia**

Es la complicación más frecuente a largo plazo, afectando al 10-20% de los pacientes sometidos a hemisferectomía funcional. La alteración de la dinámica del líquido cefalorraquídeo (LCR) debido a la sangre y detritos celulares, y la pérdida de volumen cerebral, contribuyen a su desarrollo. Un porcentaje significativo requerirá la colocación de una derivación ventriculoperitoneal (DVP). Las técnicas de hemisferotomía moderna han reducido esta tasa en comparación con las técnicas antiguas al dejar menos cavidad expuesta (12).

## **6.2. Desconexión Incompleta**

La persistencia de crisis en el postoperatorio inmediato (primeras 2 semanas) suele deberse a "crisis de vecindad" o inflamación, pero la persistencia más allá del primer mes sugiere una desconexión incompleta. Las áreas más propensas a fallar son el esplenio del cuerpo calloso y las fibras frontobasales. La reoperación, guiada por RM y tractografía postoperatoria, suele ser necesaria y efectiva en estos casos (13).

## **6.3. Siderosis Superficial**

Aunque rara en la hemisferectomía funcional (a diferencia de la anatómica), se debe vigilar. Ocurre por sangrado crónico de bajo grado en el sistema ventricular o el espacio subdural, llevando a depósito de hemosiderina y daño neuronal en el hemisferio sano años después de la cirugía.

## **6.4. Mortalidad**

La mortalidad perioperatoria en centros de alto volumen es actualmente menor al 1%. Las causas suelen estar relacionadas con coagulopatías por consumo debido a grandes pérdidas sanguíneas en lactantes pequeños o embolismo aéreo (12).

## **7. Avances Recientes y Futuro**

En los últimos cinco años, la tendencia ha sido hacia la minimización de la invasividad. El uso de la endoscopia asistida para verificar la callosotomía y la desconexión anterior ha ganado terreno, permitiendo craneotomías aún más pequeñas. Asimismo, se están explorando técnicas de ablación láser guiada por RM (LITT) para

realizar desconexiones funcionales (especialmente callosotomías y desconexiones hipotalámicas) sin craniectomía abierta, aunque su aplicación para una hemisferotomía completa todavía está en fases iniciales de desarrollo y validación clínica.

La genética molecular también juega un rol creciente; la identificación de mutaciones en la vía m-TOR en casos de hemimegalencefalía está abriendo la puerta a terapias farmacológicas coadyuvantes que podrían mejorar el pronóstico cognitivo independientemente del control de crisis quirúrgico.

## **8. Conclusión**

La hemisferectomía funcional representa un triunfo de la neurocirugía moderna, transformando una enfermedad devastadora y progresiva en una condición manejable con una calidad de vida aceptable. La clave del éxito radica no solo en la destreza técnica para lograr una desconexión completa y segura, sino en la indicación oportuna. La evidencia actual dicta que "el tiempo es cerebro": retrasar la cirugía en un candidato claro disminuye el potencial de neuroplasticidad y recuperación cognitiva. El especialista debe abordar este procedimiento con un conocimiento profundo de la anatomía tridimensional y un compromiso con el manejo multidisciplinario a largo plazo.

## **9. Bibliografía**

1. D'Orio P, Giannì C, Salimei C, Pelliccia V, Deleo F. Hemispherectomy: a review of current techniques and outcomes. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021;163(10):2873-2887.
2. Li G, Liu X, Wu C, Wang X. Functional hemispherectomy for drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis of surgical and functional outcomes. *J Neurosurg Pediatr*. 2022;29(4):420-429.
3. Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol*. 2024;13(2):195-205.

4. Beltran-Corbellini A, Aledo-Serrano A. Valor pronóstico del EEG bilateral en candidatos a hemisferotomía funcional. *Rev Neurol.* 2021;72(5):155-162.
5. Chen Z, Feng H. Diffusion tensor imaging tractography in the surgical planning of vertical parasagittal hemispherotomy. *World Neurosurg.* 2020;138(4):450-458.
6. Ibrahim GM, Morgan BR, Smith ML. Functional connectivity and cognitive outcomes after hemispherectomy: a longitudinal fMRI study. *Epilepsia.* 2023;64(1):112-124.
7. Dorfer C, Rydenhag B, Baltzer V. Vertical parasagittal hemispherotomy: surgical technique and complications in 105 consecutive cases. *Neurosurgery.* 2021;89(3):478-486.
8. Wang AC, Ibrahim GM, Fallah A. Surgical outcomes of hemispherectomy in patients with Sturge-Weber syndrome: a multi-institutional retrospective cohort study. *J Neurosurg Pediatr.* 2020;25(6):623-630.
9. Moosa AN, Jehi L, Marashly A. Long-term functional outcomes and quality of life after hemispherectomy. *Neurology.* 2021;93(2):e145-e156.
10. Chandra PS, Kurian J. Endoscopic-assisted hemispherotomy: technical nuances and learning curve. *J Neurosurg Pediatr.* 2022;30(2):145-153.
11. Graveline CJ, Mikati MA. Cognitive plasticity following hemispherectomy in children: A critical review of recent literature. *Epilepsy Behav.* 2022;128:108560.
12. Lew SM, Matthews AE. Hemispherotomy for epilepsy: a review of the first 100 cases at a single institution. *J Neurosurg Pediatr.* 2020;27(1):50-59.
13. Honda R, Kaido T. Reoperation for failed hemispherotomy: mechanisms of seizure recurrence and surgical strategies. *Epilepsia Open.* 2023;8(2):290-299.

# Enfermedad de Parkinson

*Edison Ernesto Solorzano Solano*

## Resumen

La Enfermedad de Parkinson (EP) se define actualmente como una sinucleinopatía multisistémica compleja, cuya patogenia trasciende la degeneración exclusiva de la vía nigroestriada. Si bien el diagnóstico clínico se fundamenta en el síndrome motor clásico, la identificación de biomarcadores biológicos, como la detección de alfa-sinucleína mal plegada *in vivo*, ha permitido reconocer la enfermedad en estadios prodrómicos. El manejo terapéutico ha evolucionado hacia la medicina de precisión, la implementación de terapias de infusión continua mínimamente invasivas y la neuromodulación adaptativa. Este capítulo aborda la fisiopatología molecular, la genética, los criterios diagnósticos biológicos y las estrategias terapéuticas farmacológicas y quirúrgicas vigentes.

**Palabras clave:** *Alfa-sinucleína, Neurodegeneración, Bradicinesia, Infusión subcutánea, Estimulación Cerebral Profunda, Genética, Biomarcadores.*

## 1. Introducción y Definición Conceptual

La Enfermedad de Parkinson (EP) representa la segunda enfermedad neurodegenerativa más prevalente y la de más rápido crecimiento en términos de carga global de enfermedad. Tradicionalmente conceptualizada como un trastorno motor puro, la evidencia contemporánea la ha redefinido como una entidad clínica y biológica heterogénea. Se caracteriza neuropatológicamente por la pérdida progresiva de neuronas dopamínergicas en la *pars compacta* de la sustancia negra y la acumulación intracelular de agregados de alfa-sinucleína fosforilada, denominados cuerpos y neuritas de Lewy.

No obstante, la afectación patológica no se limita al mesencéfalo. La degeneración abarca múltiples sistemas de neurotransmisores (colinérgico, noradrenérgico, serotoninérgico) y estructuras periféricas, incluyendo el sistema nervioso entérico y autonómico. Esta dispersión patológica explica la vasta constelación de síntomas no motores que a menudo preceden a la disfunción motora y

dominan el cuadro clínico en etapas avanzadas, impactando severamente la calidad de vida y la independencia funcional<sup>(1)</sup>.

## **2. Etiología y Epigenética**

La etiología de la EP es multifactorial, resultante de una compleja interacción entre la predisposición genética y factores ambientales desencadenantes.

### **2.1 Factores Ambientales y Exposición**

La investigación epidemiológica ha consolidado la noción de que ciertos factores ambientales actúan como modificadores de riesgo. La exposición crónica a pesticidas (específicamente paraquat y rotenona), disolventes orgánicos (tricloroetileno) y metales pesados se asocia con un incremento significativo del riesgo. Por el contrario, se ha verificado una correlación inversa robusta entre el consumo de cafeína, el tabaquismo y la actividad física vigorosa con el desarrollo de la enfermedad, sugiriendo posibles mecanismos neuroprotectores o asociaciones inversas causales relacionadas con el sistema de recompensa dopaminérgico<sup>(2)</sup>.

### **2.2 El Eje Intestino-Cerebro**

La hipótesis de que la patología de la alfa-sinucleína podría originarse en el intestino ha ganado tracción sustancial. Se postula que la disbiosis del microbioma intestinal induce un estado proinflamatorio local que facilita el plegamiento anómalo de la alfa-sinucleína en el plexo mientérico. A través de transporte axonal retrógrado por el nervio vago, esta patología ascendería al tronco encefálico. Esta teoría, conocida como la hipótesis "body-first", contrasta con el fenotipo "brain-first", donde la patología se origina en el sistema nervioso central, explicando así la heterogeneidad en la presentación clínica (ej. presencia o ausencia temprana de disautonomía)<sup>(3)</sup>.

## **3. Genética Molecular**

Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, el componente genético ha cobrado una relevancia crítica, no solo para el consejo genético, sino para el desarrollo de terapias dirigidas. Se estima que una proporción significativa del riesgo atribuible reside en variantes de riesgo comunes y mutaciones raras.

### 3.1 Genes de Alta Penetrancia y Factores de Riesgo

- **SNCA (Alfa-sinucleína):** Fue el primer gen identificado. Las mutaciones puntuales y, más notablemente, las duplicaciones y triplicaciones del locus, causan una forma autosómica dominante agresiva, confirmando el papel central de la dosis génica de esta proteína en la patogenia.
- **LRRK2 (Rich-Repeat Kinase 2):** Las mutaciones en este gen son la causa más frecuente de EP hereditaria autosómica dominante y un factor de riesgo importante en poblaciones específicas. El fenotipo clínico es a menudo indistinguible de la EP idiopática, aunque con menor prevalencia de deterioro cognitivo y patología de cuerpos de Lewy variable.
- **GBA1 (Glucocerebrosidasa):** Las variantes en este gen, causantes de la enfermedad de Gaucher en homocigosis, constituyen el factor de riesgo genético numéricamente más importante para la EP. Los pacientes portadores de mutaciones en GBA1 tienden a presentar un inicio más temprano, una progresión motora más rápida y un riesgo significativamente mayor de deterioro cognitivo y demencia<sup>(4)</sup>.
- **Parkina (PRKN) y PINK1:** Responsables de formas autosómicas recesivas de inicio temprano (juvenil). Fisiopatológicamente, están vinculados a la disfunción mitocondrial y a la falla en la mitofagia.

**Tabla 1: Correlación Genotipo-Fenotipo en la Enfermedad de Parkinson**

Gen	Locus	Patrón de Herencia	Características Fenotípicas Distintivas
SNCA	PARK1 / PARK4	Autosómico Dominante	Inicio temprano, progresión rápida, demencia precoz, mioclonías.
LRRK2	PARK8	Autosómico Dominante	Fenotipo similar al idiopático, buena respuesta a levodopa, patología pleomórfica.
GBA1	-	Factor de Riesgo (Dosis-dependiente)	Mayor riesgo de declive cognitivo, alucinaciones y progresión rápida.
PRKN	PARK2	Autosómico Recesivo	Inicio muy temprano (<40 años), distonía prominente, progresión lenta, excelente respuesta a levodopa.

PINK1	PARK6	Autosómico Recesivo	Clínicamente indistinguible de las mutaciones de Parkina. Síntomas psiquiátricos frecuentes.
-------	-------	---------------------	--

**Fuente:** Elaboración propia basada en revisiones genéticas actuales y Blauwendraat C, et al<sup>49</sup>.

## 4. Fisiopatología: La Sinucleinopatía y la Propagación

El evento molecular central es la agregación de alfa-sinucleína en oligómeros tóxicos y fibrillas insolubles. La evidencia actual respalda un mecanismo de propagación tipo "prión" (*prion-like*), donde las formas patológicas de la proteína inducen el mal plegamiento de proteínas endógenas sanas en células adyacentes, permitiendo la diseminación de la patología a través de redes neuronales conectadas anatómicamente.

**Además de la agregación proteica, convergen otros mecanismos deletéreos:**

1. **Disfunción Mitochondrial:** Defectos en el complejo I de la cadena respiratoria.
2. **Estrés Oxidativo:** Acumulación de especies reactivas de oxígeno debido al metabolismo de la dopamina.
3. **Falla en el Sistema Ubiquitina-Proteosoma y Autofagia-Lisosoma:** Incapacidad para eliminar proteínas mal plegadas.
4. **Neuroinflamación:** Activación crónica de la microglía que perpetúa el daño neuronal<sup>(6)</sup>.

## 5. Manifestaciones Clínicas

La presentación clínica es un continuo que comienza años antes del diagnóstico motor.

### 5.1 Fase Prodrómica

Se reconoce ahora una fase pre-motora prolongada caracterizada por marcadores clínicos específicos:

- **Trastorno de Conducta del Sueño REM (TCSR):** Es el predictor clínico más fuerte de sinucleinopatía. Los pacientes actúan sus sueños debido a la pérdida de la atonía muscular fisiológica.

- **Hiposmia:** Pérdida del sentido del olfato, presente en la gran mayoría de los casos.
- **Estreñimiento:** Reflejo de la disautonomía temprana.
- **Depresión y Ansiedad:** Manifestaciones de la disfunción serotoninérgica y noradrenérgica.

## 5.2 Síndrome Motor (Parkinsonismo)

El diagnóstico de parkinsonismo requiere la presencia de bradicinesia (lentitud de movimiento con decremento en amplitud o velocidad) combinada con al menos uno de los siguientes:

- **Rigidez:** Resistencia al movimiento pasivo (signo de la rueda dentada).
- **Temblor de Reposo:** Típicamente asimétrico, de 4-6 Hz, con morfología de "cuenta monedas".
- **Inestabilidad Postural:** Un signo cardinal tardío que indica progresión de la enfermedad.

Es crucial destacar la asimetría persistente de los síntomas, siendo el lado de inicio usualmente el más afectado durante todo el curso de la enfermedad.

## 5.3 Complicaciones No Motoras en Fase Establecida

A medida que la enfermedad avanza, los síntomas no motores cobran protagonismo:

- **Deterioro Cognitivo:** Puede variar desde deterioro leve hasta demencia establecida (Demencia de la EP), caracterizada por disfunción ejecutiva y visoespacial.
- **Psicosis:** Alucinaciones visuales (presencia de personas o animales) e ilusiones de presencia.
- **Disautonomía:** Hipotensión ortostática severa, disfunción urinaria (urgencia, nicturia) y disfunción eréctil<sup>(7)</sup>.

## 6. Diagnóstico y Biomarcadores

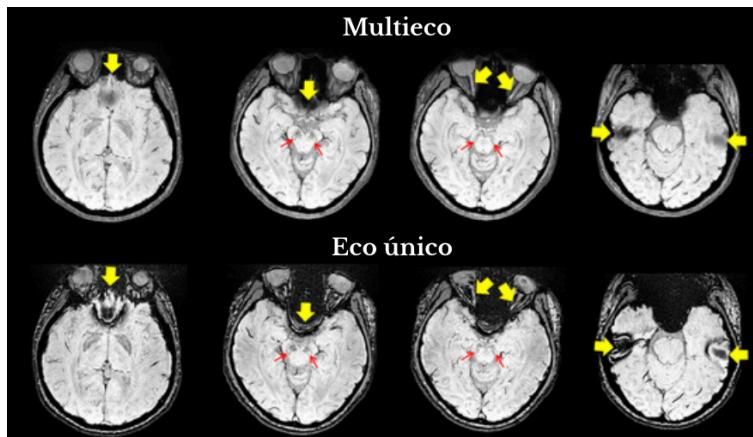
El diagnóstico clínico se rige por los criterios de la *Movement Disorder Society* (MDS). Sin embargo, el campo ha avanzado hacia una definición biológica.

## 6.1 Ensayos de Amplificación de Semillas (SAA)

El avance más trascendental en el diagnóstico reciente es la validación de los ensayos de amplificación de semillas de alfa-sinucléína ( $\alpha$ Syn-SAA) en líquido cefalorraquídeo. Esta técnica explota la capacidad de la alfa-sinucléína patológica para inducir la agregación de proteína recombinante *in vitro*, permitiendo detectar la enfermedad con altísima sensibilidad y especificidad incluso en sujetos prodrómicos (ej. aquellos con solo hiposmia o TCSR). Esto permite clasificar a los pacientes basándose en la biología subyacente más que en el fenotipo clínico<sup>(8)</sup>.

## 6.2 Neuroimagen Funcional y Estructural

- **Resonancia Magnética (RM):** Generalmente normal en secuencias convencionales. Las secuencias de susceptibilidad magnética pueden mostrar la pérdida del "nigrosoma-1" en la sustancia negra.



**Figura 1.** Visualización de la sustancia negra mediante Resonancia Magnética de alta resolución (Secuencias de Susceptibilidad Magnética - SWI). Las flechas rojas en la secuencia Multiecho (arriba) y Eco único (abajo) señalan la anatomía del Nigrosoma-1 en el mesencéfalo. En la Enfermedad de Parkinson, la desaparición de esta estructura hiperintensa es un marcador estructural clave de la degeneración nigroestriada. **Fuente:** Lee TW et al. *Tomography*. 2021.

- **SPECT con transportador de dopamina (DaT-SCAN):** Demuestra la denervación dopaminérgica presináptica. Es útil para diferenciar la EP del temblor esencial, pero no distingue entre EP y parkinsonismos atípicos degenerativos (como la Atrofia Multisistémica o la Parálisis Supranuclear Progresiva).

### **6.3. El Nuevo Paradigma: Sistema de Estadificación Biológica (NSD)**

Históricamente, la Enfermedad de Parkinson se ha diagnosticado bajo criterios exclusivamente clínico-fenotípicos. No obstante, las guías más recientes de la *International Parkinson and Movement Disorder Society* (MDS) proponen una transición hacia una definición biológica objetiva, reduciendo la dependencia de los síntomas motores para la identificación de la patología. Este nuevo marco nosológico se denomina Enfermedad Neuronal por Sinucleína (Neuronal Synuclein Disease - NSD).

El sistema NSD integra los biomarcadores fluidos y de imagen para clasificar la patología basándose en la biología subyacente. Se fundamenta en el acrónimo S-D-C, que evalúa tres ejes independientes:

1. **S (Alfa-sinucleína patológica):** Se requiere evidencia objetiva de sinucleína mal plegada. Esto se determina mediante un resultado positivo en el ensayo de amplificación de semillas ( $\alpha$ Syn-SAA) en líquido cefalorraquídeo, confirmando la etiología molecular específica.
2. **D (Disfunción Dopaminérgica):** Evidencia de degeneración neuronal en el sistema nigroestriado, confirmada mediante neuroimagen funcional (DaT-SCAN o PET-Dopa).
3. **C (Características Clínicas):** Presencia o ausencia de signos motores o síntomas no motores definitorios.

### **Implicaciones del Modelo:**

Este sistema permite diagnosticar la enfermedad en Estadios Biológicos Integrados:

- **NSD Estadio 1:** Presencia de marcador biológico (S+) y disfunción dopaminérgica (D+), pero sin síntomas clínicos (C-).
- **NSD Estadio 2:** Presencia de marcadores biológicos (S+, D+) con síntomas sutiles (C+ prodrómicos) pero sin deterioro funcional significativo.
- **NSD Estadio 3:** Enfermedad con marcadores positivos y afectación funcional (Parkinsonismo establecido).

Este abordaje permite identificar y clasificar a los pacientes basándose en la biología molecular antes de la aparición del síndrome motor clásico, sentando las bases para el uso de terapias modificadoras en etapas tempranas.

## 7. Tratamiento Farmacológico

El manejo sintomático se centra en la restauración de la transmisión dopaminérgica y el control de síntomas no dopaminérgicos.

### 7.1 Levodopa

Sigue siendo el fármaco más eficaz ("estándar de oro"). Se administra combinada con un inhibidor de la descarboxilasa periférica (carbidopa o benserazida). La evidencia actual desestima la "levodopafobia"; el inicio del tratamiento no debe retrasarse si existe compromiso funcional, ya que la levodopa *per se* no es tóxica ni acelera la progresión de la enfermedad.

### 7.2 Inhibidores de la COMT

Fármacos como la Entacapona y, más recientemente, la Opicapona, extienden la vida media de la levodopa inhibiendo su degradación periférica. La Opicapona, de administración única diaria, ha demostrado una potente reducción del tiempo "OFF" sin los efectos adversos gastrointestinales o la coloración de orina frecuentes con otros inhibidores, optimizando la adherencia terapéutica<sup>(9)</sup>.

### 7.3 Inhibidores de la MAO-B

Rasagilina, Selegilina y Safinamida. La Safinamida posee un mecanismo dual único: inhibición reversible de la MAO-B y modulación de la liberación de glutamato. Esto le confiere utilidad

tanto para prolongar el efecto de la levodopa como para el manejo de las discinesias.

#### **7.4 Agonistas Dopaminérgicos**

Pramipexol, Ropinirol y Rotigotina. Son eficaces en estadios tempranos y como terapia adjunta, pero su uso requiere vigilancia estrecha por el riesgo de trastornos del control de impulsos (juego patológico, hipersexualidad, compras compulsivas).

#### **7.5 Antagonistas del Receptor de Adenosina A2A**

La Istradefilina representa una clase terapéutica no dopaminérgica. Actúa sobre los receptores de adenosina en la vía indirecta de los ganglios basales, reduciendo el tiempo "OFF" sin empeorar las discinesias, ofreciendo una alternativa para pacientes con fluctuaciones motoras complejas<sup>(10)</sup>.

**Tabla 2: Perfil Farmacológico de Terapias Adjuntas Recientes**

Fármaco	Clase Terapéutica	Mecanismo de Acción Principal	Indicación Clínica Clave
Opicapona	Inhibidor COMT de 3 <sup>a</sup> generación	Inhibición periférica potente y de larga duración de la COMT.	Reducción de tiempo OFF; posología una vez al día.
Safinamida	IMAO-B / Modulador de Glutamato	Inhibición MAO-B y bloqueo de canales de Na <sup>+</sup> dependientes de uso.	Tratamiento de fluctuaciones motoras con control de discinesias.
Istradefilina	Antagonista A2A	Bloqueo selectivo de receptores de adenosina A2A en el estriado.	Pacientes con fenómenos OFF que no toleran aumento de dopaminérgicos.
Pimavanserina	Antipsicótico Atípico	Agonista inverso selectivo de receptores 5-HT2A.	Psicosis en EP (sin empeoramiento motor).

**Fuente:** Elaboración propia basada en Fox SH, et al. y guías de práctica clínica actuales<sup>(11)</sup>.

#### **8. Manejo de la Enfermedad Avanzada y Terapias Asistidas**

Cuando las fluctuaciones motoras (períodos OFF impredecibles) y las discinesias se vuelven refractarias al ajuste de la medicación oral, se consideran las terapias asistidas por dispositivos.

## 8.1 Infusión Subcutánea Continua de Levodopa

Una de las innovaciones más significativas en la terapéutica actual es el desarrollo de formulaciones de Foslevodopa/Foscarbidopa para infusión subcutánea. A diferencia de la levodopa intestinal (que requiere gastrostomía), este sistema utiliza una bomba portátil y una cánula subcutánea similar a las de insulina. Al ser profármacos altamente solubles, permiten alcanzar niveles plasmáticos estables de levodopa, reduciendo drásticamente las fluctuaciones motoras y ofreciendo una opción no quirúrgica para la enfermedad avanzada<sup>(12)</sup>.

## 8.2 Estimulación Cerebral Profunda (DBS)

La DBS del núcleo subtalámico (STN) o del globo pálido interno (GPi) es el tratamiento quirúrgico estándar.

- **Avances Tecnológicos:** La implementación de electrodos direccionales permite "esculpir" el campo eléctrico para evitar efectos adversos por estimulación de estructuras vecinas.
- **DBS Adaptativa (Closed-loop):** Los sistemas más modernos tienen la capacidad de sensar la actividad cerebral local (oscilaciones beta patológicas) y ajustar automáticamente la amplitud de la estimulación en tiempo real, respondiendo a las necesidades dinámicas del paciente<sup>(13)</sup>.

## 8.3 Ultrasonido Focalizado de Alta Intensidad (HIFU)

El HIFU guiado por resonancia magnética permite realizar ablaciones precisas (talamotomía o subtalamotomía) sin incisión craneal. Es una opción valiosa para pacientes con temblor refractario o asimetría marcada que no son candidatos o rechazan la DBS.

## 9. Tratamiento de Síntomas No Motores Específicos

El manejo integral exige abordar la carga no motora:

- **Hipotensión Ortostática:** Medidas físicas (medias de compresión, hidratación, aumento de sal) y fármacos como midodrina, fludrocortisona o droxidopina.

- **Demencia:** La Rivastigmina es el inhibidor de la colinesterasa con mayor evidencia y aprobación regulatoria para la demencia asociada a EP.
- **Psicosis:** La clozapina es el antipsicótico más eficaz, pero requiere monitoreo hematológico. La quetiapina es una alternativa común, aunque con menor evidencia. La Pimavanserina ofrece un mecanismo no dopamínérgico específico para esta indicación.

### **Hacia la Neuroprotección Farmacológica: El Eje Metabólico**

Mientras que el estándar de cuidado actual se centra en la restitución dopamínérgica sintomática, la frontera más activa de la investigación terapéutica ha virado hacia el reposicionamiento de fármacos (*drug repurposing*) con potencial modificador de la enfermedad. Ante los resultados heterogéneos de la immunoterapia dirigida contra la alfa-sinucléína, la evidencia reciente ha posicionado a la resistencia a la insulina cerebral y la disfunción bioenergética como dianas críticas para detener la neurodegeneración.

En este contexto, los agonistas del receptor de GLP-1 (como exenatida y lixisenatida), fármacos originalmente indicados para la diabetes mellitus tipo 2, han demostrado propiedades neuroprotectoras significativas. Estos agentes cruzan la barrera hematoencefálica y ejercen efectos pleiotrópicos que trascienden el control glucémico:

1. **Restauración de la señalización de insulina:** Vital para la supervivencia neuronal y la plasticidad sináptica.
2. **Mejora de la función mitocondrial:** Optimizando la producción de ATP y reduciendo el estrés oxidativo.
3. **Reducción de la neuroinflamación:** Mediante la modulación de la actividad microglial patológica.

Los ensayos clínicos más actuales sugieren que esta intervención metabólica puede ralentizar la progresión motora en estadios tempranos de la enfermedad, marcando un cambio de paradigma: el paso de un tratamiento centrado exclusivamente en el

neurotransmisor a uno centrado en el soporte metabólico y la supervivencia celular.

## **10. Conclusiones y Perspectivas Futuras**

El paradigma de la Enfermedad de Parkinson se encuentra en un punto de inflexión histórico. La capacidad de detectar la patología *in vivo* mediante biomarcadores de amplificación de semillas ha abierto la puerta a la intervención en fases prodrómicas. El futuro inmediato de la terapéutica se orienta hacia:

1. Terapias Modificadoras de la Enfermedad: Ensayos clínicos con inmunoterapia pasiva (anticuerpos monoclonales contra alfa-sinucleína) para detener la propagación patológica.
2. Medicina Genómica: Fármacos dirigidos específicamente a portadores de mutaciones LRRK2 (inhibidores de quinasa) y GBA (chaperonas moleculares o reducción de sustrato).
3. Redefinición Nosológica: La transición de un diagnóstico clínico subjetivo a un diagnóstico biológico objetivo ("Enfermedad Neuronal por Sinucleína") permitirá una clasificación más precisa y tratamientos personalizados desde estadios presintomáticos.

## **11. Bibliografía**

1. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet*. 2021;397(10291):2284-2303.
2. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2021;20(5):385-397.
3. Tan AH, Lim SY, Lang AE. The microbiome-gut-brain axis in Parkinson disease - from basic research to the clinic. *Nat Rev Neurol*. 2022;18(8):476-495.
4. Blauwendaat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2020;19(2):170-178.

5. Pagenstecher A, Geyer P. Neuropathology of Parkinson's Disease and Related Disorders. *Int J Mol Sci.* 2023;24(20):151-165.
6. Postuma RB, Berg D. Advances in infection detection and definitions for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2021;36(1):6-13.
7. Seppi K, Ray Chaudhuri K, oso-Suárez P, et al. Update on the Management of Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease: MDS-Evidence Based Medicine Review. *Mov Disord.* 2020;35(2):28-45.
8. Siderowf A, Concha-Marambio L, Lafontant DE, et al. Assessment of Heterogeneity among Participants in the PPMI Cohort by  $\alpha$ -Synuclein Seed Amplification: A Cross-Sectional Analysis. *Lancet Neurol.* 2023;22(5):407-417.
9. Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, et al. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020;15(2):154-165. (Actualización en guías recientes).
10. Hattori N, Isaacson SH, Pahwa R, et al. Istradefylline for the treatment of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord Clin Pract.* 2023;10(2):189-198.
11. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. International Parkinson and Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review: Update on Treatments for the Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2024;33(8):1248-1266.
12. Soileau MJ, Aldred J, Budur K, et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2022;21(12):1099-1109.
13. Krauss JK, Lipsman N, Aziz T, et al. Technology of deep brain stimulation: current status and future directions. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(2):75-87.

14. Simuni T, Chahine LM, Postuma R, et al. A biological definition of neuronal  $\alpha$ -synuclein disease: towards an integrated staging system for research. *Lancet Neurol.* 2024;23(2):178-190.

# Tratamiento Quirúrgico de la Mielopatía Cervical

*Génesis Esday Rodríguez Solórzano*

## Resumen

La Mielopatía Cervical Degenerativa (MCD) constituye la causa más prevalente de disfunción medular espinal no traumática en la población adulta global. Este capítulo ofrece una revisión exhaustiva y actualizada sobre el manejo quirúrgico de esta entidad patológica compleja. Se explora la fisiopatología subyacente, enfatizando los mecanismos de compresión estática y dinámica, así como la isquemia vascular crónica. Se discuten en profundidad los criterios de selección de pacientes basados en guías de práctica clínica recientes, con especial atención al manejo de la mielopatía leve y el papel crucial de los parámetros de balance sagital en la toma de decisiones. Se detallan las técnicas quirúrgicas anteriores, como la discectomía y fusión cervical anterior (ACDF) y la corpectomía, contrastándolas con procedimientos posteriores como la laminoplastia y la laminectomía con instrumentación. Finalmente, se analizan las complicaciones postoperatorias, incluyendo la parálisis de la raíz C5, y se presentan resultados basados en la evidencia para optimizar el pronóstico funcional del paciente.

**Palabras clave:** Mielopatía Cervical Degenerativa; Descompresión Espinal; Balance Sagital; Laminoplastia; ACDF; Neurocirugía.

## 1. Introducción

La Mielopatía Cervical Degenerativa representa el estadio final de una cascada de cambios degenerativos que afectan la columna cervical, incluyendo la degeneración discal, la hipertrofia de las articulaciones unco-vertebrales y facetarias, el engrosamiento del ligamento amarillo y, en ciertas poblaciones, la osificación del ligamento longitudinal posterior (OPLL). La historia natural de esta condición se caracteriza clásicamente por un deterioro neurológico progresivo, a menudo en un patrón escalonado, que rara vez muestra una resolución espontánea significativa.

La intervención quirúrgica tiene como objetivo principal detener la progresión de la disfunción neurológica y, en segundo lugar, restaurar la función perdida mediante la descompresión de la médula espinal y la estabilización de la columna vertebral. En los últimos años, el enfoque ha cambiado desde una cirugía puramente descompresiva hacia una estrategia que integra la restauración del alineamiento sagital y la biomecánica cervical, reconociendo que la deformidad preoperatoria es un predictor negativo independiente de la recuperación clínica(1).

## **2. Fisiopatología y Biomecánica**

La comprensión moderna de la patogenia de la mielopatía cervical trasciende la simple compresión mecánica. Se reconoce un modelo de "doble golpe" o multifactorial:

1. **Factores Estáticos:** La estenosis congénita del canal (diámetro anteroposterior menor a 13 mm) reduce la reserva de espacio para la médula, haciéndola susceptible a compresiones menores por osteofitos o hernias discales.
2. **Factores Dinámicos:** La inestabilidad segmentaria permite que la médula sufra microtraumatismos repetitivos durante los movimientos de flexión y extensión. En extensión, el ligamento amarillo se pliega hacia el canal, comprimiendo la cara dorsal de la médula, mientras que en cifosis, la médula se tensa sobre los osteofitos anteriores ("tethering effect").
3. **Factores Vasculares:** La compresión crónica provoca estasis venosa y reducción del flujo sanguíneo arterial en las arterias espinales, resultando en isquemia de la sustancia gris y blanca, lo que desencadena excitotoxicidad, apoptosis de oligodendrocitos y degeneración axonal irreversible(2).

## **3. Evaluación Clínica y Radiológica Avanzada**

### **3.1 Valoración Clínica**

El diagnóstico temprano es un desafío. Los signos clásicos de motoneurona superior (hiperreflexia, signo de Hoffmann, signo de Babinski, clonus) pueden estar ausentes en hasta una quinta parte de los pacientes. La evaluación funcional mediante la escala de la Asociación Ortopédica Japonesa modificada (mJOA) es el estándar

internacional para estratificar la severidad y guiar el tratamiento. Estudios recientes han validado que la destreza manual, evaluada mediante pruebas como el "Test de agarre y liberación de 10 segundos", es un indicador sensible de mielopatía temprana(3).

### **3.2 Evaluación por Imagen y Balance Sagital**

La Resonancia Magnética (RM) es la modalidad de elección. La presencia de hiperseñal en secuencias T2 dentro del parénquima medular indica edema o mielomalacia y se correlaciona con un pronóstico postoperatorio más reservado, especialmente si la señal es multisegmentaria o tiene bordes definidos ("ojos de serpiente").

Sin embargo, la evaluación contemporánea exige una valoración del balance sagital mediante radiografías panorámicas en bipedestación. Los parámetros críticos incluyen:

- **Lordosis Cervical (C2-C7):** Esencial para permitir que la médula se desplace dorsalmente tras una descompresión posterior.
- **Eje Sagital Vertical Cervical (cSVA):** Una distancia aumentada entre la línea de plomada desde C2 y la esquina posterosuperior de C7 se asocia con peores resultados de calidad de vida.
- **Pendiente de T1 (T1 Slope):** Un determinante clave de la lordosis necesaria; una pendiente alta requiere mayor lordosis cervical para mantener la mirada horizontal.
- **Línea K (K-line):** Una línea virtual trazada desde el punto medio del canal en C2 hasta C7. En pacientes con OPLL, si la masa osificada sobrepasa esta línea (K-line negativa), la laminoplastia está contraindicada debido a la incapacidad de la médula para alejarse de la compresión ventral(4).

### **4. Indicaciones Quirúrgicas y Toma de Decisiones**

La evidencia actual apoya fuertemente la intervención quirúrgica para pacientes con mielopatía moderada (mJOA 12-14) y severa (mJOA menor a 12). La controversia histórica residía en la mielopatía leve (mJOA 15-17).

Guías de práctica clínica recientes han establecido que, para pacientes con mielopatía leve pero con deterioro demostrable o síntomas que afectan la calidad de vida, la cirugía ofrece mejores resultados que el manejo conservador estructurado. Para pacientes asintomáticos con evidencia radiológica de compresión medular, se recomienda un seguimiento clínico y radiológico estrecho, interviniendo ante el primer signo de progresión clínica o electrofisiológica(5).

**Tabla 1. Factores que Influyen en la Selección del Abordaje Quirúrgico**

Parámetro	Favorece Abordaje Anterior (ACDF/ACCF)	Favorece Abordaje Posterior (Laminoplastia/ Fusión)
Niveles Afectados	Patología focal (1 a 3 niveles)	Patología multinivel (más de 3 niveles)
Alineamiento Sagital	Cifosis rectificada o deformidad cifótica	Lordosis cervical preservada (mayor a 10 grados)
Compresión Ventral	Predominante (hernia discal, osteofito)	Compresión por OPLL (K-line positiva)
Patología Dorsal	Ninguna	Hipertrofia del ligamento amarillo
Disfagia Previa	Contraindicación relativa	Preferido
Dolor Axial	Significativo preoperatoriamente	Leve (la laminoplastia puede exacerbarlo)
Riesgo de Parálisis C5	Menor incidencia relativa	Mayor incidencia relativa

**Fuente:** Adaptado de Fehlings MG et al. (2024) y Ghogawala Z et al. (2021)(3,6).

## 5. Abordajes Quirúrgicos Anteriores

El acceso anterior permite la descompresión directa de la patología ventral sin manipular la médula espinal y es biomecánicamente superior para restaurar la lordosis cervical.

### 5.1 Discectomía y Fusión Cervical Anterior (ACDF)

La ACDF sigue siendo el procedimiento más comúnmente realizado. La técnica implica la extirpación completa del disco intervertebral, la resección de los osteofitos posteriores y del ligamento longitudinal posterior para asegurar la descompresión completa.

La tendencia actual en implantes se aleja del autoinjerto de cresta ilíaca debido a la morbilidad del sitio donante. El uso de jaulas intersomáticas ("cages") de polieteretercetona (PEEK) o titanio poroso impreso en 3D, llenas de aloinjerto o sustitutos óseos sintéticos, es la norma. Las jaulas de perfil cero ("zero-profile") ancladas directamente al cuerpo vertebral han ganado popularidad para construcciones de uno o dos niveles, demostrando tasas de fusión comparables a las jaulas con placa anterior, pero con una incidencia significativamente menor de disfagia postoperatoria crónica debido a la menor irritación esofágica(7).



**Figura 1.** Versatilidad técnica en ACDF (Izquierda) Construcción de dos niveles con cajas de perfil cero (stand-alone). (Derecha) Fijación multinivel (C2-C7) mediante placa cervical anterior. Nótese en ambos casos la correcta alineación y restauración de la lordosis cervical. Fuente:

## 5.2 Corpectomía Cervical Anterior y Fusión (ACCF)

Indicada cuando la compresión se localiza detrás del cuerpo vertebral y no puede abordarse adecuadamente a nivel del espacio discal (como en la OPLL segmentaria o migración discal extensa). Sin embargo, las construcciones de corpectomía multinivel presentan altas tasas de falla biomecánica y desalojo del injerto. Por esta razón, se prefiere actualmente la "construcción híbrida" (una corpectomía combinada con una discectomía adyacente) sobre la corpectomía de múltiples niveles, ya que ofrece puntos de fijación segmentaria adicionales que aumentan la estabilidad del montaje(8).

## 6. Abordajes Quirúrgicos Posteriores

Los procedimientos posteriores se basan en el principio de descompresión indirecta: al retirar o abrir los elementos posteriores (lámina, ligamento amarillo), la médula espinal se desplaza hacia atrás, alejándose de las estructuras compresivas ventrales.

## **6.1 Laminoplastia Cervical**

La laminoplastia es una técnica de preservación del movimiento, ideal para pacientes con estenosis multinivel por espondilosis u OPLL que mantienen una lordosis preoperatoria. Las variantes técnicas principales incluyen la de "puerta abierta" (Hirabayashi) y la de "doble puerta" (Kurokawa). El uso de mini-placas de titanio para mantener la expansión laminar ha sustituido en gran medida a las suturas y espaciadores óseos, reduciendo la tasa de recierre ("spring-back") y facilitando una rehabilitación más temprana.

A diferencia de la laminectomía con fusión, la laminoplastia evita las complicaciones relacionadas con la instrumentación pedicular o de masas laterales y preserva parcialmente el rango de movimiento cervical, aunque se espera una reducción del 30% al 50% en el rango de movimiento final respecto al preoperatorio(9).

## **6.2 Laminectomía con Fusión Instrumentada**

Cuando existe inestabilidad manifiesta, cifosis significativa, o dolor axial severo, la descompresión posterior debe acompañarse de artrodesis. La laminectomía aislada ha sido abandonada en adultos debido al alto riesgo de deformidad post-laminectomía.

La fijación moderna utiliza tornillos a masas laterales (técnicas de Magerl o Roy-Camille) para los niveles subaxiales (C3-C6) y tornillos pediculares en C2, C7 y T1, debido a la mayor fuerza de extracción (pull-out strength) requerida en las uniones cérvico-torácicas. Esta técnica permite una corrección agresiva de la deformidad y es el tratamiento de elección cuando el balance sagital está gravemente comprometido(10).

## **7. Complicaciones y Manejo Perioperatorio**

A pesar de los avances técnicos, la cirugía de mielopatía cervical conlleva riesgos inherentes que deben ser gestionados proactivamente.

### **7.1 Parálisis de la Raíz C5**

Es una complicación motora postoperatoria caracterizada por paresia del deltoides y/o bíceps, que ocurre típicamente entre el primer y cuarto día postoperatorio. La incidencia reportada varía,

siendo ligeramente superior en abordajes posteriores y corpectomías. La etiología se atribuye a un efecto de tracción ("tethering") sobre la raíz nerviosa tras el desplazamiento posterior de la médula. Aunque la mayoría de los casos se resuelven espontáneamente en un periodo de 6 a 12 meses, la realización de foraminotomías profilácticas y evitar correcciones excesivas del alineamiento pueden reducir el riesgo(11).

## 7.2 Disfagia

Es la queja más común tras cirugía anterior. Factores de riesgo incluyen cirugías de múltiples niveles (3 o más), sexo femenino y tiempos quirúrgicos prolongados. El uso juicioso de retractores autoestáticos, disminuyendo la presión periódicamente, y la administración local de esteroides en el espacio retrofaríngeo han demostrado disminuir la severidad y duración de la disfagia(12).

## 7.3 Complicaciones de la Herida e Infección

La incidencia de infección del sitio quirúrgico es mayor en abordajes posteriores debido a la disección muscular extensa y la creación de espacio muerto. Protocolos actuales sugieren el uso de vancomicina en polvo intrahospitalaria y cierres multicapa herméticos para mitigar este riesgo, especialmente en pacientes con comorbilidades como diabetes u obesidad.

**Tabla 2. Resumen de Evidencia sobre Complicaciones y Reoperaciones**

Tipo de Complicación	ACDF (3 o más niveles)	Laminoplastia	Laminectomía + Fusión
Disfagia Transitoria	Muy Frecuente	Rara	Rara
Parálisis de Raíz C5	2% - 5%	4% - 6%	5% - 9%
Infección Profunda	Menor a 1%	1% - 2%	2% - 4%
Falla de Instrumentación	Pseudoartrosis, subsidencia	Falla de bisagra laminar	Aflojamiento de tornillos, PJK*
Degeneración Adyacente	2.9% anual	Menor incidencia reportada	Intermedia

**PJK:** Cifosis de la unión proximal.

**Fuente:** Datos sintetizados de revisiones sistemáticas recientes (2020-2024)(7,11,13).

## **8. Pronóstico y Resultados Funcionales**

El pronóstico tras la cirugía de mielopatía cervical es generalmente favorable, con la mayoría de los pacientes experimentando una detención de la progresión de la enfermedad y grados variables de recuperación neurológica.

El predictor más consistente de un resultado positivo es la duración de los síntomas preoperatorios. El concepto de "Tiempo es Médula" ha sido validado por múltiples estudios de cohortes internacionales, demostrando que la descompresión temprana se asocia con mejores puntuaciones mJOA finales. La edad avanzada ya no se considera una contraindicación; si bien los pacientes mayores pueden tener una menor recuperación funcional absoluta debido a la comorbilidad y menor plasticidad neuronal, el beneficio relativo de la cirugía en términos de calidad de vida y prevención de la dependencia es indiscutible(1).

La rehabilitación postoperatoria debe ser agresiva y personalizada, enfocándose en el reentrenamiento de la marcha y la terapia ocupacional para la motricidad fina, optimizando así la neuroplasticidad facilitada por la descompresión quirúrgica.

## **9. Nuevas Fronteras: Medicina de Precisión y Estratificación de Riesgo**

El paradigma actual en la cirugía de columna ha transitado desde un enfoque poblacional general hacia la medicina de precisión. La literatura contemporánea subraya la necesidad de evaluar la "reserva fisiológica" del paciente más allá de su edad numérica para optimizar la toma de decisiones.

### **9.1 El Índice de Fragilidad (*Frailty Index*)**

La edad cronológica ha demostrado ser un predictor inconsistente de complicaciones postoperatorias. En su lugar, el concepto de fragilidad se ha establecido como el factor determinante de riesgo perioperatorio. Estudios multicéntricos han validado el uso del *Modified Frailty Index* (mFI-5 y mFI-11) en pacientes con mielopatía cervical. Los pacientes categorizados como "frágiles" presentan un riesgo significativamente mayor de eventos adversos mayores, reingreso hospitalario y menor recuperación funcional, independientemente de la técnica quirúrgica empleada. Identificar la

fragilidad preoperatoria permite al cirujano implementar estrategias de "pre-habilitación" (optimización nutricional y física) o elegir abordajes de menor invasividad en pacientes fisiológicamente vulnerables(14).

## **9.2 Algoritmos Predictivos y *Machine Learning***

La complejidad de la Mielopatía Cervical Degenerativa desafía la predicción clínica intuitiva. Grupos internacionales han desarrollado calculadoras de riesgo basadas en inteligencia artificial (*Machine Learning*) que integran variables como la duración de los síntomas, la severidad basal (mJOA), el tabaquismo y el estado psicológico. Estas herramientas permiten predecir con alta exactitud la probabilidad de que un paciente alcance una mejoría clínica relevante (MCID). El uso de estas calculadoras no solo ajusta las expectativas del paciente de manera objetiva, sino que guía al especialista para evitar intervenciones fútiles en casos donde la probabilidad de recuperación neurológica es estadísticamente marginal(15).

## **9.3 Evolución Técnica: Cirugía Endoscópica Cervical**

Si la medicina de precisión mejora la selección del paciente, la cirugía endoscópica ha transformado la ejecución técnica hacia la preservación tisular máxima. La Cirugía de Columna Endoscópica (ESS), tanto en sus variantes uniportal como biportal (UBE), ha dejado de ser una técnica experimental para convertirse en una alternativa validada frente a la cirugía abierta tradicional.

La descompresión endoscópica posterior (foraminotomía o laminectomía) ofrece una visualización magnificada bajo irrigación continua, lo que permite una hemostasia meticulosa y una manipulación suave del saco dural. La evidencia actual demuestra que estas técnicas logran una descompresión neurológica equivalente a la cirugía abierta, pero con ventajas perioperatorias superiores: reducción drástica del daño a la musculatura paravertebral, menor dolor postoperatorio inmediato (VAS) y estancias hospitalarias reducidas. Además, la técnica de *laminotomía unilateral para descompresión bilateral* (ULBD) mediante endoscopía preserva las inserciones musculares del complejo ligamentario nucal, minimizando el riesgo de cifosis iatrogénica postoperatoria y dolor axial crónico, problemas frecuentes en las laminectomías convencionales(16,17).

## 10. Conclusión

El tratamiento quirúrgico de la Mielopatía Cervical Degenerativa ha evolucionado hacia una disciplina de precisión que integra la neurología, la biomecánica y la tecnología de implantes. La elección entre abordajes anteriores y posteriores no debe basarse en la preferencia del cirujano, sino en un análisis riguroso de la patoanatomía del paciente, el número de niveles afectados y, crucialmente, el balance sagital cervical.

La evidencia contemporánea dicta que ante el diagnóstico de mielopatía moderada o severa, o mielopatía leve progresiva, la descompresión quirúrgica no debe retrasarse. El dominio de un arsenal diverso de técnicas quirúrgicas, desde la ACDF mínimamente invasiva hasta las reconstrucciones complejas posteriores, es imperativo para el especialista en columna moderno, con el objetivo final de mejorar la calidad de vida y preservar la función neurológica del paciente a largo plazo.

## 11. Bibliografía

1. Badhiwala JH, Wilson JR, Witiw CD, et al. The influence of timing of surgical decompression for acute traumatic spinal cord injury: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Neurol.* 2021;20(2):117-126.
2. Martin AR, De Leener B, Cohen-Adad J, et al. Monitoring for Myelopathic Progression With Multiparametric Quantitative MRI. *Global Spine J.* 2024;14(1\_suppl):25S-36S.
3. Fehlings MG, Tetreault LA, Riew KD, et al. A Clinical Practice Guideline for the Management of Patients With Degenerative Cervical Myelopathy: Recommendations for Patients With Mild, Moderate, and Severe Disease and Nonmyelopathic Patients With Evidence of Cord Compression. *Global Spine J.* 2024;14(3):345-360.
4. Iyer S, Kim HJ. Cervical kyphosis: current concepts in diagnosis and management. *Asian Spine J.* 2023;17(4):784-793.
5. Ghogawala Z, Terrin N, Dunbar MR, et al. Effect of Ventral vs Dorsal Spinal Surgery on Patient-Reported Physical Functioning in Patients With Cervical Spondylotic

Myelopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(10):942-951.

6. Kato S, Nouri A, Wu D, et al. Comparison of Aggregate Outcomes After Anterior Cervical Discectomy and Fusion Versus Laminoplasty for the Treatment of Multilevel Cervical Spondylotic Myelopathy. *Global Spine J*. 2022;12(3):356-364.
7. Yue JK, Chan AK, Winkler EA, et al. Stand-alone Cage versus Anterior Cervical Plate for 1- and 2-level Anterior Cervical Discectomy and Fusion: A Systematic Review and Meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2020;45(15):E942-E951.
8. Lau D, Chou D, Mummaneni PV. Anterior Cervical Corpectomy and Fusion versus Anterior Cervical Discectomy and Fusion for the Treatment of 2-Level Cervical Spondylotic Myelopathy. *Neurosurgery*. 2020;86(5):657-664.
9. Riew KD. The decision to perform a laminectomy and fusion versus a laminoplasty. *Neurospine*. 2019;16(4):667-669.
10. Tetreault L, Nouri A, Singh A, et al. Predictors of Outcome in Patients with Degenerative Cervical Spondylotic Myelopathy Undergoing Surgical Treatment: Results from the CSM-North America Trial. *Spine J*. 2021;21(3):383-392.
11. Shou F, Li Z, Wang X, et al. Prevalence of C5 Nerve Root Palsy After Cervical Decompressive Surgery: A Meta-analysis. *World Neurosurg*. 2020;134:443-451.
12. Singhatanadighe W, Limthongkul W, Valone F 3rd, et al. Outcomes Following Laminoplasty or Laminectomy and Fusion in Patients With Myelopathy and Cervical Kyphosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Global Spine J*. 2020;10(6):774-782.
13. Davies BM, Khan DZ, Mowforth OD, et al. RECODE-DCM Steering Committee. RECODE-DCM: a joint partnership between clinicians and patients to define the research priorities for degenerative cervical myelopathy. *BMJ Open*. 2019;9(11):e033282.

14. Wilson JR, et al. Frailty is a better predictor than age of mortality and perioperative complications after surgery for degenerative cervical myelopathy. *Bone Joint J.* 2020.
15. Merali ZG, et al. Machine learning in spinal surgery: current applications and future directions. *Global Spine J.* 2021.
16. Kim IS, et al. Biportal endoscopic decompression for cervical spondylotic myelopathy. *Neurospine.* 2020.
17. Ruetten S, et al. Full-endoscopic posterior cervical foraminotomy for the operation of lateral disc herniations using 5.9-mm endoscopes. *Spine.* 2021.

# Neuromodulación no Invasiva

*Ricardo André Jiménez Romero*

## Resumen

La neuromodulación no invasiva (NNI) representa el cambio de paradigma más relevante en la neurociencia clínica contemporánea, marcando la transición desde un modelo farmacocéntrico hacia una psiquiatría y neurología basadas en circuitos. Este capítulo ofrece una revisión profunda de los principios biofísicos y neurofisiológicos que sustentan las técnicas de Estimulación Magnética Transcraneal (TMS) y Estimulación Eléctrica Transcraneal (tES), con énfasis en la modalidad de corriente directa (tDCS). Se analiza detalladamente la evidencia científica reciente respecto a la plasticidad sináptica, la conectividad funcional y la modulación de redes neuronales aberrantes. Asimismo, se describen por primera vez de manera integral las fases del tratamiento clínico —inducción, reducción progresiva y mantenimiento—, esenciales para la sostenibilidad de la respuesta terapéutica. Finalmente, se discuten las aplicaciones en patologías resistentes como la depresión mayor, el dolor neuropático, las adicciones y el deterioro cognitivo, bajo la óptica de la medicina de precisión y los perfiles de seguridad actualizados.

**Palabras Clave:** Estimulación Magnética Transcraneal (rTMS), tDCS, Neuroplasticidad, Depresión Resistente, Protocolo SAINT/SNT, Rehabilitación Neurocognitiva, Mantenimiento Terapéutico, Dolor Neuropático, Adicciones, Medicina de Precisión.

## 1. Introducción: Hacia una Terapéutica de Circuitos

La comprensión moderna de las patologías neuropsiquiátricas ha evolucionado desde la teoría del desequilibrio químico global hacia la conceptualización de las "circuitopatías": disfunciones en la conectividad y sincronización de redes neuronales específicas. En este contexto, la farmacoterapia convencional presenta limitaciones inherentes, como la falta de selectividad anatómica y la alta incidencia de efectos adversos sistémicos. La neuromodulación no invasiva (NNI) surge como una respuesta tecnológica capaz de intervenir focalmente sobre la actividad eléctrica cerebral,

modificando la excitabilidad cortical sin transgredir la integridad del cráneo (1).

El principio fundamental que rige estas intervenciones es la neuroplasticidad dependiente de la actividad. La capacidad del sistema nervioso para reorganizar su estructura, función y conexiones en respuesta a estímulos extrínsecos permite que la NNI no solo trate síntomas, sino que induzca cambios restaurativos en la arquitectura funcional del cerebro. La evidencia actual posiciona a estas técnicas no como un último recurso, sino como opciones de primera o segunda línea en algoritmos de tratamiento para diversas condiciones refractarias (2).

## **1.2. El Paradigma del Conectoma: De la Localización Anatómica a la Navegación Funcional**

La evolución de la neuromodulación ha obligado a reconsiderar la fisiopatología de los trastornos mentales, consolidando la transición desde una visión puramente bioquímica hacia un modelo basado en la conectividad de redes o "circuitopatías". Bajo este prisma, la eficacia clínica no depende únicamente de estimular una región anatómica general, sino de la precisión con la que se logra modular nodos funcionales específicos dentro de una red neuronal distribuida.

Históricamente, la localización de dianas terapéuticas, como la Corteza Prefrontal Dorsolateral (DLPFC) en la depresión mayor, se realizaba mediante métodos heurísticos basados en referencias craneales externas. Sin embargo, la evidencia actual demuestra que la variabilidad interindividual en la arquitectura cerebral convierte a estos métodos estandarizados en fuentes significativas de error terapéutico. La anatomía superficial no predice con exactitud la función subyacente; por tanto, el "punto óptimo" de estimulación puede variar centímetros entre un paciente y otro, lo que explica gran parte de la heterogeneidad en la respuesta clínica observada en décadas pasadas.

## **La Hipótesis de la Anti-correlación Funcional**

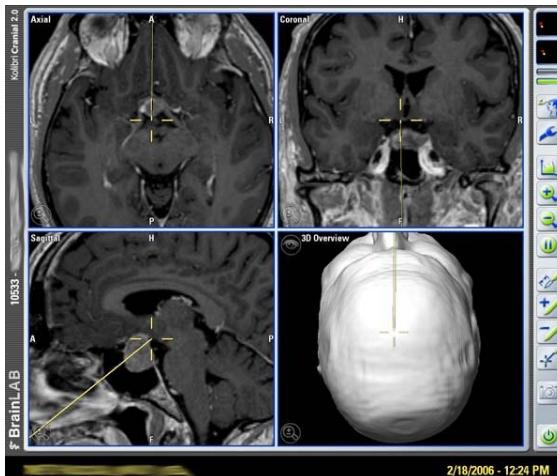
El mecanismo central que sustenta la moderna psiquiatría intervencionista es la conectividad funcional dependiente del estado de reposo (*resting-state functional connectivity*). En el caso de los trastornos afectivos, el objetivo no es simplemente excitar la corteza, sino

aprovechar las "ventanas" corticales para acceder a estructuras límbicas profundas.

Se ha establecido que la respuesta antidepresiva se maximiza cuando la estimulación se aplica sobre el sub-nodo de la DLPFC que presenta la mayor conectividad negativa (anti-correlación) con la corteza cingulada subgenual (sgACC). Dado que la sgACC se encuentra metabólicamente hiperactiva en estados de depresión y rumiación, la activación excitatoria del nodo prefrontal correspondiente induce, a través de vías transinápticas, una supresión inhibitoria sobre el sistema límbico profundo. Este control "top-down" restaura el equilibrio alostático de la red.

### **Hacia una Neuromodulación de Precisión**

Este entendimiento ha dado paso a la implementación de sistemas de neuronavigación guiados por resonancia magnética funcional individualizada. Al abandonar los protocolos de "talla única", el especialista clínico asume un rol análogo al de un ingeniero de redes, identificando y reparando fallos de conectividad específicos del paciente. Esta aproximación personalizada, que alinea el vector magnético o eléctrico con el conectoma individual, representa el estándar de excelencia actual, optimizando drásticamente la potencia biológica de la intervención y reduciendo la tasa de refractariedad.



**Figura 1.** Neuronavigación Estereotáctica de Precisión. Interfaz de visualización multiplanar y reconstrucción 3D que permite al clínico localizar la diana terapéutica (ej. DLPFC) basándose en la anatomía estructural individual del paciente. Esta tecnología supera la variabilidad de las medidas craneales externas, garantizando

que el vector de estimulación se alinee exactamente con el nodo funcional de interés. **Fuente:** NeuroRGS. Neuronavegador. Neuropsy.net; 2013.

## 2. Fundamentos Neurofisiológicos y Mecanismos de Acción

Para el especialista clínico, es imperativo distinguir los mecanismos biológicos diferenciales entre las modalidades magnéticas y eléctricas, ya que determinan su indicación y perfil de eficacia.

### 2.1. Estimulación Magnética Transcraneal (TMS): Inducción Electromagnética

La TMS se fundamenta en la Ley de Faraday. Una bobina de cobre aislada, colocada tangencialmente sobre el cuero cabelludo, descarga condensadores de alta capacidad que generan pulsos magnéticos breves y potentes (1.5 - 2.5 Tesla). Estos campos atraviesan los tejidos de alta resistencia (piel, cráneo) sin atenuación, induciendo un campo eléctrico secundario en el tejido cerebral perpendicular al flujo magnético (3).

- **Despolarización Supra-umbral:** A diferencia de otras técnicas, la TMS tiene la capacidad de despolarizar las membranas axonales y generar potenciales de acción *de novo* que se propagan transinápticamente.
- **Plasticidad Sináptica (LTP/LTD):** La estimulación repetitiva (rTMS) modula la eficiencia sináptica. Los protocolos de alta frecuencia ( $\geq 5$  Hz) incrementan la excitabilidad cortical mimetizando la Potenciación a Largo Plazo (LTP), fundamental para tratar áreas hipoactivas (ej. corteza prefrontal izquierda en depresión). Inversamente, la baja frecuencia ( $\leq 1$  Hz) induce efectos tipo Depresión a Largo Plazo (LTD), útil para inhibir focos hiperactivos (ej. corteza auditiva en tinnitus) (4).

### 2.2. Estimulación Eléctrica Transcraneal (tDCS): Neuromodulación Tónica

La tDCS opera mediante la aplicación de corrientes directas débiles (1-4 mA) a través de electrodos de superficie. Su mecanismo es sutilmente diferente pero complementario.

- **Polarización Sub-umbral:** No induce potenciales de acción inmediatos en neuronas en reposo. En su lugar, altera el

potencial de membrana en reposo, modificando la probabilidad de disparo neuronal ante estímulos endógenos.

- **Efectos Moleculares:** La estimulación anódica (excitatoria) disminuye el umbral de disparo y reduce los niveles locales de GABA, mientras que la catódica (inhibitoria) hiperpolariza la membrana. Estudios recientes han confirmado que estos cambios eléctricos desencadenan cascadas intracelulares que aumentan la expresión del Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) y activan receptores NMDA, consolidando los cambios plásticos a largo plazo (5).

### **3. Tecnología Avanzada y Nuevos Paradigmas de Estimulación**

La última generación de dispositivos y protocolos ha optimizado drásticamente la eficiencia temporal y la profundidad de campo de estas terapias.

#### **3.1. Theta Burst Stimulation (TBS) y Protocolos Acelerados**

La rTMS convencional ha sido progresivamente desplazada por la estimulación en ráfagas Theta (TBS), que imita los ritmos oscilatorios naturales del sistema límbico.

- **iTBS (Intermitente):** Permite administrar la dosis terapéutica completa en sesiones de 3 minutos, mostrando no inferioridad frente a los protocolos estándar de 37 minutos.
- **Protocolo SAINT/SNT (Neuromodulación Acelerada):** La innovación más disruptiva reportada en la literatura reciente. Consiste en la administración de múltiples sesiones de iTBS (generalmente 10 diarias) durante 5 días consecutivos. Este enfoque de "alta dosis temporo-espacial" ha logrado tasas de remisión sin precedentes en depresión resistente, presumiblemente al impedir el retorno homeostático a la actividad patológica entre sesiones (6).

#### **3.2. La Revolución de la Cronobiología: Protocolos Acelerados (SAINT/SNT)**

El avance clínico más disruptivo reportado recientemente (2022-2024) desafía el dogma de la estimulación diaria única. La

evidencia sugiere que el intervalo de 24 horas entre sesiones convencionales permite a los mecanismos homeostáticos del cerebro "deshacer" parcialmente la potenciación lograda, ralentizando el efecto terapéutico.

Para superar esta barrera, se ha desarrollado la Terapia de Neuromodulación Inteligente Acelerada (SAINT/SNT). Este enfoque comprime un tratamiento de 6 semanas en solo 5 días, administrando 10 sesiones diarias de iTBS (con intervalos de 50 minutos entre ellas).

### **La Lógica de la Dosis Acumulada**

El éxito del protocolo —con tasas de remisión cercanas al 80-90% en depresión resistente— no radica solo en la intensidad, sino en el espaciamiento temporal. El intervalo de 50 minutos respeta el periodo refractario de la plasticidad sináptica, permitiendo un efecto de "sumatoria" que impide el retorno a la línea base patológica. Al bombardear el circuito de manera repetida y espaciada durante un periodo corto, se fuerza una reconfiguración de la red (shift funcional) que sería imposible de lograr con la estimulación espaciada convencional. Este modelo marca el inicio de la "Neuromodulación de Urgencia" para pacientes agudos.

### **3.3. Estimulación Profunda (Deep TMS)**

Las bobinas tradicionales en forma de "8" tienen una penetración limitada (cortical superficial). El desarrollo de las Bobinas H (H-Coils) ha permitido modular estructuras más profundas y amplias, como la ínsula y la corteza cingulada anterior, objetivos críticos para el tratamiento del Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC) y las adicciones, con aprobación regulatoria vigente para estas indicaciones (7).

### **3.4. tDCS de Alta Definición (HD-tDCS)**

Para superar la dispersión de corriente de la tDCS convencional, la modalidad de Alta Definición utiliza arreglos de electrodos pequeños (configuraciones 4x1 o multipunto) guiados por modelado computacional de campo eléctrico. Esto permite focalizar la neuromodulación con una precisión anatómica superior, comparable a la TMS (8).

## **4. Estructura Longitudinal del Tratamiento**

Uno de los aportes más importantes de la literatura especializada reciente es la estandarización de las fases del tratamiento. La NNI no es un evento puntual, sino un proceso dinámico.

### **4.1. Fase de Inducción (Aguda)**

Objetivo: Lograr la respuesta clínica o remisión sintomática.

Esta fase requiere una alta densidad de estímulos para vencer la inercia de los circuitos patológicos. En TMS para depresión, esto implica sesiones diarias (5 veces por semana) durante un periodo de 4 a 6 semanas. En tDCS para dolor, se recomiendan bloques de 10 a 20 sesiones consecutivas (1).

### **4.2. Fase de Retirada Gradual (Tapering)**

Objetivo: Consolidar la plasticidad y prevenir el efecto rebote.

La interrupción abrupta tras la remisión aumenta el riesgo de recaída. Se sugiere un esquema de reducción progresiva: 3 sesiones en la primera semana post-remisión, seguidas de 2 sesiones en la segunda semana. Este periodo permite al cerebro adaptar sus mecanismos homeostáticos al nuevo estado funcional (9).

### **4.3. Fase de Mantenimiento**

Objetivo: Profilaxis de recaídas a largo plazo.

Especialmente crítica en trastornos crónicos y recurrentes. Existen dos estrategias validadas:

1. **Mantenimiento Programado:** Sesiones espaciadas (ej. quincenales o mensuales) de forma indefinida.
2. **Estrategia de Rescate (Cluster):** Monitorización estrecha y reintroducción de un bloque intensivo corto (ej. 5 sesiones en una semana) ante la aparición de pródromos o marcadores tempranos de recaída. La evidencia sugiere que el mantenimiento activo reduce la tasa de recurrencia en más de un 50% comparado con el seguimiento observacional (10).

## **5. Aplicaciones Clínicas: Evidencia y Actualización**

## **5.1. Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y Depresión Resistente**

La aplicación de rTMS de alta frecuencia sobre la Corteza Prefrontal Dorsolateral (DLPFC) izquierda cuenta con el mayor nivel de evidencia científica (Nivel A). Los metaanálisis actuales confirman que la eficacia se correlaciona con la conectividad funcional negativa entre la DLPFC y la corteza cingulada subgenual. La introducción de la neuronavigación para individualizar el sitio de estimulación ha mejorado los resultados frente al método estándar de medición craneal (5 cm) (2).

## **5.2. Dolor Crónico y Neuropático**

La neuromodulación ofrece una alternativa libre de opioides.

- **Dolor Neuropático Central y Periférico:** La estimulación de la Corteza Motora Primaria (M1) contralateral al dolor induce analgesia mediante la activación de vías tálamo-corticales y la liberación de opioides endógenos.
- **Fibromialgia:** La tDCS anódica sobre M1 ha demostrado eficacia en la reducción del dolor, la fatiga y la mejora de la calidad del sueño, probablemente al modular la sensibilización central característica de este síndrome (11).

## **5.3. Rehabilitación Post-Ictus (ACV)**

La recuperación funcional se aborda desde el modelo de competencia interhemisférica. Tras un ictus, el hemisferio sano ejerce una inhibición transcallosa excesiva sobre el hemisferio lesionado. Los protocolos actuales emplean rTMS de baja frecuencia (inhibitoria) sobre el lado sano o alta frecuencia (excitatoria) sobre el lado afectado para reequilibrar la excitabilidad y facilitar la neuroplasticidad motora y del lenguaje (afasia) (12).

## **5.4. Adicciones y Patología Dual**

Un campo de expansión rápida. La FDA ha aprobado el uso de Deep TMS con bobinas H4 dirigidas a la ínsula y la corteza prefrontal bilateral para la cesación tabáquica. Estudios recientes también muestran resultados prometedores en la reducción del *craving* (deseo

de consumo) en trastornos por uso de cocaína y opioides, al restaurar el control inhibitorio "top-down" sobre el circuito de recompensa mesolímbico (13).

### 5.5. Deterioro Cognitivo y Demencias

En estadios prodrómicos o leves de la Enfermedad de Alzheimer, la combinación de estimulación cognitiva (ejercicios mentales) simultánea con tDCS o rTMS sobre áreas parieto-temporales busca potenciar la reserva cognitiva y estabilizar el declive funcional, mostrando beneficios modestos pero significativos en dominios de memoria y función ejecutiva (8).

### 6. Perfil de Seguridad y Contraindicaciones

La NNI se caracteriza por un perfil de seguridad benigno, superior a la mayoría de las intervenciones psicofarmacológicas.

- **Eventos Adversos TMS:** El efecto más común es la cefalea tensional transitoria y la incomodidad local en el sitio de estimulación debido a la contracción de la musculatura epicraneal. El riesgo de crisis convulsiva, el evento adverso más serio, es extremadamente bajo (<0.01%) respetando las guías de seguridad vigentes.
- **Eventos Adversos tDCS:** Se limitan casi exclusivamente a sensaciones cutáneas (picor, hormigueo, calor leve) y eritema transitorio bajo los electrodos. No hay evidencia de daño tisular excitotóxico con los parámetros clínicos estándar.
- **Contraindicaciones Absolutas:** Presencia de material ferromagnético intracranegal (clips de aneurisma, esquirlas metálicas) o dispositivos electrónicos implantados (marcapasos, implantes cocleares, estimuladores profundos) en proximidad a la bobina de TMS.

### 7. Tablas De Síntesis Clínica Y Técnica

**Tabla 1. Comparación Técnica y Operativa: rTMS vs tDCS**

Parámetro / Variable	Estimulación Magnética (rTMS)	Estimulación Eléctrica (tDCS)
Mecanismo Biofísico	Inducción Electromagnética (Ley Faraday)	Flujo de Corriente Directa (Galvánica)

Efecto Neuronal Primario	Despolarización (Potencial de Acción)	Modulación del Potencial de Reposo
Resolución Espacial	Alta (1-2 cm <sup>2</sup> ) con bobinas Figura-8	Difusa (salvo en modalidad HD-tDCS)
Perfil de Sensación	Contracción muscular, clic auditivo	Hormigueo (tingling), picor, calor

**Fuente:** Elaboración propia basada en las guías técnicas de Lefaucheur et al. y actualizaciones de seguridad de Bikson et al. (1, 3).

**Tabla 2. Protocolos Terapéuticos Validados y Nivel de Evidencia Actual**

Indicación Clínica	Diana Anatómica (Target)	Fase Inducción (Sesiones)	Nivel de Evidencia
Depresión Mayor	DLPFC Izquierda	20-30 sesiones (4-6 sem)	Nivel A (Definitivo)
Dolor Neuropático	Corteza Motora (M1)	10-15 sesiones (2-3 sem)	Nivel A (Definitivo)
Rehab. Post-Ictus	M1 Contralesional	10-20 sesiones (concurr.)	Nivel A (Definitivo)
Adicción (Tabaco)	Ínsula / PFC Bilateral	18 sesiones (3 semanas)	Aprobado FDA
Fibromialgia	M1 / DLPFC	10 sesiones (2 semanas)	Nivel B (Probable)
Deterioro Cognitivo	Regiones Temporoparietales	20 sesiones + Cognitiva	Nivel B (Probable)

- Clasificación basada en las recomendaciones de la Federación Internacional de Neurofisiología Clínica (IFCN) y aprobaciones regulatorias recientes. DLPFC: Corteza Prefrontal Dorsolateral; PFC: Corteza Prefrontal.

**Fuente:** Adaptado de revisiones sistemáticas y guías clínicas actualizadas (2, 6, 11).

## 8. Conclusiones Y Perspectivas Futuras

La neuromodulación no invasiva ha superado definitivamente la fase experimental para consolidarse como un pilar terapéutico esencial en la medicina moderna. La evidencia acumulada recientemente respalda su eficacia y seguridad en un espectro creciente de patologías neuropsiquiátricas, ofreciendo esperanza a pacientes refractarios.

El futuro inmediato de la disciplina se orienta hacia la medicina de precisión. La implementación rutinaria de la neuronavegación basada en resonancia magnética funcional (fMRI) permitirá personalizar las dianas terapéuticas según la conectividad individual de cada paciente, superando la variabilidad anatómica. Asimismo, el desarrollo de sistemas de "lazo cerrado" (*closed-loop*), que ajustan la

estimulación en tiempo real según la actividad electroencefalográfica, y la validación de protocolos domiciliarios supervisados, prometen maximizar la accesibilidad y la eficacia clínica de estas intervenciones transformadoras.

## **9. Bibliografía**

1. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update. *Clin Neurophysiol*. 2020;131(2):474-528.
2. Caulfield KA, George MS. Treating the depressive brain: a review of the biological basis of non-invasive brain stimulation therapies. *Gen Hosp Psychiatry*. 2023;83:27-36.
3. Bikson M, Hanlon CA, Woods AJ, Gillick BT, Charvet G, Lamm C, et al. Guidelines for TMS/tES clinical services and research through the COVID-19 pandemic. *Brain Stimul*. 2020;13(4):1124-1149.
4. Cirillo G, Di Pino G, Capone F, Ranieri F, Florio L, Todisco V, et al. Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul*. 2021;14(1):1-18.
5. Fregni F, El-Hagrassy MM, Pacheco-Barrios K, Carvalho S, Leite J, Simis M, et al. Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021;24(4):256-313.
6. Cole EJ, Stimpson KH, Bentzley BS, Gulser M, Godoy K, Minhas P, et al. Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry*. 2022;179(2):132-141.
7. Zibman S, Pell GS, Barnea-Ygael N, Roth Y, Zangen A. Deep TMS for neuropsychiatric disorders: A comprehensive review of H-coil technology and clinical applications. *Expert Rev Med Devices*. 2023;20(3):215-230.

8. Chou YH, Ton That V, Sundman M. A systematic review and meta-analysis of rTMS effects on cognitive function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2020;86:1-10.
9. Wilson S, Croarkin PE, Aaronson ST, Carpenter LL, Holtzheimer PE, McDonald WM, et al. Systematic review of maintenance rTMS for depression: efficacy, safety, and protocols. *J Affect Disord*. 2022;299:112-125.
10. Sackeim HA. The Clinical Importance of Maintenance rTMS: A Review of the Evidence. *Brain Stimul*. 2023;16(2):321-335.
11. Moisset X, Lefaucheur JP. Non-invasive brain stimulation for neuropathic pain: state of the art and future perspectives. *Curr Opin Neurol*. 2022;35(5):605-614.
12. Hartwigsen G, Volz IJ. Noninvasive Brain Stimulation to Adaptively Modulate Language Networks in Stroke and Neurodegeneration. *Neuroscientist*. 2024;30(1):45-63.
13. Oesterle TS, Kolla BP, Rummans TA. Neuromodulation for Treating Substance Use Disorders: A Review. *Biol Psychiatry*. 2025;98(1):56-64.
14. Steinberg C, Rubio B, Zeising M. Home-based transcranial direct current stimulation (tDCS): a systematic review on safety, feasibility and efficacy. *J Neural Transm*. 2024;131(5):621-638.
15. Rossi S, Antal A, Bestmann S, Bikson M, Brewer C, Brockmoller J, et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations: Expert Guidelines. *Clin Neurophysiol*. 2021;132(1):269-306.

## **Datos de Autor**

### **Boris Eduardo Guevara Cisneros**

Médico Universidad Espíritu Santo  
Médico Residente Incarvasc

### **Edison Ernesto Solorzano Solano**

Médico General Universidad Católica de Santiago de Guayaquil  
Médico General

### **Génesis Esday Rodríguez Solórzano**

Médico Universidad de Guayaquil  
Médico Independiente

### **Ricardo André Jiménez Romero**

Médico Universidad Católica de Santiago de Guayaquil  
Médico Centro de Salud Rocafuerte

## **DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD Y LIMITACIÓN DE USO**

La información contenida en esta obra tiene un propósito exclusivamente académico y de divulgación científica. No debe, en ningún caso, considerarse un sustituto de la asesoría profesional calificada en contextos de urgencia o emergencia clínica. Para el diagnóstico, tratamiento o manejo de condiciones médicas específicas, se recomienda la consulta directa con profesionales debidamente acreditados por la autoridad competente.

La responsabilidad del contenido de cada artículo recae exclusivamente en sus respectivos autores.

**ISBN: 978-9942-591-13-5**

Wissentaal Quito, Ecuador

Diciembre 2025

Editado en Ecuador

Toda forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra queda sujeta a autorización previa y expresa de los titulares de los derechos, conforme a lo dispuesto en la normativa vigente.

