

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
FACULTAD DE MEDICINA**



**MODULACIÓN DEL FLUJO ARTERIAL CEREBRAL MEDIANTE ESTIMULACIÓN  
ELÉCTRICA TRANSCRANEAL POR CORRIENTE DIRECTA.**

**Por**

**Dr. Emmanuel Jesús Escobar Valdivia**

**Como requisito para obtener el grado de especialista en NEUROLOGÍA**

**Diciembre, 2018**

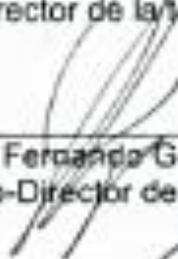
**MODULACIÓN DEL FLUJO ARTERIAL CEREBRAL MEDIANTE ESTIMULACIÓN  
ELÉCTRICA TRANSCRANEAL POR CORRIENTE DIRECTA.**

**Aprobación de la tesis**



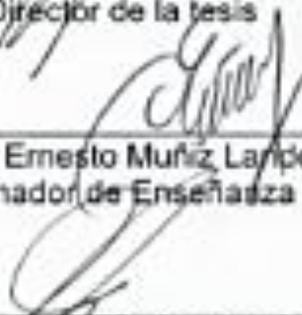
---

Dr. Marco Antonio Díaz Torres  
Director de la tesis



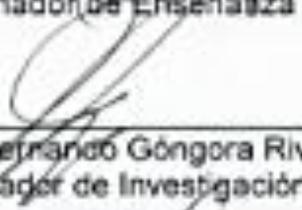
---

Dr. Juan Fernando Góngora Rivera  
Co-Director de la tesis



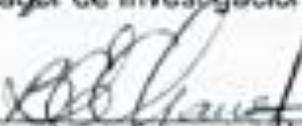
---

Dr. Claudio Ernesto Muñoz Landeros  
Coordinador de Enseñanza



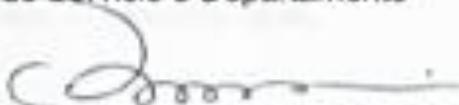
---

Dr. Juan Fernando Góngora Rivera  
Coordinador de Investigación



---

Dra. Beatriz Eugenia Chávez Lévano  
Jefa de Servicio o Departamento



---

Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez  
Subdirector de Estudios de Posgrado

## **DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS**

### **DEDICADA A:**

**Mis profesores del Servicio de Neurología por consolidar mi aprendizaje en el área clínica y de investigación.**

**A mis padres por siempre ser mis pilares y guía espiritual.**

### **AGRADECIMIENTOS**

Dirección de tesis: Marco Antonio Díaz Torres.

Co-Dirección de tesis: Juan Fernando Góngora Rivera.

Estudiantes pregrado Lic. Medicina:

MPSS Helda Estrella Sánchez Terán.

MPSS Alejandro González Aquines.

MPSS César Adolfo Cordero Pérez.

# TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN .....	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN .....	4
2.1 ASPECTOS BÁSICOS DE LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA TRANSCRANEAL POR CORRIENTE DIRECTA. ....	6
2.2 ASPECTOS TÉCNICOS DE LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA TRANSCRANEAL POR CORRIENTE DIRECTA. ....	9
2.3 APLICACIONES CLÍNICAS DE LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA TRANSCRANEAL. ....	12
2.4 ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA TRANSCRANEAL POR CORRIENTE DIRECTA COMO MODIFICADOR DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL. ...	14
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS .....	18
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS .....	19

## Capítulo V

5. MATERIAL Y MÉTODOS .....	20
5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO .....	20
5.2 POBLACIÓN .....	21
5.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	22
5.4 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN .....	22
5.5 MÉTODOS .....	23
5.5.1 MÉTODO DE MEDICIÓN POR DOPPLER TRANSCRANEAL .....	26
5.5.2 MÉTODO DE APLICACIÓN DE ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA TRANSCRANEAL POR CORRIENTE DIRECTA.....	27
5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	29

## Capítulo VI

6. RESULTADOS .....	30
6.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN .....	30
6.2 ANÁLISIS POST-ESTIMULACIÓN .....	33

## Capítulo VII

7. DISCUSIÓN .....	37
--------------------	----

## Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN .....	41
---------------------	----

Capítulo IX

9.BIBLIOGRAFÍA ..... 43

Capítulo X

10. AUTOBIOGRAFÍA ..... 48

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
1. Tabla 1. Variables demográficas de la población. . . . .	32
2. Tabla 2. Variables sonográficas de la población pre-estimulación . . . . .	32
3. Tabla 3. Delta (post $VM_{ACM}$ )-(pre $VM_{ACM}$ ) en los diferentes grupos de intervención . .	35
4. Tabla 4. Análisis comparativo grupo contra grupo . . . . .	35

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
1. Figura 1. SOTERIX MEDICAL 1X1 t-DCS MR . . . . .	28
2. Figura 2. Colocación de electrodos para estimulación. a) Izquierda. b) Derecha . . . .	28

## LISTA DE ABREVIATURAS

**CPFDL:** Corteza pre-frontal dorso-lateral.

**CPFVM:** Corteza pre-frontal ventro-medial.

**CTP:** Corteza temporo-polar.

**Delta (post- $VM_{ACM}$ )-(pre- $VM_{ACM}$ ).** Diferencia de velocidad media de arteria cerebral media post-estimulación menos su valor pre-estimulación

**DTC:** Doppler transcraneal.

**FSC:** Flujo sanguíneo cerebral.

**FSCr:** Flujo sanguíneo cerebral regional.

**M1:** Corteza motora primaria.

**pre-VS<sub>ACM</sub>.** Velocidad sistólica de arteria cerebral media pre-estimulación.

**pre-VD<sub>ACM</sub>.** Velocidad diastólica de arteria cerebral media pre-estimulación.

**pre-VM<sub>ACM</sub>.** Velocidad media de arteria cerebral media pre-estimulación.

**pre-IP<sub>ACM</sub>.** Índice de pulsatilidad en arteria cerebral media pre-estimulación.

**pre-IR<sub>ACM</sub>.** Índice de resistencia en arteria cerebral media pre-estimulación.

**post-VS<sub>ACM</sub>.** Velocidad sistólica de arteria cerebral media post-estimulación.

**post-VD<sub>ACM</sub>.** Velocidad diastólica de arteria cerebral media post-estimulación.

**post-VM<sub>ACM</sub>.** Velocidad media de arteria cerebral media post-estimulación.

**post-IP<sub>ACM</sub>**. Índice de pulsatilidad en arteria cerebral media post-estimulación.

**post-IR<sub>ACM</sub>**. Índice de resistencia en arteria cerebral media post-estimulación.

**RVM**: Reactividad vasomotora.

**SNS**: Sistema nervioso simpático.

**t-DCS**: Estimulación eléctrica transcraneal por corriente directa.

**VFC**: Variabilidad de frecuencia cardiaca.

# CAPÍTULO I

## RESUMEN

**Antecedentes y Objetivos:** Tras la oclusión arterial cerebral en un evento isquémico, la circulación colateral es capaz de limitar el daño al parénquima cerebral. Su efectividad es variable y depende de múltiples factores intrínsecos y extrínsecos, siendo actualmente una diana terapéutica de múltiples intervenciones. La estimulación eléctrica transcraneal por corriente directa (t-DCS) es un método no invasivo que consiste en la aplicación de una corriente débil mediante electrodos cefálicos con referencia cefálica o extracefálica. Descrita hace poco más de 18 años, considerada un método seguro y no invasivo de neuro-modulación. Su aplicación clínica actual se encuentra en desarrollo, abarcando las áreas de psiquiatría, neuro-rehabilitación, epilepsia, medicina del dolor y trastornos del movimiento. Estudios recientes han encontrado un papel modulador de la t-DCS sobre el flujo sanguíneo cerebral (FSC). La literatura al respecto es limitada, presenta limitaciones metodológicas y con ocasionalmente con resultados

controversiales. El objetivo del presente estudio se centra en determinar el rol potencial de la t-DCS anódica para modificar el FSC, evaluando el flujo de la arteria cerebral media (ACM), mediante Doppler transcraneal (DTC).

**Material y Métodos:** Estudio longitudinal, aleatorizado, doble ciego, experimental, con grupos de intervención cruzada. Se realizaron evaluaciones sonográfica de los flujos de ACM, pre y post t-DCS anódica aplicada en corteza motora primaria (M1). La diferencia tras la intervención se representa principalmente por la variable calculada Delta (post- $VM_{ACM}$ )-(pre- $VM_{ACM}$ ), la cual implica la sustracción del valor pre t-DCS al post estimulación, utilizando la velocidad media de ACM ( $VM_{ACM}$ ). Se aleatorizaron de forma sistemática 20 sujetos sanos, con edades entre 18-40 años, para aplicar 4 intervenciones consecutivas, separadas por al menos 1 semana (Grupo 1: estimulación falsa izquierda; Grupo 2: estimulación falsa derecha; Grupo 3: estimulación anódica izquierda; Grupo 4: estimulación anódica derecha).

**Resultados:** Se excluyeron 3 sujetos por mediciones inadecuadas para ACM, realizando la evaluación estadística con 17 sujetos por grupo de intervención. Se realizó una comparación intergrupar del valor Delta (post- $VM_{ACM}$ )-(pre- $VM_{ACM}$ ) mediante la prueba de ANOVA; así mismo, se realizaron comparaciones aisladas mediante la prueba *t de Student* entre los grupos de estimulación anódica izquierda y derecha, contra la combinación de los grupos 1 y 2 (conjunto de estimulación falsa). Ninguna de las comparaciones mediante los estadísticos descritos resultó en diferencias significativas. Se observó una tendencia a la reducción en la  $VM_{ACM}$  entre los valores post con respecto a los pre t-DCS, para todos los grupos, excepto

el anódico izquierdo. Dicha disminución se atribuyó al efecto del reposo entre mediciones.

**Discusión:** El presente estudio resultó negativo para demostrar un efecto modulador de la t-DCS sobre los flujos de ACM. A conocimiento de nosotros es el primero con el objetivo descrito que emplea una metodología doble ciega, con intervención cruzada. Sin embargo, existen múltiples limitaciones y preguntas no resueltas con respecto al método óptimo de estimulación y medición, cuando la meta es la modulación del FSC.

**Conclusión:** Estos resultados no pueden tomarse como absolutos, y más bien invitan a continuar con la línea de investigación.

## CAPÍTULO II

### INTRODUCCIÓN

El cerebro es el órgano más sensible a daño isquémico, el cual depende de un flujo sanguíneo constante. Un nivel de flujo normal varía entre 50 y 60 ml/100g/min<sup>1 2</sup>.

Cuando el flujo disminuye a 10 ml/100g/min, el daño es rápido, y muchas células mueren posterior a minutos del insulto; un flujo sanguíneo cerebral entre 10 y 20 ml/100g/min (hipoperfusión) causa un cese funcional neuronal manteniendo intacta la estructura celular, el cual es potencialmente reversible si se restaura el flujo normal. La neurona, rara vez es reemplazada posterior a la muerte celular, por lo cual el daño en los territorios afectados puede establecerse como irreversible<sup>1</sup>.

La autorregulación cerebral, se refiere a la capacidad de mantener la función neuronal y prevenir el daño asociado a isquemia; esta característica asegura que, ante una caída en la presión de perfusión, se produce una vasodilatación arteriolar

compensatoria encargada de mantener el balance. Esta cualidad está regulada por procesos mediados por el sistema autónomo, así como fenómenos miogénicos y metabólicos <sup>3</sup>. Dicha capacidad es evaluable mediante varias características hemodinámicas intracerebrales como es la reactividad vasomotora cerebral (RVM) mediante ultrasonido Doppler transcraneal (DTC) <sup>4</sup>.

Ejemplos de su relevancia clínica, podemos verlos en pacientes con enfermedad oclusiva de carótida; en donde la disminución en la RVM se asocia a un incremento en el riesgo de ictus y ataque isquémico transitorio <sup>5 6</sup>.

El SNS (sistema nervioso simpático), en circunstancias normales no influye en la regulación del flujo sanguíneo cerebral (FSC), sin embargo, tiene un rol fundamental cuando los límites de la regulación son sobrepasados. Un incremento en la actividad simpática permite mantener la adaptabilidad por encima del límite superior de la capacidad intrínseca autorregulatoria <sup>3</sup>.

Tras la oclusión arterial intracraneal el daño cerebral no es uniforme en todos los casos y es dependiente del grado de perfusión colateral, principalmente las primeras horas o hasta días tras el evento. La colateralidad es dependiente de la anatomía del paciente, así como de las anastomosis intra y extracraneales de los grandes vasos <sup>7</sup>.

Este flujo colateral puede limitar la extensión del infarto, sin embargo, la efectividad es variable entre pacientes y se afecta por factores congénitos, hemodinámicos, pulmonares, infecciosos, metabólicos y el grado de aterosclerosis <sup>8</sup>. Dado lo anterior, la circulación colateral se ha vuelto una diana

terapéutica atractiva; en razón a ello, múltiples intervenciones dirigidas al reclutamiento de vasculatura colateral en el período agudo podrían ser de utilidad clínica. Algunas de estas (expansión de volumen, estimulación del ganglio esfenopalatino, oclusión aórtica parcial, manguitos de compresión externa, etc.) han sido o están siendo evaluadas actualmente <sup>1</sup>.

## **2.1. Aspectos básicos de la estimulación eléctrica transcraneal por corriente directa.**

La estimulación eléctrica transcraneal por corriente directa (t-DCS) fue introducida por Nitsche como un método de estimulación cerebral no invasivo, aplicable en humanos hace poco más de 18 años <sup>9</sup>.

Se considera uno de los varios métodos de estimulación transcraneal disponibles, y consiste en la aplicación de una corriente eléctrica directa débil de 1 a 2 mA, mediante electrodos colocados en la región cefálica.

Su mecanismo de acción principal es la modulación sub-umbral de los potenciales de membrana neuronales, alterando la excitabilidad cortical en forma dependiente a la dirección del flujo de corriente.

Entre otros efectos biológicos descritos a manera de hipótesis, se menciona una capacidad en la modulación de neurotransmisores, efectos en la vasculatura cerebral, modificación en la polaridad de las células gliales y mediación de procesos inflamatorios.

En base a datos teóricos y experimentales, se estima que un 45% de la corriente total aplicada en la piel cabelluda atraviesa el cráneo y que el máximo de esta corriente se ubica en la corteza cerebral directamente por debajo de los electrodos <sup>10</sup>.

Mediante este tipo de estimulación no invasiva, se puede regular la función cerebral a través de cambios focales y prolongados en la polaridad cortical. La aplicación de corriente anódica en la corteza motora primaria (M1) puede incrementar la excitabilidad en las neuronas intracorticales; lo opuesto sucede con la aplicación de estimulación catódica <sup>11</sup>. Estos cambios en la actividad fisiológica, se cree son debidos en parte a la noción de una plasticidad sináptica dependiente de actividad, es decir, fenómenos de potenciación e inhibición prolongada <sup>12</sup>.

Tras la aplicación de la t-DCS en M1, se ha documentado la activación de áreas corticales distales incluyendo la región motora contralateral, la porción caudal de la corteza cingular anterior, las regiones temporales superior y la unión parieto-occipital, así como el cerebelo. Este efecto, podría ser en parte mediado por

modulación de interacciones funcionales por vías cortico-corticales y cortico-subcorticales <sup>13</sup>.

Una ventaja sobre el uso de estimulación magnética radica en la capacidad exclusivamente moduladora de la actividad espontánea, es decir, no induce actividad de redes neuronales en reposo, lo cual implica que los efectos son dependientes del estado previo a estimulación en las neuronas diana. Finalmente, esto traduce en cierta seguridad al no producir una descarga sincronizada masiva de los potenciales de acción <sup>14</sup>.

En relación a los efectos post-estimulación, Stagg encontró que tras su aplicación en la corteza motora a una intensidad de 1mA y con electrodos de 35 cm<sup>2</sup>, se obtiene una respuesta de duración variable que es dependiente del tiempo estimulado <sup>15</sup>:

- Por 4 segundos de estimulación, el efecto es exclusivo en el periodo de esta.
- Tras 5-7 minutos de aplicación, se obtiene un efecto que persiste 10 min posterior al cese.
- Con 9 minutos de estimulación catódica o 13 minutos de estimulación anódica, el efecto perdura hasta 1 hora post-estímulo.

Mayor duración o incrementos en la intensidad de la estimulación no necesariamente inducen un efecto de mayor potencia o más duradero. Para un efecto prolongado, se recomienda la aplicación intermitente, con intervalos no mayores a 30 minutos inter-estímulo <sup>16 17</sup>.

## **2.2. Aspectos técnicos de la estimulación eléctrica transcraneal por corriente directa.**

El propósito de los electrodos es facilitar la entrega de corriente del dispositivo a la piel cabelluda. Con una preparación rigurosa, los estudios han reportado la aplicación de múltiples procedimientos sin producir lesiones cutáneas <sup>18 19</sup>.

El ensamble más común de los electrodos para t-DCS incluye: (1) electrodos metálicos conductores, (2) electrodos de esponja, (3) un medio de contacto basado en electrolitos (solución salina o pasta conductora) y (4) materiales diversos para ajustar los componentes (ej. bandas elásticas o ajustables, cascos, etc.).

Se debe evitar el contacto directo del electrodo metálico con la piel; además, en caso de uso de solución salina, es necesario evitar la sobresaturación de la esponja para evitar disipación de la corriente, alterando los efectos y la replicabilidad de la estimulación <sup>20</sup>.

Determinar el sitio de los electrodos es otro paso crítico para la estimulación. Los estudios de monitoreo neurofisiológico demuestran que las variaciones en su

localización resultan en diferencias significativas en términos de topografía y magnitud de corriente aplicada a la corteza cerebral <sup>9 21</sup>. Variaciones tan pequeñas como 1 cm, pueden alterar el flujo predicho de la corriente al encéfalo, esto demarca aún más la necesidad de un montaje estable de los electrodos colocados en la región cefálica o extracefálica. Una fijación demasiado justa o suelta, tiende a provocar la movilización durante el procedimiento <sup>21</sup>.

Existen múltiples métodos guía para la colocación de los electrodos, sin embargo, uno de los más sencillos y utilizados es el sistema internacional 10-20 <sup>22</sup>. Si la intención es modular la corteza motora, se recomienda la colocación en las regiones C3 o C4 (izquierdo y derecho respectivamente) con electrodos de 35 cm<sup>2</sup> (5 x 7 cm), con una intensidad de 1 mA <sup>9</sup>. Sin embargo, se desconoce si estos parámetros son extrapolables para estimulación en otras áreas.

Existen diferentes métodos experimentales con la finalidad de mejorar la focalidad de la entrega de corriente y reducir la difusión de los efectos. Los ajustes individualizados en distintos protocolos de estimulación incluyen: el uso de un electrodo central rodeado por 4 electrodos periféricos <sup>23</sup>; incrementar el tamaño del electrodo de retorno <sup>24</sup>; movilizar el electrodo de retorno a una región extra-cefálica (lo cual podría requerir mayor intensidad de estimulación) <sup>25</sup>.

Cuando se requiere un cegamiento con fines de investigación, existe la posibilidad de administrar un estímulo falso, lo cual consiste en aplicar la corriente meta en rampa hacia arriba y abajo, con una duración total de pocos segundos. Este método reproduce la sensación de prurito o escozor que implica la estimulación real, sin embargo, la duración es demasiado corta como para

condicionar efectos post-estimulación. Se ha observado que utilizando una intensidad de 1 mA con electrodos de 25 cm<sup>2</sup>, los individuos son incapaces de reconocer entre el estímulo real y el falso <sup>26</sup>.

El cegamiento del investigador se puede lograr mediante dispositivos que incluyan la función de “estimulación falsa”, siendo posible así mantener oculta la condición específica de estimulación.

Con respecto a la tolerabilidad, los efectos más frecuentes reportados incluyen: prurito localizado por debajo del electrodo, cefalea y cansancio <sup>19</sup>. La presencia de fosfenos es causada con el inicio o cese abrupto de la corriente, esto puede evitarse mediante la titulación en rampa de la intensidad. Se describe así mismo la presencia de eritema en la piel bajo el área de contacto, sin embargo, este no se debe a daño tisular, si no a un efecto vasodilatador <sup>27</sup>.

En términos de seguridad y contrario a la estimulación magnética, no se han reportado a la fecha la provocación de crisis convulsivas <sup>28</sup>. Existen algunos casos esporádicos de daño en piel, sin embargo, estos han sido atribuidos a fallas en las recomendaciones de aplicación <sup>29</sup>.

Con respecto a efectos cognitivos, el estudio de Luculano postula una problemática poco abordada, al encontrar que un reforzamiento cognitivo ocurre a expensas del deterioro en otras habilidades intelectuales. A pesar de esto, los efectos negativos inducidos por la t-DCS se describen como transitorios <sup>30</sup>

### **2.3. Aplicaciones clínicas de la estimulación eléctrica transcraneal**

Dado los efectos antes descritos en términos de ciencia básica, la t-DCS ha generado un área de interés en el tratamiento de múltiples patologías que involucran el campo de la psiquiatría y la neurología. Diferentes dianas terapéuticas se han postulado en razón a los efectos buscados con la estimulación<sup>31</sup>.

En el tratamiento de adicciones, Falcone y cols. encontraron que tras un estímulo anódico en la corteza pre-frontal dorso-lateral (CPF DL), durante 20 minutos y a una intensidad de 1 mA; la estimulación incrementó la capacidad de abstinencia en 25 pacientes fumadores<sup>32</sup>. Efectos similares se han reportado en pacientes alcohólicos, usuarios de meta-anfetaminas y en la reducción de decisiones riesgosas en pacientes consumidores cocaína. Como posible mecanismo de acción se postula un efecto regulatorio en la corteza pre-frontal ventro-medial (CPF VM) inducida por activación de la CPF DL<sup>33 34 35</sup>.

Estudios en trastorno depresivo mayor han demostrado un efecto antidepresivo potencial con la estimulación de la corteza prefrontal. La hipótesis de acción implicada, sostiene restablecer un balance en la CPF DL mediante alternancia en los circuitos de procesamiento de información asociada a emociones<sup>36</sup>.

Específicamente, la tendencia actual se enfoca en incrementar la actividad neuronal de la CPFDL izquierda (la cual se describe como hipoactiva), y al mismo tiempo, reducir la actividad de la CPFDL derecha (hiperactiva). Se utilizan dos protocolos principales, en donde ambos incluyen la colocación del ánodo en la CPFDL izquierda, y el cátodo en la corteza orbito-frontal o en la CPFDL derechas <sup>37</sup>.

Investigaciones recientes sugieren un posible efecto positivo en las funciones cognitivas de pacientes con enfermedad de Alzheimer, principalmente sumado a las terapias entrenamiento cognitivo <sup>38</sup>. Ferruci y cols. evaluaron el efecto de la t-DCS en la corteza temporo-polar (CTP), encontrando mejoría significativa en la memoria de reconocimiento <sup>39</sup>. Boggio y cols. por su parte, obtuvieron una mejoría en el desempeño con las pruebas de reconocimiento visual, la cual era sostenida por 4 semanas; esto tras la aplicación anódica en la corteza temporal izquierda <sup>40</sup>.

Ejemplos similares, se han descrito en otras enfermedades con resultados variables respecto a tiempo y parámetros específicos de evaluación. El tratamiento de alucinaciones en esquizofrenia, el control de crisis en epilepsia mesial del lóbulo temporal, el manejo del dolor en fibromialgia y la rehabilitación en pacientes posterior a un evento vascular cerebral; son algunas áreas de investigación activa que muestran resultados prometedores <sup>41 42 43 44</sup>.

## **2.4. Estimulación eléctrica transcraneal por corriente directa como modificador del flujo sanguíneo cerebral.**

Los cambios en la excitabilidad y actividad neuronal cortical están asociados a modificaciones secundarias del FSCr. Al análisis mediante tomografía por emisión de positrones (PET) o por espectroscopía funcional de infrarrojo cercano (fNIRS), se ha encontrado que tanto la estimulación anódica como la catódica, incrementan el metabolismo cortical en el sitio subyacente a los electrodos <sup>45 46</sup>.

Merzagora y cols. encontraron que tras la aplicación de t-DCS anódica izquierda en la corteza prefrontal, (ánodo Fp1 y cátodo Fp2), con 1 mA de intensidad y durante 10 minutos; se producen cambios en el flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) cuya duración persiste 8-10 minutos tras al cese, cuantificado mediante fNIRS. Ellos especulan un probable mecanismo inducido por cambios en la polaridad de la red astrocítica y procesos semejantes a la plasticidad por potenciación y depresión prolongadas <sup>46</sup>. El rol de los astrocitos se ha propuesto juega un papel central en relación con cambios a largo plazo en respecto a la efectividad sináptica y liberación de neurotransmisores. Este efecto a nivel de neuronas adyacentes se cree es mediado por un proceso de equilibrio iónico intracelular <sup>47</sup>.

Vernieri y cols. demostraron que la RVM (cuantificada por DTC con el método de inhalación de CO<sub>2</sub> al 7%) puede ser modificada por la t-DCS en la corteza motora izquierda. Utilizando una intensidad de 1 mA, con electrodos en C3 y el hombro ipsilateral durante 15 minutos; se encontró una reducción en la RVM bilateral, tras el uso de t-DCS anódica y lo contrario para el estímulo catódico <sup>48</sup>. Atribuyeron los efectos sobre la RVM a un fenómeno de vasodilatación, mediada por t-DCS anódica, y a través de incremento en la actividad simpática. Lo idea anterior fue favorecida por los hallazgos en los registros de variabilidad en frecuencia cardiaca (VFC), además de la observada modulación bilateral; por tanto, ellos descartan una inducción secundaria al incremento en excitabilidad cortical, dado su conocido efecto local.

Giorli y cols. realizaron un estudio realizado en 25 sujetos sanos sometidos a t-DCS (10 sujetos anódica, 10 sujetos catódica, 5 sujetos falsa) determinando la RVM cerebral bilateral pre y post estimulación, además de también analizar la VFC. El grupo encontró que los cambios en la RVM cerebral posterior a la aplicación de estimulación se asociaron a modificaciones en la actividad simpática, y a su vez, estas fueron dependientes de la polaridad aplicada en la estimulación (similar a los hallazgos de Vernieri y cols.). Ante la aplicación de t-DCS anódica el incremento en la actividad simpática, indujo un efecto vasodilatador, disminuyendo la capacidad vasodilatadora inducida por dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>). Se obtuvo un efecto inverso posterior a la estimulación catódica. Ellos encontraron también un efecto a bihemisférico a pesar de aplicación unilateral, retomando la hipótesis

del mecanismo simpático regulatorio por efecto sistémico; describiendo una potencial relación entre la actividad simpática periférica y la excitabilidad cortical <sup>3</sup>.

Por otro lado Paquette y cols. realizaron evaluaciones de los cambios inducidos por la t-DCS en el FSCr, tanto en actividad como en reposo, como parte de un estudio en 9 pacientes sanos <sup>49</sup>. Las mediciones del FSCr fueron evaluados mediante PET simultáneo al uso de estimulación anódica, catódica o falsa (electrodos colocados en la corteza motora primaria del 1er interóseo dorsal), con una duración de 4 minutos, a una intensidad de 2 mA. Dentro de los hallazgos descritos se observó: 1) ausencia de modificación en el FSCr por la estimulación activa comparada contra falsa, en el estado de reposo; 2) modificaciones inducidas exclusivamente por estímulo catódico (reducción del FSCr) durante la actividad y limitadas estrictamente al periodo de estimulación y bajo el sitio del electrodo.

De los pocos estudios realizados al momento con respecto a la t-DCS y su rol en la dinámica vascular cerebral; la mayoría han sido en un escaso número de pacientes sanos y a nuestro saber, solo uno ha contado con un grupo control mediante aplicación de t-DCS falsa y demostrando un efecto bihemisférico. Ninguno de los protocolos realizados, ha comparado si los efectos son dependientes de la lateralidad del estímulo y solo se ha utilizado un paradigma de estimulación. Más aún, el estudio de Vernieri no menciona los valores absolutos de la velocidad media de arteria cerebral media ( $VM_{ACM}$ ), y Giroli no encontró una diferencia estadísticamente significativa en ellos. Esto cobra importancia debido a que su hipótesis postula un efecto simpático sistémico, lo cual implicaría incremento en los flujos de la  $VM_{ACM}$  como una causa de las alteraciones en la

RVM. Existe gran inconsistencia en los métodos de medición, el efecto local o sistémico, la duración de los efectos post-estimulación; e incluso la presencia o ausencia del efecto durante el estado reposo <sup>49 46 48 3</sup>.

El contar con una herramienta potencial, que optimice el flujo sanguíneo cerebral, puede tener un rol de gran relevancia en el tratamiento inicial de los pacientes con infarto cerebral, permitiendo potencialmente el rescate temporal del área de penumbra y mejorando los resultados de un tratamiento de reperfusión posterior.

## **CAPÍTULO III**

### **HIPÓTESIS**

Hipótesis de trabajo. La estimulación por corriente directa transcraneal anódica genera un cambio en la velocidad de flujo medio de arteria cerebral media independiente al estrés inducido por el procedimiento.

Hipótesis nula. La estimulación por corriente directa transcraneal anódica no influye en el flujo medio de arteria cerebral media de forma independiente al estrés provocado por el procedimiento.

## **CAPÍTULO IV**

### **OBJETIVOS**

Objetivo principal.

- Determinar si la t-DCS anódica produce un incremento significativo en la velocidad de flujo medio de la arteria cerebral media en sujetos sanos.

Objetivos secundarios.

- Analizar si la aplicación unilateral de la t-DCS anódica induce un cambio bilateral en el flujo medio de ACM.
- Evaluar si el efecto de la t-DCS anódica en la velocidad de flujo medio de arteria cerebral media es independiente a un efecto placebo.

## **CAPÍTULO V**

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

## **5.1. Diseño del estudio**

Estudio longitudinal, prospectivo, experimental, doble ciego, con grupos de intervención cruzada, en sujetos sanos enfocados a ciencia básica.

## **5.2. Población**

Se estipuló un total de 20 sujetos previamente sanos con edad de 18 a 40 años.

N de 20, determinada a conveniencia, realizando 4 grupos con relación a la aplicación de la t-DCS.

- Grupo 1. t-DCS falsa izquierda.
- Grupo 2. t-DCS falsa derecha.
- Grupo 3. t-DCS anódica izquierda.
- Grupo 4. t-DCS anódica derecha.

Todos los sujetos de manera aleatoria pasaron a formar parte en distinto orden de los 4 grupos establecidos, efectuándose un total de 8 mediciones por sujeto en 4 tiempos para un total de 160 mediciones.

Se solicitó además una abstinencia al consumo de cafeína y tabaco de al menos 24 horas, sin poder incluirlo hasta cumplido el plazo estipulado.

### **5.3. Criterios de exclusión**

Presencia de patología neurológica o psiquiátrica previa; historia de toxicomanías (cocaína, anfetaminas, etc.); falta de consentimiento para el procedimiento (solicitado por escrito en el formato previamente autorizado por el

comité de ética). Sujetos que por mala ventana trans-temporal haya sido imposible realizar las mediciones estipuladas para el protocolo.

#### **5.4. Criterio de eliminación**

Sujetos que durante el estudio hayan revocado el consentimiento para completar los 4 grupos de t-DCS; no se presenten a las citas subsecuentes para realizar la estimulación o mediciones; o cuyos valores se hayan encontrado fuera de los rangos establecidos.

#### **5.5. Métodos**

Se realizó difusión interna a través de reuniones con el Departamento de Medicina Interna y el Servicio de Neurología del Hospital Universitario "*Dr. José Eleuterio González*" con la finalidad de invitar a colaborar de manera voluntaria, brindándose información básica y colectiva con respecto al estudio.

Los sujetos interesados en participar fueron citados para recibir información detallada y una vez proporcionada se agendó cita para el inicio de la primera sesión. Al presentarse a la misma se solicitó de manera escrita el consentimiento informado para la toma de mediciones por Doppler transcraneal y la aplicación de t-DCS.

Los sujetos fueron aleatorizados para la aplicación de la t-DCS ya sea falsa o anódica de forma sistemática. Todos los sujetos fueron sometidos al procedimiento correspondiente para cada uno de los 4 grupos establecidos. La estimulación y mediciones se realizaron en 4 citas con intervalos de al menos 1 semanas entre ellas.

- Grupo 1. t-DCS falsa izquierda.
- Grupo 2. t-DCS falsa derecha.
- Grupo 3. t-DCS anódica izquierda.
- Grupo 4. t-DCS anódica derecha.

Las variables siguientes fueron registradas en una base de datos previamente desarrollada en formato *Excel* y posteriormente trasladada a *SPSS*:

Demográficas:

- Sexo (masculino/femenino).
- Edad (años).
- Antecedente de tabaquismo (activo/inactivo).
- Dominancia (diestro/siniestro).
- Grupo de asignación (1-4).

## Ecográficas:

- Pre t-DCS.
  - Velocidad sistólica de arteria cerebral media (pre-VS<sub>ACM</sub>) izquierda/derecha en cm/seg.
  - Velocidad diastólica de arteria cerebral media (pre-VD<sub>ACM</sub>) izquierda/derecha en cm/seg.
  - Velocidad media de arteria cerebral media (pre-VM<sub>ACM</sub>) izquierda/derecha cm/seg.
  - Índice de pulsatilidad en arteria cerebral media (pre-IP<sub>ACM</sub>) izquierda/derecha.
  - Índice de resistencia en arteria cerebral media (pre-IR<sub>ACM</sub>) izquierda/derecha.
  
- Post t-DCS.
  - Velocidad sistólica de arteria cerebral media (post-VS<sub>ACM</sub>) izquierda/derecha cm/seg.
  - Velocidad diastólica de arteria cerebral media (post-VD<sub>ACM</sub>) izquierda/derecha cm/seg.
  - Velocidad media de arteria cerebral media (post-VM<sub>ACM</sub>) izquierda/derecha cm/seg.

- Índice de pulsatilidad en arteria cerebral media (post-IP<sub>ACM</sub>) izquierda/derecha.
- Índice de resistencia en arteria cerebral media (post-IR<sub>ACM</sub>) izquierda/derecha.
  
- Valores calculados.
  - Delta (post-VM<sub>ACM</sub>) - (pre-VM<sub>ACM</sub>).

### **5.5.1. Método de Medición por Doppler Transcraneal.**

Las mediciones se realizaron en un cuarto silencioso, con ambiente cómodo y sin estímulos visuales o auditivos. Se colocó al paciente en posición decúbito

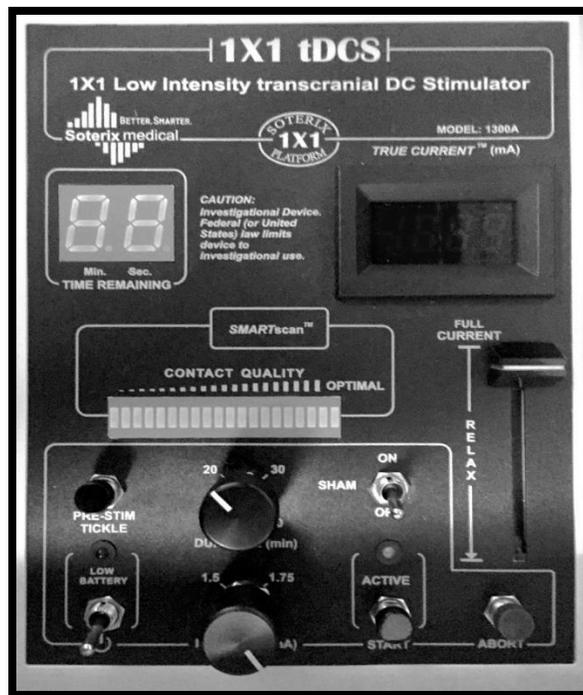
supino. Las valoraciones fueron realizadas tras un periodo de reposo de 10 minutos, utilizando la ventana acústica trans-temporal derecha insonada entre 50-60 mm de profundidad y tras una constante de 20 segundos en la ventana trans-temporal izquierda.

Se realizaron 2 valoraciones por cita: la primera previa a la aplicación de la t-DCS y la segunda en el periodo inmediato posterior a la misma, registrándose las variables mencionadas.

El DTC fue efectuado por el grupo de investigación, quién estuvo cegado respecto al grupo de t-DCS al que correspondía cada sujeto.

### **5.5.2. Método de Aplicación de Estimulación Eléctrica Transcraneal por Corriente Directa.**

La aplicación de las mismas condiciones ambientales que de las variables utilizó la posición para la aplicación de los sujetos y el cargo de las mediciones DTC estuvieron respecto al grupo

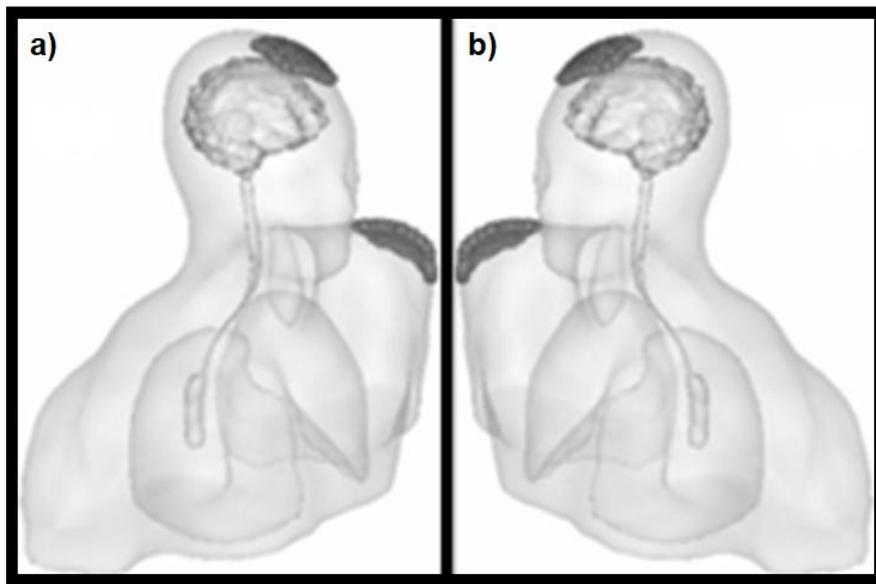


se realizó en las mismas condiciones para el registro de DTC. Se de sedestación de la t-DCS. Los investigador a mediciones por cegados con de intervención.

Se aplicó la t-DCS utilizando una batería estimuladora de corriente constante SOTERIX MEDICAL 1X1 t-DCS<sup>MR</sup> (Figura 1) con capacidad hasta para 2 mA y un par de electrodos aplicados mediante dos esponjas sintéticas de 5 x 7 cm humedecidas en solución salina al 0.9%. Para la t-DCS anódica, el ánodo fue colocado en la región M1 (C4 del sistema de posición internacional EEG 10/20 para la estimulación derecha y C3 para la estimulación izquierda) y el cátodo en el hombro ipsilateral (Figura 2). Se administraron 20 minutos de estimulación con una intensidad de 1 mA.

Para la aplicación de t-DCS falsa, la corriente fue puesta en marcha por un período de 5 segundos y posteriormente apagada en rampa descendente hasta el cese completo del paso de esta.

**Figura 1. SOTERIX MEDICAL 1X1 t-DCS MR.**



**Figura 2. Colocación de electrodos para estimulación. a) Izquierda. b) Derecha.**

## **5.6. Análisis estadístico.**

Tras haber identificado la distribución normal de las variables mediante la prueba de Shapiro-Wilk, se realizó un análisis descriptivo presentando los datos como media  $\pm$  desviación estándar (DE). En el análisis inferencial se utilizó la *prueba t de Student* para comparar medias entre 2 muestras y ANOVA para las diferencias intergrupales.

El análisis comparativo se realizó en los grupos preestablecidos de la siguiente forma:

- Grupo 1 contra 2 (falsa izquierda contra falsa derecha).
- Grupo 3 contra 4 (anódica izquierda contra anódica derecha).
- Grupo 1 + 2 contra 3 + 4 (falsa contra anódica).

## CAPÍTULO VI

## **RESULTADOS**

### **6.1. Características de la Población**

Se reclutó una N de 20 sujetos, los cuales cumplieron con la totalidad de citas para ser enrolados en los 4 grupos de estimulación de forma aleatoria. Ningún individuo retiró el consentimiento para las intervenciones o fue incapaz de completar el seguimiento. En todos los sujetos de investigación fue posible realizar las mediciones sonográficas mediante la ventana trans-temporal; sin embargo, posterior a la apertura del cegamiento y tras un análisis de los valores individuales, 3 personas fueron eliminadas debido a que sus mediciones pre o post estimulación, en alguno de los 4 grupos, se encontraban fuera de los rangos correspondientes para ACM. Por lo tanto, solo 17 sujetos cumplieron con los requisitos para ser incluidos en el análisis.

Las variables demográficas de la población se muestran en la Tabla 1. La edad media de los sujetos fue de 22.65 años (DE  $\pm$  4.08), en su mayoría del género

masculino (75%); solo uno de los sujetos reportó ser de dominancia izquierda. Tres personas (15%) presentaban tabaquismo activo, sin embargo, todos fueron capaces de cumplir con el periodo de abstinencia requerido para el estudio.

No se reportaron eventos adversos considerables atribuibles a los procedimientos. Todos los sujetos mencionaron la presencia de prurito leve a moderado por debajo del sitio de colocación de los electrodos, mismo que se presentó exclusivamente durante el periodo de estimulación. Los individuos no fueron capaces de diferenciar entre la asignación activa o falsa.

Con respecto a las variables sonográficas pre-estimulación; aunque en los 20 sujetos a través de los 4 grupos se encontró una variabilidad aparente en las mediciones, los valores promedio y la dispersión de los datos fueron registrados dentro de los rangos reportados en la literatura para su edad y género <sup>50</sup>. No se observaron diferencias significativas intergrupales en ninguno de los valores pre-estimulación tras el análisis por ANOVA. Esto refuerza la consistencia en las mediciones, considerando que los grupos corresponden a la misma población a través del tiempo. Los valores mencionados se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 1.** Variables demográficas de la población.

Variable	Total
	n= 17 (100.0)
Edad, años ( $\pm$ DE)	22.41 DE $\pm$ 3.93

Hombres (%)	13 (76.5)
Dominancia diestra (%)	16 (94.1)
Tabaquismo (%)	3 (17.6)

Los datos son presentados como número de pacientes (n), porcentajes (%), media y desviación estándar ( $\pm$  DE).

**Tabla 2.** Variables sonográficas de la población pre-estimulación.

Variable	Falsa izquierda	Falsa derecha	Anódica izquierda	Anódica izquierda	*P
pre-VS <sub>ACM</sub> derecha	104.00 $\pm$ 14.19	97.21 $\pm$ 11.59	96.05 $\pm$ 16.06	100.76 $\pm$ 16.52	0.372
pre-VS <sub>ACM</sub> izquierda	104.30 $\pm$ 15.70	107.28 $\pm$ 17.70	100.11 $\pm$ 15.64	106.82 $\pm$ 16.44	0.578
pre-VD <sub>ACM</sub> derecha	46.75 $\pm$ 7.61	42.57 $\pm$ 7.98	42.64 $\pm$ 8.01	44.94 $\pm$ 6.87	0.306
pre-VD <sub>ACM</sub> izquierda	45.45 $\pm$ 9.16	51.57 $\pm$ 12.66	44.11 $\pm$ 9.89	48.58 $\pm$ 8.81	0.172
pre-VM <sub>ACM</sub> derecha	65.75 $\pm$ 9.25	60.71 $\pm$ 8.75	60.76 $\pm$ 9.85	63.70 $\pm$ 9.18	0.308
pre-VM <sub>ACM</sub> izquierda	64.95 $\pm$ 10.32	65.14 $\pm$ 21.53	62.70 $\pm$ 10.54	67.88 $\pm$ 10.64	0.739
pre-IP <sub>ACM</sub> derecha	0.87 $\pm$ 0.11	0.81 $\pm$ 0.12	0.89 $\pm$ 0.19	0.86 $\pm$ 0.15	0.882

pre-IP <sub>ACM</sub> izquierda	0.91 ± 0.16	0.81 ± 0.12	0.89 ± 0.19	0.86 ± 0.15	0.275
------------------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------

---

Los datos son presentados como media y desviación estándar ( $\pm$  DE) de valores expresados en centímetros por segundo (cm/s). Velocidad sistólica de arteria cerebral media (VS<sub>ACM</sub>), velocidad diastólica de arteria cerebral media (VD<sub>ACM</sub>), velocidad media de arteria cerebral media (VM<sub>ACM</sub>) e índice de pulsatilidad en arteria cerebral media (IP<sub>ACM</sub>). \* El valor de  $p$  fue calculado por la prueba de ANOVA para identificar las diferencias intergrupales.

## 6.2. Análisis post-estimulación

Con la finalidad de facilitar la evaluación de un posible decremento o incremento en la VM<sub>ACM</sub>, mediado las intervenciones; se analizó el valor calculado Delta (post VM<sub>ACM</sub>)-(pre VM<sub>ACM</sub>). Tras la comparación intergrupar mediante ANOVA, no se evidenciaron diferencias significativas en los valores delta en ninguna de las dos mediciones (izquierda o derecha). Se observó además un fenómeno de reducción en la VM<sub>ACM</sub> para ambos grupos de estimulación falsa y en el activo derecho; sospechamos de un efecto favorecido por el periodo de reposo entre mediciones. Cabe mencionar que este decremento en la VM<sub>ACM</sub> no se presentó en el grupo de estimulación anódica izquierda; por el contrario, se

observó un discreto incremento en los valores mencionados, sin alcanzar la significancia estadística. Los resultados mencionados se muestran en la Tabla 3.

Se realizó un análisis grupo contra grupo, mediante la prueba T de Student, tomando los valores delta como variable a contrastar. Las comparaciones fueron realizadas de la siguiente forma: 1) t-DCS anódica contra estimulación falsa (combinación de grupos 1+2 contra 3+4); 2) t-DCS anódica izquierda contra grupos falsos combinados; 3) t-DCS anódica derecha contra grupos falsos combinados. No se encontraron diferencias significativas para ninguna de las comparaciones realizadas en términos de lateralidad o grupo confrontado. Los resultados se presentan en la tabla 4.

**Tabla 3.** Delta (post VM<sub>ACM</sub>)-(pre VM<sub>ACM</sub>) en los diferentes grupos de intervención.

Variable	Falsa izquierda	Falsa derecha	Anódica izquierda	Anódica derecha	*p
Delta (post VM <sub>ACM</sub> )-(pre VM <sub>ACM</sub> ) derecha	-4.85 (± 6.87)	0.14 (± 5.14)	0.82 (± 8.48)	-1.11 (± 5.38)	0.056

Delta (post VM <sub>ACM</sub> )-(pre VM <sub>ACM</sub> ) izquierda	-1.55 (± 8.92)	-2.57 (± 10.60)	2.70 (± 9.03)	-3.11 (± 6.80)	0.227
--	----------------	-----------------	---------------	----------------	-------

Los datos son presentados como media y desviación estándar ( $\pm$  DE) de valores expresados en centímetros por segundo (cm/s). Velocidad media de arteria cerebral media (VM<sub>ACM</sub>). \* El valor de  $p$  fue calculado por la prueba de ANOVA para identificar las diferencias intergrupales.

**Tabla 4.** Análisis comparativo grupo contra grupo.

Variable	Media ( $\pm$ DE)	* $p$
<i>Comparación entre grupos activos contra falsos</i>		
Delta (post VM <sub>ACM</sub> )-(pre VM <sub>ACM</sub> )		
Lado derecho		0.116
Falsa	-2.79 ( $\pm$ 6.62)	
Anódica	-0.14 ( $\pm$ 7.06)	
Delta (post VM <sub>ACM</sub> )-(pre VM <sub>ACM</sub> )		
Lado izquierdo		0.421
Falsa	-1.97 ( $\pm$ 9.51)	
Anódica	-0.20 ( $\pm$ 8.41)	

*Comparación entre grupo activo izquierdo contra falsos*

Delta (post VM <sub>ACM</sub> )-(pre VM <sub>ACM</sub> )		
Lado derecho		0.101
Anódica izquierda	0.82 ( $\pm$ 8.48)	
Falsa	-2.79 ( $\pm$ 6.62)	
Delta (post VM <sub>ACM</sub> )-(pre VM <sub>ACM</sub> )		

Lado izquierdo		0.099
Anódica izquierda	2.70 ( $\pm$ 9.03)	
Falsa	-1.97 ( $\pm$ 9.51)	
<hr/>		
<i>Comparación entre grupo activo derecho contra falsos</i>		
Delta (post VM <sub>ACM</sub> )-(pre VM <sub>ACM</sub> )		
Lado derecho		0.371
Anódica derecha	-1.11 ( $\pm$ 55.38)	
Falsa	-2.79 ( $\pm$ 6.62)	
Delta (post VM <sub>ACM</sub> )-(pre VM <sub>ACM</sub> )		
Lado izquierdo		0.660
Anódica derecha	-3.11 ( $\pm$ 6.80)	
Falsa	-1.97 ( $\pm$ 9.51)	

Los datos son presentados como media y desviación estándar ( $\pm$  DE) de valores expresados en centímetros por segundo (cm/s). Velocidad media de arteria cerebral media (VM<sub>ACM</sub>). \* El valor de *P* fue calculado por la prueba *t de Student* para el análisis de diferencias intergrupales.

## CAPÍTULO VII

### DISCUSIÓN

El presente estudio fue negativo para encontrar un efecto modulador de la estimulación anódica transcraneal por corriente directa sobre la velocidad media de la arteria cerebral media, al no obtener un resultado positivo en los valores calculados delta en la comparación entre grupos combinados o individuales.

Como único efecto potencial inducido por la estimulación anódica en la corteza M1 izquierda, observamos ausencia en la reducción de la  $VM_{ACM}$ ; fenómeno que estuvo presente en el resto de los grupos de intervención. Dicho efecto, si bien no significativo, se caracterizó por ser bilateral, asimétrico y mayor para la medición ipsilateral a los electrodos. Esto sería concordante de forma parcial con los resultados obtenidos por Vernieri y Giorli, quienes postulan un efecto sistémico sobre el FSC mediado por un mecanismo simpático y dependiente de la dirección de la corriente <sup>48 3</sup>.

Estos resultados contrastan marcadamente con lo reportado por los estudios cuyas mediciones fueron realizadas por PET y fNIRS, los cuales mencionan un efecto local, limitado en tiempo, favorecido por la actividad y como subrogado de los cambios en la excitabilidad cortical <sup>46 49 11</sup>.

Cabe demarcar que las diferencias en los estudios no solo radican en los métodos de medición para detectar las variaciones en FSCr, sino también en los protocolos de estimulación aplicados, es decir:

- Sitio de colocación de los electrodos y el método utilizado para ratificar su adecuada localización.
- Duración del estímulo.
- Intensidad de la corriente empleada.
- Tiempo en el que se realizan las mediciones con respecto a la estimulación.

Sin embargo, la literatura que apoya la teoría de un efecto simpático como la principal vía de la modulación del FSC por la t-DCS se ha enfocado en los cambios en la RVM, y no propiamente en la  $VM_{ACM}$ . De hecho, solo un estudio reporta los valores absolutos de velocidad media, observando una tendencia al aumento con el uso de t-DCS anódica, pero sin alcanzar la significancia estadística tras la aplicación de los estadísticos <sup>48 3</sup>.

Debemos reconocer algunas limitaciones con respecto a nuestro protocolo. En primera instancia, no se realizó un análisis inter-observador para las mediciones por DTC, esto con el fin de corroborar la estandarización por parte del grupo investigador; además, las mismas se efectuaron posterior a la t-DCS y no durante esta, sin haber registrado el tiempo demorado para completar el Doppler en caso de dificultad para ubicar la ventana trans-temporal. Lo anterior cobra relevancia debido a un posible efecto tiempo-dependiente.

Otro punto importante es el hecho de no haber estipulado un mínimo adecuado para la calidad de contacto con los electrodos. No podemos asegurar que esto haya sido un factor contribuyente en contexto de una inadecuada entrega de corriente a los sitios diana.

Por último, dado las características de un estudio piloto, no se realizó un cálculo de muestra adecuado. Entre tanto, no podemos asegurar que la N poblacional sea suficiente para contestar las preguntas plantadas. Sin embargo, tomando en cuenta que los 17 sujetos fueron sometidos a los 4 grupos de intervención, nuestro estudio supera en muestra a los trabajos que motivaron la línea de investigación.

Sabemos que los paradigmas para colocación de electrodos son específicos para el objetivo buscado, y que errores de hasta 1 cm pueden llegar a modificar resultados. No existe mucha información con respecto al lugar ideal para la colocación del electrodo de referencia cuando lo que se busca es evaluar la modulación del FSCr. En consecuencia, usamos los sitios descritos por estudios similares, sin precisar la idoneidad de estos.

En cuanto al uso de una referencia extra-cefálica, se cree que incrementar la distancia entre electrodos podría potenciar la neuro-modulación, aunque con el riesgo de variaciones en la conductividad y un comportamiento fluctuante de la corriente <sup>16</sup>. Moliadze y cols. mencionan que existe la posibilidad de requerir una mayor intensidad cuando se utilizan este tipo de montajes <sup>25</sup>. Sumado a esto, se desconoce la relevancia de la lateralidad con la colocación en región deltoidea.

A pesar de estas debilidades mencionadas es importante recalcar que, a nuestro conocimiento, este es el primer estudio que analiza la t-DCS con el fin de modificar el flujo arterial cerebral, con una metodología aleatoria, contra placebo, doble ciego y con grupos de intervención cruzados.

## **CAPÍTULO VIII**

## CONCLUSIÓN

Coincidimos en la necesidad de realizar más estudios que establezcan una respuesta en cuanto a la capacidad para la estimulación eléctrica transcraneal por corriente directa para generar cambios en la velocidad media de la arteria cerebral media; si los cambios en el flujo sanguíneo cerebral regional son dependientes del metabolismo cortical por cambios en su excitabilidad o pertenecen a un fenómeno sistémico mediado por el sistema autónomo.

Sugerimos un mayor número de sujetos de estudio, realizar distintos paradigmas de estimulación en cuanto a tiempo, intensidad y localización de los electrodos. Además, recomendamos utilizar métodos de medición estandarizados que permitan evaluar los cambios en el flujo sanguíneo cerebral cortical, así como los cambios indirectos en la velocidad de flujo en grandes vasos.

Aún queda mucha distancia como para considerar a la t-DCS como una herramienta terapéutica útil en el campo de la neurología vascular, fuera de su uso para rehabilitación. Si estudios posteriores demuestran la capacidad de la t-DCS para modificar los flujos de ACM, (tras haber superado las limitaciones mencionadas

de nuestro estudio), esto no garantiza que el efecto sea suficientemente potente como para traducir en un impacto clínico.

## **CAPÍTULO IX**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Shuaib A, Butcher K, Mohammad AA, Saqqur M, Liebeskind DS. Collateral blood vessels in acute ischaemic stroke : a potential therapeutic target. *Lancet Neurol.* 2011;10(10):909-921. doi:10.1016/S1474-4422(11)70195-8
2. Zemke D, Smith JL, Reeves MJ, Majid A. Ischemia and Ischemic Tolerance in the Brain : an Overview. 2004;25:895-904. doi:10.1016/j.neuro.2004.03.009
3. Giorli E, Tognazzi S, Briscese L, et al. Transcranial Direct Current Stimulation and Cerebral Vasomotor Reserve: A Study in Healthy Subjects. *J Neuroimaging.* 2015;25(4):571-574. doi:10.1111/jon.12162
4. Avirame K, Lesemann A, List J, Witte AV, Schreiber SJ, Flöel A. Cerebral autoregulation and brain networks in occlusive processes of the internal carotid artery. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;(October):1-8. doi:10.1038/jcbfm.2014.190
5. Ringelstein EB, Sievers C, Ecker S, Schneider P a., Otis SM. Noninvasive assessment of CO<sub>2</sub>-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions. *Stroke.* 1988;19(8):963-969. doi:10.1161/01.STR.19.8.963
6. Krdžić I, Covičković-Šternić N, Katsiki N, Isenović ER, Radak D. Correlation of Carotid Artery Disease Severity and Vasomotor Response of Cerebral Blood Vessels. *Angiology.* 2014;66(June):481-487. doi:10.1177/0003319714538312
7. Hammer MD, Schwamm L, Starkman S, Schellinger PD, Jovin T. Safety and feasibility of Neuroflo use in eight-to 24-hour ischemic stroke patients. *Int J Stroke.* 2012;7(2):655-661. doi:10.1111/j.1747-4949.2011.00719.x.
8. Willmot M, Ghadami A, Whysall B, Clarke W, Wardlaw J, Bath PMW. Transdermal glyceryl trinitrate lowers blood pressure and maintains cerebral blood flow in recent stroke. *Hypertension.* 2006;47(6):1209-1215. doi:10.1161/01.HYP.0000223024.02939.1e
9. Nitsche MA, Paulus W. 2000 Nitsche and Paulus Excitability changes induced

in the human motor cortex by. 2000:633-639. doi:PHY\_1055 [pii]

10. Rush S, Driscoll DA. Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesth Analg*. 47(6):717-723. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4972743>.
11. Zheng X, Alsop DC, Schlaug G. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow. *Neuroimage*. 2011;58(1):26-33. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.06.018
12. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*. 2002;125(Pt 10):2238-2247. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12244081>.
13. Lang N, Siebner HR, Ward NS, et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci*. 2005;22(2):495-504. doi:10.1111/j.1460-9568.2005.04233.x
14. Thirugnanasambandam N, Sparing R, Dafotakis M, et al. Isometric contraction interferes with transcranial direct current stimulation (tDCS) induced plasticity - Evidence of state-dependent neuromodulation in human motor cortex. *Restor Neurol Neurosci*. 2011;29(5):311-320. doi:10.3233/RNN-2011-0601
15. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological Basis of Transcranial Direct Current Stimulation. *Neurosci*. 2011;17(1):37-53. doi:10.1177/1073858410386614
16. Batsikadze G, Moliadze V, Paulus W, Kuo M-F, Nitsche MA. Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *J Physiol*. 2013;591(7):1987-2000. doi:10.1113/jphysiol.2012.249730
17. Goldsworthy MR, Pitcher JB, Ridding MC. Spaced Noninvasive Brain Stimulation. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015;29(8):714-721. doi:10.1177/1545968314562649
18. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(8):1133-1145. doi:10.1017/S1461145710001690
19. Fertonani A, Ferrari C, Miniussi C. What do you feel if I apply transcranial electric stimulation? Safety, sensations and secondary induced effects. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(11):2181-2188. doi:10.1016/j.clinph.2015.03.015
20. Woods AJ, Antal A, Bikson M, et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(2):1031-1048. doi:10.1016/j.clinph.2015.11.012
21. Woods AJ, Bryant V, Sacchetti D, Gervits F, Hamilton R. Effects of Electrode Drift in Transcranial Direct Current Stimulation. *Brain Stimul*. 2015;8(3):515-519. doi:10.1016/j.brs.2014.12.007

22. Klem GH, Lüders HO, Jasper HH, Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1999;52:3-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10590970>.
23. Minhas P, Bansal V, Patel J, et al. Electrodes for high-definition transcutaneous DC stimulation for applications in drug delivery and electrotherapy, including tDCS. *J Neurosci Methods.* 2010;190(2):188-197. doi:10.1016/j.jneumeth.2010.05.007
24. Nitsche MA, Doemkes S, Karaköse T, et al. Shaping the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation of the Human Motor Cortex. *J Neurophysiol.* 2007;97(4):3109-3117. doi:10.1152/jn.01312.2006
25. Moliadze V, Antal A, Paulus W. Electrode-distance dependent after-effects of transcranial direct and random noise stimulation with extracephalic reference electrodes. *Clin Neurophysiol.* 2010;121(12):2165-2171. doi:10.1016/j.clinph.2010.04.033
26. Ambrus GG, Al-Moyed H, Chaieb L, Sarp L, Antal A, Paulus W. The fade-in – Short stimulation – Fade out approach to sham tDCS – Reliable at 1 mA for naïve and experienced subjects, but not investigators. *Brain Stimul.* 2012;5(4):499-504. doi:10.1016/j.brs.2011.12.001
27. Durand S, Fromy B, Bouyé P, Saumet JL, Abraham P. Vasodilatation in response to repeated anodal current application in the human skin relies on aspirin-sensitive mechanisms. *J Physiol.* 2002;540(Pt 1):261-269. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11927685>.
28. Liebetanz D, Koch R, Mayenfels S, König F, Paulus W, Nitsche MA. Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(6):1161-1167. doi:10.1016/j.clinph.2009.01.022
29. Palm U, Keeser D, Schiller C, et al. Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimul.* 2008;1(4):386-387. doi:10.1016/j.brs.2008.04.003
30. Iuculano T, Cohen Kadosh R. The Mental Cost of Cognitive Enhancement. *J Neurosci.* 2013;33(10):4482-4486. doi:10.1523/JNEUROSCI.4927-12.2013
31. Zhao H, Qiao L, Fan D, et al. Modulation of brain activity with noninvasive transcranial direct current stimulation (tDCS): Clinical applications and safety concerns. *Front Psychol.* 2017;8(MAY). doi:10.3389/fpsyg.2017.00685
32. Falcone M, Bernardo L, Ashare RL, et al. Transcranial Direct Current Brain Stimulation Increases Ability to Resist Smoking. *Brain Stimul.* 2016;9(2):191-196. doi:10.1016/j.brs.2015.10.004
33. da Silva MC, Conti CL, Klauss J, et al. Behavioral effects of transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) induced dorsolateral prefrontal cortex plasticity in alcohol dependence. *J Physiol.* 2013;107(6):493-502.

doi:10.1016/j.jphysparis.2013.07.003

34. Shahbabaie A, Golesorkhi M, Zamanian B, et al. State dependent effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on methamphetamine craving. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(10):1591-1598. doi:10.1017/S1461145714000686
35. den Uyl TE, Gladwin TE, Wiers RW. Transcranial direct current stimulation, implicit alcohol associations and craving. *Biol Psychol.* 2015;105:37-42. doi:10.1016/j.biopsycho.2014.12.004
36. Brunoni AR, Zanao TA, Vanderhasselt M-A, et al. Enhancement of Affective Processing Induced by Bifrontal Transcranial Direct Current Stimulation in Patients With Major Depression. *Neuromodulation Technol Neural Interface.* 2014;17(2):138-142. doi:10.1111/ner.12080
37. Brunoni AR, Ferrucci R, Fregni F, Boggio PS, Priori A. Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: A summary of preclinical, clinical and translational findings. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2012;39(1):9-16. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.05.016
38. Penolazzi B, Bergamaschi S, Pastore M, Villani D, Sartori G, Mondini S. Transcranial direct current stimulation and cognitive training in the rehabilitation of Alzheimer disease: A case study. *Neuropsychol Rehabil.* 2015;25(6):799-817. doi:10.1080/09602011.2014.977301
39. Ferrucci R, Mameli F, Guidi I, et al. Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology.* 2008;71(7):493-498. doi:10.1212/01.wnl.0000317060.43722.a3
40. Boggio PS, Ferrucci R, Mameli F, et al. Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease. *Brain Stimul.* 2012;5(3):223-230. doi:10.1016/j.brs.2011.06.006
41. Orlov ND, O'Daly O, Tracy DK, et al. Stimulating thought: a functional MRI study of transcranial direct current stimulation in schizophrenia. *Brain.* 2017;140(9):2490-2497. doi:10.1093/brain/awx170
42. Zhu C, Yu B, Zhang W, Chen W, Qi Q, Miao Y. Effectiveness and safety of transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med.* 2017;49(1):2-9. doi:10.2340/16501977-2179
43. Gschwind M, Seeck M. Transcranial direct-current stimulation as treatment in epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 2016;16(12):1427-1441. doi:10.1080/14737175.2016.1209410
44. Elsner B, Kwakkel G, Kugler J, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving capacity in activities and arm function after stroke: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neuroeng Rehabil.* 2017;14(1):95. doi:10.1186/s12984-017-0301-7

45. Lang N, Siebner HR, Ward NS, et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci*. 2005;22(2):495-504. doi:10.1111/j.1460-9568.2005.04233.x
46. Merzagora AC, Foffani G, Panyavin I, et al. Prefrontal hemodynamic changes produced by anodal direct current stimulation. *Neuroimage*. 2010;49(3):2304-2310. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.10.044
47. Perea G, Araque A. Astrocytes Potentiate Transmitter Release at Single Hippocampal Synapses. *Science* (80- ). 2007;317(5841):1083-1086. doi:10.1126/science.1144640
48. Vernieri F, Assenza G, Maggio P, et al. Cortical neuromodulation modifies cerebral vasomotor reactivity. *Stroke*. 2010;41(9):2087-2090. doi:10.1161/STROKEAHA.110.583088
49. Paquette C, Sidel M, Radinska BA, Soucy JP, Thiel A. Bilateral transcranial direct current stimulation modulates activation-induced regional blood flow changes during voluntary movement. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31(10):2086-2095. doi:10.1038/jcbfm.2011.72
50. Tegeler CH, Crutchfield K, Katsnelson M, et al. Transcranial doppler velocities in a large, healthy population. *J Neuroimaging*. 2013;23(3):466-472. doi:10.1111/j.1552-6569.2012.00711.x

## CAPÍTULO X

### RESÚMEN AUTOBIOGRÁFICO

Nací en Cd. Victoria, Tamaulipas el día 30 de agosto de 1985.

Ingresé a la Esc. Primaria Club de Leones” en 1991, egresando en el año de 1997, tras lo cual cursé estudios de nivel secundaria y preparatoria en el Colegio José de Escandón “La Salle” Generación 1997-2000 y 2000-2003, respectivamente.

Realicé estudios Universitarios en la Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina, concluyendo mis estudios de educación superior en la Generación 2003-2009, posterior a lo cual, llevé a cabo mi servicio social en la Unidad Móvil correspondiente a General Terán, N.L. del 2009-2010 con lo que concluí los requisitos para mi titulación, obteniendo el grado académico de Médico Cirujano y Partero.

Posteriormente, ingresé a la especialidad de Medicina Interna, en el Hospital Universitario “*Dr. José Eleuterio González*”, del año 2011-2015, obteniendo el grado académico de médico internista y certificándome por el Consejo Mexicano de Medicina Interna en el mismo año.

Ingresé al Servicio de Neurología, en el Hospital Universitario “*Dr. José Eleuterio González*” en el año 2016, donde actualmente me desempeño como residente de tercer año.

Además, realicé una rotación externa en Canadá entre enero y febrero de 2018 en el Toronto Western Hospital en el servicio de Estimulación Cerebral Profunda.