

vocación. La presencia de anticuerpos contra receptores de acetilcolina en un paciente con manifestaciones clínicas compatibles con la miastenia gravis confirma el diagnóstico. El tratamiento de esta entidad es controvertido y debe ser individualizado, ya que no existe un régimen terapéutico uniforme para todos los pacientes. Entre los tratamientos disponibles destacan los fármacos anticolinesterásicos, los corticosteroides, la plasmaféresis, la inmunoglobulina, los inmunosupresores y la timectomía [REV NEUROL 1999; 29: 162-5]. **Palabras clave.** Debilidad muscular. Miastenia gravis. Tratamiento.

num doente com manifestações clínicas compatíveis com MG confirma o diagnóstico. O tratamento desta entidade é controverso, uma vez que nos estudos clínicos realizados nenhum mostrou ser eficaz. Da mesma forma, deve-se efectuar um tratamento individualizado, uma vez que não existe um regime terapêutico uniforme para todos os doentes. De entre os tratamentos disponíveis salientam-se os fármacos anticolinesterásicos, os corticosteroides, a plasmáfereze, a imunoglobulina, os imunossupressores e a timectomia [REV NEUROL 1999; 29: 162-165]. **Palavras chave.** Fraqueza muscular. Miastenia Gravis. Tratamiento.

Estimulación magnética transcraneal

J.M.^a Tormos, M.^aD. Catalá, A. Pascual-Leone

TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION

Summary. Introduction. Transcranial magnetic stimulation (TMS) permits stimulation of the cerebral cortex in humans without requiring open access to the brain and is one of the newest tools available in neuroscience. There are two main types of application: single-pulse TMS and repetitive TMS. Development. The magnetic stimulator is composed of a series of capacitors that store the voltage necessary to generate a stimulus of the sufficient intensity to generate an electric field in the stimulation coil. The safety of TMS is supported by the considerable experience derived from studies involving electrical stimulation of the cortex in animals and humans, and also specific studies on the safety of TMS in humans. Conclusions. In this article we review historical and technical aspects of TMS, describe its adverse effects and how to avoid them, summarize the applications of TMS in the investigation of different cerebral functions, and discuss the possibility of using TMS for the treatment of neuropsychiatric disorders [REV NEUROL 1999; 29: 165-71]

Key words. Cortical excitability. Mechanisms of stimulation. Transcranial magnetic stimulation.

INTRODUCCIÓN

Una de las herramientas más recientemente incorporadas a la neurociencia es la estimulación magnética transcraneal (EMT). La EMT permite la estimulación incruenta de la corteza cerebral del ser humano. Se trata de una técnica segura y esencialmente indolora si se siguen las normas de seguridad establecidas. Desde el desarrollo por Barker et al en 1985 [1] del primer estimulador compacto y aplicable en la práctica neurofisiológica, la utilización de pulsos magnéticos simples ha demostrado ser de gran utilidad en el estudio de las vías motoras centrales, tanto en pacientes como en sujetos sanos. El desarrollo en 1987 de estimuladores magnéticos capaces de generar estímulos repetitivos a frecuencias de hasta 60 Hz ha expandido notablemente las aplicaciones de la EMT en el campo de la neuropsicología y la neurociencia cognitiva [2,3].

En función de los estudios realizados en la última década, de los principios técnicos de la estimulación EMT y de las bases neurofisiológicas de la misma, se distinguen dos tipos de aplicación: EMT simple y EMT repetitiva (EMTr). La EMT simple hace referencia a la aplicación de estímulos únicos. La EMTr es la aplicación de estímulos regularmente repetidos a una misma zona de la corteza cerebral. Se establece la diferenciación entre EMTr 'rápida' o de alta frecuencia, cuando se utilizan frecuencias de estimulación por encima de 1 Hz; y EMTr 'lenta' o de baja frecuencia, cuando se utilizan frecuencias de 1 Hz o inferiores. Esta clasificación se basa tanto en los efectos fisiológicos como en el

riesgo relativo de efectos secundarios de distintos parámetros de EMT [4,5].

En el presente artículo presentamos, a modo de introducción, la estimulación magnética transcraneal, una revisión de aspectos históricos y técnicos de la EMT, la evaluación de efectos adversos y cómo prevenirlos, las aplicaciones diagnósticas y clínicas, las aplicaciones en la investigación de la fisiología de distintas funciones cerebrales y, finalmente, discutimos la posibilidad de la utilización de la EMT en el tratamiento de patologías neuropsiquiátricas.

La EMT puede emplearse en el estudio de los correlatos fisiológicos de funciones cognitivas. Existen numerosos estudios que se basan principalmente en las siguientes aplicaciones: 1) Se ha utilizado la aplicación de pulsos simples de EMT para comprobar la excitabilidad de las redes neuronales. Esto permite realizar comparaciones del nivel de activación de diferentes estructuras cerebrales en distintos momentos, durante la realización de una determinada tarea; 2) Pulsos simples de EMT, apropiadamente aplicados en el tiempo y en el espacio, pueden bloquear de manera transitoria la función de redes neuronales; 3) La EMT puede ser aplicada de modo focal para realizar una cartografía de la representación cortical de los músculos contralaterales. Podemos, además, obtener distintos mapas, en diferentes momentos y en un mismo sujeto, lo que permite estudiar la plasticidad neural asociada con la recuperación de funciones después de lesiones centrales y periféricas, y el estudio y seguimiento de la representación

Recibido: 12.10.98. Aceptado: 18.11.98.

Laboratorio de Estimulación Magnética Cerebral. Unidad de Neurología del Comportamiento. Centro Médico Beth Israel Deaconess. Universidad de Harvard. Boston, EE.UU. Departamento de Fisiología. Universidad de Valencia. Valencia. Instituto de Bioingeniería. Universidad Miguel Hernández. Alicante, España.

Correspondencia: Álvaro Pascual-Leone, MD, PhD. Department of Neu-

rology. Beth Israel Deaconess Medical Center. Kirsstein Hall KS452. 330. Brookline Avenue. Boston, MA 02215. USA. Fax: 617 975 5322. E-mail: ap Leone@caregroup.harvard.edu

Agradecimientos: Financiado en parte por becas de la Stanley Vada Foundation, la National Alliance for Research in Schizophrenia and Depression, y los Institutos Nacional de Salud (NIMH y NEI).

© 1999, REVISTA DE NEUROLOGÍA

cortical de esos músculos durante la adquisición de nuevas habilidades motoras; 4) Se ha empleado la aplicación de pulsos apareados para estudiar y medir la excitabilidad de estructuras corticales y el grado de inhibición córtico-cortical, hecho que ha supuesto un importante avance en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de las alteraciones del control motor, así como la constatación del efecto de productos farmacológicos sobre la excitabilidad cortical; 5) El empleo de trenes de pulsos magnéticos, conocido como EMTr, permite el bloqueo funcional, selectivo y transitorio de las redes neuronales responsables de diversas funciones cognitivas y motoras; 6) También se ha utilizado la aplicación de la EMTr como herramienta en la modulación del nivel de excitabilidad cortical transitoria, abriendo la posibilidad de convertir esta técnica, hasta ahora exploratoria y diagnóstica, en una herramienta terapéutica, en los procesos morbosos que cursan con situaciones de disfunción (hipo- o hiperfunción) cortical.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA EMT

El primer ejemplo de un efecto fisiológico debido a un campo magnético variable en el tiempo fue descrito por D'Arsonval en 1886 [6], quien observó la aparición de fosfenos (destellos de luz 'percibidos' por un sujeto) y vértigo, cuando un sujeto colocaba la cabeza en el interior de una bobina eléctrica con una frecuencia de descarga de 42 Hz. La retina es la estructura más sensible a las corrientes inducidas en el ser humano. Se realizaron un gran número de trabajos sobre el fenómeno que fue bautizado como magnetofosfenos.

Bickford y Fremming [7] consiguieron realizar, por primera vez, una estimulación magnética incruenta de nervios periféricos de animales y humanos en 1965. Posteriormente, Barker investigó el empleo de campos magnéticos con pulsos de corta duración para obtener una velocidad de estimulación selectiva de los nervios periféricos del ser humano. Barker et al desarrollaron un estimulador nervioso con utilidad clínica, capaz de generar pulsos suficientemente breves, que permitían obtener potenciales nerviosos y motores evocados, capaces de ser registrados. En 1984-5, Barker et al [1,8], mediante el empleo de un nuevo estimulador de alto voltaje, más eficaz en la transformación de energía desde el condensador hasta la bobina (se obtuvo un aumento del porcentaje de energía transferida del 20 al 80%), consiguieron la primera estimulación magnética de la corteza motora en un ser humano. Para ello, situaron una bobina de estimulación de 100 mm de diámetro externo, centrada sobre el vértex de un sujeto sano, registrando el potencial de acción evocado en el abductor *digiti minimi*, mediante electrodos de superficie. Los sujetos no describían sensación de dolor o molestias, en un considerable contraste con las sensaciones descritas durante la estimulación eléctrica de la corteza cerebral mediante electrodos fijados al cuero cabelludo.

PRINCIPIOS TÉCNICOS Y FÍSICOS DE LA EMT

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

El principio básico por el que se rige la EMT está implícito en las leyes de Faraday. Un campo magnético variable en el tiempo

puede inducir una corriente en un conductor cercano, de modo que la corriente inducida será proporcional a la rapidez de variación en el tiempo de la intensidad del campo magnético. El campo magnético es proporcional a la corriente que circula por la bobina de estimulación. Por tanto, la corriente inducida en el tejido (corriente secundaria) será proporcional a la velocidad de variación (es decir, la derivada en el tiempo) de la corriente en la bobina de estimulación (corriente primaria). El voltaje de la corriente primaria y la geometría de la bobina de estimulación determinarán la amplitud y morfología del campo magnético originado, que, a su vez, determina la densidad y focalidad de la corriente secundaria inducida en el tejido. Podemos decir, por tanto, que la EMT nos proporciona una vía de estimulación cortical sin electrodos, donde el campo magnético inducido actúa de puente entre la corriente primaria y la corriente secundaria.

El mecanismo de estimulación a nivel celular es el mismo para la estimulación magnética y eléctrica. En ambas técnicas las cargas fluyen al interior de una membrana celular electroexcitable, originando un cambio de potencial transmembranario. Este fenómeno origina la despolarización de la membrana y el inicio de un potencial de acción, el cual se propagará a lo largo de la membrana mediante los mecanismos habituales de conducción nerviosa. La diferencia principal entre la estimulación eléctrica y la estimulación magnética es el modo en que se genera la corriente eléctrica en el organismo. Las cargas de un estimulador eléctrico son transportadas mediante un flujo de electrones, a través de un conductor, desde el estimulador hasta los electrodos de estimulación, y son transferidas a un flujo de iones en la interfase electrodo-tejido. Una pequeña fracción de la carga de estos iones puede ser transferida sobre membranas excitables y puede inducir una despolarización. En la estimulación magnética, un pulso de campo magnético fluye a través del cuerpo. Éste induce un campo eléctrico, una diferencia de voltaje entre dos puntos en el tejido, el cual, debido a que muchos de sus componentes presentan propiedades de conducción eléctrica, origina un flujo de corriente eléctrica. Si la amplitud y las características espaciales y de duración son adecuadas para originar una despolarización en la membrana de un nervio, se generará un potencial de acción.

En la actualidad se emplean pulsos magnéticos con un pico de intensidad que oscila entre 1 y 4 Teslas. El valor exacto de la intensidad del campo magnético depende de varios parámetros como son la geometría de la bobina de estimulación, la profundidad y trayectoria de la estructura neural que ha de ser estimulada y la anatomía de la zona. Los estimuladores originales fueron diseñados para producir ondas de morfología tal, que las señales inducidas en el tejido fueran similares en secuencia temporal a los cambios producidos por el balance de cargas eléctricas en los estimuladores, cuya efectividad estaba bien definida. Más recientemente, tras los trabajos de Pascual-Leone y Cadwell [9], se han desarrollado estimuladores magnéticos repetitivos en los que se omite la resistencia, y el diodo se repone a través del interruptor o 'Thyristor'. De este modo, se origina un campo magnético oscilatorio, en contraposición a los campos magnéticos monofásicos que originaban los estimuladores convencionales. Los estimuladores de descargas oscilatorias tienen principalmente dos ventajas, ambas relacionadas con los requerimientos de energía. En primer lugar, al final del pulso de estimulación, aproximadamente el 40% de energía ha regresado de nuevo al estimulador, de modo que solamente se requiere un 60% de la energía inicial para recargar y dejar el estimulador en condiciones de descargar el siguiente estímulo. En segundo lugar, los frentes de ondas oscila-

torias permiten realizar una estimulación con una menor intensidad pico del campo magnético, por lo que se necesita almacenar menos energía en los condensadores. Se ha estudiado cómo la proporción de energía que se requiere con la utilización de pulsos oscilatorios es del orden del 35% de la requerida con pulsos monofásicos. Se han realizado estudios comparativos, analíticos y experimentales sobre el efecto de los pulsos monofásicos y oscilatorios en el modelo experimental de membrana de Frankenhaeuser-Huxley y en el nervio ciático de rana [10]. Dichos estudios han revelado que las estructuras nerviosas se muestran más sensibles a los pulsos oscilatorios, hecho que podría estar relacionado con el tiempo constante de membrana y las características no lineales de la misma.

EL MECANISMO DE ESTIMULACIÓN

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

Si un nervio se sitúa en la proximidad de la bobina, éste experimentará la inducción de una corriente transmembranaria, la cual tenderá a originar una despolarización en una región del nervio que podríamos llamar 'A', y una hiperpolarización en otra región 'B'. Estas regiones podrían considerarse, por analogía a la estimulación eléctrica, un 'cátodo virtual' y un 'ánodo virtual', respectivamente. Si el nervio experimentara un plegamiento en cualquier localización entre estos dos puntos, el sitio de estimulación podría cambiar al punto del plegamiento, ya que el campo eléctrico es mayor en esa localización y, de este modo, la variación de campo eléctrico a lo largo del nervio podría ser mayor en este punto que en la región A [11].

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

La revisión de las propiedades generales del flujo de una corriente inducida en un conductor de morfología arbitraria nos muestra cómo las líneas de actividad se dirigen hacia la periferia con un gradiente de intensidad decreciente hasta ocupar la totalidad del volumen del conductor. De este modo, la distribución de la corriente inducida se encuentra influida por la morfología del contorno y la distancia entre la bobina y la diana. El grado de concentración de la intensidad de corriente en un área determinada conocida como focalidad, y constituye únicamente un concepto cualitativo. Se considera que existe una buena focalidad, o que un estímulo es focal, cuando circula una intensidad de corriente alta a través de la diana de estimulación, al tiempo que circula una corriente de intensidad baja alrededor de la misma. Podemos considerar que la focalidad depende de la configuración del conductor y de la forma, orientación y tamaño de la bobina de estimulación [12,13].

El flujo de las corrientes inducidas en el cerebro mediante EMT resulta paralelo al plano de la bobina de estimulación, y es prácticamente paralelo a la superficie de la corteza cerebral, cuando la bobina de estimulación se sitúa tangencialmente respecto al cráneo. Se ha postulado, por tanto, que la EMT activará elementos neuronales situados horizontalmente, paralelos a la superficie cerebral, a diferencia de las estructuras activadas mediante estimulación eléctrica [14]. La mayoría de los elementos neuronales intracorticales orientados horizontalmente son interneuronas, lo que induce a pensar que la activación de vías descendentes se produciría transinápticamente, originando ondas indirectas. Otras hipótesis apuntan que la diferencia en los mecanismos de estimulación, eléctrica y magnética, podría residir en el hecho de que el estímulo magnético actúa sobre las mismas estructuras que la estimulación eléctrica, pero a un nivel mucho más superficial.

La documentación de una evidente focalidad no significa que el efecto de la estimulación esté limitado a las estructuras intracorticales, activadas de forma directa. Más bien debería contemplarse, en función de los hallazgos experimentales, la posibilidad de una transmisión transináptica del estímulo, que alcanzará estructuras corticales y subcorticales distales al punto de estimulación. Paus et al [15] en un estudio combinando, utilizando ^{15}O -PET y EMTr sobre la corteza prefrontal, han demostrado recientemente este efecto transináptico de la EMT.

SEGURIDAD E INOCUIDAD DE LA EMT

La seguridad de la EMT está avalada por la larga experiencia derivada de los estudios con estimulación eléctrica cortical en animales y humanos, así como los estudios específicos en materia de seguridad, utilizando EMT en humanos. La experiencia acumulada desde 1985 sugiere la ausencia de efectos adversos colaterales, derivados de la aplicación de pulsos simples en sujetos normales, aunque podría inducir crisis epilépticas en sujetos predispuestos.

Sin embargo, la EMTr podría ocasionar dolores de cabeza, cambios temporales del umbral de estimulación, acúfenos y, en presencia de electrodos superficiales, quemaduras en la piel. Se ha descrito además, como complicación más relevante de la EMTr, la posibilidad de inducir crisis epilépticas en pacientes con epilepsia e, incluso, en sujetos normales. Estas crisis epilépticas son aisladas y no originan ningún tipo de secuela, no ocasionan la aparición de ningún foco epiléptico, ni requieren atención específica posterior, más que la derivada de la misma crisis en el momento de producirse. Se han llevado a cabo estudios con el propósito de conocer y profundizar en los mecanismos que conducen a este fenómeno, y determinar los parámetros de estimulación (intensidad, frecuencia, duración de los trenes, número de trenes, intervalos entre trenes) que se consideran seguros, libres de riesgo de inducir una crisis en sujetos sanos normales no predispuestos, y aquellas situaciones que pueden incrementar el riesgo potencial de la EMTr. En 1996 tuvo lugar una reunión internacional de expertos en EMT en los Institutos Nacionales de Salud en Estados Unidos que generó recomendaciones sobre la utilización adecuada de la EMT, tras revisar la evidencia acumulada de riesgos y efectos adversos potenciales. Se han propuesto una lista de contraindicaciones absolutas y relativas de la misma, así como una serie de recomendaciones destinadas a incrementar al máximo la seguridad y prevención de posibles eventualidades [5].

Por otra parte, la exposición a EMT no produce ningún tipo de alteración de tipo cognitivo, neurológico, ni físico, ya sea a corto o largo plazo [5, 16].

El paso de la corriente a través de la bobina de estimulación genera un leve artefacto acústico que, ocasionalmente, en función de la sensibilidad acústica individual y de la frecuencia e intensidad de estimulación, puede resultar molesta, tanto para el sujeto, como para el experimentador. Este fenómeno no deriva en ningún menoscabo de la capacidad auditiva de los sujetos expuestos a EMT, observándose tan sólo cambios temporales en los umbrales del audiograma, y tinnitus transitorios en sujetos expuestos a altas frecuencia de EMTr, por encima de 25 Hz. Este fenómeno se atenúa, en gran parte, mediante la utilización de tapones en los oídos, lo que garantiza la seguridad de la EMT cuando es aplicada dentro de los parámetros definidos en las normas de seguridad [17].

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

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

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

ESTUDIO Y MODULACIÓN DE LA EXCITABILIDAD CORTICAL MEDIANTE EMT

A lo largo de los últimos años se ha comprobado la utilidad de diferentes formas de EMT en el estudio de distintos aspectos relacionados con la excitabilidad cortical. Estas formas ofrecen información sobre los sistemas de neurotransmisión, incrementando la comprensión fisiopatológica de enfermedades neurológicas y psiquiátricas así como de procesos neurocognitivos [18]. En un futuro, estas formas de EMT quizá pueden llegar a convertirse en valiosos instrumentos de guía en la intervención neurofarmacológica [18].

Las técnicas neurofisiológicas de evaluación de la excitabilidad cortical con EMT incluyen:

1. Determinación del umbral (dintel) motor
2. Determinación del umbral (dintel) para períodos de silencio y la duración de los mismos
3. Estudios con estímulos apareados.

El umbral motor proporciona información sobre el nivel de excitabilidad membranaria de las neuronas intracorticales y depende del balance de la actividad de los canales de sodio y calcio [19]. El estudio del período de silencio a respuesta de EMT mide

el balance global de la actividad cortical glutamatérgica [20], dopaminérgica [21] y gabérgica [22]. La técnica de estímulos magnéticos apareados [23] permite estudiar una serie de fenómenos excitatorios e inhibitorios que, de forma paralela, tienen lugar en la corteza cerebral, siendo las conexiones córtico-corticales el sustrato anatómico y fisiológico de los mismos. Estos distintos métodos de estudio de la excitabilidad cortical con EMT proporcionan técnicas fiables y aplicables en la práctica clínica pero que se restringen al estudio del sistema motor. Para entender los efectos de la EMT sobre la excitabilidad de áreas no motoras es necesario desarrollar la integración de la EMT con métodos de neuroimagen y electroencefalografía con cartografía bioeléctrica cerebral [18]. Por ejemplo, los efectos de la EMTr sobre flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) puede estudiarse mediante tomografía computarizada por emisión de fotones (SPECT) tras la inyección endovenosa de 20mCi (740Mq) de Tc99m-Bicisate (dímero de etil cisteína, DEC). El DEC se distribuye en el cerebro de manera proporcional al FSCr en un corto espacio de tiempo tras su inyección y mantiene unos niveles razonablemente estables durante un tiempo aproximado de 4 horas. De este modo es posible inyectar el DEC durante la aplicación de la EMTr y obtener una SPECT a continuación. Utilizando esta técnica, nuestro grupo está estudiando los efectos de la EMTr sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (DLPFC) en pacientes con depresión resistente a medicación. Los pacientes reciben EMTr a 10 Hz, 1 Hz y simulada. La EMTr simulada se aplica angulando la bobina de forma que los pacientes perciban una sensación subjetiva similar a la que se produce con EMTr real, evitando al mismo tiempo la generación de corrientes inducidas en el tejido cerebral. La EMTr real se aplica a 1 o 10 Hz, pero siempre con una intensidad correspondiente al 90% del dintel motor en cada paciente, recibiendo un total de 1.600 estímulos (un tren único de 1.600 estímulos con una frecuencia de 1 Hz, o 20 trenes de 10 Hz con una duración de 8 segundos y un intervalo entre trenes de 52 segundos). Estos estudios muestran cómo la SPECT es capaz de evidenciar los efectos agudos de la EMTr sobre el FSCr y que pueden observarse distintos efectos en función de los parámetros de EMTr. En un estudio similar, Paus et al [24] han estudiado los efectos de la EMTr sobre la actividad en el campo visual frontal mediante tomografía por emisión de positrones (PET). Estos autores encontraron una correlación positiva entre el FSCr y el número de pulsos aplicados, encontrando, además, activación de la corteza visual de las regiones parietal superior y parietoccipital medial. El patrón de activación distal observado es consistente con los conocimientos actuales sobre las conexiones anatómicas de los campos visuales frontales. Estos estudios podrían arrojar luz sobre los mecanismos de acción de EMTr sobre las áreas corticales no motoras y la distribución de sus conexiones funcionales sin solicitar al sujeto la realización de ningún comportamiento o tarea específica.

Así pues, la EMTr produce una modulación del nivel de excitabilidad cortical más allá de la duración de los trenes de estimulación en sí mismos. Es posible inducir una facilitación o inhibición de los niveles de excitabilidad cortical, en función de los parámetros de estimulación [25]. Esta modulación de la excitabilidad cortical mediante EMTr podría convertirse en un futuro en una técnica neurofisiológica aplicable, no sólo con fines descriptivos y diagnósticos, sino también con fines terapéuticos y rehabilitadores en el campo de la neurología, de la psiquiatría y de la neurorrehabilitación.

APLICACIONES CLÍNICAS DE LA MODULACIÓN DE LA EXCITABILIDAD CORTICAL INDUCIDA MEDIANTE EMT

Resulta particularmente tentadora la idea de que la modulación de la excitabilidad cortical pudiera constituir una opción terapéutica en los procesos neuropsiquiátricos. Si tenemos en cuenta los datos conocidos sobre la existencia de alteraciones de excitabilidad cortical asociadas con una patología dada, debería ser posible localizar la disfunción y conseguir su normalización mediante EMTr con unos parámetros apropiados.

Depresión

Estudios de neuroimagen y estudios poslesionales sugieren la implicación de un circuito formado por la corteza cerebral y los ganglios basales, que incluye áreas de hipoactividad en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda en el contexto fisiopatológico de depresiones primarias y reactivas. Otros estudios [26,27] han demostrado, mediante EMTr sobre áreas prefrontales, la existencia de un efecto lateralizado en el control de las emociones en sujetos sanos. Estos estudios muestran cómo la corteza prefrontal izquierda desempeña un papel importante en dicha función. El bloqueo funcional transitorio de estas estructuras mediante EMTr provoca una inmensa sensación de tristeza, mientras el bloqueo funcional transitorio de otras áreas no produce alteraciones significativas del estado de ánimo.

Estudios en curso han comenzado a aplicar EMTr sobre las áreas de la corteza cerebral que muestran un estado de hipometabolismo cerebral en la SPECT, y/o áreas de predominio de actividad de ondas delta, en la cartografía cerebral computarizada.

La mayor parte de los trabajos en esta área se han llevado a cabo aplicando EMTr a pacientes con depresión mayor (DM). Los pacientes afectados de DM presentan, con frecuencia, una disminución en el nivel de excitabilidad en la corteza prefrontal y parece razonable postular que el aumento de excitabilidad cortical mediante EMTr podría ocasionar una mejoría de la sintomatología. Distintos grupos de investigación han llevado a cabo trabajos en este campo y han aportado datos preliminares sobre el efecto antidepressivo de la EMTr. Höflich et al [28] aplicaron EMTr en dos pacientes con depresión y encontraron únicamente efectos beneficiosos mínimos. Sin embargo, el estudio fue llevado a cabo aplicando EMTr con una frecuencia de 0,3 Hz, y situando la bobina centrada sobre el vértex, de modo que afectaba a ambos hemisferios de forma simultánea. Más tarde, en un trabajo posterior, Kolbinger et al [29] estudiaron a 15 pacientes con depresión mayor distribuidos aleatoriamente en tres grupos de cinco pacientes; estos autores utilizaron la misma técnica de estimulación, y encontraron una mejoría sintomatológica valorable en el grupo de pacientes que recibieron 250 pulsos de EMT a una intensidad por debajo del dintel motor, durante cinco días consecutivos. Grisaru et al [30] describieron un efecto antidepressivo de la EMTr en un estudio abierto sobre 10 pacientes utilizando una bobina de estimulación circular (difusa). Utilizando EMTr y una bobina focal, George et al [31] publicaron un estudio en el que describían extraordinarios resultados de la aplicación de EMTr sobre la corteza prefrontal izquierda en dos de seis pacientes con depresión resistente a tratamiento. Sin embargo, todos estos estudios fueron abiertos sin un control sobre el potencial efecto placebo derivado de la aplicación.

Pascual-Leone et al [32] publicaron el primer estudio aleatorizado, controlado respecto al grupo placebo, de aplicación de EMTr en sujetos con depresión, efectuado en un grupo de 17 pa-

cientes con DM subtipo psicótica resistentes a tratamiento (DSM-III-R). El estudio fue diseñado como un ensayo controlado, cruzado múltiple. Se utilizó EMTr simulada y estimulación en áreas corticales distintas como grupos control. Los sujetos recibieron una sesión de EMTr diariamente, durante cinco días, consistente en 20 trenes de 10 Hz, de 10 segundos de duración con 1 minuto de intervalo entre cada tren, a una intensidad equivalente al 90% del dintel motor de cada paciente, utilizando una bobina focal en forma de 8. Únicamente se observó una mejoría significativa evidenciable en las escalas de valoración de Hamilton para la depresión (HDRS) y el cuestionario autocumplimentado de Beck (BQ), tras EMTr sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (área 46 y probablemente área 9). Once de 17 pacientes mostraron una marcada mejoría que se prolongó, al menos, durante dos semanas. Ninguno de los sujetos experimentó efecto adverso ni complicaciones relevantes derivadas del tratamiento, ni, de un modo más específico, se produjeron crisis epilépticas.

En un estudio subsiguiente, se aplicó EMTr sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda en un grupo de 40 pacientes afectados de DM (DSM-IV y SCID) [33,34]. El estudio fue diseñado como un ensayo cruzado en el cual los pacientes recibieron una sesión diaria de EMTr durante diez días consecutivos con un seguimiento de tres meses. Los pacientes recibieron 1.600 estímulos en cada sesión, aplicados en trenes de 2 a 8 segundos de duración con, al menos, un intervalo de 30 segundos entre trenes. Los parámetros de estimulación se determinaron a partir del efecto de distintos parámetros de estimulación sobre la excitabilidad corticoespinal. Los parámetros de estimulación seleccionados en cada paciente fueron aquellos que producían un aumento mayor en los niveles de excitabilidad corticoespinal, cuando eran aplicados sobre la corteza motora. En la mayoría de los casos los parámetros de estimulación empleados fueron 10 o 20 Hz a una intensidad equivalente al 80-100% del dintel motor. Observamos una mejoría clínica con descenso en las escalas de valoración para la depresión de Hamilton y Beck en casi un 70% de los pacientes. En algunos pacientes esta mejoría se prolongó más de 6 meses. Todos los pacientes toleraron el tratamiento sin complicación, en particular ninguno de ellos presentó crisis epilépticas, excepto una paciente que introdujo antidepressivos tricíclicos y neurolépticos en su tratamiento, desatendiendo las recomendaciones del protocolo y sin comunicarlo al equipo de investigación.

George et al [31] mostraron en un estudio de un solo caso que la respuesta clínica a la EMTr sobre la corteza prefrontal izquierda se acompaña de un aumento en el metabolismo cerebral observable mediante PET con ¹⁸FDG. En nuestro estudio, encontramos que la buena respuesta al tratamiento con EMTr en la depresión parece estar asociada con la normalización del metabolismo cerebral de la corteza prefrontal izquierda en SPECT y por un aumento global del FSC [34]. De este modo, los datos disponibles sugieren que el efecto antidepressivo de la EMTr se basa en la normalización de las áreas corticales con niveles de excitabilidad alterados.

Otras enfermedades neuropsiquiátricas: nuevas perspectivas

Basado en el mismo principio de modulación de la excitabilidad cortical mediante EMTr, su potencial terapéutico está siendo explorado en otros campos. Por ejemplo, en pacientes con enfermedad de Parkinson y predominio de la bradicinesia, se ha observado una disminución de la excitabilidad cortical en la corteza motora primaria y suplementaria motora, y se ha observado cómo la EMTr puede aumentar la actividad en estas regiones y mejorar la lentitud

de movimiento durante días e incluso semanas [35-37]. Por otra parte, la EMTr de baja frecuencia parece capaz de normalizar los niveles de excitabilidad de la corteza motora cuando éstos se hallan patológicamente aumentados, en pacientes con distonía, alcanzando una mejoría sintomática por un espacio de tiempo de horas, incluso días. Se podrían emplear argumentos similares para estudiar los efectos de la EMTr de la corteza orbitofrontal en trastornos obsesivo-compulsivos [38], de la EMTr sobre la corteza suplementaria motora en los tics, de la corteza motora en mioclonías corticales, o de la EMTr de un foco epiléptico, estudiando la variación en la frecuencia de las puntas y de las crisis en epilepsias focales. Todos estos estudios nos sitúan en disposición de pensar que, aún en los casos en que los efectos mostraran una duración o vida media excesivamente corta o variable, sería posible alcanzar una eficacia mayor del tratamiento farmacológico mediante su combinación con EMTr.

La duración de los efectos de la EMTr sobre la sintomatología en todas estas situaciones despierta interesantes cuestiones respecto al mecanismo de acción. Un efecto sostenido que se prolonga por espacio de semanas e incluso meses no puede ser explicado exclusivamente desde los efectos moduladores de la EMTr sobre

la excitabilidad cortical. Parece razonable asumir que los efectos de la EMTr no se localizan de manera exclusiva en la corteza directamente afectada por la EMTr, sino que producen un efecto mucho más amplio implicando otras estructuras, corticales y subcorticales, de forma transináptica. Los estudios combinados utilizando EMTr, PET y SPECT apoyan esta idea. Podría postularse que, además de la extensión de los efectos a redes neuronales corticales y subcorticales, la EMTr induce la expresión de genes precoces que podrían desempeñar un papel importante en una cascada de eventos, que podrían redundar en un mantenimiento de los efectos observados a nivel emocional y comportamental.

Modulación de la plasticidad neural

Finalmente, parece razonable ir más allá y explorar el potencial del efecto modulador de la excitabilidad cortical mediante EMTr en la adquisición de nuevas capacidades o en la recuperación funcional del sistema nervioso lesionado. La EMTr, a partir de la modulación de la excitabilidad cortical, podría servir de guía en los procesos de plasticidad neuronal, favoreciéndolos o inhibiéndolos, para lograr la mejor recuperación funcional en cada sujeto y en cada circunstancia.

BIBLIOGRAFÍA

- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106-7.
- Pascual-Leone A, Hallett M, Grafman J. Transcranial magnetic stimulation in cognitive functions. In Shugishita M, ed. *New horizons in cognitive neuroscience*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1994.
- Pascual-Leone A, Grafman J, Cohen LG, Roth BJ, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation. A new tool for the study of higher cognitive functions in humans. In Grafman J, Boller F, eds. *Handbook of Neuropsychology*. Vol. 11. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1997.
- Pascual-Leone A, Wassermann EM. Repetitive transcranial magnetic stimulation: applications and safety considerations. In Nilsson J, Panizza M, Grandori F, eds. *Advances in Magnetic Stimulation. Mathematical modeling and clinical applications*. Pavia: PI-ME Press; 1996.
- Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 105: 1-17.
- D'Arsonval A. Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *CR Société Biologique (Paris)* 1896; 2: 450-1.
- Bickford RG, Fremming BD. Neural stimulation by pulsed magnetic fields in animals and man. *Digest of the 6th International Conference on Medical Electronics and Biological Engineering*. Tokyo; 1965. p. 6.
- Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Merton PA, Morton HB. Magnetic stimulation of the human brain. [Abstract]. *J Physiol (Lond)* 1985; 369: 3P.
- Cadwell J. Optimizing magnetic stimulator design. In Levy WJ, Cracco RQ, Barker AT, Rothwell J, eds. *Magnetic motor stimulation: basic principles and clinical experience*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1991.
- Wada S, Kubota H, Maita S, Yamamoto I, Yamaguchi M, Andoh T, et al. Effects of stimulus waveform on magnetic nerve stimulation. *Jpn J Appl Physiol* 1996; 35: 1983-8.
- Maccabee PJ, Amassian VE, Eberle LP, Cracco RQ. Magnetic coil stimulation of straight and bent amphibian and mammalian peripheral nerve in vitro: locus of excitation. *J Physiol (Lond)* 1993; 460: 201-19.
- Cohen D, Cuffin BN. Developing a more focal magnetic stimulator. Part 1: some basic principles. *J Clin Neurophysiol* 1991; 8: 102-11.
- Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, et al. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 75: 350-7.
- Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Boyd S, Marsden CD. Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol* 1991; 76: 159-200.
- Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci* 1997; 17: 3178-84.
- Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sato S, et al. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 89: 120-30.
- Pascual-Leone A, Cohen LG, Shotland LI, Dang N, Pikus A, Wassermann EM, et al. No evidence of hearing loss in humans due to transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1992; 42: 647-51.
- Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Cañete C, Catalá MD. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1998; 15: 333-43.
- Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study [see comments]. *Ann Neurol* 1996; 40: 367-78.
- Prout AJ, Eisen AA. The cortical silent period and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 1994; 17: 217-23.
- Priori A, Berardelli A, Inghilleri M, Accornero N, Manfredi M. Motor cortical inhibition and the dopaminergic system. Pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism. *Brain* 1994; 117: 317-23.
- Inghilleri M, Berardelli A, Marchetti P, Manfredi M. Effects of diazepam, baclofen and thiopental on the silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in humans. *Exp Brain Res* 1996; 109: 467-72.
- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993; 471: 501-19.
- Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci* 1997; 17: 3178-84.
- Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994; 117: 847-58.
- Pascual-Leone A, Catalá MD, Pascual-Leone Pascual A. Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology* 1996; 46: 499-502.
- George MS, Wassermann EM, Williams WA, Steppel J, Pascual-Leone A, Basser P, et al. Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8: 172-80.
- Höflich G, Kasper S, Hufnagel A, Ruhmann S, Moller HJ. Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression - a report of two cases. *Hum Psychopharmacol* 1993; 8: 361-5.
- Kolbinger HM, Höflich G, Hufnagel A, Moller HJ, Kasper S. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression: a pilot study. *Hum Psychopharmacol* 1995; 10: 305-10.
- Grisaru N, Yaroslavsky U, Abarbanel J, Lamberg T, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994; 4: 287-8.
- George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 1995; 6: 1853-6.
- Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catalá MD. Rapid-rate trans-

- cranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression [see comments]. *Lancet* 1996; 348: 233-7.
33. Catalá MD, Rubio B, Pascual-Leone A. Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of dorsolateral prefrontal (DLPF) cortex on depression. *Neurology* 1996; 46: A325.
 34. Tormos JM, Tarazona F, Cañete C, Pallardó F, Catalá MD, Pascual-Leone A. Antidepressant effects of rapid-rate transcranial magnetic stimulation are associated with normalization of prefrontal hypometabolism. *Soc Neurosci Abstr* 1996; 22: 265.
 35. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, Cohen LG, Hallett M. Akinesia in Parkinson's disease. I. Shortening of simple reaction time with focal, single-pulse transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1994; 44: 884-91.
 36. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto J, Cammarota A, Grafman J, Hallett M. Akinesia in Parkinson's disease. Part 2: shortening of choice reaction time and movement time with subthreshold transcranial motor cortex stimulation. *Neurology* 1994; 44: 891-900.
 37. Pascual-Leone A, Alonso MD, Pascual-Leone Pascual A, Catalá MD. Lasting beneficial effects of rapid-rate transcranial magnetic stimulation on slowness in Parkinson's disease (PD). *Neurology* 1995; 45 (Suppl 4): A315.
 38. Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M, et al. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 867-9.

ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL

Resumen. Introducción. La estimulación magnética transcraneal (EMT) permite la estimulación incruenta de la corteza cerebral del ser humano y constituye una de las herramientas más recientemente incorporadas a la neurociencia. Se distinguen dos tipos de aplicación: la EMT simple y la EMT repetitiva. Desarrollo. El estimulador magnético se compone de un banco de condensadores que almacenan el voltaje necesario en función de las condiciones de intensidad del estímulo requerido, para generar un campo eléctrico en la bobina de estimulación. La seguridad de la EMT está avalada por la larga experiencia derivada de estudios con estimulación eléctrica cortical en animales y humanos, así como los estudios específicos en materia de seguridad utilizando EMT en humanos. Conclusiones. En el presente artículo se revisan los aspectos históricos y técnicos de la EMT, se describen los efectos adversos y cómo prevenirlos, se resumen las aplicaciones de la EMT en la investigación de la fisiología de distintas funciones cerebrales y se discute la posibilidad de utilizar la EMT en el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas [REV NEUROL 1999; 29: 165-71].

Palabras clave. Estimulación magnética transcraneal. Excitabilidad cortical. Mecanismos de estimulación.

ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA

Resumo. Introdução. A estimulação magnética transcraniana (EMT) permite a estimulação incruenta do córtex cerebral do ser humano e constitui uma das ferramentas que mais recentemente foi incorporada à neurociência. Distinguem-se dois tipos de aplicação: a EMT simples e a EMT repetitiva. Desenvolvimento. O estimulador magnético é composto por um conjunto de condensadores que armazenam a voltagem necessária em função das condições de intensidade e amplitude do estímulo pretendido, para gerar um campo eléctrico na bobina de estimulação. A segurança da EMT tem como base a longa experiência que advém de estudos com estímulos eléctricos no córtex de animais e humanos, assim como os estudos específicos em matéria de segurança utilizando EMT em humanos. Conclusões. No presente artigo revêem-se os aspectos históricos e técnicos da EMT, a avaliação dos efeitos adversos e como preveni-los e as aplicações da investigação da fisiologia de diferentes funções cerebrais. Discute-se a possibilidade de utilizar a EMT no tratamento de patologias neuropsiquiátricas [REV NEUROL 1999; 29: 165-71].

Palavras chave. Estimulação magnética transcraniana. Excitabilidade cortical. Mecanismos de estimulação.