

Estimulación magnética transcraneal: fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas

A. Pascual-Leone^{a,b}, J.M. Tormos-Muñoz^{a,b}

ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL:
FUNDAMENTOS Y POTENCIAL DE LA MODULACIÓN DE REDES NEURALES ESPECÍFICAS

Resumen. *Objetivo. Ofrecer una introducción a la técnica neurofisiológica de estimulación magnética transcraneal (EMT). Desarrollo. Resumimos los fundamentales físicos y neurobiológicos de la EMT. Ofrecemos una introducción a los aspectos esenciales de los instrumentos y a la técnica de aplicación de la EMT, de manera segura y fiable. Discutimos la posibilidad de caracterizar redes neurales en sujetos sanos y enfermos al integrar la EMT con técnicas de neuroimagen, como la resonancia magnética o la tomografía por emisión de positrones. Presentamos evidencia de que la EMT repetitiva permite modular la excitabilidad en redes neurales, ofreciendo así opciones terapéuticas en neurología, psiquiatría y rehabilitación. Conclusiones. La EMT ofrece una oportunidad única para la caracterización y modulación de redes neurales en sujetos normales y enfermos con distintas patologías neuropsiquiátricas. La EMT puede ser utilizada con fines diagnósticos, así como para fines terapéuticos, en distintas patologías neurológicas y psiquiátricas, tanto en niños, como en adultos y ancianos. [REV NEUROL 2008; 46 (Supl 1): S3-10]*

Palabras clave. *Bioingeniería. Diagnóstico. Enfermedades neurológicas. Enfermedades psiquiátricas. Estudios en humanos y modelos animales. Neurofisiología. Rehabilitación. Tratamiento.*

INTRODUCCIÓN

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una técnica neurofisiológica que permite la inducción, de forma segura y no invasiva, de una corriente en el cerebro. La técnica se basa en los principios de inducción electromagnética descubiertos por Michael Faraday en el siglo XIX. Sin embargo, fueron Anthony Barker y sus colaboradores quienes, en 1984, consiguieron desarrollar un estimulador capaz de despolarizar neuronas en la corteza cerebral y evocar movimientos contralaterales al activar vías corticoespinales. Desde entonces, se ha producido un rápido incremento de las aplicaciones de la EMT en la clínica y en la investigación. La EMT puede utilizarse como complemento de otros métodos neurocientíficos en el estudio de vías motoras centrales, para el estudio de la excitabilidad cortical y en el mapeo de funciones cerebrales corticales. La EMT ocupa una posición privilegiada para el mapeo de funciones cerebrales, gracias a la combinación de su capacidad de resolución espacial y temporal, así como por el hecho de ser capaz de activar o interferir con funciones cerebrales. Esto permite establecer relaciones causales entre actividad cerebral y comportamiento, y no simplemente correlaciones como se pueden derivar de estudios con otras técnicas neurofisiológicas o de neuroimagen. Además, aplicada de forma repetitiva (EMTr), la EMT es capaz de modu-

lar la actividad cerebral en la región cortical afectada más allá de la duración de la estimulación misma. Esto permite explorar aplicaciones terapéuticas, donde la EMTr es utilizada para inducir cambios deseables en la actividad cerebral y normalizar alteraciones.

En neurofisiología clínica, la EMT puede ser extremadamente útil en la exploración de vías motoras centrales (tanto en distintas patologías como en el proceso de crecimiento y desarrollo). La técnica de pulsos apareados permite explorar la excitabilidad intra y corticocortical en salud y enfermedad, así como la integridad de la interacción interhemisférica y el tiempo de conducción transcaloso. Estudios de mapeo cortical no invasivo pueden ser útiles al planear intervenciones neuroquirúrgicas sin el riesgo de morbilidad asociado con estudios invasivos y estimulación cortical directa. Estudios del período de silencio cortical, así como de curvas de reclutamiento, permiten caracterizar alteraciones patológicas de la excitabilidad cortical en varias patologías y estudiar la respuesta cortical a distintas intervenciones neurofarmacológicas. Este tipo de abordaje promete ofrecer una estrategia controlada y objetivable para la elección del fármaco más indicado para cada enfermo con epilepsia, depresión, u otras enfermedades neuropsiquiátricas. Por otro lado, en el ámbito terapéutico, la EMTr promete ofrecer alternativas seguras y eficaces para el tratamiento de un gran número de patologías, incluyendo, entre otras epilepsia, dolor crónico (por ejemplo, migrañas, dolor neuropático o dolor visceral), enfermedad de Parkinson, temblor, espasticidad, depresión, esquizofrenia, autismo, trastornos de la atención, trastornos obsesivo-compulsivos, alucinaciones o la rehabilitación de las secuelas motoras, cognitivas y lingüísticas de un infarto cerebral o una lesión traumática (Tabla). En el presente artículo no pretendemos resumir la experiencia en estos ámbitos, ya que varias excelentes revisiones recientes han discutido las aplicaciones clínicas y terapéuticas de la EMT y la EMTr [1-3]. Nuestra intención es ofrecer una breve introducción y discusión de los principios básicos y los fundamentos neurofisiológicos de la EMT, y presentar la noción de que la EMTr es una herramienta única para la neuromodulación de redes neurales específicas con fines

Aceptado: 06.02.08.

^a Berenson-Allen Center for Noninvasive Brain Stimulation. Harvard Medical School and Beth Israel Deaconess Medical Center. Boston, Massachusetts, Estados Unidos. ^b Institut Universitari de Neurorehabilitació Guttmann-UAB. Badalona, Barcelona, España.

Correspondencia: Álvaro Pascual-Leone, MD, PhD. Berenson-Allen Center for Noninvasive Brain Stimulation. Beth Israel Deaconess Medical Center. 330 Brookline Avenue, Kirsstein Building, Room KS 158. Boston, MA 02215, USA. Fax: +1-617-975 53 22. E-mail: ap Leone@bidmc.harvard.edu

Este estudio ha contado con el apoyo parcial de una cátedra de biomedicina BBVA y de becas de investigación de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (K24 RR018875, RO1EY12091, RO1EB005047, RO1DC05672, RO1NS20068, RO1NS47754, R21EY0116168, RO1DC006842, R03DK071851).

© 2008, REVISTA DE NEUROLOGÍA

diagnósticos y terapéuticos, tanto en niños como en adultos y ancianos.

PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA

La base de la estimulación magnética es la inducción electromagnética, descubierta por Faraday en 1831. Un pulso de corriente fluyendo a través de una bobina de hilo conductor genera un campo magnético. La frecuencia de cambio de este campo magnético determina la inducción de una corriente secundaria en cualquier conductor cercano. En la EMT, una corriente pasa a través de una bobina de hilo de cobre encapsulada en una carcasa de plástico, situada sobre la cabeza del sujeto. En el momento en que un pulso de corriente pasa a través de la bobina de estimulación, se genera un campo magnético que pasa a través del cuero cabelludo y la calota del sujeto sin atenuarse (solamente decae con el cuadrado de la distancia). Este campo magnético variable en el tiempo induce una corriente en el cerebro del sujeto. De este modo, la EMT podría considerarse como una forma de 'estimulación eléctrica no invasiva, sin electrodos, por inducción electromagnética'.

Estimulador magnético

El circuito básico de un estimulador magnético (Fig. 1) incluye un condensador (o banco de condensadores) y su circuito de carga, y un circuito de descarga que utiliza un interruptor electrónico denominado thyristor, capaz de hacer fluir miles de amperios en milisegundos a través de una bobina de estimulación [4]. Este circuito básico puede modificarse para producir pulsos repetitivos de EMT (EMTr).

La corriente necesaria para generar un campo magnético de intensidad suficiente como para estimular la corteza cerebral es aproximadamente 7-10 kA. Esta corriente se aplica en un pulso muy breve a través de la bobina (duración aproximada de 1 ms). Se transfieren aproximadamente 500 J a la bobina en menos de 100 μ s. El pulso puede ser monofásico o polifásico, lo que determina ciertas propiedades biológicas del estímulo. En cualquier caso, la variación en el tiempo es alta, ya que ésta determina la magnitud del campo magnético y de la corriente secundaria inducida. El campo magnético pasa de 0 a 2,5 T en aproximadamente 50 μ s. El campo inducido interactúa con el tejido y, por lo tanto, eventualmente hay que considerar dos fuentes [5-7]: corrientes de inducción generadas directamente por la corriente que fluye por la bobina y corrientes de condensación generadas por la acumulación de carga en toda interfase de tejidos de resistencia y conductividad diferentes (por ejemplo, cuero cabelludo y cráneo, cráneo y líquido cefalorraquídeo, líquido cefalorraquídeo y cerebro). La despolarización de neuronas y la generación de un potencial de acción dependen de la diferencia de potencial a través de la membrana axonal o dendrítica. La probabilidad de que un campo inducido active una neurona es una función de la derivada espacial del campo a lo largo de la membrana neuronal. La distinta orientación de las neuronas en la corteza cerebral y sus axones impide una traslación sencilla de las observaciones en conductores homogéneos al volumen de tejido nervioso afectado por la EMT en un cerebro. Así pues, el conocimiento, cuanto con más detalle mejor, de la anatomía de las áreas corticales estimuladas es crítico para una correcta interpretación de los efectos de la EMT. Eventualmente, el uso de técnicas avanzadas de neuroimagen, como

Tabla. Aplicaciones terapéuticas de la estimulación magnética transcranial exploradas hasta la fecha.

Trastornos afectivos
Depresión resistente al tratamiento médico
Depresión posparto
Distimia
Manía aguda
Trastorno bipolar
Trastorno obsesivocompulsivo
Trastorno postraumático
Esquizofrenia y psicosis
Síntomas positivos
Síntomas negativos
Catatonia
Alucinosis auditiva
Alucinosis visual
Dolor
Dolor visceral
Dolor facial atípico
Neuralgia del trigémino
Dolor de un miembro fantasma
Dolor en lesión medular
Migraña (tratamiento abortivo y preventivo)
Trastornos del movimiento
Enfermedad de Parkinson
Parkinsonismo
Temblor
Distonía focal
Epilepsia
Efecto anticonvulsionante
Epilepsia parcial continua
Estado epiléptico focal
Efecto antiepiléptico
Tartamudez
Autismo
Trastorno de atención
Neurorrehabilitación
Traumatismo craneoencefálico
Infarto cerebral
Lesión medular
Negligencia
Afasia
Hemiparesia
Espasticidad
Trastorno de la marcha
Funciones cognitivas

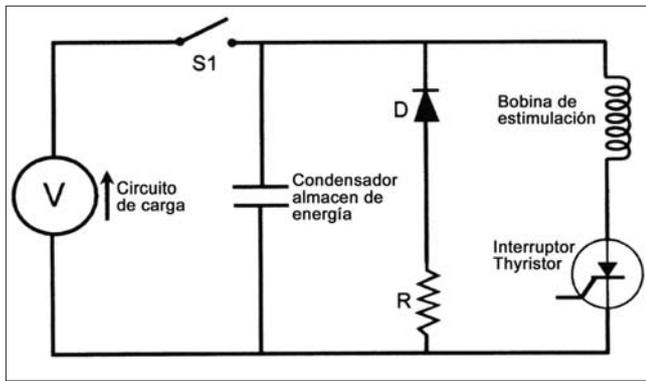


Figura 1. Diagrama esquemático de un estimulador magnético estándar (pulsos simples).

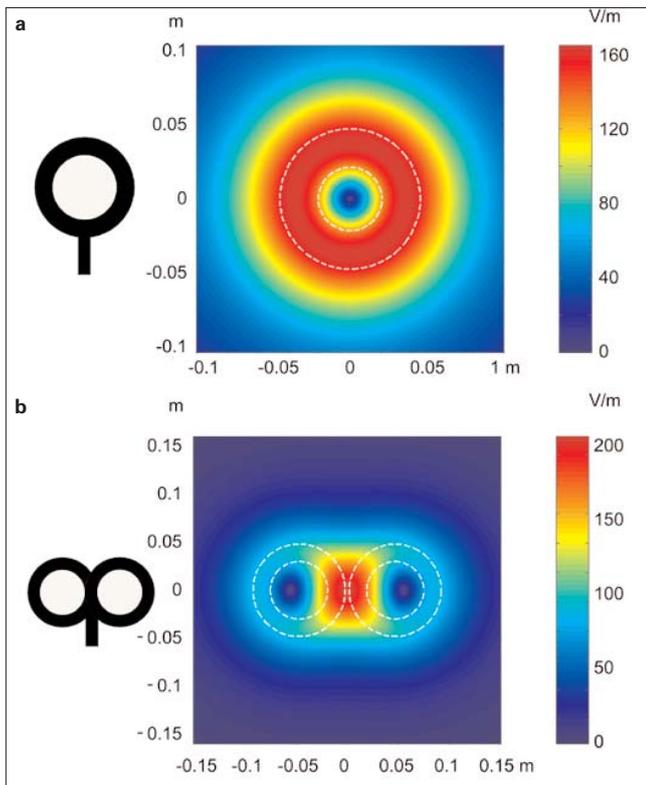


Figura 2. Distribución de los campos eléctricos inducidos por una bobina de estimulación circular (a) y una bobina en forma de 8 (b). La bobina circular tiene 41,5 mm de diámetro en la espira interior, 91,5 mm en la espira exterior (promedio de 66,5 mm) y 15 espiras de hilo de cobre. La bobina en forma de 8 tiene 56 mm de diámetro en la espira interior, 90 mm de diámetro en la espira exterior (promedio de 73 mm) y nueve espiras de hilo de cobre en cada ala. La morfología externa de cada espira se representa con líneas blancas discontinuas sobre la representación de los campos inducidos. La amplitud del campo eléctrico se calcula para un plano 20 mm por debajo en un modelo realístico de la bobina ($dL/dt = 10^8 \text{ As}^{-1}$). Figura modificada a partir de una creada por Anthony Barker.

diffusion tensor imaging con resonancia magnética, podría ser útil para guiar la óptima orientación de la bobina de estimulación para estimular una zona cortical concreta en un individuo dado.

Bobina de estimulación

Existen bobinas de estimulación de distintas formas y tamaños [4,8]. Todas ellas consisten en una o más bobinas de hilo de co-

bre completamente aislado, normalmente recubiertas con un molde de plástico. Los dos tipos de bobinas utilizados con mayor frecuencia son la bobina circular y la bobina en forma de 8 (Fig. 2). El campo eléctrico generado y, por lo tanto, la focalidad y penetración del estímulo, depende de la geometría de la bobina. La estimulación con una bobina en forma de 8 puede aumentar la focalidad de estimulación. Esta configuración consiste en dos bobinas circulares que transportan corrientes en direcciones opuestas, y allí donde las bobinas se unen se produce una suma del campo eléctrico.

La figura 2 muestra el campo eléctrico inducido. Ahora bien, la región de estimulación efectiva depende no sólo de la geometría de la bobina, sino también del tipo, la orientación y el nivel de actividad de las neuronas subyacentes a la bobina y de la variabilidad de conductividad local. Además de las diferencias de focalidad en la corriente inducida, las bobinas circulares y en forma de 8 muestran una afinidad de estimulación distinta para las diferentes estructuras nerviosas dentro del cerebro. Es, por lo tanto, necesario elegir cuidadosamente las bobinas de estimulación dependiendo del propósito del estudio, y es crítico considerar siempre las características de la bobina utilizada cuando se interpretan los resultados de los estudios con EMT.

Paradigmas de estimulación

La EMT puede aplicarse como pulsos simples, aplicando un estímulo cada tres o más segundos sobre una determinada región; como un par de estímulos separados por un intervalo interestímulo variable de varios milisegundos; o como un tren de estímulos de frecuencia variable aplicados sobre la misma área cerebral durante varios segundos (Fig. 3).

La EMT de pulsos apareados puede aplicarse con los dos estímulos de idéntica o distinta intensidad aplicados a través de una misma bobina sobre la misma región del cerebro. De este modo, la EMT de pulsos apareados puede emplearse para el estudio de los circuitos de inhibición o excitación corticocorticales [9]. De forma alternativa, la EMT de pulsos apareados puede aplicarse utilizando dos bobinas, de modo que cada uno de los dos estímulos afecte zonas distintas del cerebro [10,11]. Utilizando este método, la EMT de pulsos apareados puede aplicarse al estudio de la conectividad corticocortical y sus interacciones.

La EMT repetitiva puede aplicarse a frecuencias relativamente bajas, aplicando un estímulo cada segundo o menos. Este tipo de estimulación se denomina EMTr lenta (o de baja frecuencia). Alternativamente, la EMTr puede aplicarse a frecuencias de estimulación más altas, aplicando estímulos incluso por encima de 20 veces por segundo. En este caso hablamos de EMTr rápida o de alta frecuencia. La EMTr lenta y rápida ejerce un efector modulador distinto sobre la excitabilidad cortical [12,13]. Además, la diferenciación de EMTr rápida y lenta es importante desde el punto de vista de la seguridad de la técnica [14].

Un pulso simple de EMT puede despolarizar una población de neuronas y de este modo evocar un determinado fenómeno o una percepción. Cuando se aplica un pulso simple de EMT de intensidad suficiente sobre la corteza motora puede inducir un movimiento en una extremidad contralateral, y cuando se aplica sobre la corteza visual puede inducir la percepción de un destello de luz (fosfeno). Además, un pulso simple de EMT puede alterar de manera transitoria la actividad cerebral, introduciendo una actividad nerviosa aleatoria en el área estimulada [8,15]. Si el área estimulada resulta necesaria para el desarrollo de una tarea dada, su ejecución debería verse alterada. La EMT de pulsos

simples altera la actividad solamente durante unas decenas de milisegundos y ofrece información sobre el momento en que la actividad contribuye de manera esencial a la ejecución de la tarea (la 'cronometría' de la cognición) [8,16]. De este modo, aplicada sobre la corteza motora, pulsos simples de EMT pueden investigar la cronometría de la participación de la corteza motora en la ejecución de los programas motores [17]; aplicados sobre la corteza somatosensorial pueden aportar pistas sobre el curso de la percepción táctil [18]; y aplicados sobre la corteza occipital pueden explorar la cronometría de la detección y percepción de los estímulos visuales [19].

La EMTr permite estudios con paradigmas diferidos en los que la estimulación y la ejecución están separadas en el tiempo. En función de la frecuencia e intensidad de estimulación, la excitabilidad de la corteza cerebral afectada puede verse incrementada o reducida durante minutos o incluso horas. La EMTr de baja frecuencia (1 Hz) puede conducir a una disminución duradera en la excitabilidad corticoespinal, mientras que la EMTr rápida o de alta frecuencia (5, 10 y 20 Hz) tiende a inducir un aumento de la excitabilidad cortical [12,13,20]. Esta aproximación se ha utilizado, además de en estudios del sistema motor, en un creciente número de estudios cognitivos, incluyendo la percepción visual [21], atención espacial [22], aprendizaje motor [23], memoria de trabajo [24] y lenguaje [25]. Además, esta capacidad de la EMTr para modular la excitabilidad ha sugerido la posibilidad de utilizar la EMTr en aplicaciones con finalidad terapéutica en procesos neuropsiquiátricos asociados con alteraciones de la excitabilidad cortical [26,27]. Resulta importante, no obstante, considerar la existencia de un grado de variabilidad interindividual e intraindividual de estos efectos moduladores de la EMTr [28].

BASES FISIOLÓGICAS DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA

Aunque la EMT es una técnica de uso extendido tanto en aplicaciones científicas como clínicas, subsisten importantes lagunas en lo que refiere a sus mecanismos de acción neural. Parece claro que las bases fisiológicas que subyacen a los efectos de la EMT son distintas para los efectos de la estimulación a tiempo real (*on-line*) y efectos diferidos (*off-line*) [29]. Un estímulo único de intensidad y orientación adecuadas despolariza la membrana neuronal (probablemente en el origen del axón o en terminaciones dendríticas) e induce un potencial de acción que puede desencadenar una respuesta postsináptica excitadora seguida de un potencial postsináptico inhibitor. El potencial postsináptico excitador dura aproximadamente 1 ms, y el potencial postsináptico inhibitor dura aproximadamente 100 ms. Conceptualmente se puede aproximar el proceso a la consecuencia de una espiga epiléptica. Comportamentalmente, esta descarga puede dar lugar a procesos positivos (inducción de un movimiento o percepción de un destello de luz o fosfeno) o bien a procesos negativos (bloqueo de la sensación táctil o de la percepción visual).

Durante la estimulación con pulsos simples o trenes de corta duración, la hipótesis más plausible es que se entorpece de

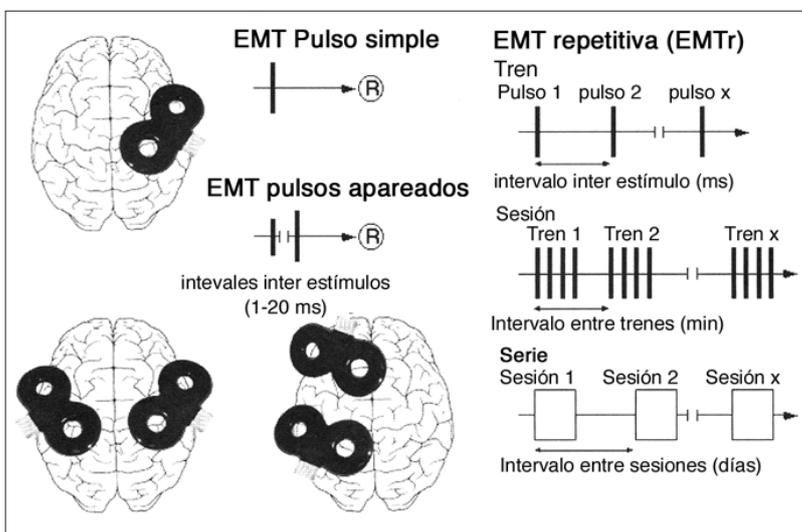


Figura 3. Representación esquemática de las diferentes formas de aplicar estimulación magnética transcranial: pulsos simples, pulsos apareados en una o dos áreas diferentes del cerebro y estimulación magnética transcranial repetitiva (lenta o rápida).

forma cíclica el ritmo normal de activación de grupos de neuronas corticales encargadas del desarrollo de ciertas funciones. Las corrientes inducidas por dichos pulsos despolarizan poblaciones de neuronas, induciendo en ellas períodos de actividad refractaria forzada que entorpecen sus ritmos normales de descarga y el patrón oscilatorio en redes neurales distribuidas. Estudios de neuroimagen desarrollados en humanos con tomografía por emisión de positrones o resonancia magnética funcional describen alteraciones locales de la actividad debajo de la bobina de estimulación, así como un impacto distal, a lo largo de redes bihemisféricas y corticosubcorticales.

La presencia, duración e intensidad de los efectos diferidos (*off-line*) de la EMT y sus bases neurofisiológicas continúan siendo objeto de controversia. Se ha postulado que los efectos duraderos de la EMT diferida se producen gracias a la modificación transitoria de la eficacia sináptica de circuitos específicos a través de su acción sobre la corteza cerebral. Sobre esta base se han trazado analogías con los mecanismos de depresión (LTD) y/o potenciación (LTP) sináptica a largo plazo. En apoyo de dicha explicación, se ha podido demostrar recientemente que el efecto de depresión de la excitabilidad corticoespinal mediante EMTr a baja frecuencia se ve amplificado en intensidad cuando viene precedido de un tren corto de alta frecuencia [30]. Este fenómeno de priming, también denominado 'metaplasticidad', según el cual el nivel de actividad neuronal precedente condiciona la capacidad de subsiguientes cambios plásticos, es una de las características principales de la LTD o LTP *in vivo*. Hay otros datos (por ejemplo, neurofarmacológicos) que apoyan la noción de que la EMTr realmente induce plasticidad sináptica y procesos de LTP o LTD; sin embargo, correlatos empíricos más directos todavía son necesarios.

Estudios de modelaje y simulación de los efectos de la EMT están proporcionando valiosa información que permite mejorar la técnica y su precisión [6]. Por ejemplo, parece claro que la interacción entre la EMT y las características del tejido cerebral tiene que considerarse cuidadosamente. La presencia de lesiones focales o difusas, atrofia cerebral, o simplemente el grosor del espacio de líquido cefalorraquídeo puede alterar de forma

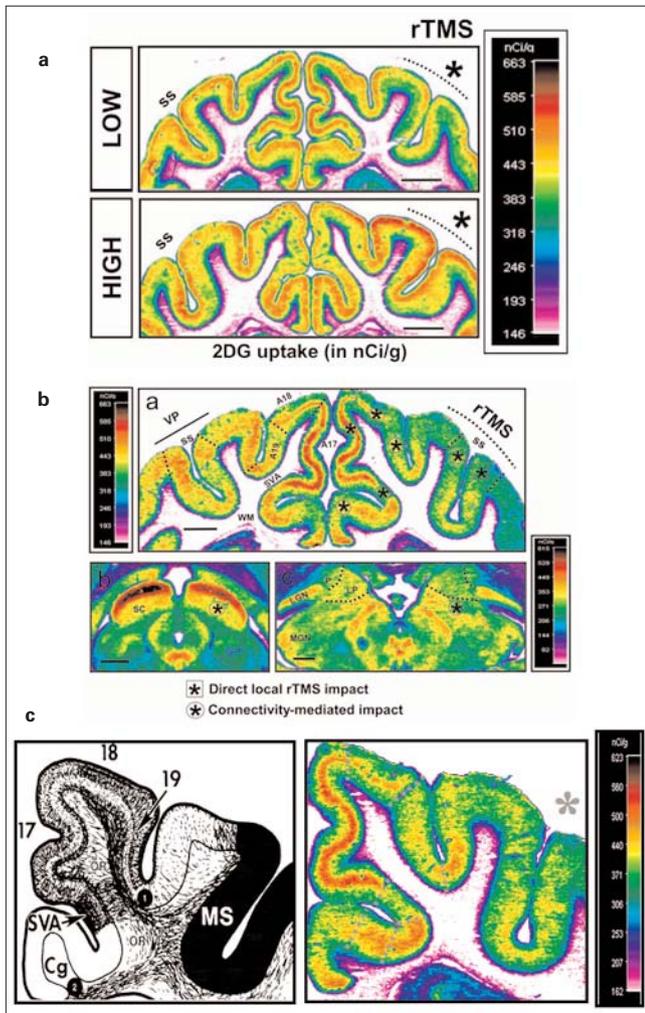


Figura 4. Impacto de la estimulación magnética transcraneal sobre el metabolismo cerebral demostrado por la alteración en la captación de 2-deoxiglucosa (2-DG) en el gato. El panel superior (a) muestra la diferencia en captación de 2-DG tras la aplicación del mismo número de estímulos de estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) durante el mismo período de tiempo a baja frecuencia (1 Hz) o a alta frecuencia (20 Hz). Mientras que la EMTr a baja frecuencia reduce la captación de 2-DG en la zona cerebral estimulada (asterisco), la EMTr a alta frecuencia la aumenta. El panel del centro (b) demuestra que el impacto de la EMTr (en este caso a baja frecuencia) no se limita a la zona directamente estimulada (asterisco dentro de un cuadrado), sino que afecta a zonas corticales y subcorticales distales (asteriscos dentro de un círculo), incluyendo el colículo superior (SC), el geniculado lateral (LGN) y la corteza esplénica visual anterior (SVA). El panel inferior (c) demuestra que el impacto distal de la EMTr se extiende a lo largo de una red neural específica y afecta a estructuras corticales y subcorticales remotas al lugar de estimulación (asterisco), dependiendo de su conectividad (demostrada en el panel inferior izquierdo). Nótese, por ejemplo, en el panel izquierdo, la gran conectividad del área estimulada (MS) con la corteza esplénica visual anterior (SVA) y la ausencia de conexiones con la corteza cingulada visual (CG), y en el panel derecho la ausencia de captación de 2-DG en SVA, pero la captación normal en CG. Todas las ilustraciones se basan en el trabajo de Valero-Cabré et al.

importante el campo eléctrico inducido y, por lo tanto, los efectos biológicos de la EMT. Así mismo, el estado funcional del área cerebral afectada puede condicionar los efectos de la estimulación. Eventualmente, la monitorización neurofisiológica en tiempo real del estado funcional del área cerebral estimulada y la definición del momento de estimulación que se basa en dicha información neurofisiológica prometen hacer la EMT mu-

cho más consistente y eficaz en sus efectos. Estos aspectos están ampliamente discutidos en una reciente publicación [6].

Los estudios de EMT desarrollados en animales permiten evaluar la seguridad de la técnica, así como la fisiología de sus efectos [6]. En lo que concierne a la seguridad de la técnica, las aportaciones más relevantes de los modelos animales demuestran que no existen signos de lesión estructural o muerte neuronal incluso después de larguísimos períodos de EMTr (hasta 12 semanas de estimulación diaria) a altas frecuencias. No se han observado tampoco cambios en marcadores sensibles de lesión glial, como la proteína ácida fibrilar glial, expresada en astrocitos reactivos [31,32] de animales estimulados. En estudios in vitro, la estimulación a 20 Hz de cultivos de células hipocámpales H22 no demostraron pruebas de muerte neuronal por apoptosis, e incluso es posible que haya un aumento en la viabilidad celular de cultivos neuronales estimulados con EMTr. También se ha descrito la colateralización de fibras musgosas (*mossy fibers*) en el hipocampo. Este fenómeno podría estar mediado por la liberación de neurotrofinas, como el factor neural derivado de cerebro o la forma secretada del factor precursor del amiloide [32].

En relación con los estudios destinados a profundizar sobre los mecanismos fisiológicos, los estudios realizados en gatos describen el efecto de la EMT sobre la actividad conductual, electrofisiológica y metabólica del animal anestesiado y despierto [33]. Los pulsos simples de EMT (de distinta intensidad) inducen la supresión transitoria de la actividad, en la corteza visual del mismo modelo, con una duración del orden de 500 a 1.200 ms [34]. La combinación de EMTr a tiempo real en las áreas visuoparietales y el marcaje metabólico con glucosa radioactiva han puesto de manifiesto una disminución significativa de la actividad bajo el área de estimulación, y la existencia de efectos corticales y subcorticales, a distancia, mediados por conectividad. La combinación de las mismas técnicas, pero con estimulación a altas y bajas frecuencias de EMT, ha demostrado incrementos y decrementos, respectivamente, de los niveles de actividad metabólica en las zonas estimuladas del gato [35,36], con efectos transinápticos en zonas distantes (Fig. 4). La EMTr a 5 Hz (2.000 pulsos) se ha utilizado recientemente en la corteza motora primaria de cynologous anestesiados, para estudiar los efectos a largo plazo de una sesión única de estimulación [37]. Los resultados muestran una supresión de la actividad local metabólica medida mediante tomografía por emisión de positrones con el trazador [¹⁸F]-deoxiglucosa, con cambios en regiones distantes a la estimulada durante más de ocho días.

APLICACIÓN CLÍNICA DE LA EMT: POTENCIAL DE MODULACIÓN DE REDES NEURALES

Una opinión todavía muy extendida en neurociencia es que cada facultad mental puede atribuirse a la actividad localizada en una región cerebral específica. Ciertamente, este tipo de conceptos son útiles en la clínica neurológica cotidiana. Sin embargo, parece claro que se trata de una conceptualización excesivamente simplificada de la relación entre actividad cerebral y comportamiento o conducta. La evidencia creciente a partir de estudios neuropsicológicos, neurofisiológicos y de neuroimagen en animales y humanos demuestra que el procesamiento cognitivo y el comportamiento son consecuencia de interacciones entre regiones cerebrales distantes que se entroncan en redes neurales funcionales. Cada función cognitiva y cada acto comportamental pueden identificarse con un cierto patrón de actividad en ensam-

bles de neuronas distribuidas espacialmente e interaccionando de forma coordinada en el tiempo. La definición de tales interacciones neurales es crucial para entender los procesos cognitivos. Además, la mayoría de las enfermedades neuropsiquiátricas, como el Parkinson o la depresión, puede conceptualizarse como alteraciones de circuitos neurales o 'circuitopatías'. La identificación de la red neural alterada en cada enfermo y su patología representa la oportunidad más directa e inmediata para una diana terapéutica. Sin duda, las manifestaciones de una misma enfermedad varían enormemente de enfermo a enfermo. Esto se debe en parte a diferencias genéticas o variaciones en el grado o mecanismo de lesión. En último término, las diferencias interindividuales son consecuencia de diferencias en las redes neurales afectas. Así pues, el diagnóstico de la red neural responsable de la sintomatología en cada enfermo individual, y la modulación controlada e individualizada de dicha disfunción para promover la mejora funcional ofrecen una poderosa oportunidad terapéutica en un gran número de enfermedades neuropsiquiátricas en niños y adultos. Este tipo de consideración ha promovido el desarrollo de técnicas de estimulación por electrodos implantados. La EMT ofrece una alternativa no invasiva a este planteamiento.

Como hemos comentado, si bien todavía hay un gran número de lagunas en nuestro conocimiento sobre los efectos fisiológicos y biológicos de la EMT, es posible, gracias a esta técnica, modular la actividad en redes neurales distribuidas pero específicas. El impacto local inicial de la EMT repercute en una amplia red bi-hemisférica de nodos corticales y subcorticales. El patrón de nodos afectados a distancia por la EMT local se relaciona con las redes de proyecciones entre éstos y la zona inicialmente estimulada. Gracias a este efecto sobre la red neural, la combinación de EMT con técnicas de neuroimagen (tomografía por emisión de positrones o resonancia magnética funcional) ofrece una nueva alternativa para el estudio de la neuroanatomía cerebral en humanos *in vivo* [38]. Además, utilizando la conectividad existente entre regiones corticales y subcorticales, la EMT permite generar efectos neuromoduladores en zonas cerebrales y troncoencefálicas profundas en las que no puede inducir corrientes directamente. Numerosos experimentos en modelos humanos y animales han abordado el estudio de los efectos a distancia de los trenes de EMT. Por ejemplo, la estimulación a alta frecuencia por debajo del umbral de las áreas motoras primarias genera un incremento de la señal sanguínea de oxigenación debajo de la bobina, junto con incrementos significativos del área motora primaria contralateral, la corteza premotora y la corteza motora suplementaria [39-43]. La estimulación de la corteza somatosensorial primaria

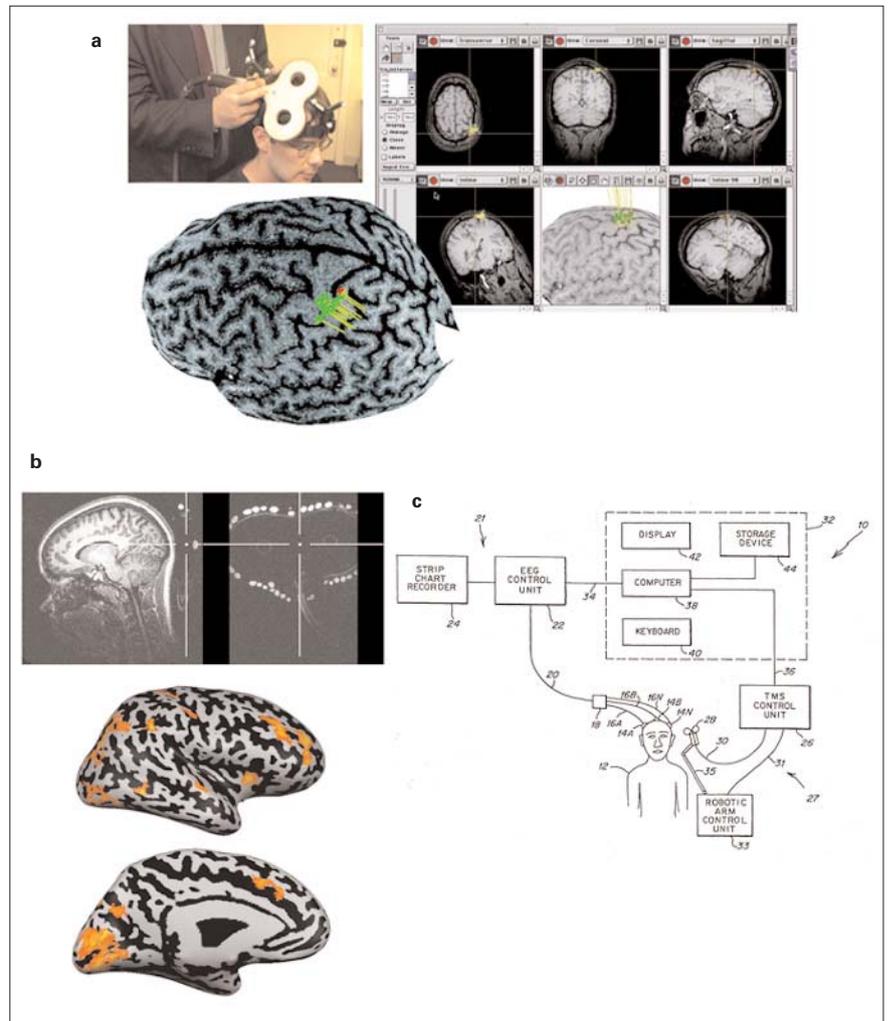


Figura 5. Integración de la estimulación magnética transcranial (EMT) con la resonancia magnética y con la electroencefalografía. El panel superior (a) ilustra el uso del sistema de esterotaxia Brainsight (<http://www.rogue-research.com/>), que permite guiar la EMT basándose en la resonancia magnética anatómica o funcional del sujeto, y asegura una gran precisión espacial de la estimulación. El panel inferior izquierdo (b) ilustra la combinación de la EMT con la resonancia magnética funcional a tiempo real. La imagen superior muestra la bobina de estimulación durante la resonancia. La imagen inferior muestra la activación de la red visual en respuesta a la EMT de la corteza visual primaria. El panel inferior derecho (c) ilustra el diagrama de control de la EMT a partir del electroencefalograma del sujeto (patente US n.º 09/067,111).

con trenes subumbrales a 5 Hz genera cambios del flujo cerebral en regiones análogas del hemisferio contralateral y del área motora suplementaria [44,45]. La estimulación con trenes de EMTR a 10 Hz de la corteza frontal dorsolateral medial es capaz de inducir actividad por vías corticocorticales en áreas frontocinguladas [39]. La estimulación a parámetros parecidos a estos últimos de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda reduce la afinidad del isótopo [^{11}C] raclopride en el estriado ipsilateral, lo que indica un aumento en la liberación ipsilateral de dopamina en el núcleo caudado dorsal [46]. A tenor de los resultados de estos estudios y otros semejantes, parece claro que los efectos a distancia de la desactivación o hiperactivación (según el tipo de frecuencias utilizadas) de regiones corticales puede resultar en efectos análogos u opuestos en áreas distantes. Ello parece depender del tipo de proyecciones (inhibitorias o excitatorias) que unen los nodos estudiados con la región estimulada y de si el impacto de la EMT es mayor sobre vías eferentes o aferentes y genera impulsos orto o antidrómicos. Finalmente, en paradigmas

experimentales consistentes en el uso de trenes de estimulación durante largos períodos, no se pueden descartar fenómenos de reentrada de voléas hacia la propia corteza estimulada con efectos inhibitorios o excitatorios sobre la acción inicial. Por estas razones, y excepto en el caso de pulsos simples, los efectos conductuales de la EMT deben considerarse consecuencia de la modulación de actividad de toda una red neural. El área cortical directamente estimulada representa la ‘ventana’ para el efecto sobre un circuito bihemisférico y corticosubcortical. Ahora bien, es importante recordar que estos circuitos cerebrales son dinámicamente plásticos [47], y tienden a compensar las disrupciones mediante cambios en conectividad y la activación de otras regiones, con la finalidad de mantener la ejecución de la conducta [41].

Si conceptualizamos los síntomas de las enfermedades neuropsiquiátricas como circuitopatías, y somos capaces, gracias a técnicas de neuroimagen avanzadas, de identificar la red neural alterada y subyacente a los síntomas, la EMT ofrece una herramienta eficaz, segura y no invasiva para modular la actividad en dicha red e inducir la normalización funcional por cambios en conectividad y actividad distribuida. Esto ofrece un planteamiento terapéutico novedoso y realmente individualizado a la

disfunción neurofisiológica asociada con los síntomas de cada enfermo. La EMT tiene que guiarse por neuroimagen (por ejemplo, resonancia magnética) para maximizar la precisión de la intervención, e información sobre el impacto neurofisiológico de la EMT debe controlar a tiempo real los parámetros de estimulación para maximizar su eficacia. Esto es posible con la integración a tiempo real de la EMT con resonancia magnética funcional y electroencefalografía (Fig. 5).

Con este planteamiento, las posibilidades terapéuticas de la EMT están siendo exploradas en un número amplio y creciente de enfermedades neuropsiquiátricas. Ciertamente, hacen falta más ensayos clínicos con controles apropiados antes de adoptar la EMT en la práctica clínica. Sin embargo, los resultados son altamente prometedores y ofrecen tratamiento en enfermedades para las cuales nuestros recursos terapéuticos alternativos son muy pobres. La tabla ofrece un listado de las condiciones en las cuales la EMT parece tener un potencial terapéutico, y el tema está discutido en detalle en una revisión reciente [1]. Un aspecto fundamental y común a todas estas aplicaciones terapéuticas es la noción de la modulación controlada de la actividad en una red neural.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fregni F, Pascual-Leone A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nat Clin Pract* 2007 ; 3: 383-93.
2. Frye RE, Rotenberg A, Ousley M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in child neurology: current and future directions. *J Child Neurol* 2008; 23: 79-96.
3. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol* 2003; 2: 145-56.
4. Pascual-Leone A, Davey N, Wassermann EM, Rothwell J, Puri BK. *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. London: Arnold Press; 2001.
5. Wagner T, Gangitano M, Romero R, Theoret H, Kobayashi M, Ansel D, et al. Intracranial measurement of current densities induced by transcranial magnetic stimulation in the human brain. *Neurosci Lett* 2004; 354: 91-4.
6. Wagner T, Valero-Cabré A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng* 2007; 9: 527-65.
7. Wagner TA, Zahn M, Grodzinsky AJ, Pascual-Leone A. Three-dimensional head model simulation of transcranial magnetic stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2004; 51: 1586-98.
8. Walsh V, Pascual-Leone A. *TMS in cognitive science: neurochronometrics of mind*. Cambridge, MA: MIT Press; 2003.
9. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol (Lond)* 1993; 471: 501-19.
10. Pascual-Leone A, Walsh V. Fast backprojections from the motion to the primary visual area necessary for visual awareness. *Science* 2001; 292: 510-2.
11. Sack AT, Camprodón JA, Pascual-Leone A, Goebel R. The dynamics of interhemispheric compensatory processes in mental imagery. *Science* 2005; 308: 702-4.
12. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994; 117: 847-58.
13. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 800-5.
14. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108: 1-16.
15. Walsh V, Cowey A. Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2000; 1: 73-9.
16. Pascual-Leone A, Walsh V, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience –virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10: 232-7.
17. Day BL, Rothwell JC, Thompson PD, Maertens de Noordhout A, Nakashima K, Shannon K, et al. Delay in the execution of voluntary movement by electrical or magnetic brain stimulation in intact man. Evidence for the storage of motor programs in the brain. *Brain* 1989; 112: 649-63.
18. Cohen LG, Bandinelli S, Sato S, Kufta C, Hallett M. Attenuation in detection of somatosensory stimuli by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81: 366-76.
19. Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco JB, Rudell AP, Eberle L. Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989; 74: 458-62.
20. Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, Romeo S, Curra A, Gilio F, et al. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Exp Brain Res* 1998; 122: 79-84.
21. Kosslyn SM, Pascual-Leone A, Felician O, Camposano S, Keenan JP, Thompson WL, et al. The role of area 17 in visual imagery: convergent evidence from PET and rTMS. *Science* 1999; 284: 167-70.
22. Hilgetag CC, Theoret H, Pascual-Leone A. Enhanced visual spatial attention ipsilateral to rTMS-induced ‘virtual lesions’ of human parietal cortex. *Nat Neurosci* 2001; 4: 953-7.
23. Robertson EM, Tormos JM, Maeda F, Pascual-Leone A. The role of the dorsolateral prefrontal cortex during sequence learning is specific for spatial information. *Cereb Cortex* 2001; 11: 628-35.
24. Mottaghy FM, Gangitano M, Sparing R, Krause BJ, Pascual-Leone A. Segregation of areas related to visual working memory in the prefrontal cortex revealed by rTMS. *Cereb Cortex* 2002; 12: 369-75.
25. Shapiro KA, Pascual-Leone A, Mottaghy FM, Gangitano M, Caramazza A. Grammatical distinctions in the left frontal cortex. *J Cogn Neurosci* 2001; 13: 713-20.
26. 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.
27. Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 1367-77.
28. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res* 2000; 133: 425-30.
29. Robertson EM, Theoret H, Pascual-Leone A. Studies in cognition: the problems solved and created by transcranial magnetic stimulation. *J Cogn Neurosci* 2003; 15: 948-60.
30. Iyer MB, Schleper N, Wassermann EM. Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 2003; 23: 10867-72.
31. Sgro JA, Stanton PC, Emerson RG, Blair R, Ghatak NR. Repetitive high magnetic field stimulation: the effect upon rat brain. In Levy WJ, Cracco RQ, Barker AT, Rothwell J, eds. *Magnetic motor stimulation:*

- basic principles and clinical experience. Amsterdam: Elsevier Science; 1991. p. 180-5.
32. Post A, Muller MB, Engelmann M, Keck ME. Repetitive transcranial magnetic stimulation in rats: evidence for a neuroprotective effect in vitro and in vivo. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 3247-54.
 33. Ji RR, Schlaepfer TE, Aizenman CD, Epstein CM, Qiu D, Huang JC, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation activates specific regions in rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 15635-40.
 34. Moliadze V, Zhao Y, Eysel U, Funke K. Effect of transcranial magnetic stimulation on single-unit activity in the cat primary visual cortex. *J Physiol* 2003; 553: 665-79.
 35. Valero-Cabré A, Payne BR, Pascual-Leone A. Opposite impact on (14)C-2-deoxyglucose brain metabolism following patterns of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in the posterior parietal cortex. *Exp Brain Res* 2007; 176: 603-15.
 36. Valero-Cabré A, Payne BR, Rushmore J, Lomber SG, Pascual-Leone A. Impact of repetitive transcranial magnetic stimulation of the parietal cortex on metabolic brain activity: a 14C-2DG tracing study in the cat. *Exp Brain Res* 2005; 163: 1-12.
 37. Hayashi T, Ohnishi T, Okabe S, Teramoto N, Nonaka Y, Watabe H, et al. Long-term effect of motor cortical repetitive transcranial magnetic stimulation [correction]. *Ann Neurol* 2004; 56: 77-85.
 38. 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.
 39. Paus T, Castro-Alamancos MA, Petrides M. Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci* 2001; 14: 1405-11.
 40. Strafella AP, Paus T. Cerebral blood-flow changes induced by paired-pulse transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *J Neurophysiol* 2001; 85: 2624-9.
 41. Lee L, Siebner HR, Rowe JB, Rizzo V, Rothwell JC, Frackowiak RS, et al. Acute remapping within the motor system induced by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 2003; 23: 5308-18.
 42. Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, Rothwell JC, Frahm J. Sub-threshold high-frequency TMS of human primary motor cortex modulates interconnected frontal motor areas as detected by interleaved fMRI-TMS. *Neuroimage*. 2003; 20: 1685-96.
 43. Chouinard PA, Van der Werf YD, Leonard G, Paus T. Modulating neural networks with transcranial magnetic stimulation applied over the dorsal premotor and primary motor cortices. *J Neurophysiol* 2003; 90: 1071-83.
 44. Siebner HR, Peller M, Willloch F, Minoshima S, Boecker H, Auer C, et al. Lasting cortical activation after repetitive TMS of the motor cortex: a glucose metabolic study. *Neurology* 2000; 54: 956-63.
 45. Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC. Dose-dependent reduction of cerebral blood flow during rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human sensorimotor cortex. *J Neurophysiol* 1998; 79: 1102-7.
 46. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 2001; 21: RC157.
 47. Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The plastic human brain cortex. *Ann Rev Neurosci* 2005; 28: 377-401.

**TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION: THE FOUNDATION
AND POTENTIAL OF MODULATING SPECIFIC NEURONAL NETWORKS**

Summary. Aim. *To offer an introduction to the neurophysiologic technique of transcranial magnetic stimulation (TMS). Development. We summarize the physics foundations and neurobiologic principles of action of TMS. We offer an introduction to the core aspects of instrument design and delivery technique of TMS to assure efficacy and safety. We discuss the possibility of real-time merging of TMS with neuroimaging methods (such as functional magnetic resonance imaging or positron emission tomography) to characterize neural networks in health and disease. We present evidence that repetitive TMS can be used to modulate excitability across a neural network and thus offers therapeutic applications in neurology, psychiatry, and rehabilitation. Conclusions. TMS offers a unique opportunity to characterize and modulate neural networks in normal subjects and patients with diverse neuropsychiatric disorders. TMS can be used with diagnostic as well as therapeutic goals children, adults and elderly with neurologic and psychiatric disorders. [REV NEUROL 2008; 46 (Supl 1): S3-10]*

Key words. *Bioengineering. Diagnosis. Neurologic disorders. Neurophysiology. Psychiatric disorders. Rehabilitation. Studies in humans and animal models. Therapy.*