

Estimulación magnética transcraneal. Aplicaciones en neurociencia cognitiva

B. Calvo-Merino ^{a,b}, P. Haggard ^c

TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION. APPLICATIONS IN COGNITIVE NEUROSCIENCE

Summary. Objective. *In this review we trace some of the mayor developments in the use of transcranial magnetic stimulation (TMS) as a technique for the investigation of cognitive neuroscience. Technical aspects of the magnetic stimulation are also reviewed. Development. Among the many methods now available for studying activity of the human brain, magnetic stimulation is the only technique that allows us to interfere actively with human brain function. At the same time it provides a high degree of spatial and temporal resolution. Standard TMS applications (central motor conduction time, threshold and amplitude of motor evoked potentials) allow the evaluation of the motor conduction in the central nervous system and more complex TMS applications (paired-pulse stimulation, silent period) permit study the mechanisms of diseases causing changes in the excitability of cortical areas. These techniques also allow investigation into motor disorder, epilepsy, cognitive function and psychiatric disorders. Conclusions. Transcranial magnetic stimulation applications have an important place among the investigative tools to study cognitive functions and neurological and psychiatric disorders. Even so, despite the many published research and clinical studies, a systematic study about the possible diagnostic value and role in neurocognitive rehabilitation of TMS testing need to be realized to offer new possibilities of future applications. [REV NEUROL 2004; 38: 374-80]*

Key words. Cognitive function. Cortical excitability. Motor disorders. Neuroimaging. Neuropsychology. Transcranial magnetic stimulation.

INTRODUCCIÓN

Las preguntas que los científicos se plantean sobre el funcionamiento del cerebro humano se han modulado a lo largo del tiempo por los avances de la técnica. El uso de nuevos instrumentos ha permitido al investigador de las funciones cerebrales explorar mas allá del clásico 'dónde' y adentrarse en el 'qué', 'cómo' y 'cuándo' [1]. Una de las herramientas más recientemente incorporadas al estudio de las neurociencias cognitivas es la estimulación magnética transcraneal (EMT). Esta técnica permite la estimulación incruenta del tejido nervioso (córtex, medula espinal y nervios periféricos) de manera no invasiva e indolora, y permite interferir en la actividad normal del cerebro [2]. Esto la presenta como un instrumento lleno de posibilidades para el investigador, y ya son numerosos y diversos los estudios llevados a cabos con EMT. El propósito de este trabajo es revisar los distintos métodos y aplicaciones que ofrece la EMT, así como demandar la necesidad de un adecuado marco de trabajo para la EMT que pueda guiar futuras investigaciones, tanto en la neurociencia básica como en las aplicaciones clínicas.

La EMT se basa en el principio de inducción electromagnética descrito por Michael Faraday en 1838. Cuando aplicamos EMT, una corriente eléctrica pasa a través de una bobina de estimulación situada sobre el cuero cabelludo; si ésta tiene la suficiente fuerza y precisa duración, rápidamente se generan campos magnéticos que penetran en el cuero cabelludo, cráneo y meninges, y alcanzan el cerebro con una atenuación insignifi-

cante [3]. Estos campos inducen una corriente eléctrica en el tejido neural, cuyo volumen depende de la forma y tamaño de la bobina de estimulación, de la fuerza (intensidad) del campo magnético y de la frecuencia y la duración de los pulsos magnéticos producidos [2-5].

Anthony Barker, en 1985 [6], fue el primero en utilizar esta técnica, tal y como ahora la conocemos, para evaluar en un ser humano de forma no invasiva, segura e indolora la integridad de las vías motoras centrales a través de la activación del córtex motor (CM). Durante los siguientes cinco años, se continuó utilizando la EMT, principalmente en el estudio del CM, y sus aplicaciones han contribuido a la comprensión de su funcionamiento y de sus posibilidades en otras áreas de la Neurociencia cognitiva. Por esta razón, a continuación realizaremos una pequeña descripción de su utilización en el sistema motor (SM).

El SM posee proyecciones largas y directas hacia la médula espinal, y un pulso simple puede producir un potencial evocado motor (PEM) fácilmente mensurable en el músculo contralateral [7]. Esta técnica ha permitido estudiar, por ejemplo, la velocidad de conducción corticoespinal, cuantificar los efectos de la intensidad de la corriente inducida y localizar las áreas donde se produce la estimulación [8]. Su uso masivo en el SM, debido a la facilidad para observar y cuantificar su respuesta a la estimulación, ha permitido un amplio desarrollo de la técnica y de nuevas aplicaciones, tanto para la neurociencia básica como para la investigación en trastornos neurológicos, psiquiátricos y de la función cognitiva.

PARÁMETROS DE LA EMT

Durante la EMT, el investigador debe tener en cuenta distintos aspectos que ha de controlar y que se deben considerar a la hora de explicar las respuestas del sistema nervioso (SN) a la estimulación. Las variables más importantes son: la frecuencia de estimulación, la intensidad del campo magnético producido, la forma y orientación de la bobina de estimulación y el lugar de estimulación [9].

Recibido: 31.05.03. Aceptado: 12.11.03.

^a Institute of Movement Neuroscience. University College. Londres. ^b Departamento de Psicología Básica II. Procesos Cognitivos. Facultad de Psicología. Universidad Complutense. Madrid, España. ^c Institute of Cognitive Neuroscience. Londres, Gran Bretaña.

Correspondencia: Beatriz Calvo Merino. Institute of Cognitive Neuroscience. 17 Queen Square. WC1N 3AR, London, UK. E-mail: b.calvo@ion.ucl.ac.uk.

Estudio financiado por la fundación Marie Curie Research Training Site y por Leverhulme Trust Fellowship.

© 2004, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Según la frecuencia de estimulación, podemos hablar de EMT simple, apareada o repetitiva (EMTr). En la EMT simple se produce un pulso de una frecuencia inferior a 1 Hz en un momento y con una duración determinada [4]. Su resolución temporal es excelente, y es capaz de despolarizar neuronas del CM y producir una respuesta medible (PEM) en el músculo contralateral. La EMT simple se utiliza en estudios de procesos cognitivos cuando la variable dependiente no es únicamente la tasa de errores, y en estudios sobre el procesamiento de la información en el tiempo [1]. En la EMT con pulsos apareados, los pulsos pueden producirse a intervalos variables en la misma o en distintas áreas del cerebro. Por último, en la EMTr se aplican trenes de pulsos con una frecuencia de hasta 50 Hz durante decenas, centenas o miles de milisegundos, por lo que se suele dividir entre EMTr de baja frecuencia y de alta frecuencia. La EMTr es útil para localizar áreas cerebrales que interfieren en una función, pero no posee la capacidad temporal de la EMT simple. Estos trenes de pulsos pueden modificar la excitabilidad del córtex cerebral de la zona estimulada y de áreas distales a través de conexiones anatómicas funcionales [5]. El uso de la EMT está aprobado por el comité ético. La EMTr puede inducir crisis epilépticas, por lo que es necesario tomar algunas precauciones y atenerse a los parámetros establecidos por las normas de seguridad [2].

Otro factor que el investigador puede controlar es la intensidad del campo magnético producido, al modificar la intensidad del flujo de corriente que pasa a través de la bobina de estimulación [9]. Una determinada intensidad de estimulación tendrá mayor efecto si se aplica durante la actividad que durante el reposo. Esto se debe a que un estímulo magnético evoca una actividad sináptica en el córtex, y éste tiene un efecto mayor en las neuronas postsinápticas si están activas cuando se produce el estímulo [10].

La estimulación con la EMT no es excesivamente focal. El foco del campo magnético depende de la forma de la bobina de estimulación. Rothwell et al [10] explican que los principios de la física muestran que el área donde se producen las corrientes eléctricas es al menos tan grande como el anillo usado para la estimulación. Las bobinas más usadas son de dos tipos, con forma circular y con forma de ocho. La bobina circular produce un campo eléctrico más distribuido, lo que permite la estimulación bihemisférica. Ésta se utiliza para el estudio de los tiempos de conducción motora central [11-13]. Sin embargo, la bobina de estimulación en forma de ocho produce un campo eléctrico que tiene su máximo bajo la unión de los dos aros, aunque un campo eléctrico menor se encuentre bajo el resto de la superficie de la bobina [14]. Sin embargo, la falta de certeza sobre el área del córtex activada no ha dificultado las labores de cartografiado del CM, y permite, por ejemplo, la localización en el CM de los diferentes músculos de las manos y el antebrazo—registra la respuesta a través de PEM— y la distancia entre estos dos puntos es de un intervalo aproximado de 0,5 cm [15,16]. Estos hallazgos nos muestran que la zona de máxima estimulación se limita a estos 0,5 cm, pero no por ello el área global afectada por la estimulación, aunque esta sea menor. Como veremos, la colaboración de técnicas de neuroimagen puede ayudar al conocimiento de la globalidad de las áreas afectadas por la EMT.

Otra característica que Rothwell et al [10] señalan que se debe tener en cuenta es la orientación de la bobina estimuladora con respecto al cuero cabelludo. Ésta puede influir en los elementos del córtex que se activan por la corriente eléctrica [17]. Por ejemplo, Day et al [18] demostraron que la estimulación del

CM desde áreas posteriores hacia áreas anteriores a través del surco central produce una latencia de respuesta en el electro-miograma dos o tres milisegundos más larga que cuando la estimulación se realiza en la otra dirección—desde áreas anteriores a posteriores.

También se ha de considerar el tipo de estimulador empleado a la hora de diseñar un estudio o interpretar los resultados de una investigación. Un estudio realizado por Kammer et al [19] presentaba un umbral motor mayor con un estimulador Magstim Super Rapid, que produce pulsos bifásicos, que cuando el estimulador empleado es un Magstim 200, que genera pulsos monofásicos.

Todos estos elementos hacen necesario el análisis de las distintas metodologías usadas en los estudios con EMT, ya que la combinación de diferentes parámetros puede producir respuestas distintas a la estimulación magnética, así como distintas interpretaciones de los resultados. Tarazona et al [20] presentan, en un estudio, cómo la EMT aplicada sobre un área determinada del córtex podía tener efectos positivos o negativos según la tasa de estimulación. Los autores aplicaron EMTr a 1 Hz o 10 Hz sobre el CM durante una tarea de aprendizaje de una secuencia motora, y observaron que el tiempo de reacción mejoraba con la estimulación de 10 Hz, mientras que la estimulación de 1 Hz se correlacionaba con un empeoramiento en la ejecución de la tarea. Los distintos efectos de la EMT (positivos o facilitadores y negativos o de disrupción) son utilizados en la actualidad por diferentes disciplinas según los intereses de cada investigación.

EFFECTOS BÁSICOS DE LA EMT

Los primeros estudios que utilizaron EMT se basaron principalmente en sus efectos excitatorios sobre el córtex, fácilmente observables en el SM a través de PEM y de fosfenos en el sistema visual. Aunque en la neurociencia cognitiva es el uso de los efectos negativos de interferencia de la EMT en los procesos cognitivos los que en mayor medida guían las actuales investigaciones, en otros estudios, como los trastornos neurológicos, la aplicación de este primer acercamiento ha creado nuevas expectativas en el desarrollo de un nuevo instrumento terapéutico, y colaborado en el pronóstico y diagnóstico de enfermedades. El objetivo principal es retomar la idea de que un buen conocimiento de los instrumentos de trabajo, las posibilidades que ofrece y cómo se ha utilizado en la literatura, no puede más que proporcionar beneficios a futuras investigaciones. A continuación, ofrecemos un resumen de los distintos parámetros que se han descrito en el uso de esta técnica bajo un uso principalmente encabezado por su efecto excitatorio del SM y visual.

El umbral motor de activación se puede definir como la menor intensidad necesaria para provocar PEM de más de 50 μ V de amplitud de punta a punta en al menos el 50% de los ensayos, cuando el músculo está en reposo o activado (ligera-mente contraído) [21]. El umbral motor es generalmente menor en activación que en reposo, y menor en músculos distales que en proximales. Por tanto, hace referencia a la mínima intensidad de EMT necesaria para evocar PEM en el músculo que deseamos registra, cuando se aplica un pulso sencillo sobre el CM. El umbral motor se considera el reflejo de la excitabilidad de las membranas de las neuronas corticoespinales y las neuronas que proyectan sobre estas neuronas en el CM. También refleja la excitabilidad de las neuronas motoras de la espina dorsal, y de las uniones neuromusculares y el músculo [22]. Uno de los usos

del umbral motor es la evaluación de la eficacia de la cadena de sinapsis existente desde las neuronas corticales presinápticas hasta los músculos [23].

Los PEM son otra respuesta a tener en consideración. La amplitud de los PEM refleja, no sólo la integridad del tracto corticoespinal, sino también la excitabilidad del córtex y la conducción a través de las vías motoras periféricas a los músculos. Los pacientes con una disfunción en cualquier punto de la vía corticoespinal pueden mostrar alteraciones en los PEM, mientras que la presencia de un PEM intacto sugiere la integridad de la vía piramidal [24]. Por ejemplo, un PEM normal registrado en los músculos contralaterales después de un accidente cerebrovascular se relaciona con una recuperación favorable, mientras que la ausencia de un PEM sugiere un pobre pronóstico [24]. En la mayoría de los casos, una reducción en la amplitud de los PEM suele asociarse con déficit en la conducción del SM central; sin embargo, se dan casos en sujetos sanos, en los que la amplitud y la latencia de los PEM muestra una gran variabilidad interindividual e intraindividual, lo que hace necesaria una interpretación más de tipo cualitativo que cuantitativo [9].

Una respuesta similar a este efecto excitatorio de las vías motoras podemos hallarla en el córtex visual (CV). La EMT sobre el CV puede producir la percepción de luces (fosfenos, destellos luminosos en ausencia de estimulación visual) [25]. Recientes estudios han mostrado la utilidad de los fosfenos para medir la excitabilidad del CV [26,27]. El umbral del fosfeno se define como la mínima intensidad de estimulación magnética necesaria para producir fosfenos. Recientemente, se ha utilizado para medir la excitabilidad cortical en pacientes con migraña [26,27]. A diferencia del umbral motor, que se mide a través de un registro electromiográfico, el umbral de los fosfenos se mide mediante la respuesta verbal de los sujetos, lo que la convierte en una medida relativamente subjetiva.

Un estudio reciente, realizado por Borooderdi et al [28], investigaba la variabilidad del umbral motor y de fosfenos en el transcurso del tiempo –intervalo de tres días entre sesiones– y la correlación entre los umbrales en distintas áreas del cerebro. Los resultados apuntan a una buena estabilidad de ambos umbrales a través del tiempo; sin embargo, no halla ninguna correlación entre el umbral motor y el de los fosfenos. Esto podría generalizarse diciendo que el umbral motor no se correlaciona con la excitabilidad de áreas no motoras. Estos resultados son consistentes con los estudios de Stewart et al [29].

EFFECTOS ADICIONALES DE LA EMT

Otras aplicaciones más complejas que se han desarrollado en el estudio con la EMT son el tiempo de conducción cortical, el período de silencio y la conducción transcallosa. El tiempo de conducción cortical se define como la diferencia entre la latencia de un PEM en el CM, y de un PEM en la médula espinal. Esta técnica es de gran utilidad a la hora de ubicar una lesión a lo largo de las vías motoras [30].

El período de silencio se define como el tiempo desde la finalización del PEM hasta la reaparición de la actividad electromiográfica voluntaria [30]. Cuando a un individuo se le pide mantener el músculo en contracción y se le administra un pulso simple de EMT en el CM contralateral al músculo que se pretende medir, la actividad electromiográfica se para durante unos pocos cientos de milisegundos después del PEM. Este período se conoce como período de silencio. Sin embargo, se da el caso

de algunos pacientes con disfunción de la vía corticoespinal en los que es difícil definir cuándo termina el PEM. Por ello, algunos investigadores definen el período de silencio como el intervalo de tiempo desde que se produce el estímulo hasta la aparición de la actividad voluntaria [31]. Este aspecto pertenece a los efectos disruptivos de la EMT; se cree que la mayor parte del período de silencio se debe a mecanismos inhibitorios por la acción de receptores GABA en el CM, mientras que los mecanismos inhibitorios medulares sólo parecen contribuir los primeros 50-60 ms de la supresión [32].

La conducción transcallosa hace referencia al hecho que se produce cuando se aplica la EMT en el CM, por ejemplo, y ésta es capaz de suprimir la actividad voluntaria electromagnética en el músculo del lado ipsilateral al lugar de estimulación [9]. Si aplicamos un pulso simple EMT sobre el CM mientras el sujeto mantiene los músculos de la mano ipsilateral contraídos, se puede registrar un período de silencio ipsilateral de los músculos de dicha mano. Este período de inhibición empieza unos 10-15 ms después de que el tiempo mínimo de conducción corticoespinal se haya registrado en el músculo de la mano, y tiene una duración de unos 30 ms, aproximadamente [33].

Todos estos hallazgos señalan a la EMT como una técnica capaz de localizar el lugar de una lesión en el SN, de distinguir entre una lesión axonal de los tractos motores, una desmielinización progresiva, o pronosticar los cambios motores tras una lesión [9]. Es importante señalar que las alteraciones encontradas con la EMT no son causa directa de enfermedad, y los resultados deben interpretarse en un contexto adecuado, junto con otras características clínicas.

EFFECTO DISRUPTIVO DE LA EMT

Los estudios sobre el SM abrieron las primeras puertas de la EMT a la neurociencia y permitieron un buen conocimiento de la técnica para el cartografiado cortical, la EMT tanto local como remota –a través de la conducción transcallosa–, el estudio de la integridad de una vía y la capacidad de modular una función a través de distintas redes neurales. Sin embargo, fueron los estudios realizados en el sistema visual sobre enmascaramiento, y entre ellos, el elegante estudio de Amassian et al [34], los que proporcionaron un nuevo acercamiento de la técnica a la neurociencia cognitiva, y en concreto a las funciones y procesos cognitivos. Amassian et al relatan, en su estudio, cómo estimulaciones demasiado débiles para producir fosfenos –estimulación por debajo del umbral–, eran, sin embargo, capaces de interrumpir la percepción visual durante un corto período de tiempo. El experimento consistió en presentar una serie de tres letras en la pantalla de un ordenador durante un breve período de tiempo (destello), mientras se aplicaba EMT con un intervalo de entre 80 y 130 ms después de la aparición de las letras. El resultado era una disminución en la ejecución de la tarea, lo que significa que se producía una interferencia de la estimulación con el procesamiento de la señal en el CV. Éste es el primer caso en el que se observa el posible mecanismo disruptivo de la EMT. Day et al [18] mostraron un efecto similar en el CM, donde la aplicación de EMT tras la presentación de un estímulo incrementaba el tiempo de reacción en relación con la intensidad de la estimulación magnética.

La característica principal de estos estudios es que consideran la EMT no sólo como un posible activador del córtex, sino como un componente que puede interferir en su actividad nor-

mal [35]. A partir de estos estudios, se empieza a considerar la capacidad de la EMT para producir una lesión temporal y reversible de la función cortical, lo que la convierte en un instrumento útil para hacer inferencias acerca de la función del cerebro sano [1]. A diferencia de los efectos de facilitación producidos por la EMT en el CM y visual (PEM y fosfenos), los efectos disruptivos producidos por la EMT en una tarea determinada pueden observarse en cualquier área del cerebro, incluido el córtex prefrontal, premotor, motor, temporal, parietal u occipital [35].

Según Siebner y Rothwell [36], el uso de los efectos de interferencia negativa de la EMT necesita el control de dos aspectos que pueden afectar a la interpretación de los resultados. Cuando un pulso lo produce el estimulador a través de la bobina de estimulación, se emite un ruido. Este ruido puede no ser significativo cuando trabajamos en el SM, pero ha de tenerse en consideración en tareas cognitivas, por su posible interferencia con el grado de alerta y atención. Este efecto se suele controlar mediante la comparación de los efectos de la estimulación en dos zonas distintas (*control sites*) y la comprobación de que el efecto es específico de la tarea que deseamos estudiar (*control task*) [35]. El segundo elemento a considerar en el uso de la interferencia disruptiva de la EMT en el estudio de la función cognitiva es la interpretación de los resultados negativos. Por el momento, a excepción de las áreas visuales y motoras, no se conoce una medida que nos indique si es efectiva la aplicación de un pulso sencillo de EMT bajo la bobina de estimulación. Por tanto, cuando la EMT no tiene efecto en la tarea que pretendemos medir, puede deberse a que dicha área no desempeña papel alguno en la tarea, o a un problema en la estimulación del córtex. Para evitar este problema, los investigadores tienden a usar dos o más pulsos de EMT en intervalos cortos de tiempo, para incrementar la efectividad y duración de los efectos de la lesión virtual [36]. Otro factor a tener en cuenta cuando pretendemos estudiar la función cognitiva es que ésta es mucho más difícil de cuantificar que la respuesta del CM a la EMT. Jahanshahi y Rothwell [8] revisan las distintas medidas que podemos encontrar en el uso de la EMT y los procesos cognitivos, entre ellas, el tiempo de reacción, la precisión de la respuesta, la alteración de vías de procesamiento o la detención de la conducta, como pueda ser en el lenguaje, que son las más utilizadas.

EMT Y NEUROPSICOLOGÍA

El conocimiento de las funciones cognitivas y la relación entre cerebro y conducta ha aumentado en gran medida gracias al estudio de pacientes neuropsicológicos. Sin embargo, es importante tener en cuenta que cuando estudiamos pacientes con un daño cerebral o primates con lesiones cerebrales, estudiamos un cerebro alterado, que quizá se ha reorganizado estructural y funcionalmente, al mismo tiempo que el paciente adquiere estrategias compensatorias [37]. Lombert [38] señala que, debido a esta 'compensación', el verdadero objeto de muchos de los estudios realizados en Neuropsicología es el comportamiento del resto de circuitos corticales sanos en ausencia del área cortical dañada, y no tanto la verdadera función del área lesionada.

Un interesante trabajo que nos muestra la importancia de la reorganización cortical en el daño cerebral y cómo estudiarla es el presentado por Cohen et al [39], basado en un estudio de Sadato et al [40]; se observaba la activación de las áreas visuales

primarias durante la lectura y escritura Braille en personas ciegas de nacimiento, pero no en sujetos normales. Cohen probó esta hipótesis bajo el paradigma de la EMT, aplicando pulsos en el CV durante la lectura Braille en personas ciegas y normales. Este estudio probó la evidencia anteriormente demostrada; los resultados mostraban una interferencia de la EMT con la tarea en sujetos ciegos, pero no en normales, lo que manifiesta la colaboración del CV para la lectura en Braille en las personas ciegas.

Como observamos, la EMT puede usarse en Neuropsicología para validar modelos y síndromes previamente descritos desde un ámbito clínico. Fierro [41] utiliza la EMTr para reproducir los déficit de heminegligencia en una tarea de bisección de líneas en sujetos sanos. El experimento consiste en la estimulación del córtex parietal derecho para inducir un síndrome de negligencia transitorio. En las tareas de bisección de líneas, los pacientes con lesiones derechas o izquierdas del lóbulo parietal tienden a subestimar la longitud del lado izquierdo de la línea. Los sujetos sanos, en situaciones normales, sobrestiman el lado izquierdo de la línea –fenómeno conocido como pseudonegligencia–. La estimulación magnética del córtex parietal derecho reduce este fenómeno de pseudonegligencia, es decir, produce una subestimación del lado izquierdo de la línea en comparación con su juicio previo.

Pascual Leone et al [42] describen el trabajo de Olivieri et al [43,44], otro estudio que utiliza la EMT, aunque con un propósito diferente. Olivieri et al [43] utilizan la misma técnica, bajo el mismo paradigma de heminegligencia, para mostrar algunos de los efectos 'negativos' de la reorganización cerebral después de un daño cerebral. Los autores describen un estudio en el que usan la EMT para explorar los cambios físicos producidos en el córtex como respuesta compensatoria ante una lesión. En un primer estudio con sujetos normales, se les administra una EMT simple, sobre el córtex parietal derecho, 20 o 40 ms después de una pequeña estimulación eléctrica en los dedos de una mano. Los sujetos mostraban una peor discriminación para la estimulación táctil cuando se estimulaba el lóbulo parietal izquierdo –aun cuando la estimulación táctil era bilateral–; este efecto era menor cuando la estimulación se producía en el parietal izquierdo, mientras que la estimulación del lóbulo frontal no producía efecto alguno. Olivieri et al concluían que los sujetos control tienen una dominancia derecha para la percepción de estímulos táctiles, y que las regiones parietales se activan en este proceso durante los 20-40 ms siguientes a la estimulación. En un segundo experimento, Olivieri et al [44] aplicaron EMT a pacientes con lesiones hemisféricas derechas. Cuando la estimulación táctil se aplica de forma simultánea sobre ambas manos, los pacientes tienden a errar en la detección de los estímulos en el lado izquierdo. Sin embargo, la estimulación magnética del lóbulo frontal izquierdo –sin el córtex parietal– a una intensidad un 10% mayor que en los sujetos normales, reduce significativamente la tasa de errores en la detección del estímulo. En modelos animales con negligencia, la disrupción transitoria del hemisferio sano restaura la atención espacial en el área contralateral y mejora la negligencia. Estos resultados apoyan la hipótesis que considera que la atención espacial puede explicarse en términos de competición interhemisférica entre las estructuras corticales y subcorticales, y esta competición puede ser asimétrica [45], por lo que la disrupción transitoria del hemisferio sano restauraría un equilibrio previo entre los dos hemisferios y disminuiría de forma transitoria los efectos de la heminegligencia. Además, los autores sugieren que sería posible

usar la EMT, o quizás la EMTr para inducir cambios de larga duración en la excitabilidad cortical para el estudio de este tipo de pacientes. Los resultados de este estudio sugieren cómo se organiza la atención en el cerebro humano. Pero esto puede aplicarse tanto a otras áreas del cerebro como a otro tipo de sujetos sin lesión cerebral. Es interesante observar otro estudio realizado por Walsh et al [46], en el que se utiliza el efecto disruptivo de la EMT para producir una mejora en la ejecución de una tarea en sujetos sanos. Los autores muestran cómo la discriminación de un color mejora tras producir una lesión transitoria o virtual con EMT en el área visual V5, sensible a la movilidad, mientras que la discriminación del movimiento mejora con la estimulación sobre V4.

Observando estos estudios, Lombert [38] precisa dos puntos a tener en cuenta. Primero, la necesidad de una base teórica fuerte, es decir, un buen modelo explicativo que guíe la exploración a realizar con la EMT. Segundo, el estudio presentado por Fierro muestra algunas diferencias en las áreas relacionadas con la heminegligencia, en comparación con los déficit reales y los producidos mediante EMT. Esto apunta la necesidad de tomar nota de cada diferencia encontrada entre las lesiones reales y las temporales producidas por la EMT, pues ambas pueden darnos la clave para explicar el funcionamiento de distintas áreas en un cerebro sano o en uno con algún tipo de lesión cerebral.

De este modo, resulta imprescindible el diálogo entre lo real y lo virtual en Neuropsicología. Algunos autores [38] señalan que las diferencias entre la lesión real y la lesión virtual podrían explicarse por el efecto de la diasquisis—cambios anatómicos y funcionales de áreas anatómicamente conectadas con el área dañada— y por el efecto de la reorganización a través del tiempo—como la observada en estudios del SM tras amputaciones—. Es muy importante tener esto en cuenta, ya que la existencia de diasquisis puede producir falsas inferencias en el análisis de una lesión.

Finalmente, el efecto disruptivo de la EMT en el procesamiento funcional de la corteza cerebral puede aplicarse en el estudio de la plasticidad neuronal asociada al aprendizaje en sujetos normales. Por ejemplo, un estudio [47] muestra cómo la estimulación del córtex parietal derecho en una tarea de búsqueda visual no disminuye la ejecución después de un amplio entrenamiento en la tarea, pero sí cuando el estímulo a buscar cambia—p. e., orientación de las flechas—. Estos resultados pueden interpretarse como que el área parietal derecha se implica en los primeros estadios del aprendizaje de la tarea, pero la práctica continuada involucra otras estructuras.

EMT Y NEUROIMAGEN

Como Churchland y Sejnowski [48] plantean, es necesario definir la resolución espacial y temporal que un nuevo instrumento puede aportar a la neurociencia para permitir al investigador elegir entre los más apropiados según las características de su estudio. La resolución temporal de un pulso de EMT simple es excelente [1]. Sin embargo, más difícil de precisar es la duración de su efecto. Por ejemplo, la EMTr de baja frecuencia (1 Hz) realizada durante 15 minutos, puede producir cambios en la actividad normal del cerebro del área estimulada y relacionadas que llegan a registrarse 20 minutos después gracias a la combinación de técnicas como la PET [49].

La resolución espacial de la EMT no es tan precisa como pueda ser el caso de otras técnicas como la RMf y la PET. Además, al igual que técnicas como la MEG y la EEG, no llega de

forma directa a áreas como el tálamo y los ganglios basales, y debemos tener en cuenta que la estimulación de zonas profundas, como los surcos, puede activar, al mismo tiempo, estructuras corticales [37]. A pesar de los distintos estudios realizados, no se ha llegado a tener un completo conocimiento de la especificidad anatómica de las áreas que responden a la corriente producida por el estimulador magnético [1]. Sin embargo, distintos estudios [15,16] han permitido la localización en el CM de músculos de la mano que distan entre sí 0,5 cm en la corteza, utilizando para ello bobinas en forma de ocho. Como ya hemos explicado anteriormente, éstas poseen el máximo campo eléctrico bajo la unión de los dos aros, lo que permite localizar dónde la corriente es máxima mejor que con las bobinas circulares. Otro dato a tener en consideración es que la EMT puede producir cambios en la actividad del área donde se produce, pero también en regiones conectadas anatómicamente con ésta [50].

Paus et al [50] son los primeros que han combinado la EMT con técnicas de neuroimagen funcional con el propósito de realizar un mapa de las conexiones neurales en el cerebro humano sano y conocer la distribución anatómica de los efectos de la EMT. Los autores observaron que tras la estimulación de una determinada área cerebral con EMT, se observaba un cambio en la activación cerebral en el área de estimulación y en otras áreas conectadas con ella anatómicamente [50-52]. Esto abre nuevas perspectivas al uso de la EMT y a su utilización conjunta con otras técnicas de neuroimagen, en beneficio de una gran variedad de propósitos. Distintos estudios comienzan a realizar investigaciones en las que se puede utilizar la técnica de imagen para guiar la posición de la bobina de estimulación y colaborar al entendimiento de la distribución espacial del campo magnético en el cerebro o la deseada dimensión temporal de los procesos cognitivos [51]. También se ha planteado el uso de la imagen funcional para ampliar el conocimiento de los efectos de la aplicación de diferentes parámetros en la EMT (localización, intensidad y frecuencia) [42]. Paus [50] explica cómo 'la combinación de EMT y neuroimagen ofrece un instrumento objetivo para la evaluación de las conexiones funcionales sin necesidad de involucrar al sujeto en ninguna conducta específica' [50].

Los experimentos que combinan EMT, medidas conductuales e imagen funcional, nos permiten estudiar las respuestas conductuales, junto con los cambios de la actividad cerebral y el estudio de una amplia red distribuida. De este modo, es posible usar la EMT para modular transitoriamente componentes de la red y evaluar así cambios dependientes de este factor. Mottaghy et al [53] presentan un estudio en el que emplean EMT, PET y una tarea de memoria de trabajo. Los autores muestran, en un primer momento, que la ejecución de una tarea de memoria de trabajo se altera de igual manera cuando se estimula magnéticamente el córtex dorsolateral, ya sea el izquierdo o el derecho. Sin embargo, este estudio combinado con PET muestra diferencias significativas en la actividad cerebral asociada a la tarea cuando la EMT se aplica en el córtex izquierdo o en derecho. Estos resultados muestran por primera vez la capacidad de la EMT para producir una lesión funcional temporal en diferentes componentes de una red neural. A su vez, manifiesta cómo distintas respuestas pueden explicarse sobre la base de patrones de actividad cerebral en los componentes de la red que no se afectan directamente en ese momento por la EMT. Por ejemplo, en este estudio se observa que la estimulación magnética del córtex prefrontal, tanto derecho como izquierdo, afecta a la ejecución de una tarea de memoria de tra-

bajo. Sin embargo, la ejecución se daña más cuando la estimulación magnética se produce en el lado derecho. El estudio con PET revela cómo la EMT del córtex dorsolateral prefrontal izquierdo sólo presenta una disminución significativa de la actividad en el área estimulada, mientras que la EMT del córtex prefrontal derecho presenta una significativa reducción de la actividad en la región prefrontal derecha, el polo frontotemporal derecho y las regiones parietales bilaterales.

Estas investigaciones abren paso a trabajos interesados en el estudio de la plasticidad cortical y a investigaciones que tienen como objetivo las conexiones funcionales y la capacidad del tejido nervioso para ajustarse rápidamente a una 'lesión virtual' provocada por la EMT en un área determinada, para continuar manteniendo la función [42].

CONCLUSIONES

Aunque de manera menos intensa que otros métodos de neuroimagen, como la RMf o la PET, durante los diez últimos años la EMT ha estado presente en estudios neurofisiológicos, neurológicos, psiquiátricos y neuropsicológicos. Esta técnica ofrece un nuevo paradigma para la investigación que ha superado su etapa de crecimiento. Son muchas todavía las aportaciones que la EMT puede traer a la neurociencia cognitiva. Puede ayudarnos

a dar respuesta a preguntas como: ¿es un área esencial para la realización de una tarea?, ¿distintas localizaciones contribuyen a distintos aspectos de una tarea?, ¿están diferentes áreas encargadas de procesos dependientes de una tarea en momentos distintos? [8]. Para que todas estas preguntas puedan resolverse mediante el uso de las distintas aplicaciones de la EMT, se debe situar esta técnica en un adecuado marco de trabajo.

El último aspecto a señalar es la importancia de un buen conocimiento de la metodología de los estudios que emplean EMT. Con ello hacemos referencia a la posibilidad de controlar la selección de los sujetos candidatos a ser participantes en el estudio –bien sean sujetos sanos, bien pacientes–, si estos se encuentran bajo algún tipo de tratamiento (farmacológico, neuropsicológico, clínico), la selección de los parámetros de la EMT (frecuencia, intensidad, duración) en consonancia con el objetivo de nuestra investigación, así como de la literatura existente, y la adecuada interpretación de los resultados respecto a ellos; también, es importante utilizar en nuestro diseño condiciones control que nos permitan establecer claras relaciones entre la estimulación y la respuesta que pretendamos medir [8]. Esto permitiría una adecuada comparación y replicación de los distintos estudios desarrollados hasta la fecha y de futuras investigaciones, tanto dentro de la investigación básica como para el uso terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- Walsh V, Rushworth M. A primer of magnetic stimulation as a tool for neuropsychology. *Neuropsychologia* 1999; 37: 125-35.
- Tormos JM, Catalá MD, Pascual-Leone A. Estimulación magnética transcranial. *Rev Neurol* 1999; 29: 165-71.
- Barker AT. An introduction to the basic principles of magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1999; 51: 1-21.
- Barker AT. The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. In Pascual-Leone A, Davey N, Rothwell J, Wasserman E, Puri B, eds. *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. London: Arnold; 2002. p. 3-17.
- Jalinous R. Technical and practical aspects of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1991; 8: 10-25.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106-7.
- Rothwell JC. Techniques and mechanism of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods* 1997; 74: 113-22.
- Jahanshahi M, Rothwell JC. Transcranial magnetic stimulation studies of cognition: an emerging field. *Exp Brain Res* 2000; 123: 1-9.
- Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol* 2003; 2: 145-56.
- 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.
- Thickbroom GW, Mastaglia FL. Mapping studies. In Pascual-Leone A, Davey N, Rothwell J, Wasserman E, Puri B, eds. *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. London: Arnold; 2002. p. 127-40.
- Meyer BU. Introduction to diagnostic strategies of magnetic stimulation. In Pascual-Leone A, Davey N, Rothwell J, Wasserman E, Puri B, eds. *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. London: Arnold; 2002. p. 177-84.
- Rossini PM, Rossi S. Clinical applications of motor evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 106: 180-94.
- Zimmerman KP, Simpson RH. 'Slinky' coils for neuromagnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 101: 145-52.
- Wassermann EM, McShane LM, Hallett M, Cohen LG. Noninvasive mapping of muscle representation in humans motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 85: 1-8.
- Brynes ML, Thickbroom GW, Wilson SA, Sacco P, Shipman JM, Stell R, et al. The corticomotor representation of upper limb muscles in writer's cramp and changes following botulinum toxin injection. *Brain* 1998; 121: 977-88.
- Tofts P. The distribution induced currents in magnetic stimulation of the nervous system. *Phys Med Biol* 1990; 35: 1119-28.
- Day BL, Dressler D, Maertens NA, De Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, et al. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol* 1989; 412: 449-73.
- Kammer T, Beck S, Thielscher A, Laubis-Herrmann U, Topka H. Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 250-8.
- Tarazona F, Tormos JM, Canete C, Catalá MD, Pascual-Leone A. Modulation of motor cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation influences implicit learning [abstract]. *Soc Neurosci Abstracts* 1977; 23: 1964; 765.2.
- Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation in the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application: report at IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 91: 79-92.
- Mann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effect of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 1996; 40: 367-78.
- Boniface SJ, Mills KR, Schubert M. Responses of single motoneurons to magnetic brain stimulation in healthy subjects and patients with multiple sclerosis, and stroke. *Muscle Nerve* 1999; 17: 642-6.
- Escudero JV, Sancho J, Bautista D, Escudero M, López-Trigo J. Prognostic value of motor evoked potential obtained by transcranial magnetic brain stimulation in motor function recovery in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 1854-9.
- Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco JB, Rudell AP, Eberle L. Transcranial magnetic stimulation in study of the visual pathways. *J Clin Neurophysiol* 1998; 15: 228-304.
- Afra J, Mascia A, Gerard P, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Interictal cortical excitability in migraine: a study using transcranial magnetic stimulation of motor and visual cortices. *Ann Neurol* 1998; 44: 209-15.
- Aurora SK, Welch KM. Brain excitability in migraine: evidence from transcranial magnetic stimulation studies. *Curr Opin Neurol* 1988; 11: 205-9.
- Boroorderi B, Meister IG, Foltys H, Sparing R, Cohen LG, Topper R. Visual and motor cortex excitability: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 1501-4.
- Stewart LM, Walsh V, Rothwell JC. Motor and phosphene thresholds: a transcranial magnetic stimulation correlation study. *Neuropsychologia* 2001; 39: 415-9.
- Curra A, Modugno N, Inghilleri M, Manfredi M, Hallett M, Berar-

- delli A. Transcranial magnetic stimulation techniques in clinical investigation. *Neurology* 2002; 59: 1851-9.
31. Triggs WJ, Macdonell RA, Cros D, Chiapa KH, Shahani BT, et al. Motor inhibition and excitation are independent effects of magnetic cortical stimulation. *Ann Neurol* 1992; 32: 345-51.
 32. Chen R, Lozano AM, Ashby P. Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation: evidence from epidural recordings. *Exp Brain Res* 1999; 128: 539-42.
 33. Meyer BU, Roricht S, Graf von Einsiedel H, Kruggel F, Weindl A. Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain* 1995; 118: 429-40.
 34. Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco JB, Rudell A, Eberle L, et al. Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989; 74: 458-62.
 35. Jahanshahi M, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation studies of cognition: an emerging field. *Exp Brain Res* 2000; 131: 1-9.
 36. Siebner HR, Rothwell JC. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res* 2003; 148: 1-16.
 37. Walsh V, Cowey A. Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2000; 1: 73-9.
 38. Lomber S. The advantages and limitations of permanent or reversible deactivation techniques in the assessment of neural function. *J Neurosci Methods* 1999; 86: 109-18.
 39. Cohen LG, Celnik P, Pascual-Leone A, Corwell B, Falz L, Dambrosia J, et al. Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature* 1997; 389: 180-3.
 40. Sadato N, Pascual-Leone A, Grafman J, Deiber MP, Ibáñez V, Hallett M. Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature* 1996; 380: 526-8.
 41. Fierro B. Contralateral neglect induced by right posterior parietal rTMS in healthy subjects. *Neuroreport* 2000; 11: 1519-21.
 42. 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.
 43. Olivieri M, Rossini PM, Pasqualetti P, Traversa R, Cicinelli P, Palmieri MG, et al. Interhemispheric asymmetries in the perception of unimanual and bimanual cutaneous stimuli: a study using transcranial magnetic stimulation. *Brain* 1999; 122: 1721-9.
 44. Olivieri M, Rossini PM, Traversa R, Cicinelli P, Filippi MM, Pasqualetti P, et al. Left frontal transcranial magnetic stimulation reduces contralesional extinction in patients with unilateral right brain damage. *Brain* 1999; 122: 1731-9.
 45. Kinsbourne M. Mechanisms of neglect: implications for rehabilitation. *Neuropsychological Rehabilitation* 1994; 4: 151-3.
 46. Walsh V, Ellison A, Battelli L, Cowey A. Task-specific impairments and enhancements induced by magnetic stimulation of human visual area V5. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1998; 265: 537-43.
 47. Walsh V, Ashbridge E, Cowey A. Cortical plasticity in perceptual learning demonstrated by transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia* 1998; 36: 45-9.
 48. Churchland PS, Sejnowski TJ. Perspectives on cognitive neuroscience. *Science* 1988; 242: 741-5.
 49. 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.
 50. 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.
 51. Paus T. Imagine the brain before, during and after transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia* 1999; 37: 219-24.
 52. 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.
 53. Mottaghy FM, Krause BJ, Kemma LJ, Töpper R, Tellman L, Beu M, et al. Modulation of the neuronal circuitry subserving working memory by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 2000; 280: 167-70.

ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL. APLICACIONES EN NEUROCIENCIA COGNITIVA

Resumen. *Objetivo.* El objetivo de este trabajo es describir los nuevos usos de la estimulación magnética transcraneal (EMT) en la investigación neurocognitiva básica. *Se revisan también distintos aspectos técnicos de la EMT.* Desarrollo. A diferencia de los distintos instrumentos utilizados en neuroimagen para la investigación de la actividad cerebral, la EMT permite estudiar el funcionamiento cerebral produciendo una interferencia en su actividad normal. Además, proporciona una alta resolución temporal y espacial. Se han utilizado habitualmente sencillas aplicaciones de la EMT (velocidad de conducción, umbral y amplitud de potenciales evocados motores) para el estudio del sistema motor. Estos estudios, así como el desarrollo de nuevas aplicaciones más complejas de la EMT (estímulos magnéticos apareados, período de silencio) y EMT repetitiva, han permitido la investigación, bajo este paradigma, de trastornos motores y psiquiátricos y de la función cognitiva. Conclusiones. El conjunto de las distintas aplicaciones de la EMT la sitúa dentro de los instrumentos importantes para el estudio de la función cognitiva, los trastornos neurológicos y las alteraciones psiquiátricas. A pesar de la gran cantidad de investigaciones que en la actualidad optan por el uso de la EMT, se requiere un estudio sistemático sobre su valor en la clínica (diagnóstico, pronóstico y posible papel en la rehabilitación), ofreciendo un amplio abanico de posibilidades para futuras aplicaciones. [REV NEUROL 2004; 38: 374-80]

Palabras clave. Estimulación magnética transcraneal. Excitabilidad cortical. Función cognitiva. Neuroimagen. Neuropsicología. Trastornos motores.

ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA. APLICAÇÕES NA NEUROCIÊNCIA COGNITIVA

Resumo. *Objetivo.* O objetivo deste trabalho é descrever os novos usos da estimulação magnética transcraniana (EMT) na investigação neurocognitiva básica. São também revistos distintos aspectos técnicos da EMT. Desenvolvimento. A diferença dos distintos instrumentos utilizados em neuroimagem para a investigação da atividade cerebral, a EMT permite estudar o funcionamento cerebral produzindo uma interferência na sua atividade normal. Além disso, proporciona uma elevada resolução temporal e espacial. Habitualmente têm sido utilizadas aplicações simples da EMT (velocidade de condução, limiar e amplitude de potenciais evocados motores) para o estudo do sistema motor. Estes estudos, assim como o desenvolvimento de novas aplicações mais complexas da EMT (estímulos magnéticos emparelhados, período de silêncio) e EMT repetitiva, permitiram a investigação, sob este paradigma, de perturbações motoras, psiquiátricas, e da função cognitiva. Conclusões. O conjunto das distintas aplicações da EMT situa esta dentro dos instrumentos importantes para o estudo da função cognitiva, as perturbações neurológicas e as alterações psiquiátricas. Apesar da abundante quantidade de investigações que presentemente optam pela utilização da EMT, é necessário um estudo sistemático sobre o seu valor na clínica (diagnóstico, prognóstico e possível papel na reabilitação), oferecendo um amplo leque de possibilidades para futuras aplicações. [REV NEUROL 2004; 38: 374-80]

Palavras chave. Estimulação magnética transcraniana. Excitabilidade cortical. Função cognitiva. Neuroimagem. Neuropsicologia. Perturbações motoras.