

Estimulación transcraneal magnética del diafragma bajo diversas situaciones ventilatorias

J. Gea, J.M. Espadaler, X. Arán, A. Valls, J. Sauleda y J.M. Broquetas

Servei de Pneumologia y Servei de Neurofisiologia. Hospital del Mar. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Barcelona.

En los últimos años se ha descrito una técnica que permite inducir actividad diafragmática mediante estimulación del córtex cerebral con un campo magnético externo. Esta técnica facilita el estudio de centros y vías nerviosos relacionados con el control de la ventilación. En este trabajo se describe la respuesta del diafragma ante el estímulo cortical efectuado en tres situaciones ventilatorias diferentes: patrón espontáneo, ventilación voluntaria máxima tipo jadeo y apnea voluntaria a capacidad funcional residual. Se estudiaron 13 voluntarios sanos, con una edad de 27 ± 1 años. En situación basal, la amplitud del potencial de acción diafragmático (CMAP) fue de $0,8 \pm 0,2$ mV, con un tiempo de conducción (latencia) de $16,5 \pm 0,3$ mseg. Durante la hiperventilación voluntaria se produjo una facilitación importante de la respuesta (CMAP, $2,2 \pm 0,4$ mV, $p < 0,01$; latencia, $15,9 \pm 0,2$ mseg, $p < 0,01$), mientras que en apnea, ésta se vio discretamente dificultada (CMAP, $0,5 \pm 0,1$ mV, $p=0,001$; latencia, $17,2 \pm 0,5$ mseg, NS, $p=0,05$). Esto sugiere que aferencias corticales relacionadas con la voluntariedad del patrón ventilatorio o, alternativamente, aferencias periféricas referidas a este patrón, pueden modificar la respuesta diafragmática al estímulo cortical.

Arch Bronconeumol 1992; 28:260-263

Transcranial magnetic stimulation of the diaphragm under different ventilatory situations

During the last years, a technique that allows diaphragmatic activity induced by stimulation of the cerebral cortex with an external magnetic field has been developed. This procedure enables the study of neural centers and pathways involved in the control of pulmonary ventilation. This study describes the diaphragmatic response to a cortical stimulus evoked under three different ventilatory situations: spontaneous pattern, maximal voluntary ventilation "gasp" type, and voluntary apnea to residual functional capacity. We studied 13 healthy volunteers aged 27 ± 1 years. At the basal state, amplitude of diaphragmatic action potential (DAP) was 0.8 ± 0.2 mV and the conduction time (latency) was 16.5 ± 0.3 ms. During voluntary hyperventilation we observed a notorius facilitation of the response (DAP: 2.2 ± 0.4 mV, $p < 0.01$; latency: 15.9 ± 0.2 ms, $p < 0.01$, whereas that during apnea the response was slightly difficulted (DAP: 0.5 ± 0.1 mV, $p = 0.001$; latency: 17.2 ± 0.4 ms, $p = 0.05$, NS). Data suggest that cortical afferent pathways involved in voluntary control of pulmonary pattern or, alternatively, peripheral afferents related to this pattern, can modify the diaphragmatic response to cortical stimulus.

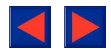
Introducción

Los estudios realizados hasta ahora sobre las estructuras que intervienen en el control de la ventilación, se han basado en modelos animales, el análisis de la respuesta ventilatoria ante estímulos físicos o químicos^{1,2} o la estimulación eléctrica del nervio frénico y diafragma^{3,4}. Esta última técnica es de fácil aplicación a nivel periférico, pero se vuelve engorrosa y cruenta cuando se quieren estimular estructuras centrales⁵⁻⁷. Los electrodos deben implantarse en el córtex o aumentarse la intensidad del estímulo hasta superar la

impedancia de la calota craneal, lo que lo convierte en doloroso. Estas limitaciones han convertido a las estructuras centrales que rigen la ventilación en una "caja negra" de la neumología. Esto es de especial relieve en momentos en que, por contra, se ha profundizado rápidamente en el conocimiento de la función y estructura pulmonares. La reciente incorporación de la estimulación transcraneal cortical magnética (TMS) al estudio de las estructuras nerviosas centrales, permite superar algunos de los problemas mencionados. Esta técnica consiste en la aplicación de un campo magnético externo que despolariza las neuronas de un área cortical motora, evocando la correspondiente respuesta muscular. Puede ser aplicada a sujetos conscientes y colaboradores en distintas situaciones⁸⁻¹¹. En este trabajo se ha evaluado la respuesta diafragmática inducida por estímulo cortical en sujetos sanos y bajo diversas condiciones ventilatorias: patrón espontáneo

Subvencionado por FISs 90/0207 e IMIM 1642380. Presentado parcialmente en el XXIV Congreso de la SEPAR (Zaragoza 1991) e International Conference of the American Thoracic Society (Anaheim, CA, USA, 1991).

Recibido el 29-8-1991 y aceptado el 18-2-1992.



(SBP), ventilación voluntaria máxima tipo jadeo (VVM) y apnea voluntaria a capacidad residual funcional (A_{FRC}). Si el comportamiento del diafragma fuera similar al de la musculatura esquelética somática, cabría esperar una cierta facilitación de la respuesta durante la contracción voluntaria.

Material y métodos

Población: Se estudiaron 13 voluntarios sanos (7 varones y 6 mujeres), con una edad de 27 ± 1 años. Previamente al estudio se les practicó la anamnesis y exploración física^{12,13}, para confirmar la ausencia de patología respiratoria o neuromuscular. Los valores correspondientes al funcionalismo pulmonar convencional (espirometría forzada, presión inspiratoria máxima, volúmenes estáticos y transferencia de CO) se hallaban dentro de la normalidad.

Método

1. **Espirometría forzada:** Efectuada con un espirómetro Datospir-92 (SIBEL, Barcelona). Se utilizaron los valores de referencia y recomendaciones elaborados por la SEPAR¹⁴.

2. **Volúmenes pulmonares estáticos y resistencia de la vía aérea,** determinados por pletismografía con un equipo Masterlab (Jaeger, Würzburg, G). Los valores de referencia utilizados fueron los de Roca et al¹⁵.

3. **Transferencia de monóxido de carbono:** Medición por el método de *single-breath* mediante el ya mencionado equipo Masterlab. También se usaron los valores de referencia de Roca et al¹⁵.

4. **Presión inspiratoria máxima:** Medida en boca con un manómetro Sibelmed-163 (Sibel, Barcelona). La maniobra se realizó desde volumen residual y con al menos tres maniobras válidas, no incluyendo las de aprendizaje. Se utilizaron los valores de referencia de Wilson et al¹⁶.

5. **Patrón ventilatorio:** Obtenido a partir de un neumotacómetro Screenmate (Jaeger, Würzburg, G) conectado a un polígrafo (Multichannel R-611, Sensormedics, USA). El registro permitió evaluar el estado estable en el patrón ventilatorio y la sincronización de éste con el estímulo cortical.

6. **Estimulación transcraneal cortical magnética:** Consiste en la despolarización de un área del córtex cerebral mediante un campo magnético externo. Esta despolarización evoca una respuesta motora dependiendo del área estimulada. En este estudio se empleó un estimulador Magstim 200 (Novametrix, Londres, GB) (fig. 1). El estímulo se aplicó en el vértex craneal, con el sujeto en sedestación, los ojos abiertos y en un entorno que reducía al mínimo la presencia de estímulos adicionales. Las maniobras de apnea e hiperventilación se mantuvieron al menos 10 segundos antes de iniciar la estimulación. En las tres situaciones se mantuvo la misma intensidad del estímulo (1.38 ± 0.02 teslas, equivalente al $92 \pm 1\%$ de la potencia total).

7. **Registro del potencial evocado diafragmático:** Se realizó con electrodos de superficie (Medelec, Vickers Medical Company, GB), utilizando la técnica bipolar. El electrodo activo se colocó sobre el 7.º espacio intercostal y el indiferente en el apéndice xifoides. El registro de la respuesta se realizó con un electromiógrafo MS 92 (Medelec, Vickers Medical Company, GB). El tiempo de análisis fue de 50 mseg. La banda de filtros para la captación de la señal fue de 20 Hz a 10 KHz. La determinación del potencial de acción y de la latencia se realizó por medición directa automatizada de la imagen en pantalla del electromiógrafo y posterior confirmación manual sobre el registro.

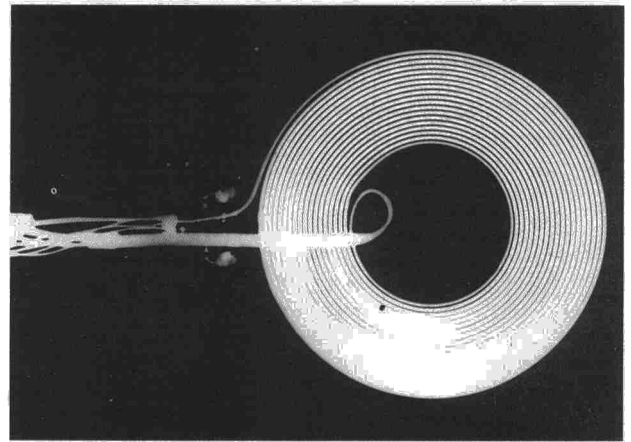


Fig. 1. Radiografía del estimulador magnético utilizado. Puede observarse la bobina conductora que genera el campo magnético.

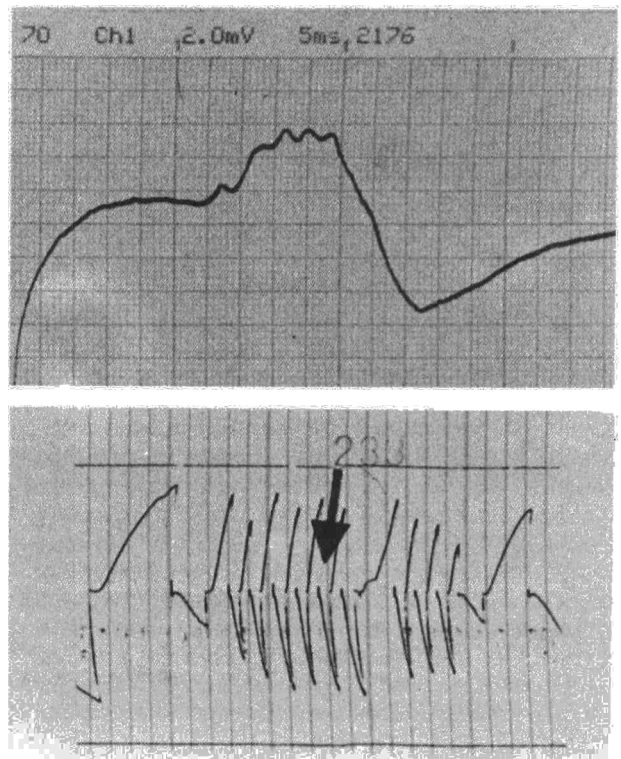


Fig. 2. Facilitación de la actividad diafragmática inducida por estimulación cortical durante la hiperventilación. En la parte superior se muestra el registro electromiográfico mientras que en la inferior aparece el patrón ventilatorio con el punto de aplicación del estímulo (flecha).

Diseño del estudio: Una vez obtenido el estado estable, se efectuó la estimulación cortical. En cada paciente se efectuaron de tres a cuatro estímulos en cada situación para comprobar la reproducibilidad de la respuesta. Las tres situaciones (SBP, VVM y A_{FRC}) se permutaron aleatoriamente.

Estadística: Para la estadística descriptiva se ha utilizado la media (\bar{X}) y el error estándar de ésta (SEM). Para las comparaciones entre las diversas intervenciones se utilizó el test de la t de Student para datos apareados, con la corrección de Bonferroni para tres intervenciones.

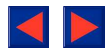


TABLA I
Valores individuales de los distintos sujetos

Sujeto	Sexo	Edad (años)	SBP		VVM		A _{FRC}	
			CMAP (mV)	Latencia (mseg)	CMAP (mV)	Latencia (mseg)	CMAP (mV)	Latencia (mseg)
1	m	24	0,6	17,5	1,6	17,5	0,4	21,0
2	m	24	0,8	17,0	1,5	16,0	0,4	18,0
3	f	24	0,3	16,5	1,0	16,2	0,2	17,7
4	f	22	2,0	18,0	2,5	15,7	1,0	17,0
5	m	29	1,0	16,0	2,0	15,0	0,6	16,8
6	m	30	0,5	16,0	4,9	15,0	0,4	16,5
7	m	29	1,0	17,5	1,8	16,5	0,5	17,8
8	f	26	0,2	15,0	0,8	14,5	0,2	15,0
9	f	28	0,3	17,0	1,0	16,0	0,2	17,0
10	m	29	1,5	16,0	5,0	16,0	0,5	16,5
11	m	25	0,6	17,5	3,5	17,0	0,2	17,5
12	f	28	1,5	16,0	2,0	16,0	1,0	16,5
13	f	29	0,7	15,0	0,9	15,0	0,4	15,8
X ± SEM	(7m/6f)	27 1	0,8 0,2	16,5 0,3	2,2 0,4	15,9 0,2	0,5 0,1	17,2 0,4

m: masculino; f: femenino; SBP: patrón ventilatorio espontáneo; VVM: ventilación voluntaria máxima tipo jadeo; A_{FRC}: apnea voluntaria a FRC; CMAP: componente motor del potencial de acción; X: media; SEM: desviación estándar de la media.

Resultados

En todos los casos se obtuvo con facilidad un potencial evocado diafragmático. En situación basal, el patrón ventilatorio mostró un volumen corriente (Vt) de 793 ± 55 cc, con un tiempo inspiratorio (T_i) de 1,5 ± 0,1 seg y tiempo total respiratorio (T_{TOT}) de 4,2 ± 0,3 seg. Como resultado, los cocientes Vt/T_i y T_i/T_{TOT} fueron de 0,55 ± 0,03 L/seg y 0,35 ± 0,02, respectivamente). En esta situación, el estímulo cortical provocó un valor medio del componente motor del potencial de acción (CMAP) de 0,8 ± 0,2 mV, con un tiempo de conducción entre el córtex y el diafragma (latencia) de 16,5 ± 0,3 mseg. En la tabla I se muestran los valores individuales de los diferentes sujetos. Durante la hiperventilación voluntaria, el CMAP aumentó significativamente (2,2 ± 0,4 mV, p < 0,01), al tiempo que disminuía la latencia (15,9 ± 0,2, p < 0,01) (fig. 2 y tabla II). En apnea voluntaria, por el contrario, el CMAP disminuyó discreta pero significativamente (0,5 ± 0,1 mV, p=0,001) mientras que no se modificó el tiempo de conducción del estímulo (17,2 ± 0,4 mseg, NS) (tabla II).

Discusión

La incorporación de la estimulación magnética al estudio de las estructuras del sistema nervioso central, abre nuevas posibilidades en el campo de la fisiopatología. Así, es posible estudiar en condiciones clínicas la funcionalidad de estructuras difícilmente accesibles por otros métodos. Una de sus aplicaciones más recientes es en el área de la neumología y en concreto en el estudio del control de la ventilación. En este terreno se ha descrito la posibilidad de inducir actividad diafragmática, tanto eléctrica como mecánica⁹, mediante el estímulo de la representación cortical de este músculo. Diversos trabajos han comparado las res-

TABLA II
Comparación de la respuesta obtenida en las tres situaciones ventilatorias

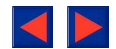
	CMAP (mV)	Latencia (mseg)
Patrón espontáneo	0,8 ± 0,2	16,5 ± 0,3
VVM	2,2 ± 0,4	15,9 ± 0,2
A _{FRC}	0,5 ± 0,1	17,2 ± 0,4

Abreviaturas: ver tabla I; NS: no significativo; (*) p < 0,01.

puestas obtenidas con la TMS y la clásica estimulación eléctrica periférica del nervio frénico^{9, 10}, validando el uso de la primera. Sin embargo, no se conoce cual sería el comportamiento normal de dicha respuesta ante diversas situaciones ventilatorias. Esto es de especial importancia, ya que las enfermedades respiratorias pueden modificar el patrón ventilatorio y la mecánica diafragmática. Antes de estudiar los efectos de la aplicación de la MTCS a pacientes con estas entidades, es necesario conocer las eventuales modificaciones desencadenadas por la propia estructura del patrón ventilatorio en la respuesta de sujetos sanos. Estas modificaciones serían previsibles, ya que se han observado fenómenos de facilitación en otros músculos del organismo durante su contracción voluntaria.

El resultado más relevante de este estudio es la demostración de cambios en la respuesta diafragmática inducida por TMS en sujetos sanos, al modificar éstos su patrón ventilatorio. Se ha observado un fenómeno de facilitación de la respuesta (aumento de la CMAP con acortamiento de la latencia) durante la VVM. Además, se ha evidenciado una menor magnitud de la respuesta durante la apnea voluntaria en FRC.

Para analizar estos hallazgos es necesario recordar brevemente el efecto de la estimulación cortical. Esta



actúa despolarizando el área 4 motora, y en concreto las neuronas de Betz. Los axones de estas células descienden, estableciendo probablemente múltiples conexiones con distintos centros motores. La misión de estos centros sería la modulación de la respuesta del nervio frénico y, finalmente, del diafragma.

La facilitación de la respuesta en VVM probablemente se halle en relación con influencias corticales (p. ej., la propia voluntariedad de la maniobra), aunque no pueden descartarse modificaciones debidas al cambio del pH o a aferencias periféricas dependientes del tipo de patrón ventilatorio. Estudios recientes parecen apuntar hacia los dos primeros mecanismos¹⁷. Similares fenómenos pueden invocarse al analizar la discreta "inhibición" de la respuesta observada en apnea voluntaria. En este sentido podría ser de utilidad observar la respuesta diafragmática en apnea involuntaria (p. ej., por oclusión vía aérea), manteniendo el mismo volumen de llenado pulmonar (FRC) ya que este último parece capaz por sí mismo de modificar la respuesta diafragmática¹⁸.

Un punto de la metodología que puede ser objeto de críticas es el uso de electrodos de superficie. Al estimular un área cortical relativamente amplia, podría argumentarse la recogida de actividad de grupos musculares vecinos. Sin embargo, como hemos demostrado en un trabajo reciente, ambos tipos de electrodos muestran una efectividad similar a la hora de registrar la actividad diafragmática¹¹.

En conclusión, la TMS es una técnica que abre nuevas vías en el estudio del control de la ventilación. Con ella es posible evocar con facilidad la actividad diafragmática. Dicha actividad puede verse facilitada o dificultada dependiendo del tipo de patrón ventilatorio a que se efectúe el estímulo. Los mecanismos de estos fenómenos aún no se conocen con precisión.

Agradecimientos

A los médicos residentes y adjuntos del Hospital del Mar, y a los estudiantes de la Facultad de Medicina de la UAB por su desinteresada colaboración como voluntarios sanos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Remmers JE. Analysis of ventilatory response. *Chest* 1976; 134:141.
2. Cherniack NS, Fishman AP. Abnormal breathing patterns. *Disease a Month* 1975;1-45.
3. Shneerson J. Physiological investigations. En: Disorders of Ventilation. Capítulo 9. Shneerson J ed. Boston (MAS). Blackwell Scientific Publications 1988; 92-108.
4. Bellemare F, Bigland-Ritchie B. Central components of diaphragmatic fatigue assessed by phrenic nerve stimulation. *J Appl Physiol* 1987; 62:1.307-1.316.
5. Gandevia SC, Rothwell JC. Activation of the human diaphragm from the motor cortex. *J Physiol* 1987; 384:109-118.
6. Gualtierotti T, Paterson AS. Electrical stimulation of the unexposed cerebral cortex. *J Physiol* 1954; 125:278-291.
7. Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980; 285:227.
8. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1.106-1.107.
9. Murphy K, Mier A, Adams L, Guz A. Putative cerebral cortical involvement in the ventilatory response to inhaled CO₂ in conscious man. *J Physiol* 1990; 420:1-18.
10. Gea J, Espadaler JM, Valls A, Aran X, Broquetas JM. Magnetic transcranial cortical stimulation. A direct method to assess control of breathing under clinical conditions. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141 (suppl):A 379 (abstract).
11. Guiu R, Espadaler JM, Gea J et al. Validation of surface electrodes for recording of the diaphragmatic response induced by transcranial magnetic stimulation. *Eur Respir J* 1991; 14 (suppl): 249S.
12. Ferris BG. Epidemiology standardization project. II. Recommended respiratory disease questionnaires for use with adults and children in epidemiological research. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:7-53.
13. Medical Research Council Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. Standardized questionnaires on respiratory symptoms. *Br Med J* 1960; 2:1.665.
14. Roca J, Sanchís J, Agustí-Vidal A et al. Spirometric reference values for a mediterranean population. *Bull Europ Physiopathol Respir* 1986; 22:217-224.
15. Roca J, Segarra F, Rodríguez-Roisin R, Cobo E, Martínez J, Agustí-Vidal A. Static lung volumes and single breath diffusing capacity from a Latin population. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: A352 (abstract).
16. Wilson SH, Cooke NT, Edward RHT, Spiro SG. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children. *Thorax* 1984; 39:535-538.
17. Gea J, Espadaler JM, Sauleda J et al. Differences in diaphragmatic response to transcranial magnetic stimulation during automatic (CO₂ induced) and voluntary hyperventilation. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143 (suppl):A192 (abstract).
18. Gea J, Sauleda J, Espadaler JM et al. Diaphragmatic activity due to magnetic stimulation of the brain during voluntary apneas performed at different lung volumes in healthy subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143 (suppl):A 193 (abstract).