

## Estructuras anatómicas involucradas en el tratamiento neuroquirúrgico, tipo electroestimulación, de la enfermedad de Parkinson

Drs. Abraham Krivoy, Jaime Krivoy, Mauricio Krivoy, Alejandro Krajewski

Cátedra Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario de Caracas. Hospital Privado Centro Médico de Caracas

Antes de la introducción de la levodopa en 1960, la palidotomía constituía una terapia común en la enfermedad de Parkinson (1), luego se eclipsó por 20 años hasta que las drogas antiparkinsonianas comenzaron a demostrar sus límites; por otro lado, el enorme avance de la neuroimagen impulsó a la estereotáctica a un perfeccionamiento de la determinación de los blancos quirúrgicos, aunado al desarrollo de la electrofisiología con microregistros y micro y macro estimulación. Estas circunstancias nos han llevado a la mejor comprensión de la organización funcional de los ganglios basales y tálamo. Ha quedado bien establecido que la pérdida de las neuronas, en un 70% aproximadamente, productoras dopaminérgicas de la sustancia negra induce una sobreactividad del circuito excitatorio glutaminérgico subtálamo-pálido interno (2).

Lo anterior ha orientado a buscar técnicas que disminuyan la actividad del complejo subtálamo (NST) globus pálido interno (GPi) o que substituyan la dopamina dentro del estriado.

Si bien es cierto que la levodopa es la terapéutica de primera línea, muchos pacientes permanecen incapacitados.

La levodopa cambia la clínica de la presentación del Parkinson, donde se notan severas fluctuaciones de la aparición brusca de incapacidades con períodos dolorosos, distonías en la llamada "fase *off*" y, a veces, movimientos involuntarios. En otro aspecto existen manifestaciones clínicas importantes que no son influenciadas con la levodopa, como la inestabilidad, disartrias, trastornos del sistema autonómico, déficit cognocitivos, que se hacen más intensos con el correr de los años y los incapacitan más.

Lo anterior permite deducir que existe una

relación muy heterogénea y compleja de lesiones neuronales dentro del sistema dopaminérgico y otros neurotransmisores.

Los recientes enfoques neuroquímicos han abierto nuevas perspectivas con influencias más globales que la acción selectiva de la dopamina y con riesgos/beneficios aceptados.

Las recientes orientaciones terapéuticas pueden resumirse en tres: a. La actividad global de las estructuras neuronales puede modificarse independientemente de la especificidad bioquímica, bien por destrucción electiva de zonas profundas o electroestimulación. Esta última ha adquirido mayor difusión por su baja morbilidad y la reversibilidad del cuadro, si se frena la electroestimulación específica, lo que habla de su inocuidad en los tejidos profundos estimulados. b. Por otro lado, se ha desarrollado un grupo de técnicas que son capaces de entregar localmente el producto deficitario; una de ellas a través de un catéter conectado a una bomba implantada; también, microesferas de polímeros implantados en el cerebro con cargas de neurotransmisores o trasplante de células inmunoaisladas en cápsulas de polímero para producir sustancias específicas, como la dopamina por las células PC 12 o péptidos que incluyen enzimas y factores neutrópicos, mediante ingeniería celular, transferida con genes específicos (3). c. En otro enfoque, estudios experimentales abren la posibilidad de trasplante por inyección de células estriatales para corregir las anormalidades del Parkinson; entre ellas se hallan las células de origen fetal, células periféricas modificadas genéticamente para la producción de tirosina-hidroxilasa y producción de levodopa (4).

Se abre la posibilidad de convertir genéticamente una fracción de las células estriatales en células

productoras de levodopa o factores neurotrópicos, mediante la producción de péptidos. Vectores tipo viral, el adenovirus o el del herpes simplex atenuado, o también liposomas pueden ser usados para transferir genes humanos in vivo.

Actualmente aún existe la controversia de cuál núcleo utilizar según el síntoma. Los modelos experimentales con 1-metil-4 fenil -1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) han permitido aumentar la visión de la patofisiología de la enfermedad de Parkinson. Los resultados han señalado la mayor ventaja que ofrece el NST mediante electroestimulación sobre los otros núcleos (5). La mejoría dramática de la triada del Parkinson lograda con la lesión del citado núcleo en monos se ha reproducido en humanos con la técnica de la electroestimulación (6) (Cuadro 1).

Se han realizado estudios comparativos entre la estimulación del GPi y NST bilateral (7). Lozano y col. (8) realizaron las equivalencias de levodopa y otras mediciones en la siguiente manera: 1 mg de pergolide = 1 mg de lisuride = 10 mg de bromocriptina = 10 mg de apomorfina = 100 mg de levodopa con inhibidor de la dopadecarboxilasa. En los estudios realizados se trata de mantener constantes las drogas antiparkinsonianas. Los electrodos se colocan en un solo procedimiento según una resonancia magnética cerebral (RMC) previa. Se realizan estudios de registro profundos de la actividad neuronal y estimulación cerebral basal. La resonancia posoperatoria se practica para confirmar la ubicación del electrodo y posibles complicaciones. Se coloca un electrodo cuadripolar en la localización inferior del umbral motor y el umbral más alto al aparecer efectos adversos, con estimulación monopolar catódica continua. Los parámetros que suelen usarse con el electrodo son anchura de pulso, frecuencia y voltaje, que en forma progresiva se ajustan por telemetría, mediante un programador, hasta lograr los valores óptimos (Cuadro 1).

Cuadro 1

Equivalencias entre levodopa y otros medicamentos

---

1 mg de pergolide
1 mg de lisuride
10 mg de bromocriptina
100 mg de levodopa con inhibidor de la dopadecarboxilasa

---

Se usa la escala unificada de la enfermedad de Parkinson (9).

Los parámetros se adaptan repetidamente en las primeras dos semanas después de la cirugía en las dos condiciones extremas del “comienzo” y “fin” de tratamiento medicamentoso.

A los 3 y 6 meses se reajustan los parámetros.

La condición de “comienzo” se define como el mejor estado motor que sigue a la supradosis del umbral de levodopa, por ejemplo 16 mg más de la rutina o los equivalentes. La escala permite así evaluar con buena discriminación en los pre y posoperatorio: el tremor de reposo y de acción; la rigidez del cuello y los cuatro miembros, la akinesia en la prueba del puntear con los dedos, movimientos de la mano, movimiento alternativo rápido de manos y pies, marcha y estabilidad postural.

Las disquinesias se evalúan en la cara, tronco y cuatro miembros con la prueba supra-umbral de levodopa.

Se mide su duración y grado de incapacidad.

Completados todos los requisitos anteriores se nota que en la fase “fin” los aspectos motores mejoraron con la estimulación de ambos núcleos, pero dicha mejoría fue mayor con la estimulación del núcleo subtalámico. Mientras que en el tremor las diferencias fueron nulas, al igual que en la rigidez. La estimulación del NST fue superior para la aquinesia, marcha y prueba del punteo. La aquinesia mejora en la misma proporción con la levodopa y la estimulación de NST bilateral, mientras que no ocurrió con la estimulación bilateral del GPi.

Es importante resaltar que la mejoría de la aquinesia por estimulación se correlaciona con la mejoría que produce preoperatoriamente la levodopa.

La estimulación del GPi, produjo una moderada agravación de la aquinesia.

La disquinesia inducida por la levodopa en la misma dosis preoperatoria, mejoró marcadamente con la estimulación del GPi y muy moderada en el NST. La estimulación del NST permitió una reducción del 56% de la levodopa, mientras que en el GPi fue necesario un discreto aumento. Todos los parámetros de estimulación fueron menores en el NST.

Las disquinesias de la levodopa se alivian con la estimulación de ambos núcleos, pero el mecanismo es totalmente distinto. En el GPi la disquinesia disminuye o se detiene con el sincronismo de la

estimulación. La estimulación de GPi con alta frecuencia se supone que induce un efecto inhibitorio sobre GPi como las lesiones y que la estimulación lo reproduce también en NST y Vim. Se puede deducir que las disquinesias de la levodopa se deben a un balance en la actividad neuronal del GPi, que interrumpe la cirugía. En el núcleo subtalámico la estimulación puede inicialmente intensificar la disquinesia de la levodopa preexistente o incluso puede inducir nuevas disquinesias, pero éstas pueden controlarse cuando se ajusta el voltaje y se disminuye la levodopa. El umbral del NST a la producción de disquinesia suele aumentar con el tiempo. La corea y el balismo se producen en este nivel y mejoran con el tiempo. En oposición a la fase “comienzo”-disquinesia, el período “fin” de distonía había una mejoría directa y sincrónica con la estimulación NST, lo que sugiere una diferente patofisiología.

La mejoría mayor de la estimulación del NST sobre la aquinesia puede explicarse: a. Porque este núcleo es una muy pequeña estructura por lo que podía ser influido totalmente por bajo voltaje de estimulación, mientras que el GPi presenta variaciones de la estimulación dentro del mismo, según la localización del electrodo que produce efectos distintos. b. La estimulación de la parte más ventral de GPi, que resulta muy efectiva en las disquinesias de la levodopa, inhibe el efecto anti-quinético de la levodopa, mientras que el efecto antiparkinsoniano se obtiene más dorsalmente. c. Las dos estructuras eferentes de los ganglios basales son el GPi y la sustancia negra en la pars reticulares. La estimulación de GPi influye sobre su eferencia, la estimulación del NST, que proyecta sus vías excitatorias al GPi y la sustancia negra en su parte reticular, o sea que teóricamente influye sobre las dos vías eferentes. El NST recibe impulsos corticales y globus pálido externo y sus eferencias a todo el globus pálido a través de neuronas excitatorias glutamatergicas.

Al comparar los efectos antiparkinsonianos de ambos núcleos bajo estimulación y bajo levodopa, los efectos del NST son idénticas a la levodopa. Es decir, que la estimulación en la condición de “comienzo” no aumenta la mejoría, de modo que el efecto supra-umbral de la levodopa puede usarse como predicción del efecto de la estimulación bilateral del NST en su parte motora. Esto significa que la sobreactividad del núcleo subtalámico juega papel importante en la patofisiología de la enfermedad de Parkinson y representa el cambio principal de la

deficiencia de la dopamina.

La mejoría con la estimulación del GPi en rigidez y tremor también puede ser productiva con la levodopa, pero en la aquinesia sólo lo es en 50%. Si bien es cierto que la estimulación del NST es satisfactoria, hay quejas de fatiga, falla de iniciativa y motivación, después de reducir la levodopa.

Ello parecía traducir una acción incompleta de la estimulación del NST, que no llega a sustituir en un 100% el efecto de la levodopa, la cual influye sobre efectos en todos los sistemas dopaminérgicos del cerebro, no sólo la vía directa del estriato GPi, sino también en vías no motoras. Esto puede explicar la adicción a la levodopa, debido a la sobre estimulación del núcleo accumbens o de la corteza prefrontal.

## Conclusiones

El renacimiento de la cirugía estereotáxica en la enfermedad de Parkinson después de 20 años de eclipse, obedece a múltiples factores. Entre ellos:

1. Las drogas antiparkinsonianas comenzaron a mostrar sus límites de efectividad, entre 2 a 5 años de levoterapia; el 50% de los pacientes produce oscilaciones tales de la motilidad que son factores invalidantes fuertes.
2. La parte experimental con los modelos animales producidos con MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) llevaron a una profundización del conocimiento de los circuitos involucrados.
3. La imagenología realizó un progreso que potenció los blancos estereotáxicos con mayor seguridad.
4. La neurofisiología intraoperatoria cerebral con registros localizadores de la actividad de las neuronas y la electroestimulación, ajustaron milimétricamente las localizaciones quirúrgicas.

La nueva técnica neuroquirúrgica estereotáctica de electroestimulación de los núcleos en cuestión, que hace reversible cualquier efecto adverso al apagar o reubicar el electrodo, en contraposición a la concepción aún muy difundida de la lesión del blanco por radiofrecuencia, donde el daño tisular y sus consecuencias son irreversibles.

En los últimos años, dos núcleos han prevalecido con respecto a los blancos anteriores: el NST y el GPi. La comparación entre ambos núcleos permite

reducir algunos aspectos neurofisiológicos y patofisiológicos en parkinsonianos jóvenes:

El NST es una estructura neuronal muy pequeña por lo que la totalidad puede ser influida por la electroestimulación. Los modelos experimentales mostraron con MPTP una sobreactividad de GPi y de NST. La lesión o electroestimulación de estos núcleos con alta frecuencia disminuía el tremor, rigidez y aquinesia contralateral de los miembros. El NST recibe estímulos corticales motores y del globus pallidus a través de neuronas excitatorias glutamatérgicas.

El NST se puede localizar con la RMC con una dimensión de escasos milímetros, bordeado lateralmente por el tracto corticoespinal.

El GPi aumenta la actividad fásica y tónica inducida por la degeneración del abastecimiento dopaminérgico y se traduce en manifestaciones de la enfermedad de Parkinson. Su lesión de la parte caudo ventral, la parte más sobrerreactiva llega a mejorar las disquinesias inducidas por levodopa que suele ser uno de los elementos más incapacitantes del parkinsonismo. Este núcleo es complejo y variaciones milimétricas del electrodo cuadrípolar producen efectos antagónicos en estimulaciones distanciadas tan sólo a 1,5 mm. No se conocen aún los efectos de la pallidotomía sobre el lenguaje y la cognición.

El núcleo intermedio ventral del tálamo, que corresponde a la parte posterior del núcleo ventrolateral ubicado anterior al núcleo sensitivo recibe eferencias cerebelosas. Se usó mucho en el alivio del tremor de todo tipo pero resultó menos beneficioso que la estimulación del GPi en el alivio de rigidez y disquinesia de la levodopa, ya que la lesión debía de abarcar más volumen (Cuadro 2).

Los parámetros de estimulación eléctrica más usados para producir inhibición son: a. La frecuencia que no tiene ninguna influencia debajo de 50 Hz y su meseta es de 200 Hz. b. La anchura de pulso de 10 microsegundos indica que se activan primero las fibras que las neuronas.

El área de expansión de la estimulación es de 2 a 3 mm del electrodo. La intensidad suele ser de 2 mA. El voltaje es de 2 V con una impedancia de 1000 Ohms.

Se recomienda no superar el voltaje por encima de 3,6 V. La anchura de pulso, que puede ir entre 60 a 450 microsegundos es quien tiene el mayor

consumo energético, por ello se recomienda la menor anchura de pulso compensada con el aumento del voltaje. La mejor frecuencia se ha logrado en 130 y 185 Hz (Cuadro 2).

Mucho queda por esclarecer en esta anatomía funcional involucrada en la enfermedad de Parkinson, pero los esfuerzos en todas direcciones, experimental, bioquímico, clínico, quirúrgico, etc., están plenamente justificados en la búsqueda del alivio de esta incapacitante enfermedad (Cuadro 3).

Cuadro 2

Valores electrofisiológicos usados

Frecuencia	50-200 Hz
Promedio	130-185 Hz
Anchura de pulso	60 a 450 microsegundos
Intensidad	2 mA
Voltaje	2 a 3,6 V
Área de expansión de estimulación	2 a 3 mm del electrodo

Cuadro 3

Condiciones para estimulación de núcleos profundos cerebrales en enfermedad de Parkinson

Criterios de inclusión	Exclusión
Buenas condiciones generales	Demencia Disfunciones de lóbulos frontales Depresión marcada
Funciones cognitivas y afectivas normales	Parcos en cooperación En Parkinson: ausencia de respuesta a levodopa supera a 800 mg/día o domperidona en náuseas inducidas por drogas dopaminérgicas
Incapacidad motora severa	En tremor esencial: ausencia terapéutica con propanolol o primidona a máxima dosis tolerable
Fracaso de las drogas	Atrofia cerebral severa Focos hipertensos múltiples en T-2 de resonancia, exceptuada esclerosis múltiple
En Parkinson, buena respuesta a levodopa en períodos de "comienzo"	Cumplimiento de toda actividad social y laboral sin ayuda
Resonancia magnética normal	Marcha adecuada permanente sin ayuda Trastornos generales tipo angina de pecho inestables Cáncer Fallas renales, hepáticas, pulmonares Otras condiciones vitales amenazantes.

## REFERENCIAS

1. Svnilson E, Torvik A, Lowe C, Leksell L. Treatment of parkinsonism by stereotactic therolesions in the pallidal region. A clinical evaluation of 81 casos. *Acta Psychiat Scand* 1960;35:358-377.
2. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits; neural substratos of parallel processing. *Trends Neurosc* 1990;13:266-271.
3. Olson L, Baclund EO, Ebendal T, Freedman R, Hamberger B, Hoffer B, et al. Intraputaminal infusion of nerve growth factor to support adrenal medullary autografts in Parkinson's disease. One year follow-up first clinical trial. *Arch Neurol* 1991;48:373-381.
4. Daring MJ, Naegale JR, O'Malley KL, Geller AL. Long term behavioral recovery in parkinsonian rats by HSV vector expressing tyrosine hydroxylase. *Science* 1994;266:1399-1403.
5. De Long MR, Crutcher MD, Georgopulos AP. Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: Functional organization. *J Neurophysiol* 1985;53:530-543.
6. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, et al. Effect on Parkinsonian sign and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995;345:91-95.
7. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Xie J, Benazzouz A, Benabid L. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 1998;121:417-451.
8. Lozano AM, Lang AE, Galvez, Jimenez N, Meyasaki J, Duff, Hatchinson WD, et al. Effect of GPi pallidotomy on motor function in Parkinson's disease. *Lancet* 1995;346:1383-1387.
9. Fahn S, Ellton RL. Unified Parkinson's disease rating scale. En: Fahn S, Marselen CD, Calne D, Godstein M, editores. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham park (NJ): MacMillam Health; 1987.p.153-163.

## “Hechos y recursos animales”

“Alrededor de 76 000 perros, 25 000 gatos y 57 000 primates fueron usados en investigaciones en Estados Unidos entre el 1º de 1997 y el 30 de setiembre de 1998, según estimaciones del Departamento de Agricultura. El uso de estos animales en investigación está regulado por la Ley de Bienestar Animal (AWA).

Un estimado de 2.4 a 7.2 millones de gatos y perros sin dueños son matados anualmente en los depósitos de la nación, de acuerdo a la Sociedad Humana de Estados Unidos, en Washington, DC. Estos números representan aproximadamente 30% a 60% de todos los animales llevados a los depósitos.

Basados en estimaciones de sus miembros y en estadísticas federales para 1999, la Asociación Nacional para la Investigación Biomédica, Washington, DC, los ratones y las ratas comprenden alrededor del 95% de los 23 millones de mamíferos

usados cada año en investigaciones en Estados Unidos. Se espera que el uso de roedores, particularmente el ratón transgénico, aumente cerca de un 50% en los próximos 5 años. La AWA no protege a ratones, ratas ni aves.

“No hay una persona viva hoy que no se haya beneficiado de investigaciones que implican a los animales”, asevera la Academia Americana de Neurología en un folleto para el público que también es adecuado para los consultorios médicos.

Las contribuciones de la investigación animal al tratamiento de las cardiopatías, SIDA, cáncer, infecciones bacterianas y poliomiéлитis son descritas en “Las preguntas que la gente hace acerca de los animales en la investigación” de la Sociedad Psicológica Americana (obtenible en <http://www.faseb.org/aps/pubaff/animals/index.html>). (*JAMA* 1999; 282:620).