

Entrevista al Prof. Dr. Gabriel de Erasquin

Avances en Neuromodulación



Prof. Dr. Gabriel de Erasquin
Psiquiatra y Neurólogo

Aprovechando su visita profesional a la Fundación CENIT para la Investigación en Neurociencias, la sección Opinan los Expertos tuvo el honor de entrevistar al Dr. Gabriel de Erasquin, Profesor, Jefe de Psiquiatría y Neurología y Director de la División de Neurociencias de la Universidad de Texas Rio Grande Valley.

Durante la entrevista, el doctor de Erasquin compartió una serie de reflexiones sobre el estado actual y los avances en proceso en la terapia de neuromodulación, tanto en el campo del tratamiento del dolor crónico, como de los movimientos anormales y de las diversas enfermedades psiquiátricas. También reflexionó sobre el futuro de esta terapia, la cual no solo promete beneficios a pacientes enfermos, sino también a personas sanas que podrían expandir sus capacidades humanas.

¿Qué entendemos por neuromodulación?

La neuromodulación puede definirse en más de una forma, dependiendo del contexto en el que se utilice el término. Desde el punto de vista médico-clínico, suele entenderse de forma general como el conjunto de técnicas de tratamiento que usan a la electricidad como mecanismo de acción. Con alguna excepción, también suele incluirse dentro del término neuromodulación a los aparatos que hacen una entrega directa del fármaco,

Condecorado por la American Psychiatric Association en el año 1993, por la American Academy of Neurology (1997) y la National Parkinson Foundation (1988).

En el año 2011 fue elegido “Mejor Profesor Joven” por la Asociación Norteamericana de Directores de Departamentos de Psiquiatría de los EE.UU., distinción por la que le otorgaron 28.000 dólares que donó a la Universidad de Buenos Aires para un proyecto de investigación conjunta con la Unidad de Neurociencias de Departamento de Anatomía de la Facultad de Medicina.

Ha publicado más de 50 trabajos científicos en revistas indexadas internacionalmente.

de la droga, al sistema nervioso central utilizando una bomba o un catéter con una bomba asociada que suele implantarse en el abdomen o en la espalda. Pero en general, lo que todas estas técnicas tienen en común es: primero el uso de algún aparato médico y segundo, de forma más estrictamente definida, el uso de electricidad como acción terapéutica.

¿Cuál es su mecanismo de acción?

El mecanismo de la neuromodulación depende de varias cosas. A pesar de que en todos los casos y como forma general nos referimos al uso de electricidad que se entrega o hace actuar sobre un tejido nervioso, en un nervio periférico o bien en el cerebro, precisamente porque las formas de entrega de la corriente eléctrica varían y el blanco varía, el efecto neto de esa corriente eléctrica varía mucho también. En algunos casos, como en los nervios periféricos, es simplemente un incremento de la transmisión de actividad eléctrica en el nervio que se usa meramente como un cable. Y lo que uno puede modular es el grado de actividad de ese nervio, aumentarlo o reducirlo dependiendo de las necesidades específicas de la terapia.

En el caso del cerebro es bastante más complicado, porque el efecto neto depende no solamente del sitio que se estimula sino de cuáles son las conexiones que ese sitio tiene con las partes del cerebro, y de cuáles

son los efectos que la activación a lo largo del tiempo produce como respuesta o adaptación del cerebro a la presencia de ese estímulo exógeno. Hay entonces como mínimo tres niveles de efectos de la neuromodulación en el cerebro. El primero es el efecto local inmediato, supongamos que utilizo un electrodo pequeñito de no más de 200 o 500 micras de diámetro para estimular un grupo pequeño de neuronas, un grupo pequeño de neuronas son 100.000 o 200.000 neuronas en el cerebro. El efecto neto de esa estimulación dependerá de cuál es el patrón de actividad característico de esas neuronas, si son neuronas normalmente excitatorias al estimularlas. Dependiendo del patrón de activación, puedo incrementar esa actividad o neutralizarla. Si son neuronas inhibitorias puedo hacer otro tanto. Y la actividad global local va a depender primariamente del patrón de activación. Es decir, si yo genero estímulos que estén fuera del factor refractario de ese grupo neuronal, produciré un incremento de su actividad. Le doy tiempo a las neuronas de recuperarse, las estimo de nuevo, le doy tiempo de recuperarse, las estimo de nuevo. Si mis estímulos son consecutivos y más cerca que el periodo refractario de ese grupo neuronal, produzco inhibición, porque estimo, la primera vez incremento la actividad, pero vuelvo a estimular antes que las neuronas se recuperen, produciendo despolarización persistente e inhibición.

Resumiendo entonces, el efecto local depende primariamente de la actividad natural de las neuronas pero secundariamente, y mucho más importante quizás desde el punto de vista terapéutico, del patrón de activación. Pero las neuronas no viven en soledad, están asociadas a otras estructuras dentro del cerebro, y el efecto de la neuroestimulación, terapéuticamente hablando, dependerá no sólo del efecto local sino también del efecto distal de ese grupo de neuronas sobre sus estructuras asociadas. Si normalmente mi patrón de activación local es un exceso de actividad como en el caso del núcleo subtalámico en la enfermedad de Parkinson, la reducción de la actividad local puede resultar, por ejemplo, en un incremento de la actividad cortical en la corteza premotora que es de hecho lo que sucede. O una reducción de la actividad cortical en la corteza dorsolateral prefrontal, dependiendo del patrón exacto de conexiones.

Pero eso no es todo, además de eso la persistencia de la estimulación a lo largo del tiempo hace que el cerebro se acomode, el cerebro es un órgano plástico, y la presencia de neuroplasticidad a lo largo del tiempo modifica el efecto neto de la estimulación. Esto es particularmente importante en el caso de, por ejemplo, la depresión, en el que según el consenso de la mayoría de los científicos en este momento, la enfermedad depende de una pérdida de la capacidad

de neuroregeneración del hipocampo. Y el efecto terapéutico de la estimulación no es ni el efecto local inmediato ni el efecto distal que se sigue casi inmediatamente después, sino la respuesta neuroplástica del circuito cerebral asociado a lo largo del tiempo, que es lo que justifica que el tratamiento lleve 3 o 4 semanas en producir su efecto terapéutico.

¿Cuál es el campo de aplicación de la neuromodulación?

El campo de aplicación de la neuromodulación es enorme y creciente. No hemos alcanzado ni siquiera, creo yo, a arañar la superficie de la enorme capacidad terapéutica de este grupo de herramientas. En este momento la aplicación más difundida, la mejor establecida y quizás la más importante es si ninguna duda el tratamiento del dolor. Las medicaciones que se usan para reducir el sufrimiento de los pacientes con dolor crónico tiene múltiples efectos adversos, tiende a ser adictiva, produce efectos sociales gravísimos, ceda mucho a los pacientes, y en el peor de los casos produce tendencias depresivas, complicaciones suicidas, muchísimas complicaciones graves y en algunos casos terminales, y reduce la calidad de vida de los pacientes. Como contrapartida, el manejo del dolor con las técnicas de neuromodulación ofrece resolución de los síntomas cuando es exitosa, sin ninguno de esos efectos adversos. Es infinitamente superior a la farmacoterapia pero tiene las dificultades propias de una metodología quirúrgica, requiere el uso de implantes y tiene limitaciones.

“El campo de aplicación de la neuromodulación es enorme y creciente [...] en el tratamiento del dolor”

Fuera de este campo enorme de aplicación específico, el quizás segundo en difusión y eficacia ha sido el de los trastornos motores en neurología. En particular, el original que fue el tratamiento del temblor esencial que tuvo muchísimo éxito y que persiste como el mejor tratamiento que existe para los temblores intratables que producen interferencia en la calidad de vida del paciente.

En el caso de la enfermedad de Parkinson la eficacia de la terapia es más limitada y se reduce casi exclusivamente a los síntomas motores, tiene algún impacto sobre algunos de los otros síntomas de la enfermedad pero menores, y como se sabe, la enfermedad de Parkinson lamentablemente es mucho más que sus síntomas motores. Algunos de los blancos terapéuticos que se utilizan en la enfermedad de Parkinson tienen mayor o menor aplicación dependiendo del tipo de síntomas del paciente, de la severidad de grupos particulares de síntomas. Pero en los pacientes que tienen predominio

del temblor y pocos síntomas axiales la estimulación cerebral profunda es una metodología magnífica y bien establecida.

En la distonía severa no tiene competición, es el único tratamiento que tiene algún grado de eficacia, lamentablemente no es el 100% pero en los pacientes que responden no hay ningún método comparativo que permita resolver los problemas de los pacientes con eficacia similar.

Y entre las aplicaciones emergentes, podríamos decir, están la epilepsia, el tratamiento del dolor que veníamos conversando antes y un rango cada vez más amplio de entidades neurológicas progresivas como por ejemplo las ataxias progresivas, y los problemas de memoria. Aunque todas estas aplicaciones distan de estar bien establecidas.

Quizás, por lo menos en Estados Unidos y en otros países del primer mundo, aparecen como más apetecibles y promisorias, las aplicaciones en el mundo de la obesidad y los trastornos metabólicos. Este es un problema que tiene niveles epidémicos en buena parte del mundo en este momento, no necesariamente restringido al primer mundo, y que carece de soluciones médicas adecuadas. La estimulación cerebral profunda aparece como una modalidad terapéutica, en este momento quizás demasiado cara, pero que promete ofrecer soluciones a un problema que carece de intervenciones médicas adecuadas en este momento.

Sin ninguna duda el otro grupo de aplicaciones de la neuromodulación que, como dijimos al comienzo, incluye una variedad grande de modalidades terapéuticas, es el de las enfermedades psiquiátricas. Una de las formas tradicionales de la neuromodulación y quizás en psiquiatría la mejor establecida, es la terapia electroconvulsiva que permanece como el patrón oro del tratamiento de la depresión refractaria a tratamiento y de la catatonía. Tiene enormes dificultades de implementación, hay países en los que está o bien prohibida o bien muy limitada, y requiere un ambiente hospitalario para su implementación, requiere anestesia y tiene efectos adversos con su uso crónico que incluyen a muchos pacientes para la elección de este tratamiento. Como consecuencia de esto existe un interés creciente en el desarrollo de terapias de neuromodulación alternativas que permitan evitar los efectos adversos de la terapia electroconvulsiva. El número es creciente, la terapia de estimulación eléctrica directa, la terapia de estimulación transcraneal magnética, la estimulación del nervio vago, la estimulación del nervio trigémino. Hay una cantidad enorme de variantes de neuromodulación terapéutica que tienen algún grado de documentación como alternativas de tratamiento de las enfermedades psiquiátricas. Sin ninguna duda la estimulación cerebral profunda está entre las opciones posibles para los pa-

cientes que carecen de ningún otro tratamiento. Y ha habido estudios clínicos controlados, por ejemplo en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo severo, algunos datos sobre trastornos de las psicosis intratables, algunos datos por supuesto sobre el tratamiento de la depresión. Existe también algún interés en este momento en el desarrollo de técnicas de tratamiento usando neuromodulación que permitan reducir las recaídas en los trastornos de abusos de sustancias.

¿Cómo ve el futuro de la neuromodulación? ¿Cuáles son las indicaciones emergentes y las modificaciones de los dispositivos?

El horizonte de las terapias de neuromodulación continúa expendiéndose, y esto obedece por lo menos a dos razones en algún grado autónomas entre sí. Por un lado, hay una necesidad y una disponibilidad tecnológica de refinar la forma en que se hace llegar la corriente al tejido nervioso y de reducir la cantidad de tejido estimulado aumentando también la precisión de los blancos terapéuticos. Hay un enorme desarrollo industrial en este momento en los Estados Unidos, en parte apoyado por el gobierno federal, a partir de una iniciativa presidencial, que se conoce por una sigla, la sigla es BRAIN, pero cuyo objeto es el desarrollo de tecnologías nuevas que permitan el registro de actividad cerebral con mayor precisión temporal y espacial, y la entrega de electricidad como forma terapéutica de neuromodulación, también con mayor precisión temporal y espacial, y quizás en un número mayor de sitios de forma simultánea. Los resultados de esto los vamos a conocer quizás en 5 a 10 años. Pero por el momento hay un interés definitivo en aumentar el número de aparatos de electrodos, la capacidad de definición, la capacidad de registro y estimulación simultánea, la capacidad de incrementar la precisión de las formas de tratamiento.

“La idea central detrás de este horizonte tecnológico es que uno debería no depender de la presencia física de un médico para poder ajustar el tipo de neuromodulación”

Por otro lado, y en una dirección paralela, hay un aumento quizás igual de grande del modo de terapias de uso externo. La forma en que la electricidad se hace llegar al cerebro a partir de aparatos externos pasó de ser exclusivamente a partir de la terapia electroconvulsiva a ser terapia electroconvulsiva más terapia transcraneal magnética, esas dos combinadas con corriente continua, esas dos combinadas con otras formas de estimulación semejantes o que combinan algún aspecto de las tres. Como por ejemplo la estimulación por convulsiones generadas a partir de un magneto, de un imán.

Estas dos tendencias se asocian con un interés creciente en el uso de terapias autónomas. La idea central detrás de este horizonte tecnológico es que uno debería no depender de la presencia física de un médico para poder ajustar el tipo de neuromodulación a las necesidades del paciente. Y debería poder registrar de forma automática la desviación de la actividad normal cerebral y corregirla también de forma automática utilizando un programa inteligente, por decirlo de algún modo. Este tipo de neuromodulación con circuito cerrado, es el objetivo principal de uno de los proyectos apoyados por el gobierno federal en Estados Unidos, se llama SeulNet. Los europeos tienen proyectos análogos, pero yo me refiero a de Estados Unidos porque son los que conozco mejor.

El tercer grupo de cambios que han generado interés utilizando técnicas de neuromodulación, es el de la expansión de las capacidades humanas. Uno tiende a pensar en las técnicas de neuromodulación primero y fundamentalmente en términos terapéuticos en el caso de enfermedades, queremos corregir la desviación de la actividad normal del cerebro para mejorar los síntomas y los signos de enfermedad de un paciente determinado.

Pero hay un gran interés en este momento en utilizar las mismas técnicas para mejorar la capacidad de funcionamiento cerebral en personas normales, para expandir la capacidad atencional, expandir la capacidad perceptual, expandir la capacidad de razonamiento, planificación, aumentar el foco atencional, etcétera. Si esto es éticamente legítimo o no, es una discusión que me parece necesaria pero que en este momento no ha frenado la expansión de la actividad tecnológica en esa dirección. Los expertos en tecnología no suelen detenerse ante cuestiones éticas sino hasta después de producidos los malos resultados, y yo creo que eso es lo que vamos a ver en este caso. Por el momento hay un gran interés en utilizar técnicas como la estimulación transcraneal magnética o la estimulación cerebral profunda para expandir las capacidades humanas normales.

¿Tiene la neuromodulación un efecto neuroprotector sobre el sistema nervioso?

Como decíamos antes, la neuromodulación se asocia a una reacción del cerebro que forma parte del mecanismo de acción de la terapia. Parte de esa reacción incluye, dependiendo del tipo de estimulación y de la localización específica, efectos neuroplásticos que pueden comprender adaptación de la actividad neuronal, establecimiento de neuronas estables o menos estables, establecimiento de nuevos contactos sinápticos, establecimiento de conexiones locales. Pero además en algunos contextos y específicamente en contextos de la depresión, incluye generación de neuronas nuevas en los sitios en que el cerebro retiene esa capacidad en el

adulto, que son el área subventricular y el giro dentado en el hipocampo, primariamente; el bulbo olfatorio es el tercer sitio pero carece de importancia terapéutica.

La pregunta que surgió casi inmediatamente cuando se comenzó a hacer neuromodulación es si, en el caso de la enfermedad de Parkinson, la estimulación cerebral profunda iba a producir directa o indirectamente un efecto neuroplástico que facilitase la recuperación de los pacientes, posibilidad número uno, o redujese la progresión de la enfermedad, posibilidad número dos. En el primer caso sería neuroplasticidad de forma protectora, o más que protectora de forma correctora del problema patogénico, en el segundo caso sería simplemente neuroprotección.

Nosotros hicimos una serie de experimentos a comienzos de la década del 2000, enfocados a tratar de establecer la respuesta a esa pregunta en animales de laboratorio con modelos de enfermedad de Parkinson, la dificultad mayor en ese caso es que la mayoría de los modelos de la enfermedad no imitan a la enfermedad humana en la severidad y celeridad de la progresión. Pero sea esto como fuere, el modelo que nosotros utilizamos era progresivo o es progresivo, y nos permitió establecer que en animales de laboratorio la estimulación del núcleo subtalámico resultaba en la reducción de la actividad exitotóxica de las neuronas del núcleo subtalámico que están hiperactivas durante la enfermedad, y una reducción proporcional en la muerte neuronal en la sustancia a nivel compacta.

Dados estos resultados experimentales uno esperaría que la estimulación clínica produjese resultados análogos. Lamentablemente los datos parecen indicar que no es así, parecen indicar y no indican porque en verdad no tenemos estudios patológicos definitivos comparando la progresión en pacientes con y sin estimulación. De todas formas, es muy difícil hacer este tipo de estudios comparativos porque es muy difícil establecer la severidad equivalente entre los pacientes que reciben y los que no reciben estimulación. Particularmente porque los que tienden a recibir estimulación suelen ser más graves, tienen una progresión más acelerada, tienen fluctuaciones motoras muy prominentes y eso es lo que lleva a la indicación quirúrgica.

Sea como fuere, los estudios de lavado que son los únicos que han tratado de establecer este hecho, no han podido demostrar que haya neuroprotección, lo que no quiere decir que no la haya, simplemente no ha podido demostrarse una diferencia muy notable en las comparaciones entre la tasa de progresión de los pacientes con estimulación y los pacientes sin estimulación. Y esto solamente sobre la base de algún punto de la trayectoria del enfermo, apagar el estimulador y tratar de establecer su grado de progresión espontánea.