

La neuromodulación en el tratamiento de los trastornos del movimiento



DR. FIACRO JIMÉNEZ PONCE

AUTORES

DRES. ¹FIACRO JIMÉNEZ PONCE,

¹JOSÉ D. CARRILLO-RUIZ,

¹FRANCISCO VELASCO CAMPOS

²FABIÁN PIEDIMONTE

¹ Neurocirujanos

Hospital General de México,
Unidad de Neurocirugía Funcional,
Estereotaxia y Radiocirugía
fiacroj@yahoo.com

² Neurocirujano

Programa de Parkinson
y Movimientos Anormales
Hospital de Clínicas "José de San Martín"
Universidad de Buenos Aires
Buenos Aires, Argentina
fpiedimonte@ciudad.com.ar

Resumen

La neuromodulación (excitación o inhibición reversible de sistemas neuronales por medio de corriente eléctrica o sustancias químicas) ha sido ampliamente utilizada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP) y con menor frecuencia en distonías (D), temblor esencial (TE) y la enfermedad de Tourette (ET).

Los sitios anatómicos que han demostrado ser eficientes clínicamente son el núcleo ventromedial del tálamo (EP y TE), los núcleos de la línea media (ET y discinesias), el globo pálido interno (EP y D), globo pálido externo (ET), núcleo subtalámico de Lúys (EP y TE), núcleo pedúnculo-pontino (EP), zona incerta (EP) y particularmente las radiaciones prelemniscas (EP y TE).

La interrelación de estas estructuras ha sido estudiada ampliamente pero aún existen interrogantes acerca de la forma en que están organizadas. No obstante que la neuromodulación del núcleo subtalámico ha demostrado ser eficiente en el tratamiento de la EP, otros sitios anatómicos emergentes podrían tener mayor eficacia o menor morbilidad, como las radiaciones prelemniscas y la zona incerta. El circuito córtico-estriado-tálamo-cortical y su regulación por medio del sistema dopaminérgico nigro-estriatal son hasta hoy la mejor explicación de la triada (temblor, rigidez y bradicinesia) de la EP. Las D y la ET podrían responder mejor a la neuromodulación del globo pálido externo o del tálamo medial.

Un sistema activador proveniente del tallo cerebral desde la formación reticular hasta el tálamo (núcleo pedúnculo-pontino, radiaciones prelemniscas, zona incerta y núcleos de la línea media del

tálamo) podría jugar un papel alterno en la regulación del movimiento, y debiera ser estudiado.

Palabras clave: neuromodulación; desórdenes del movimiento; enfermedad de Parkinson; distonía; neurocirugía estereotáctica.

Abstract

Neuromodulation (reversible excitation or inhibition of neural systems either electrical or chemical substances) has been narrowly used for treatment of Parkinson's Disease (EP) and smaller frequency in dystonia (D), essential tremor (TE) and Tourette's Disease (ET). Several anatomical areas are efficient targets in control of positive and negative symptoms: Ventromedial thalamic nuclei (EP and TE), medial nuclei (ET and discinesias), internal globus pallidus (EP and D), external globus pallidus (ET), subthalamic nucleus (EP and TE), pedunculus pontinus nucleus (EP), zona incerta (EP) and particularly prelemniscal radiation (EP and TE).

Connection between anatomical targets has been studied carefully but there are many questions about their functioning. However, neuromodulation of subthalamic nucleus has showed efficacy in treatment of Parkinson's disease, prelemniscal radiation and zona incerta could get better results with fewer morbidity and side effects. Now a day, the cortico-striatal-thalamo-cortical loop and his dopaminergic modulator system are most important pathophysiology of tremor, rigidity and bradykinesia in PD. By other hand, D a TD could be better improvement by neuromodulation of external globus pallidus and medial thalamus.

A new approach on specific activating system (pedunculus pontinus nucleus, prelemniscal radiation, zona incerta and medial thalamic nuclei) could be important in understanding of physiology of motor control.

Key words: neuromodulation; movement disorders; Parkinson's disease; dystonia; stereotactic neurosurgery.

Introducción

La neuromodulación es la aplicación de corriente eléctrica o sustancias químicas que produce un efecto reversible sobre el sistema nervioso y que puede traducirse en un efecto de excitación o inhibición de circuitos neuronales por modificación de potenciales de acción mediante campos eléctricos locales, generalmente menores a 35 micro Coulombs/cm², o por modificación de sistemas de receptores pre y post sinápticos⁽¹⁾. La Neuromodulación ha sido ampliamente utilizada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP)^(2,3) y con menor frecuencia en las distonías (D), temblor esencial (TE) y en la enfermedad de Tourette (ET)⁽⁴⁾.

Los sitios anatómicos que han demostrado ser eficientes clínicamente son el tálamo, los núcleos ventromedial (EP y TE)⁽²⁾, núcleos de la línea media (ET y discinesias), globo pálido interno (EP y D)^(5,6), globo pálido externo (ET)⁽⁷⁾, núcleo subtalámico de Lüys (EP y TE)^(8,9), núcleo pedúnculo-pontino (EP)⁽¹⁰⁾, zona incerta (EP)⁽¹¹⁾ y particularmente las radiaciones prelemniscas (EP y TE)⁽¹²⁾.

La interrelación de estas estructuras ha sido estudiada ampliamente por su cercanía y por su integridad como un sistema que fue denominado "extra piramidal", pero aún existen interrogantes acerca de la forma como están organizadas.

No obstante que la neuromodulación del núcleo subtalámico ha demostrado ser eficiente en el tratamiento de la EP, otros sitios anatómicos emergentes podrían tener mayor eficacia o menor morbilidad, como las radiaciones prelemniscas y la zona incerta.

El circuito córtico-estriado-tálamo-cortical y su regulación por medio del sistema dopaminérgico nigro-estriatal son hasta hoy la mejor explicación de la triada (temblor, rigidez y bradicinesia) de la EP^(8,13). Sin embargo, las D y la ET pudieran responder mejor a la neuromodulación del globo pálido externo o el tálamo medial, de tal forma que existiría un sistema complementario dentro del circuito córtico-estriado-tálamo-cortical; éste sería un sistema activador proveniente del tallo encefálico desde la formación reticular hasta el tálamo (núcleo pedúnculo-pontino, radiaciones prelemniscas, zona incerta y núcleos de la línea media del tálamo) que podría jugar un papel alterno en la regulación del movimiento, y debiera ser estudiado (Figura 1).

En los pasados 35 años se ha efectuado en diversos centros neuroquirúrgicos el tratamiento de los trastornos del movimiento utilizando fundamentalmente lesiones controladas en mayor o menor grado con un leucótomo o de manera más frecuente lesiones por termocoagulación producidas por un equipo de radiofrecuencia. El advenimiento de la tecnología ha producido un sistema prostético intracerebral y subcutáneo que permite liberar una

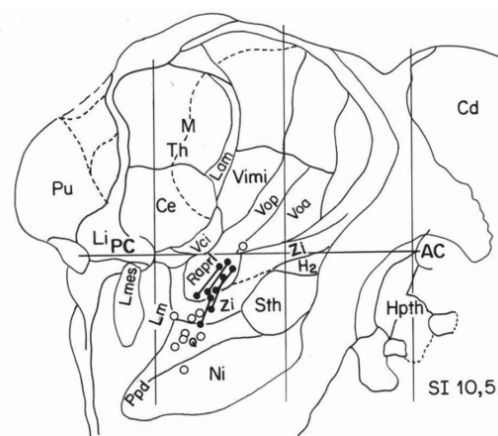


Figura 1

densidad de corriente eléctrica circunscrita que puede imitar de manera reversible los efectos de la lesión permitiendo disminuir los riesgos quirúrgicos (morbilidad general por hemorragia o infección de 7%, rechazo al sistema 13% y mortalidad general 0.1%). Este sistema tiene la ventaja de modular la actividad cerebral combinando diferentes parámetros (amplitud de pulso, frecuencia de disparo, duración de pulso y programa de estimulación). El significado de neuromodulación implicaría la posibilidad de producir excitación o inhibición de la actividad neuronal espontánea.

En este artículo se intentará explorar los diversos sitios quirúrgicos utilizados en el tratamiento de los trastornos del movimiento.

Radiaciones Prelemnisciales, Zona Incerta y Núcleo Pedúnculo-Pontino

En el Hospital General de México se ha efectuado la neuromodulación de un conjunto de fibras ubicadas en el mesencéfalo, por delante del lemnisco medio y justo caudal y ventral al núcleo ventral intermedio del tálamo. Estas fibras han demostrado ser muy eficientes para suprimir el temblor de reposo y el temblor de intención, las mismas que fueron descritas inicialmente por Velasco, Molina-Negro y Bertrand⁽¹⁴⁾ como un target quirúrgico. Este sitio quirúrgico tiene una ventaja fundamental sobre otros que consiste en suprimir el temblor durante el procedimiento quirúrgico con la sola presencia del electrodo o con umbrales de estimulación muy bajos: 0.5 a 1 voltio con frecuencias de 130 Hz, 450 microsegundos de duración de pulso y con electrodos cilíndricos de 0.06 cm² de superficie (traducido a densidad de carga: aproximadamente 16 micro Coulombs/cm²). Los resultados de la neuromodulación unilateral fueron ya informados por el grupo de Velasco et al.⁽¹²⁾ Actualmente se ha implantado

electrodos en más de 80 pacientes de manera uni o bilateral con resultados alentadores: Se ha observado una mejoría del temblor superior al 90% y por encima del 92 % en el caso de la rigidez; además, los efectos sobre la bradicinesia son importantes ya que se muestra una mejoría del 60%; cuando se estimula bilateralmente la marcha se presenta un 40% de mejoría; e incluso en la postura, que es el síntoma en el cual hay menor eficacia, se observa un 34% de recuperación⁽¹⁵⁾.

Otros estudios sobre la neuromodulación de estructuras cercanas a las radiaciones prelemnisciales han aparecido en fechas recientes. La neuromodulación de la zona incerta para el tratamiento de los signos de temblor y rigidez en los pacientes con enfermedad de Parkinson ha sido propuesta por Plaha⁽¹¹⁾, quien estudió comparativamente los efectos de la estimulación eléctrica del núcleo subtalámico contra la porción dorsomedial del mismo y contra la neuromodulación de la porción caudal de la zona incerta. Se observó que los efectos más notables fueron sobre el temblor contralateral (93% de reducción); además, la rigidez y la bradicinesia mejoraron un 76 y 65% respectivamente y mostraron ser más eficientes que la estimulación del núcleo subtalámico en su porción central o dorsomedial (Figura 2).

Por otro lado, la estimulación del núcleo pedúnculo-pontino, efectuada por primera vez por el grupo de Mazzone⁽¹⁰⁾ en el año 2005, ha sido aplicada para mejorar los síntomas de la enfermedad de Parkinson de manera segura y eficiente; pero el número de pacientes tratados con este procedimiento aún es muy limitado.

Núcleo Subtalámico

Sin lugar a dudas, el sitio preferido para mejorar los signos de la enfermedad de Parkinson es el núcleo subtalámico de Lüys, que fuera empleado por pri-

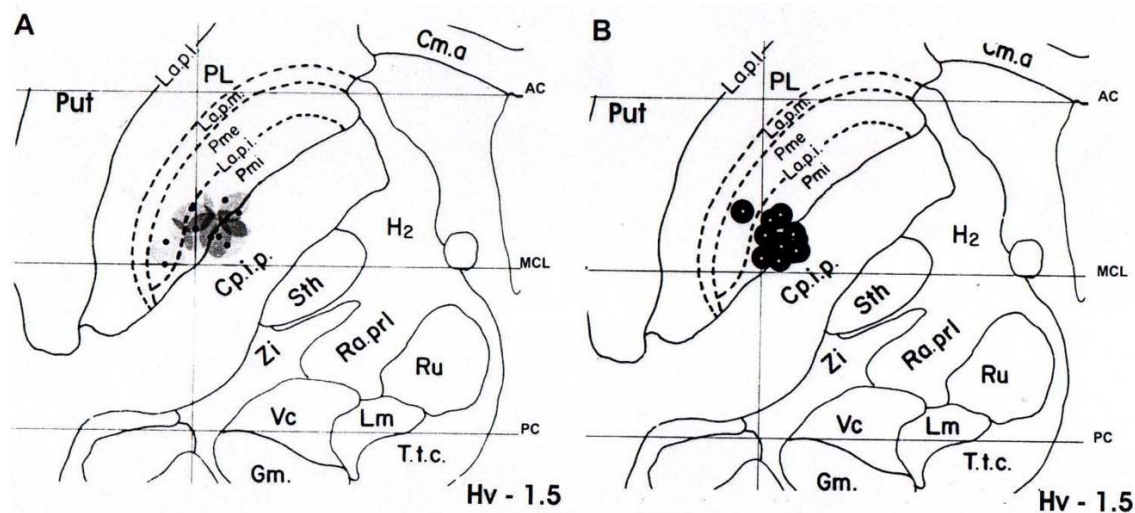


Figura 2

mera vez en humanos por Limousin et al.⁽⁹⁾ en 1995 y su modulación ampliamente estudiada por Benabid et al.⁽⁶⁾ La ventaja de este procedimiento es que la inhibición en la actividad de este núcleo corrige los signos motores al restablecer la función del circuito córtico-estriado-tálamo-cortical implicado en el control del movimiento.

El modelo experimental en primates tratados con 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MTPT), con el que se desarrollaron animales "parkinsonianos", demostró un aumento en la actividad del núcleo subtalámico que se tradujo en una inhibición de la actividad talámica sobre la corteza motora⁽¹⁶⁾. La neuromodulación bilateral del núcleo subtalámico restablece el efecto de activación del tálamo y revierte los signos de la EP: temblor (80%), rigidez (90%), bradicinesia (60%), marcha (56%) y postura (58%). No obstante que es un target seguro, algunos efectos colaterales como la depresión o los trastornos del lenguaje podrían limitar su utilidad. Por otra parte, la necesidad de efectuar una neuromodulación bilateral implica una doble instrumentación, a veces difícil de lograr por los altos costos. En la actualidad, la neuromodulación del núcleo subtalámico está en auge pero es posible que el conocimiento sobre la anatomía y fisiología de la región pudiera darnos otra perspectiva, principalmente porque sería posible combinar distintos targets.

Tálamo

El conjunto de los núcleos ventrolaterales del tálamo ha sido relacionado con el control del movimiento, particularmente el núcleo ventral intermedio. La neuromodulación de este núcleo fue propuesta originalmente por Benabid⁽²⁾ y ha sido utilizada en diversos sitios, sobretodo para el control del temblor en la EP o en el TE. La cercanía de las estructuras subtalámicas ya mencionadas anteriormente (radiaciones prelemniscas, zona incerta y núcleo subtalámico) y la mayor eficiencia de las mismas han producido una disminución en la implantación de este sitio anatómico, pero continúa siendo una opción, al igual que la lesión de los núcleos ventral oral anterior y posterior del tálamo, que están implicados en la modulación del temblor y el tono muscular.

Desde los trabajos de Hassler⁽¹⁷⁾ en los que se efectuaba lesión de los núcleos de la línea media del tálamo para el control de los trastornos del movimiento en pacientes con ET, este conjunto de núcleos dejó de ser utilizado a favor de otras estructuras. Recientemente, Vandewalle⁽⁴⁾ ha implantado electrodos de manera bilateral en algunos pacientes con ET en este mismo conjunto de núcleos obteniendo buenos resultados en el control de los tics. En fechas recientes, en el Hospital General de México se ha implantado bilateralmente en un paciente con distonía de torsión y discinesias orofaciales para el

control de los movimientos fásicos y tónicos y se ha logrado un control de los mismos mayor del 50% en combinación con el tratamiento farmacológico que anteriormente no había funcionado solo.

Globo pálido interno

En la sistematización de los núcleos basales el globo pálido interno y la sustancia negra reticular funcionan como las salidas eferentes al tálamo y su inhibición podría representar un restablecimiento del equilibrio perdido en la EP. La lesión del globo pálido interno, propuesta originalmente por Leksell y replanteada por Laitinen, demostró ser una alternativa útil en el control de la rigidez y la bradicinesia en la EP^(6,18,19). Así, Siegfried⁽⁵⁾ planteó su uso por neuromodulación bilateral para el control de los mismos signos en la EP. El control de los signos tónicos de las distonías también fue demostrado por Fogel⁽²⁰⁾. En un trabajo recientemente publicado por este autor, se efectuó un estudio comparativo de seis meses entre la lesión y la neuromodulación unilateral del globo pálido interno en pacientes con EP en estadios 3, 4 ó 5 según la Escala modificada de Höehn-Yahr y se llegó a demostrar que la mejoría alcanzada en el temblor fue del 78%, en la rigidez 68%, bradicinesia 68%, marcha 59% y en la estabilidad 67%⁽²¹⁾. Actualmente éste es el mejor target para el control de las distonías de inicio temprano y generalizado, según los datos de Coubes.^(22,23)

Se puede considerar que existen tres sistemas interrelacionados en el control del movimiento y que su interrelación da por resultado una ejecución motora adecuada al entorno desde un punto de vista motor, cognitivo y emocional:

- Sistema espino-cerebeloso-tálamo-cortical
- Sistema retículo-tálamo-cortical
- Sistema córtico-estriado-tálamo-cortical

Las manifestaciones clínicas de los trastornos del movimiento pueden ser la manifestación de ausencia, exceso o desequilibrio de alguno de estos sistemas en forma de una expresión fásica o tónica (Figura 3).

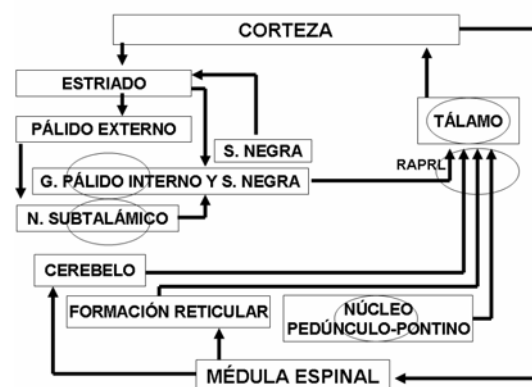


Figura 3

Los signos fáscicos, como el temblor, parecen provenir de estructuras infratentoriales reticulares o cerebelosas y su relevo en el tálamo. De tal forma, los sitios anatómicos susceptibles de ser modificados para el tratamiento del temblor son las radiaciones prelemniscas, la zona incerta, el núcleo pedúnculo-pontino y el tálamo. El temblor sería considerado una exacerbación de una actividad fisiológica de exploración.

La rigidez, en cambio, sería una manifestación fáscica sostenida de aumento de tono muscular que se traduciría en un signo de hipertonía sostenida. En este caso, su relevo en un sistema diencefálico intermedio entre las estructuras excitatorias infratentoriales e inhibitorias supratentoriales podría ser un buen target en la disminución de la actividad incrementada de estos circuitos. Así, el globo pálido interno, el núcleo subtalámico o las mismas estructuras infratentoriales podrían ser susceptibles de ser neuromoduladas para disminuir la rigidez.

Los signos de tipo negativo como la bradicinesia, que se caracteriza por una prolongación en la iniciación de una respuesta motora a un estímulo, tienen como una de sus expresiones más claras la disminución o ausencia del reflejo postural y podrían deberse a una falla operativa entre la entrada del estímulo y la planeación y control de la ejecución de la respuesta motora. En este caso, la neuromodulación del globo pálido, del núcleo subtalámico o de la misma corteza podría mejorar este signo.

Los signos presentes en la distonía, como la contracción sostenida y los movimientos versivos, serían una combinación entre un efecto sostenido de la vía córtico-estriado-tálamo-cortical y estructuras infratentoriales como los núcleos vestibulares.

No obstante lo complicado de la selección del sitio anatómico a modular y sobretodo de su fisiopatología, los ensayos clínicos han sido de gran utilidad en la aproximación terapéutica. Podemos determinar ciertos márgenes de eficiencia en cada sitio anatómico. (Tabla I)

Complicaciones

La neuromodulación de los trastornos del movimiento tiene una mortalidad general menor al 0.1% y su morbilidad por efectos colaterales varía del 62 al 100%, casi siempre reversibles⁽¹⁸⁾. La fractura del electrodo o la erosión de la piel son las principales complicaciones secundarias a la instrumentación (13 a 23%)⁽²⁴⁾.

Conclusiones

El costo de la neuromodulación y la ventaja que aún ofrecen los procedimientos ablativos como la palidotomía limitan el uso de la implantación de electrodos. La experiencia en el uso de la neuromodulación combinada con procedimientos ablativos plantea un algoritmo de decisión dependiendo de los signos y la etiología del movimiento involuntario a tratar.

Parece ser que el sitio más adecuado para una lesión o neuromodulación en el caso del temblor es una zona anatómica localizada entre las radiaciones prelemniscas y la zona incerta, dorsal al núcleo subtalámico y rostral al núcleo pedúnculo-pontino; el porcentaje de mejoría del temblor en relación a este sitio es alrededor del 90% en casi el 80% de los pacientes. La rigidez y bradicinesia bilaterales, la marcha y la postura se pueden disminuir con una palidotomía (mejoría aproximada del 50%) y complementar después con una neuromodulación del globo pálido contralateral o con una lesión o estimulación de las radiaciones prelemniscas y la zona incerta. En los casos de distonía primaria y generalizada la neuromodulación bilateral del globo pálido ha demostrado ser muy eficiente con un alivio de más del 80% de los signos. No así cuando la enfermedad es secundaria o regional/focal. La neuromodulación tiene aún interrogantes como su mecanismo de acción, pero su utilidad para enfermedades del movimiento es innegable.

Tabla I

Porcentaje de mejoría de los signos motores de la EP tratada con neuromodulación

«TARGET»	TEMBLOR	RIGIDEZ	BRADICINESIA	ESTABILIDAD	MARCHA	AUTOR
NÚCLEO SUBTALÁMICO	80	90	60	58	56	LIMOUSIN 9
RADIACIONES PRELEMNISCALES	90	92	60	34	40	CARRILLO-RUIZ (15)
ZONA INCERTA	93	76	65	NR	NR	PLAHA (11)
GLOBO PÁLIDO INTERNO	78	68	68	67	59	JIMÉNEZ (21)
VENTRAL INTERMEDIO	80	NR	NR	NR	NR	BENABID (2)

Bibliografía

1. Velasco F. Neuromodulation: an overview. *Arch Med Res* 2000;31(3):232-236.
2. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 1987;50(1-6):344-6.
3. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al; German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006;355(9):896-908. Erratum in: *N Engl J Med* 2006;355(12):1289.
4. Vandewalle V, van der Linden C, Groenewegen HJ, Caemaert J. Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. *Lancet* 1999;353(9154):724.
5. Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery* 1994;35(6):1126-9.
6. Mazzone P. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: bilateral implantation of globus pallidus and subthalamic nucleus. *J Neurosurg Sci* 2003;47(1):47-51.
7. Vilela Filho O, Ragazzo PC, Silva DJ, Souza JT, Oliveira PM, Ribeiro TMC. Bilateral Globus Pallidus Externus Deep Brain Stimulation (GPe-DBS) for the Treatment of Tourette Syndrome TS: Prospective Controlled Study. En: Resúmenes de Presentaciones de la III Reunión Bianual de la SLANFE. Buenos Aires, Argentina; 21 de octubre 2006. *Neurotarget* 2006;1(2):70.
8. Benabid AL, Benazzouz A, Hoffmann D, Limousin P, Krack P, Pollak P. Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders. *Mov Disord* 1998;13 Suppl 3:119-25.
9. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, Perret JE, Benabid AL. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995;345(8942):91-95.
10. Mazzone P, Lozano A, Stanzione P, et al. Implantation of human pedunculopontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease. *Neuroreport* 2005;16(17):1877-1881.
11. Plaha P, Ben-Shlomo Y, Patel NK, Gill SS. Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism. *Brain*. 2006;129(Pt 7):1732-47.
12. Velasco F, Jiménez F, Pérez ML, Carrillo-Ruiz JD, Velasco AL, Ceballos J, et al. Electrical stimulation of the prelemniscal radiation in the treatment of Parkinson's disease: an old target revised with new techniques. *Neurosurgery* 2001;49(2):293-306.
13. DeLong MR, Georgopoulos AP, Crutcher MD, Mitchell SJ, Richardson RT, Alexander GE. Functional organization of the basal ganglia: contributions of single-cell recording studies. *Ciba Found Symp* 1984;107:64-82.
14. Velasco FC, Molina-Negro P, Bertrand C, Hardy J. Further definition of the subthalamic target for arrest of tremor. *J Neurosurg* 1972;36(2):184-191.
15. Carrillo-Ruiz J, Velasco F, Jiménez F, et al. Bilateral neuromodulation of Prelemniscal radiations in patients with advanced Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien)* (en prensa).
16. DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP. Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. *J Neurophysiol* 1985;53(2):530-43.
17. Hassler R, Dieckmann G. Traitement stéréotaxique des tics et cris inarticulés ou coprolaliques considérés comme phénomène d'obsession motrice au cours de la maladie de Gilles de la Tourette. *Rev Neurol (Paris)* 1970;123(2):89-100.
18. Laitinen LV. Surgical treatment for Parkinson's disease over the last decade. *Adv Neurol* 2001;86:455-460.
19. Vayssiere N, van der Gaag N, Cif L, et al. Deep brain stimulation for dystonia confirming a somatotopic organization in the globus pallidus internus. *J Neurosurg* 2004;101(2):181-188.
20. Tronnier VM, Fogel W. Pallidal stimulation for generalized dystonia. Report of three cases. *J Neurosurg*. 2000;92(3):453-6.
21. Jiménez F, Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, García L, Madrigal A, Velasco AL, et al. Comparative evaluation of the effects of unilateral lesion versus electrical stimulation of the globus pallidus internus in advanced Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 2006;84(2-3):64-71.
22. Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N, et al. Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet* 2000;355(9222):2220-1.
23. Coubes P, Cif L, El Fertit H, Hemm S, et al. Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. *J Neurosurg* 2004;101(2):189-94.
24. Hariz MI, De Salles AA. The side-effects and complications of posteroventral pallidotomy. *Acta Neurochir Suppl* 1997;68:42-48.