SIMPOSIO

Neuroestimulación: instrumento de investigación y terapéutica

I. INTRODUCCION

IGNACIO MADRAZO*

La capacidad del hombre de ciencia para modificar la actividad del sistema nervioso mediante procedimientos de estimulación eléctrica o química, nació como un recurso terapéutico, Scribonius Largus en el año 15 a.C., utilizando el pez torpedo para el tratamiento de la cefalea; pero su instrumentación y metodología por muchos años primitiva, lo hicieron infructuoso. No por eso, podemos dejar de mencionar a los investigadores tenaces, que a pesar de las dificultades siguieron adelante: Paracelso, Gilbert, Hankbee, Franklin, Volta, Berlioz, Edison, Duchene, Magendie y Charcot.

Por el contrario, los investigadores básicos desde que Du Bois-Reymond hizo su importante señalamiento: "si no me engaño, he logrado demostrar de modo palpable lo que ha sido el sueño de físicos y fisiólogos durante un siglo, es decir, la identificación del principio nervioso con la electricidad", encontraron rápidamente en la neuroestimulación una de las instrumentaciones que más información científica ha generado, en la historia de la investigación neurobiológica.

Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 2 de mayo de 1984.

* Académico numerario.

El sistema nervioso, como tejido excitable por excelencia, no sólo responde a la estimulación eléctrica y genera electricidad; también es susceptible de estimulación química y genera actividad electro química, como se verá en el desarrollo de este simposio.

Siendo la neuroestimulación un recurso de alguna forma invasivo, hubo que esperar hasta que el desarrollo de una tecnología convirtiera esta metodología experimental en un recurso con un margen de seguridad suficiente, para que los investigadores clínicos se decidieran a utilizarlo. Los trabajos pioneros en este campo son los de Frithach y Hitzing en heridos de guerra.

Paulatinamente esta instrumentación se fue haciendo más sofisticada y fina, actualmente es posible estimular o registrar en forma individual a una sola neurona o parte de ella, incrementando logarítmicamente el acervo de información en neurobiología.

La motivación final del conocimiento humano es siempre servir al hombre. El desarrollo paralelo de las ciencias, neurobiología, biotecnología, etc., derivó a la neuroestimulación nuevamente hacia la terapéutica médica, cerrando el primer giro de la espiral histórica de la investigación científica. Esta aplicación de la neuroestimulación para cu-

rar enfermedades, y claro, generar más conocimientos, será el motivo de mayor explicación más adelante.

Asimismo se disertará sobre lo que ya hay hecho y lo que está por hacerse en el campo del control de la neurofisiología animal y humana mediante el desarrollo, ahora generalmente con tecnología computarizada, de la neuroestimulación. No podrán evitar referencias a algunos aspectos de ética médica que emergen obligadamente al tocar el tema que ahora nos ocupa.

II. NEUROESTIMULACION Y BIOQUIMICA CEREBRAL

RICARDO TAPIA*

El mecanismo fundamental de la comunicación interneuronal en el sistema nervioso central es químico. La transmisión del impulso nervioso en las sinapsis se realiza mediante neurotransmisores, los cuales deben ser sintetizados en la terminal presináptica y liberados a través de la membrana presináptica hacia el espacio sináptico. Una vez liberados, los neurotransmisores se combinan con una molécula receptora específica en la membrana postsináptica, y de esta interacción resulta una acción excitadora o inhibidora sobre la neurona postsináptica.

De lo anterior puede fácilmente deducirse que es posible alterar neuroquímicamente el funcionamiento sináptico mediante varios mecanismos:

1. Inhibición o estimulación de la síntesis enzimática del neurotransmisor, así como su degradación metabólica.
2. Inhibir o estimular la liberación del neurotransmisor desde la terminal presináptica.
3. Facilitar o inhibir la interacción del neurotransmisor con el receptor postsináptico, lo cual se logra mediante el uso de drogas con efectos miméticos a los del transmisor, o bien con antagonistas que compiten con éste por la unión al receptor.
4. Inhibir o estimular la eliminación del neurotransmisor del espacio sináptico, sea que ésta ocurra por destrucción enzimática, como en el caso de la acetilcolina, o por recaptura mediante un transporte activo, como ocurre con las aminas y los aminoácidos transmisores.

En trabajos anteriores[1-3] se han revisado nuestros estudios de estimulación de la actividad motora, convulsiones, como consecuencia de la inhibición de la síntesis de ácido α-aminobutírico (GABA), el neurotransmisor inhibidor más ampliamente distribuido en el cerebro de los mamíferos. Esto sería una estimulación mediante el mecanismo 1) enumerado arriba. En este trabajo se relatan algunos de los resultados obtenidos en nuestro laboratorio mediante el mecanismo 2), es decir, alterando la liberación de neurotransmisores.

Importancia del ion calcio en la liberación de transmisores: efecto de drogas

El importante papel del Ca^{2+} en los mecanismos de liberación de los neurotransmisores se empezó a conocer desde hace unos 15 años, fundamentalmente gracias a los trabajos de Katz y Miledi.[4, 5] Estos autores demostraron, en preparaciones de placa neuromuscular de la rana, que se requería de Ca^{2+} en el medio para que hubiera transmisión sináptica, dato que fue enriquecido posteriormente con resultados obtenidos en la sinapsis gigante del calamar. Esta preparación permite la inserción de una micropipeta tanto en la terminal presináptica como en la postsinapsis, de tal modo que es posible detectar la liberación del transmisor por el registro de los cambios de potencial de la membrana postsináptica, y al mismo tiempo modificar el contenido iónico de la terminal. Aprovechando estas ventajas, Miledi[6] demostró que la inyección de Ca^{2+} en la terminal produce la liberación del transmisor en ausencia de estimulación. Posteriormente, Llinás y Nicholson[7] inyectaron en la terminal aequorina, una proteína que emite luz en presencia de Ca^{2+}, y mediante esta técnica demostraron que cuando se estimula la terminal hay un aumento en la concentración intraterminal de Ca^{2+}, el cual se correlaciona con la liberación del transmisor. Esta correlación ha sido establecida también en terminales sinápticas del cerebro de mamíferos en el laboratorio.[8]

Los resultados anteriores indican que como resultado de la excitación de la terminal se abren canales al Ca^{2+} en la membrana, y que este ion

* Académico numerario.

dispara el mecanismo de liberación del transmisor. Esta dependencia de Ca^{2+} en procesos de secreción o liberación de sustancias intracelulares no es exclusivo del sistema nervioso, sino que se ha descrito en diversos sistemas secretores.[9] Sin embargo, se sabe muy poco respecto al mecanismo de acción del Ca^{2+}, particularmente en cuanto a los fenómenos moleculares que deben ocurrir en este proceso de acoplamiento excitación secreción.

De lo anterior se concluye que la inhibición del transporte de Ca^{2+} en las terminales sinápticas resultaría en la inhibición de la liberación del neurotransmisor correspondiente. Existen algunas sustancias capaces de unirse a la membrana presináptica en sitios involucrados en el transporte de Ca^{2+}, de modo que éste se ve impedido.

Una de estas drogas, que hemos estudiado desde varios puntos de vista, es el colorante inorgánico rojo de rutenio (RRu). Este compuesto catiónico es capaz de unirse a glicoproteínas de membranas biológicas debido a su carga positiva, y como resultado de esta unión se inhibe el transporte de Ca^{2+} en varias preparaciones biológicas, por lo que nos pareció interesante estudiar su efecto sobre la liberación de GABA desde terminales sinápticas aisladas del cerebro de ratón. Dichas terminales aisladas reciben el nombre de sinaptosomas y constituyen una preparación excepcionalmente útil en el estudio de los fenómenos presinápticos en el sistema nervioso central, ya que su membrana conserva los propiedades que parecen determinar su funcionamiento normal *in vivo*.[10]

El efecto del RRu sobre la liberación de GABA radioactivo se estudió por superfusión continua de los sinaptosomas en un sistema descrito previamente.[11] Este aparato permite medir dicha liberación en forma continua, pues el líquido de superfusión pasa constantemente sobre los sinaptosomas depositados en un filtro. La sensibilidad del sistema es muy grande, pues lo que se mide es la liberación de un transmisor radioactivo incubado previamente con los sinaptosomas, los cuales lo capturan por un sistema de transporte activo bien conocido.

En la parte inferior de la Fig. 1 pueden observarse los resultados de experimentos en los que se estudió el efecto del RRu sobre la liberación de [^{3}H]GABA estimulada por despolarización con una concentración de K^+ de 50 mM. Un medio que contenga esta alta concentración de K^+ altera el gradiente electroquímico de este ion, de tal manera que la membrana se despolariza. Puede verse en la Fig. 1A que al superfundir los sinaptosomas con

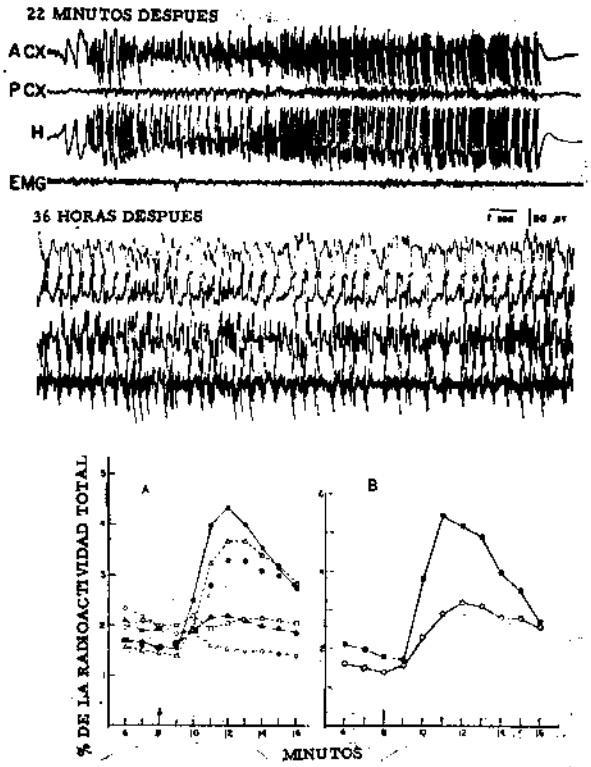

FIG. 1 Efecto de la inyección intraventricular de RRu y su correlación con la inhibición de la liberación de GABA en sinaptosomas. El experimento de la parte superior se realizó en el gato y muestra la actividad eléctrica de 3 zonas del cerebro (ACX = corteza anterior, PCX = corteza posterior, H = hipocampo), así como la actividad eléctrica del músculo (EMG). A los 22 min. de la inyección se observan descargas paroxísticas en la corteza anterior y en el hipocampo, sin contracciones musculares, mientras que varias horas después el animal presenta un cuadro convulsivo generalizado. En la parte inferior puede observarse que el RRu inhibe la liberación de (3H)GABA en sinaptosomas de ratón. En A, los sinaptosomas se incubaron *in vitro* con o sin RRu. La curva (●—●) representa la liberación en ausencia de RRu y los otros símbolos la liberación después de incubar los sinaptosomas con concentraciones crecientes (2-10 μM) de RRu. La liberación de GABA se estimuló con Ca^{2+} (flecha) en sinaptosomas previamente despolarizados con K^+ 50 mM en ausencia de Ca^{2+}. En B se muestra el mismo tipo de experimento, pero en este caso el RRu se inyectó intracranealmente a ratones y se prepararon sinaptosomas del cerebro de los animales sacrificados cuando presentaban convulsiones (●, testigo; ○, inyectados con RRu). Datos de las referencias 11-13.

este medio despolarizante hay una notable estimulación de la liberación de GABA, la cual se inhibe por el RRu. En la Fig. 2 se muestra que este efecto inhibidor de la liberación se correlaciona con un bloqueo del incremento en la captación de $^{45}Ca^{2+}$ producido por el alto K^+ como consecuencia de la despolarización que produce. De estos experimentos se puede concluir que el RRu es capaz de unirse a sitios de la membrana sinaptosomal que participan directa o indirectamente en los movi-

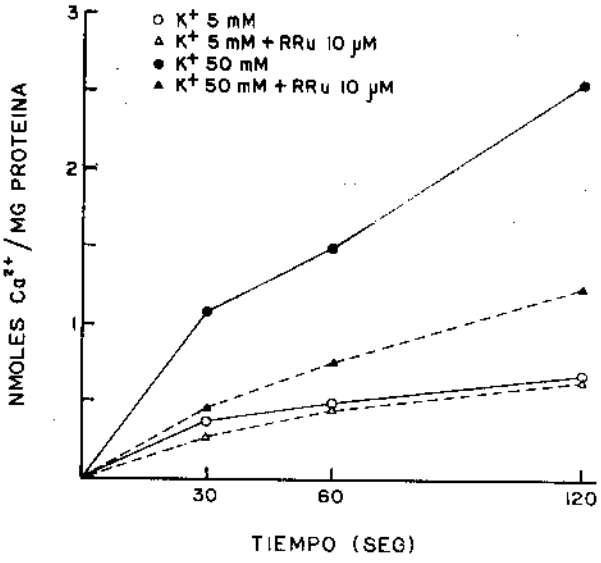

FIG. 2. Captación de $^{45}Ca^{2+}$ por sinaptosomas. Los sinaptosomas se incubaron en un medio Krebs-Tris conteniendo Ca^{2+} 2 mM y las concentraciones señaladas de K^+, con y sin RRu. A los tiempos indicados la captura de Ca^{2+} se detuvo por dilución y filtración inmediata sobre filtros Millipore de 0.65 μm de poro y se contó la radioactividad retenida en ellos.

mientos de Ca^{2+} a través del canal sensible a voltaje y que mediante este mecanismo el colorante inhibe la liberación de GABA estimulada por la despolarización y dependiente de Ca^{2+}.

Una pregunta siempre válida en biología experimental es hasta qué punto los resultados y las interpretaciones de experimentos *in vitro* tienen validez desde el punto de vista fisiológico, es decir, en el organismo vivo. Esta pregunta ha sido una preocupación constante de nuestro laboratorio, y hemos tratado de contestarla, al menos parcialmente, mediante experimentos *in vivo*. Así, en el caso del RRu y la liberación de GABA, hemos inyectado el colorante intracranealmente en ratones y en gatos, con objeto de evitar la barrera hematoencefálica, y hemos medido la liberación de GABA en sinaptosomas obtenidos de los animales así tratados. El resultado de estos experimentos se muestra también en la Fig. 1. Como puede observarse en la parte superior de la figura, la administración intracraneal de RRu produjo un estado convulsivo, *status epilepticus* que en el gato se mantuvo durante varias horas, y que se acompañó de una inhibición de la liberación de GABA estimulada por alto K^+ (Fig. 1B), similar a la previamente observada cuando el RRu se incubó *in vitro* (Fig. 1A). Como el GABA es el neurotransmisor inhibidor más ampliamente distribuido en el SNC de mamíferos y su participación fisiológica como un mecanismo regulador de la excitabilidad cerebral está bien documentada,[1-3] parece razonable concluir que el RRu *in vivo* es capaz de unirse a las membranas presinápticas, inhibir la entrada de Ca^{2+} a las terminales y como consecuencia bloquear la liberación de GABA. La falta o deficiencia en esta liberación resulta en una disminución de la inhibición que el GABA ejerce fisiológicamente sobre las motoneuronas, y éstas descargan sin regulación alguna, produciéndose así el *status epilepticus*.

Los resultados que se acaban de describir indican que el RRu es capaz de actuar sobre sinapsis centrales. En otros experimentos *in vivo* pudimos demostrar que también actúa sobre sinapsis periféricas, en la placa neuromuscular. Estos experimentos consistieron en la administración sistémica de RRu, por vía intraperitoneal, también a ratones y gatos. A diferencia de lo que sucedió después de la inyección intracraneal, el RRu produjo una parálisis fláccida que duró hasta 2 horas, la cual hemos postulado como debida a la inhibición de la liberación de acetilcolina en las terminales de los nervios motores.[12] Aunque no tenemos una evidencia experimental directa de esta hipótesis, los siguientes datos permiten apoyarla sólidamente: 1) la acción inhibidora del RRu sobre la liberación de acetilcolina ha sido demostrada en preparaciones neuromusculares *in vitro*, con métodos neurofisiológicos;[14] 2) no parece haber un efecto postsináptico del RRu *in vivo*,[12] 3) la acción paralizante del RRu en el ratón es antagonizada en forma dramática por la 4-aminopiridina y por la guanidina, dos compuestos que son capaces de estimular la liberación de acetilcolina y otros transmisores mediante un mecanismo que involucra al calcio. Estos últimos resultados, que hemos publicado recientemente,[15] constituyen una prueba prácticamente definitiva de que el RRu está efectivamente inhibiendo la liberación de acetilcolina en la placa neuromuscular *in vivo*, pues de otro modo resulta prácticamente imposible explicar cómo dos sustancias químicamente tan diferentes como la 4-aminopiridina y la guanidina puedan revertir la parálisis producida por el colorante. En efecto, ambas drogas poseen en común una notable acción estimuladora de la liberación de transmisores,[16, 17] y parece imposible pensar en otro efecto común que pudiera resultar en el antagonismo de la parálisis producida por RRu, si ésta se debiera a un mecanismo diferente a la inhibición de la liberación de acetilcolina.

En conclusión, con los resultados experimentales aquí presentados he querido ejemplificar cómo es posible emplear la neurofarmacología como herramienta para modificar algunos de los mecanismos neuroquímicos de los que depende el funcionamiento del sistema nervioso. Sin duda estos mecanismos son fundamentales para la regulación de la excitabilidad, de tal manera que cuando se alteran se produce estimulación o depresión de la actividad neuronal a nivel de las sinapsis.

AGRADECIMIENTOS

Trabajo subvencionado en parte por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Proyecto PCCBBNAL-800798).

REFERENCIAS

1. TAPIA, R.: *El ácido aaminobutírico y la inhibición neuronal en el sistema nervioso central.* Gac. Méd. Méx., 1976; *111:* 221.
2. TAPIA, R.: *Aspectos bioquímicos de la epilepsia.* Gac. Méd. Méx., 1976; *112:* 6.
3. TAPIA, R.: *Convulsions and the function of GABA-ergic synapses.* En: Battistin L., Hashim, G. A. y Laitha A. (Eds.): Neurochemistry and Clinical Neurology. Nueva York, Allan R. Liss, 1980, p. 123.
4. KATZ, B. y MILEDI, R.: *The release of acetylcholine from nerve endings by graded electric pulses.* Proc. Roy. Soc. Ser. B, 1967; *167:* 23.
5. KATZ, B. y MILEDI, R.: *A study of synaptic transmission in the absence of nerve impulses.* J. Physiol., 1967; *192:* 407.
6. MILEDI, R.: *Transmitter release induced by injection of calcium ions into nerve terminals.* Proc. Roy. Soc. Ser. B, 1973; *183:* 421.
7. LLINAS, R. y NICHOLSON, C.: *Calcium role in deoplarization-secretion coupling: An aequorin study in squid giant synapse.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1975; *72:* 187.
8. COVARRUBIAS, M. y TAPIA, R.: *A procedure for detecting changes in the internal Ca^{2+} concentration in isolated nerve endings using the metallochromic dye arsenzao III.* Neuroscience, 1982; *7:* 1641.
9. RUBIN, R. P.: *Calcium and cellular secretion.* Nueva ork, Plenum., 1982, p. 276.
10. BRADFORD, H.: *Isolated nerve terminals as an in vitro preparation for the study of dynamic aspects of transmitter metabolism and release.* En: Iversen L. L., Iversen S. D., y Snyder S. H. (Eds.) Handbook of Psychopharmacology. Nueva York, Plenum. 1975, Vol. 1, p. 191.
11. TAPIA, R. y MEZA, G.: *Inhibition by ruthenium red of the calcium-dependent release of [3H]GABA in synaptosomal fractions.* Brain Res. 1977; *126:* 160.
12. TAPIA, R.; MEZA-RUIZ, G.; DURAN, L. y DRUCKER-COLIN, R. R.: *Convulsions or flaccid paralysis induced by ruthenium red depending on route of administration.* Brain Res. 1976; *116:* 101.
13. MEZA-RUIZ, G. y TAPIA, R.: *[3H]GABA* release *in synaptosomal fractions after intracranial administration of ruthenium red.* Brain Res. 1978; *154:* 163.
14. PERSON, R. J. y KUHN, J. A.: *Depression of spontaneous and ionophore-induced transmitter release by ruthenium red at the neuromuscular junction.* Brain Res. Bull. 1979; *4:* 669.
15. TAPIA, R.: *Antagonism of the ruthenium red-induced paralysis in mice by 4-aminopyridine, guandine and lanthanum.* Neurosci. Lett. 1982; *30:* 73.
16. TAPIA, R. y SITGES, M.: *Effect of 4-aminopyridine on transmitter release in synaptosomes.* Brain Res. 1982; *250:* 291.
17. LUNDH, H. y THESLEFF, S.: *The mode of action of 4-aminopyridine and guanidine on transmitter release from motor nerve terminals.* Eur. J. Pharmac. 1977; *42:* 411.

III. LA NEUROESTIMULACION COMO UN RECURSO DE DIAGNOSTICO Y DE INVESTIGACION CLINICA

MARCOS VELASCO* y
FRANCISCO VELASCO

La estimulación eléctrica cerebral, junto con otros procedimientos electrofisiológicos, radiológicos y de computación, se ha utilizado para precisar el sitio y la extensión de las metas quirúrgicas en el tratamiento del temblor y la rigidez en los pacientes con enfermedad de Parkinson, metas talámicas y subtalámicas,[1-7] y de las crisis convulsivas en la epilepsia parcial compleja o epilepsia temporal, metas corticales y límbicas.[8]

Metas talámicas y subtalámicas

En el caso de las metas talámicas y subtalámicas, los electrodos son aproximados al sitio deseado, basándose sobre un sistema de coordenadas proporcionales estereo radiológicas descrito por Velasco y col.[1, 2] y cuyas posiciones definitivas, para situar una lesión que suprima el temblor y la rigidez, son ratificadas o rectificadas por una serie de procedimientos que incluyen: la estimulación eléctrica, el registro de potenciales unitarios de las neuronas y EEG, tanto espontáneos como provocados y un análisis vectorial de los sitios con características

* Académico numerario.

Francisco Velasco. Unidad de Investigación Biomédica. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

electrofisiológicas comunes, por medio de una computadora IBM 1130.[8-5]

En resumen, la estimulación eléctrica de las porciones ventrobasales del subtálamo y tálamo en el hombre, produce dos tipos de respuestas:[8]

1. Respuestas somatosensoriales, referidas por los pacientes como parestesias localizadas a una región corporal y con una distribución somatotópica. Estas respuestas se obtienen al estimular un sistema lemniscal, situado en la porción ventral y rostral, que incluye las vías somatosensoriales específicas, lemnisco medio y núcleo VPL del tálamo. Aquí se registra una actividad neuronal rítmica provocada por los impulsos aferentes que origina el temblor y potenciales somatosensoriales tempranos con una latencia menor que 20 mseg. La lesión de este sistema debe prevenirse porque produce un severo estado de hipo o hiperestesia en las regiones corporales correspondientes.

2. Respuestas motoras que consisten en un aumento en la amplitud del temblor. Estas respuestas se obtienen al estimular un sistema extralemniscal situado en la porción caudal y dorsal y que incluye una serie de estructuras paralelas al sistema lemniscal cuya función se ha asociado al proceso de atención selectiva en el hombre,[7] formación reticular mesencefálica, núcleo VL del tálamo y sus fibras de asociación o radiaciones prelemniscales. Aquí se registra una actividad neuronal rítmica espontánea, que se presenta en ausencia de temblor y potenciales somatosensoriales tardíos con latencias de 150-200 mseg. aproximadamente.

Hemos encontrado que las radiaciones prelemniscales son cruciales en la producción del temblor ya que su lesión lo suprime en forma dramática, cuando el electrodo explorador de 1 mm de diámetro penetra en forma precisa en esta región.[8] Este bloqueo total del temblor se debe a la supresión de impulsos originados en la formación reticular mesencefálica y que alcanzan la corteza motora a través de las radiaciones prelemniscales y del núcleo VL del tálamo, como lo revelan los estudios en monos con temblor experimental.[9 10]

Metas corticales y límbicas

Nuestros resultados sobre la utilidad de la estimulación eléctrica en el diagnóstico topográfico de la epilepsia temporal[8] indican que esta técnica tiene un valor limitado y confirman los reportados en otros centros de neurocirugía funcional.[11-14]

Por un lado, el tipo de respuestas sensoriales o psíquicas reportadas por los pacientes con estimulaciones subumbrales, no dependen del sitio preciso estimulado sino más bien de su experiencia sensorial y psíquica individual. Por otro, el umbral de estimulación para producir una descarga EEG o crisis convulsivas, similares a las producidas en forma espontánea, no depende del lóbulo temporal afectado, sino más bien de la relación entre la punta del electrodo de estimulación y la cicatriz glial que lo afecta y que no es un tejido eléctricamente excitable. Por lo tanto, la estimulación eléctrica en estos casos debe ser considerada como una técnica confirmatoria de otros procedimientos electrofisiológicos más confiables. Nosotros encontramos que el registro ictal del EEG y de las unidades nerviosas en la profundidad del lóbulo temporal, es el criterio más importante para determinar el lado, derecho o izquierdo, donde debe practicarse una lobectomía temporal así como la extensión de la misma para lograr resultados quirúrgicos satisfactorios.[15]

Perspectivas

Desde el punto de vista diagnóstico, la estimulación eléctrica cerebral confronta con dos limitaciones fundamentales que consideramos deben ser superadas: 1. Que la mayor parte de las estructuras cerebrales carecen de una respuesta sensorial o conductual a la estimulación eléctrica, cuando estas respuestas se tratan de detectar con pruebas neurológicas gruesas y convencionales. 2. Que la estimulación eléctrica es indiscriminada sobre neuronas y fibras de paso en el sitio de estimulación.

En cuanto al primer aspecto, hemos implementado la exploración neurológica de nuestros pacientes con enfermedad de Parkinson con una serie de pruebas electrofisiológicas finas que permiten diferenciar rigidez vs. aginesia y que por lo tanto, permiten establecer indicaciones precisas entre el tratamiento quirúrgico vs. L-DOPA.[16,17] Estas pruebas han mostrado también ser diferencialmente afectadas por la estimulación eléctrica de los sitios que generan y suprimen el temblor y la rigidez.

En el caso de los pacientes epilépticos hemos encontrado que la estimulación del hipocampo sin aparente respuesta sensorial o conductual en la apreciación neurológica gruesa, modifica en forma dramática pruebas psicológicas finas que valoran

el proceso de atención selectiva y la memoria reciente y tardía.[18]

En cuanto al segundo aspecto, hemos desarrollado en animales un método de estimulación cerebral por agentes químicos a través de una cánula de perfusión, infusión-efusión, visualizando su futura aplicación clínica en determinar posibles metas quirúrgicas en el tratamiento de las diskinesias y epilepsia así como en los casos de dolor y agresividad hasta ahora refractarios al tratamiento médico y psiquiátrico convencional.

Este método ofrece las siguientes ventajas:[19, 20] 1) Activar o bloquear en forma específica y reversible un sistema neuronal por medio de la aplicación tópica de compuestos agonistas y antagonistas de los neurotransmisores que normalmente se producen en este sistema. 2) Determinar el inicio y la terminación de los efectos primarios que ocurren solamente durante la perfusión. 3) Establecer curvas dosis respuesta en un mismo individuo, que revelarán la naturaleza fisiológica, farmacológica y toxicológica de los compuestos y que permite evaluar distintos efectos en función de la cantidad del producto perfundido y el tiempo de perfusión.

Con esta idea hemos realizado experimentos de perfusión en gatos y en monos rhesus, investigando el estado de los compuestos agonistas y antagonistas de la acetil colina, perfundidos en el tallo cerebral, sobre la actividad unitaria local, el sueño, el temblor y las crisis convulsivas focales y generalizadas.[21-23]

En resumen, estos experimentos revelan que la perfusión de carbamilcolina, 50 μl/min, durante 10 min, se distribuye en el tejido adyacente con un radio de 0.5 mm del sitio de perfusión situado en la formación reticular.[20] Que esta perfusión produce efectos progresivos reversibles sobre los parámetros considerados, número de unidades, número de espigas, amplitud del temblor, etc. y que las concentraciones *in situ* de este compuesto son muchas veces menores que las necesarias para producir efectos deseables, cuando este mismo compuesto se administra por vía sistémica.

REFERENCIAS

1. VELASCO, F. y MOLINA-NEGRO, P.: *Electrophysiological topography of the human diencephalon.* J. Neurosurg. 1973; *38:* 204.
2. VELASCO, F.; MOLINA-NEGRO, P.; BERTRAN, C. y HARDY, J.: *Further definition of the subthalamic target for arrest of tremor.* J. Neurosurg. 1972; *36:* 184.
3. VELASCO, F.; MOLINA-NEGRO, P. y VELASCO, M.: *La estimulación eléctrica del subtálamo humano.* Arch. Invest. Med. (Mex.) 1972; *3:* 11.
4. VELASCO, F.; VELASCO, M. y MACHADO J. J.: *A statistical outline of the subthalamic target for the arrest of tremor.* Appl. Neurophysiol. 1975; *36:* 38.
5. VELASCO, F.; VELASCO, M. y MALDONADO, H.: *Identificación y lesión de las radiaciones prelemniscales en el tratamiento quirúrgico del temblor.* Arch. Invest. Med. (Mex.) 1976; *7:* 29.
6. VELASCO, F. y VELASCO, M.: *A reticulo-thalamic system mediating propioceptive attention and tremor in man.* Neurosurgery. 1979; *4:* 30.
7. VELASCO, M.; VELASCO, F.; MALDONADO, H. y MACHADO, J. P.: *Differential effect of thalamic and subthalamic lesions on early and late components of the somatic evoked potentials in man.* Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1975; *39:* 163.
8. VELASCO, F.; VELASCO, M.; MUÑOZ, H. y OLVERA, A.: *La utilidad de los electrodos de profundidad en el diagnóstico y pronóstico de los pacientes epilépticos tratados con cirugía.* Rev. Inst. Nal. Neurol. (Mex.). 1979; *13:* 5.
9. VELASCO, F.; VELASCO, M. y MACHADO J.: *Five per second cellular discharges in mesencephalic, thalamic and subthalamic areas in the monkey.* Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1973; *34:* 747.
10. VELASCO, F.; VELASCO, M.; ROMO, R. y MALDONADO, H.: *Production and suppression of tremor by mesencephalic tegmental lesions in monkeys.* Exp. Neurol. 1979; *64:* 516.
11. WALKER, A. E. y RIBSTEIN, M.: *Chronic depth recording in focal and generalized epilepsy, an evaluation of the techniques.* Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 1957; *78:* 44.
12. AJMONE-MARSAN, C. y ABRAHAM, K.: *Considerations of the use of chronically implanted electrodes in seizure disorders.* Conf. Neurol. 1966, *27:* 95-110.
13. BANCAUD, J.; TALAIRACH, J.; GEIER, S. y SCARABIN, J. M.: *EEG et SEEG dans les tumeurs cérébrales et l'epilepsie.* Paris, Edifor, 1973, p. 341.
14. CRANDALL, P. H.; WALTER, R. D. y RAND, R. W.: *Clinical applications of studie son stereotaxically implanted electrodes in temporab lobe epilepsy.* J. Neurosurg. 1963; *20:* 827.
15. VELASCO, M. y VELASCO, F.: *Ictal EEG and multiple unit activity discharge sas a relevant criteria in the surgical target of temporal lobe epilepsy.* J. Neurosurg. 1964. (En prensa).
16. VELASCO, F. y VELASCO, M.: *A quantitative evaluation of the effects of L-Dopa on Parkinson's disease.* Neuropharmacology. 1973; *12:* 89.
17. VELASCO, M. y VELASCO, F.: *Akinesia evaluated by amplitude reduction of somatic evoked responses. Its importance in prognesi sof Parkinsonian patients treated by stereotaxic neurosurgery.* Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1975; *38:* 543.
18. OGARRIO, C.; VELASCO, F. y VELASCO, M.: *Blocek of a delayed response test by subliminal hippocampal stimulation in man.* Psychol. Behav. 1984.
19. MYERS, R. D.: *Handbook of drug and chemical stimulation of the brain. Behavioral, pharmacological and physiological aspects.* Med. Econ. Book DW. Van Noztrand Reinhold. N. Y. 1974, pp. 1-42.

20. VELASCO, M.; VELASCO, F.; PACHECO, M. T. y ESTRADA-VILLANUEVA, F.: *Push-pull perfusion of carbachol into the brain stem reticular formation: Its effect on sleep, epilepsy and tremor.* En: Drucker-Colín R. y Bayón A. (Eds.) In Vivo Perfusion and Release of Neuroactive Substances: Methods and Strategies. Nueva ork, Academic Press, 1984. (En prensa).

21. VELASCO, M.; VELASCO, F.; ROMO R. y ESTRADA-VILLANUEVA, F.: *Carbachol push-pull perfusion in the reticular formation: Effect on the contiguous multiple unit activity and other sleep-waking parameters in the cat.* Exp. Neurol. 1981; *72:* 318.

22. VELASCO, M.; VELASCO, F.; ROMO, R. y MARTINEZ, A.: *Effect of carbachol push-pull perfusion in the reticular formation on alumina cream induced focal motor seizures in cats.* Exp. Neurol. 1981; *72:* 332.

23. VELASCO, F.; VELASCO, M. y ROMO, R.: *Effect of carbachol and atropine perfusions in the mesencephalic tegmentum and caudate nucleus on experimental tremor in monkeys.* Exp. Neruol. 1982; *18:* 450.

IV. LA NEUROESTIMULACION COMO PROCEDIMIENTO TERAPEUTICO

IGNACIO MADRAZO

"Si no me engaño, he logrado mostrar de modo palpable lo que ha sido el sueño de físicos y fisiólogos durante un siglo, es decir, la identificación del principio nervioso con la electricidad".

EMIL DU BOIS REYMOND, 1850

Nos ha tocado vivir el nacimiento del campo más sorprendente de la investigación neurobiológica y tal vez de toda la investigación científica universal.

Se ha abierto al mundo de las neurociencias (el universo científico más amplio y complejo) una inimaginable perspectiva que se ha depositado para su aplicación práctica en manos de los neurocirujanos: La aplicación clínica con fines terapéuticos de la neuroestimulación.

La unión de la tecnología electrónica más avanzada con el conocimiento moderno del funcionamiento del cerebro humano, nos ha dado esta opción.

Hasta hace muy poco tiempo, las posibilidades de la neurocirugía se limitaban a la producción de lesiones en circuitos del sistema nervioso, a fin de modificar funciones alteradas tratando de aliviarlas; pero con la gran desventaja de que habiendo producido daño tisular, se estaba frente a un fenómeno irreversible. Hubo necesidad de esperar a que los neurobiólogos conocieran de la existencia de sistemas de integración inhibitoria y exitatoria dentro del sistema nervioso central y su ubicación precisa, de las "puertas de entrada" de información, de las "columnas" de integración perceptual, de sistemas reguladores y moduladores de aferencia; de los complejos mecanismos bioquímicos y hormonales involucrados en toda actividad nerviosa; de la actividad "in toto" del sistema nervioso aún frente al menor evento funcional, etc.; así como a que los biofísicos lograran crear microcircuitos transistorizados y microbaterías atómicas a base de plutonio, productor de calor que pudiera ser transformado en energía eléctrica por termoacopladores; y que la bioingeniería produjera recubrimientos de silástico, que permitiera hacer implantes metálicos que no rechazara el organismo; para que pudiera nacer este nuevo recurso terapéutico: la neuroestimulación eléctrica, que nos ofrece la posibilidad de actuar en forma no destructiva y por eso reversible sobre prácticamente cualquier función del sistema nervioso.

La experiencia del Departamento de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza" consiste en 69 pacientes consecutivos (46 del sexo masculino y 23 del femenino) sometidos a neuroestimulación (cuadros 1 a 3).

Dolor

El desarrollo de la tecnología electrónica coincidió con la descripción inicial de Melzack y Wall[23] de la "Teoría de la Puerta de Entrada" del dolor, que dió marco teórico a los investigadores para el empleo de la estimulación eléctrica en el tratamiento, primero del dolor crónico rebelde, y actualmente incluso del dolor de breve duración, como es el postoperatorio.

Según esta teoría, existe un mecanismo de compuerta en el área de la substancia gelatinosa de Rolando a nivel de la médula espinal y en la formación reticulada del tallo cerebral. Al activarse las fibras nerviosas largas de umbral bajo, las células de la substancia gelatinosa de inmediato disparan, para inhibir la trasmisión de las fibras responsables de la sensación de dolor. Por otro lado a medida que aumenta la intensidad de la estimulación para hacerse nociceptivo, las fibras cortas, de umbral más alto, empiezan a disparar,

Cuadro 1

CLASIFICACION POR DIAGNOSTICO DE LOS 69 CASOS (PROCEDIMIENTOS) SOMETIDOS A NEUROESTIMULACION

Diagnóstico	*No. de procedimientos*
Dolor	72
Espasticidad	5
Movimientos anormales	4
Epilepsia	2
Trastornos de conducta	8

inhibiendo a las células de la substancia gelatinosa, permitiendo así a las células conductoras de información dolorosas, disparar y transmitir el mensaje de dolor a los centros superiores. La compuerta de esta manera, puede cerrarse, incrementando el disparo de las fibras largas y suprimiendo de inmediato el dolor.

Cuadro 2

TIPO DE ESTIMULADOR APLICADO (ALGUNOS PACIENTES SOMETIDOS A VARIOS PROCEDIMIENTOS)

Tipo de estimulador	*No de casos*
Transcutáneo	48
Epidural con generador externo	12
Epidural con generador implantable	16
Cerebral con electrodo de profundidad	2
Cerebeloso con generador externo	5
Cerebeloso con generador implantable	8

Recientemente se ha documentado la existencia de cambios importantes en los niveles de encefalinas, endorfinas y substancia P, en LCR de pacientes sometidos a neuroestimulación para tratamiento de dolor, lo que establece otro posible mecanismo de acción.

Después de una amplia experiencia clínica mundial[25-30] se ha determinado la utilidad de ubicar los electrodos en la porción posterior de la médula espinal, protegida por la duramadre, en la profundidad del cerebro (áreas relacionadas con la transmisión del dolor), en el trayecto de los nervios periféricos o sobre la zona del dolor. Los resultados obtenidos en nuestra experiencia con las diferentes formas de neuroestimulación para tratamiento del dolor son las siguientes:

a) Estimulación eléctrica transcutánea (Fig. 1) cuadro 4: La enfermedad con mejor respuesta a la estimulación son las neuropatias tóxicas y metabó-

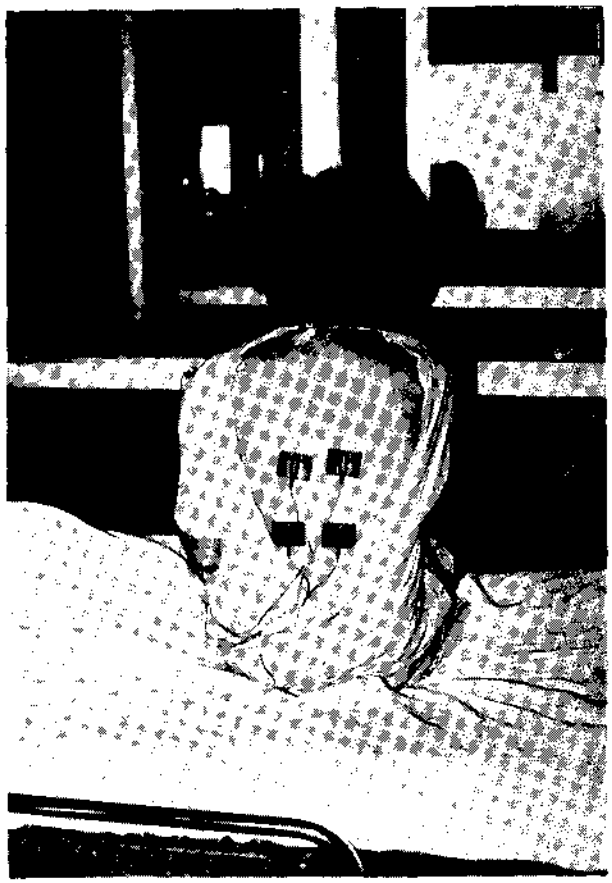

Figura 1

Cuadro 3

EVALUACION SEMICUANTITATIVA DE LOS RESULTADOS DE LA NEUROESTIMULACION

Grado	*Resultado*	*Descripción*
I	Excelente	Mejoría del 100%
II	Bueno	Mejoría del 99% al 75%
III	Regular	Mejoría del 74% al 50%
IV	Malo	Mejoría menor del 49%
V	Nulo	Sin respuesta
VI	Agravamiento	Incremento de los síntomas y/o signos neurológicos

Cuadro 4

RESULTADOS DE LA ESTIMULACION ELECTRICA TRANSCUTANEA (68 PROCEDIMIENTOS) PARA TRATAMIENTO DEL DOLOR CRONICO

Grado		*No. de casos*	*Porcentaje*
I	Excelente	23	34
II	Bueno	19	28
III	Regular	16	23
IV	Mala	9	13
V	Nula	0	0
VI	Agravamiento	1	1.5

licas. Los dolores generados por infiltración, compresión o daño físico a los nervios periféricos prácticamente no dieron respuesta, e incluso en un caso de radiculalgia de origen discal, tuvimos un severo agravamiento del fenómeno doloros al someter al paciente a EETC.

b) Estimulación eléctrica medular transdural: (EEMT) (Fig. 2) cuadro 5.

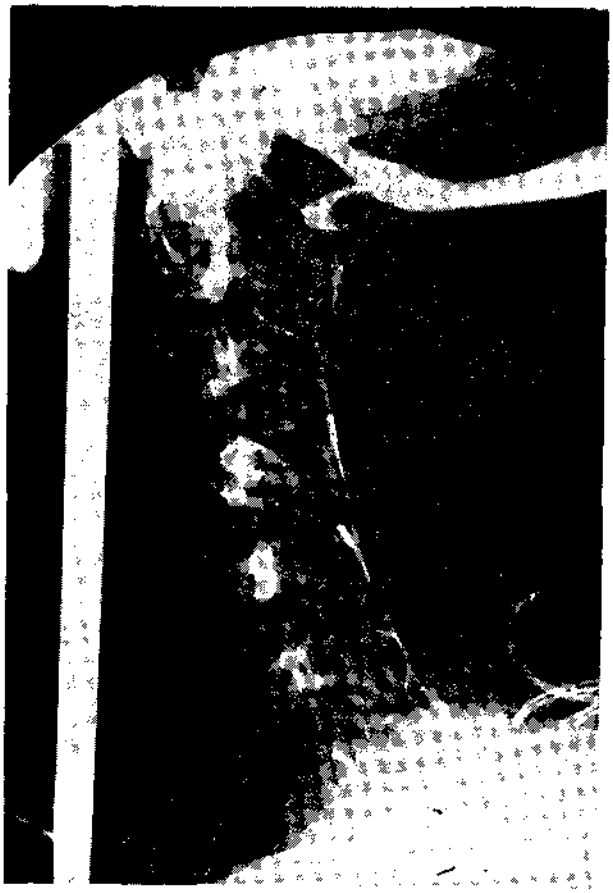

FIGURA 2

CUADRO 5

RESULTADOS DE LA ESTIMULACION ELECTRICA TRANSDURAL DE MEDULA (21 PROCEDIMIENTOS) PARA TRATAMIENTO DEL DOLOR CRONICO

Grado		*No. de casos*	*Porcentaje*
I	Excelente	11	52
II	Buena	4	19
III	Regular	2	10
IV	Mala	4	19
V	Nula	0	0
VI	Agravamiento	0	0

Los resultados nuevamente fueron sorprendentes en neuropatías tóxicas y metabólicas, y desgraciadamente poco útil en dolor lmbar postoperatorio y en causalgias.

c) Estimulación eléctrica cerebral profunda: (EECP) (Fig. 3) cuadro 6.

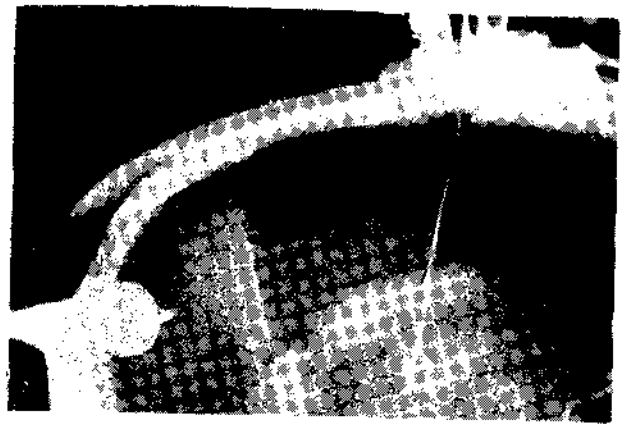

FIGURA 3

CUADRO 6

RESULTADOS DE LA ESTIMULACION CEREBRAL PROFUNDA (2 PROCEDIMIENTOS) PARA TRATAMIENTO DEL DOLOR CRONICO

Caso	*Diagnóstico*	*Resultado*
1	Hiperpatía talámica	Excelente
2	Neuralgia facial postherpetica	Bueno

Manejamos dos casos. En ambos colocamos electrodos mediante técnica estereotáxica en la región paratalámica (Nucleo VLT). Un caso de hiperpatía talámica secundario a una lesión vascular en esa región quedó totalmente curada del dolor y sin déficit neurológico residual. El otro caso fue una paciente de 72 años con dolor faciál secundario a neuritis trigeminal posherpética, en quien se logró control total del dolor. Desgraciadamente falleció el 12o. día de postoperatorio de infarto del miocardio.

Espasticidad

El intento de mejorar a los pacientes que sufren de espasticidad (paraplejia a hemiplejia), independientemente de su causa etiológica, ha tenido

dos enfoques topográficos diferentes desde el punto de vista de la neuroestimulación:

a) Estimulación eléctrica de cordones posteriores (generalmente con implantes epidurales): Los pacientes presentan de inmediato disminución del tono muscular anormal y mejoría de la función motora voluntaria. Cook[8-4] en 1976, trató más de 70 pacientes con esclerosis múltiple, cuyo síntoma principal era la espasticidad, encontrando mejoría sustancial en más del 90% de los pacientes.

Nuestra experiencia consta de 8 casos de paraplejia espástica (cuadro 7) tratados con este método:

CUADRO 7

RESULTADOS DE 8 CASOS CON PARAPLEJIA ESPASTICA, TRATADOS CON ESTIMULACION ELECTRICA MEDULAR TRANSDURAL

Diagnóstico (secuelas)	*Resultado*	*No. casos*
Trauma raquimedular	Bueno por 4 meses	2
Trauma raquimedular	Sin efecto	2
Tumor espinal benigno	Bueno	1
Quiste aracnoideo espinal	Sin efecto	1
Esclerosis múltiple	Bueno	2

Fué útil en 5 de 8 casos (62.5%), pero unicamente por un breve período de tiempo ya que, con excepción de dos pacientes con secuelas de esclerosis múltiple, enfermedad que parece ser la indicación más precisa para el procedimiento; en todos los remás la espasticidad regresó a su estado previo en un lapso menor de 4 meses.

b) Estimulación cerebelosa crónica: (Lóbulo anterior del cerebelo) (Fig. 4): Desde 1897, Lowental,[20] Horsley y Sherrington demostraron experimentalmente que la estimulación de lóbulo anterior de la corteza cerebelosa, producia inhibición de la hipertonia extensora característica de la rigidez de descerebración en gatos.

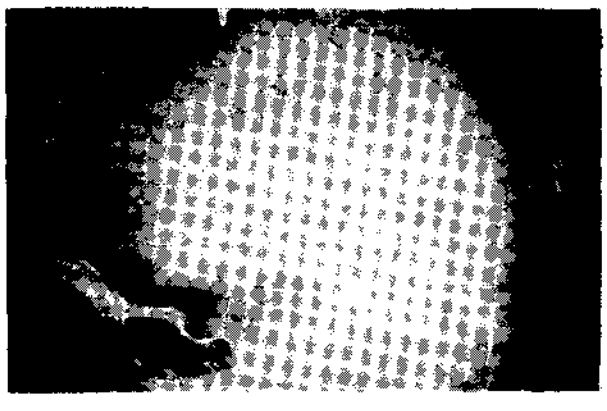

FIGURA 4

Dow y Moruzzi en 1958 también documentaron la disminución del tono muscular por estimulación del paleocerebelo. Cooper,[6] Davis[9, 10] y Larson,[19] aadoptaron la técnica para el tratamiento de la espasticidad en enfermos con parálisis cerebral. Después, Davis avanzó aplicándola también a espasticidad secundaria a infarto cerebral, trauma craneal, envenenamiento por monóxido de carbono e hipoxia secundaria a paro cardiaco anestésico. La mejoría de la espasticidad se hacia objetiva a los pocos minutos de haber instalado el estimulador, lo que era objetivizado por la reducción electrofisiológica del reflejo H debido al efecto inhibidor intenso e inespecífico de la estimulación cerebelosa.

La ECC en espasticidad ejerce sus efectos inhibiendo las neuronas de los nucleos cerebelosos y vestibulares, a través de descargas de las células de Purkinge, ya que la dentatectomía remeda los efectos de la neuroestimulación, mientras que la ablación de la corteza cerebelosa tiene los efectos contrarios.

Nuestra experiencia en esta área[22] es de un solo caso: Un paciente femenino de 26 años de edad, a la que se le colocó un estimulador cerebeloso bipolar en la corteza del lóbulo anterior bilateralmente.

Después de más de un año de haber colocado el estimulador, la paciente ha notado notable mejoría en la marcha y en los movimientos finos de la mano que se objetiviza a la exploración.

Movimientos anormales

Cooper[7] y Davis,[11] también fueron los pioneros de la neuroestimulación para tratamiento de movimiento anormales (atetósis, corea, fenómenos distónicos, etc.). Documentaron una disminución del reflejo H desde el instante en que se iniciaba la electroestimulación, pero la atetosis propiamente iba mejorando gradual y lentamente por períodos de samanas, y su efecto real no era valorable antes de un lapso menor de 6 meses. En el servicio hemos usado tanto el recurso de la ECC en 3 casos como el de la EEMT en un caso. Los resultados han sido extremadamente alentadores ya que se trata de enfermedades para las que previamente la neurocirugía no tenía nada que ofrecer (cuadro 8).

CUADRO 8

NEUROESTIMULACION PARA TRATAMIENTOS DE MOVIMIENTOS ANORMALES
4 CASOS

No. del caso	*Diagnóstico*	*Tipo de estimulación*	*Resultados*
1	Distonía de torsión	Cerebeloso crónica	Bueno
2	Atetosis secuela PCI	Cerebeloso crónica	Excelente
3	Ataxia olivo ponto cerebeloso	Epidural raquídea	Bueno
4	Atetosis del miembro superior derecho	Cerebeloso crónica	Bueno

Epilepsia

Siendo la epilepsia la enfermedad por hiperactividad neuronal por excelencia, y el cerebelo la estructura encefálica con mayor actividad inhibitoria, obviamente, la estimulación del lóbulo anterior del cerebelo ha sido el área elegida por muchos investigadores como "blanco". El grupo de Cooper, [5-8] sin duda el de mayor experiencia en el mundo, ha reportado éxito en más de 60% de sus pacientes, con reducción de 50% en la frecuencia de crísis, tánto en epilepsia parcial como generalizada.

Se consideran como candidatos a neuroestimulación aquellas pacientes que han sido refractarios al tratamiento farmacológico habitual, y en quienes, por la frecuencia de las crísis, se les considera invalidados. Para esta enfermedad nosotros hemos implantado a tres pacientes con sistemas de ECC: (cuadro 9) (Fig. 5).

CUADRO 9

RESULTADOS DE 3 CASOS DE EPILEPSIA TRATADOS MEDIANTE ESTIMULACION CEREBELOSA CRONICA

No. de casos	*Diagnóstico*	*Resultados a largo plazo*
1	Epilepsia del lóbulo temporal	Bueno
2	Crisis mixtas	Bueno
3	Crisis mixtas	Bueno

En los tres casos obtuvimos resultados satisfactorios, con disminución importante de la frecuencia de las crísis y logrando disminuir en forma considerable la dósis de medicamentos anticonvulsivos.

En todos los casos contamos con una prueba irrefutable del efecto benéfico del equipo, que es la reaparición de las crísis al apagar el aparato.

Trastornos de conducta

Este es un capítulo de especial interés para esta comunicación, ya que se trata de una de las áreas

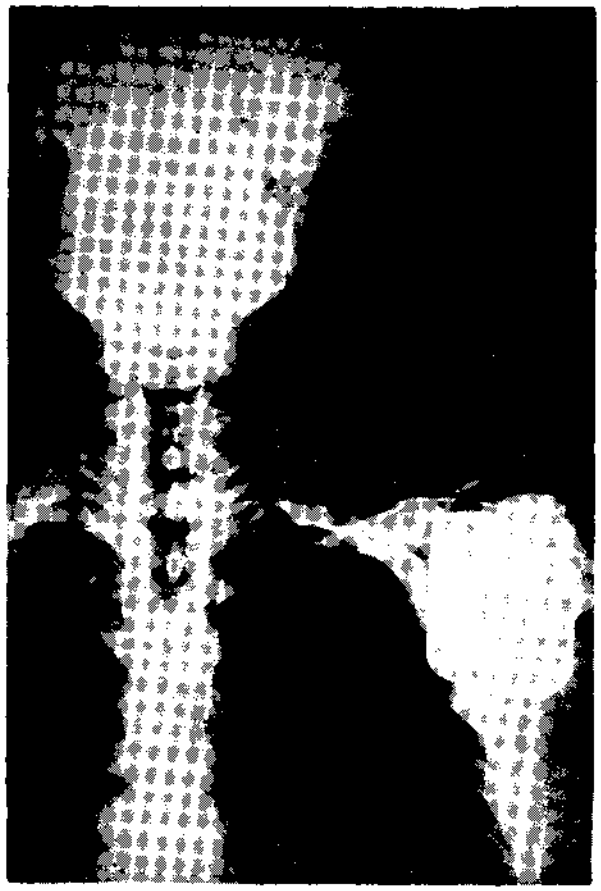

FIGURA 5

de investigación neurobiológica, cuyo único sujeto posible de estudio es el ser humano, y en la que la neuroestimulación ha modificado la terapéutica de algunas enfermedades mentales, ofreciendo una nueva posibilidad de mejoría a pacientes que antes tenían que ser recluidos en hospitales psiquiátricos o cárceles. Partiendo de estudios experimentales realizados por Hernández-Peón, Bard, Sprague y Chambers, Beman, Fernández-Guardiola[18, 1, 25, 2, 12] y clínicos por Riklan, Merisizak y Cooper,[23, 5, 6] Heath, y nuestro grupo,[21] el cerebelo se ha utilizado como área blanco para el control de trastornos conductuales.

En el centro de Neurocirugía Funcional del Colegio Médico de Nueva York,[5] se han implantado más de 500 neuroestimuladores. Independientemente de la patología para la que habían sido implantados, los autores notaron que sus enfermos referían mejoria en su reactividad el medio, un funcionamiento social más adaptado y por lo tánto más gratificante y disminución del estado de ansiedad y depresión que sufrían operatoriamente. Entre estos cambios conductuales destacó la desaparición del comportamiento agresivo característico de la personalidad de los epilépticos.

Esta misma experiencia fué vivida por nosotros al utilizar la ECC para el tratamiento de disquinecias, epilepsias, etc. La observación de este efecto hizo surgir la idea de que podriamos utilizar el procedimiento para resolver en forma primaria trastornos conductuales que hubiesen demostrados no ser susceptibles de solución con los tratamientos convencionales.

En la Universidad de Tulane, juntamente en la misma época Heath [16-17] corría una investigación similar a la nuestra. Realizó también trabajo experimental en animales, logrando, a través de estimulación palecerebelosa, modificar la actividad eléctrica espontánea del hipocampo y detener las postdescargas de esta misma región cerebral. Contra lo supuesto en estudios previos, las células de Purkinge no tenían ninguna responsabilidad en todo este proceso funcional.

Esta explicación anatomofuncional, y los nuevos conceptos bioquímicos, en relación a la actividad liberada de neurotransmisores en sistema nervioso por los neuroestimuladores, establece la existencia de dos sistemas cerebrale, uno asociado al placer y otro a las emociones adversas (coraje, furia, violencia y depesión), dandonos la posibilidad de que manipulemos electroquímicamente el equilibrio entre ambos.

Con este sustento teórico, nos enfrentamos en nuestra práctica clínica a 8 pacientes psiquiátricos (cuadro 10). Todos ellos eran casos extremos de trastornos de conducta, en quienes habían fracazado todas las formas tradicionales de tratamiento psiquiátrico, que representaban un gran riezgo a su micromundo, habían desorganizado su ambiente familiar y se consideró que no había ya ninguna terapia que ofrecerles, excepto recluirlos en hospitales psiquiátricos de por vida.

Decidimos someterlos a Estimulación Cerebelosa Crónica mediante un neuroestimulador cerebeloso. (Fig. 6). El resultado de estos implantes lo vemos en el cuadro 11. Fueron en su mayoría considerados excelentes, dado lugar tanto a un gran entusiasmo de los padres como a la habitual incredulidad inicial del medio neurológico, neuroquirúrgico y psiquiátrico, que sólo ahora empieza a superarse, gracias a la suma de casos tanto del grupo de Tulane como del nuestro.

Todos nuestros pacientes fueron sometidos a una extensa y detallada investigación neurológica, psiquiátrica y psicológica de su estado preoperatorio y postoperatorio, a corto plazo (cuadro 11).

CUADRO 10

RESULTADO DE 8 PACIENTES SOMETIDOS A ESTIMULACION CEREBELOSA CRONICA PARA TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE LA CONDUCTA

Diagnóstico	*Resultados*	*No. casos*
Epilepsia lóbulo temporal hipersexualidad-agresividad	Excelente	3
Neurosis obsesivo-compulsivo depresión	Regular	2
Agresividad-esquizofrenia	Excelente	3

FIGURA 6

CUADRO 11

ESTIMULACION CEREBELOSA CRONICA PARA TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE CONDUCTA CASO 4

PRUEBAS PSICOMETRICAS
PRIMERA APLICACION (PREOPERATORIA)

Masculino
19 años
C.I. 54
Indice deterioro de 78.42%
Agresividad
Personalidad infantil
Con problemas de identificación Psicosexual
Esquizofrenia simple

La morbilidad del procedimiento constó de un caso con fístula de LCR, y hubo un paciente que falleció por causas no atribuibles a la neuroestimulación, pero sí obviamente a la cirugía.

Presentamos el caso de un paciente masculino de 19 años de edad, esquizofrénico simple desde 6 años antes, agresivo, con varios intentos de asesinato a sus padres y finalmente confinado a un hospital psiquiátrico, donde se le juzgó refractario a todo tratamiento tradicional. Fue sometido preoperatoriamente a valoración psicológica con los siguientes resultados: (cuadro 12). A los tres meses

CUADRO 12

ESTIMULACION CEREBELOSA CRONICA PARA TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE CONDUCTA CASO 4

PRUEBAS PSICOMETRICAS SEGUIMIENTO A TRES AÑOS

Masculino
23 años
Vive integrado en su hogar
No ha tenido intento de agresión
Inició noviazgo
Trabaja con comercio

de estimulación existían ya cambios significativos, 6 meses después ya había desaparecido totalmente la agresividad y el paciente se encontraba haciendo una vida familiar prácticamente normal (Fig. 7). Evolucionó de esta manera durante dos años y medio, después de los cuáles paulatina pero rápidamente la madre notó reaparición de los fenómenos psicóticos y de la agresividad. Una revisión del equipo estimulador demostró que se había descompuesto, Se sustituyo el neuroestimulador y antes de una semana de iniciada nuevamente la estimulación, el paciente regresó a su estado previo.

FIGURA 7

REFERENCIAS

1. BARD, P. A.: *Diencephalic mechanism for the expression of rage with special reference to the symphathetic nervous system.* Amer. J. Physiol. 1928; *84:* 490-515.
2. BERMAN, A. J.; BERMAN, D. and PRESCOTT, J. W.: *The effect of cerebellar lesions on emotional behavior in the Rhesus monkey In:* I.S. Cooper, M. Riklan and Snider eds., The cerebellum, Epilepsy, and Behavior, pp. 277-284, Plenum Press, New York, 1974.
3. COOK, A. W. and Weinstein, S.P.: *Chronic Dorsal Column stimulation in Multiple Sclerosis.* N. Y. S. J. Med. 1973; *73:* 2868-2872.
4. COOK, A. W.: *Electrical Stimulation in Multiple Sclerosis.* Hosp. Practice, April, 51-58, 1976.
5. COOPER, I. S.: *Cerebellar stimulation in man.* New York, Raven Press, 1979.
6. COOPER, I. S.; RIKLAN, M.; AMIN, I.; WALTZ, J. M. and CULLIMAN, T.: *Chronic cerebellar stimulation in cerebral palsy.* Neurology (Minneap.), 1976; *26:* 744-853.
7. COOPER, I. S.; UPTON, A. R. M.: *Use of chronic cerebellar stimulation for disorders of disinhibition.* Lancet. 1978; *1:* 595-600.
8. COOPER, I. S.; CRINHEL, E. and AMIN, I.: *Clinical and Physiological effects of stimulation of the paleocerebellum in humans.* J. Am. Geriatr. Soc. 1973; *21:* 40-43, 1973.
9. DAVIS, R.; CULLEN, R. F.; DUENAS, R. and EAGLE, H.: *Cerebellar stimulation for cerebral palsy.* J. Med. Assoc. 1976; *63:* 910-912.
10. DAVIS, R.; CULLEN, R. F.; FLITTER, M. A.; DUENAS, D.: *Control of spasticity and involuntary movements.* Appl. Neurophysiol. 1977-1978; *40:* 135-140.
11. DAVIS, R.; CULLEM, R. R.; FLITTER, M. A.; -DUENAS, D.; EAGLE, H. and ENNIS, B.: *Control of spasticity and involuntary movements.* Neurosurg. 1977; *1:* 205-207.
12. FERNANDEZ-GUARDIOLA, A.; SOLIS, H.; JURADO, J. L.; CONTRERAS, C. M.; CONDES, M.; GONZALEZ-ESTRADA, M.T.: *Influence of the cerebellum on certain types of Behavior.* In: Sweet, W. H.;OBRADOR, S. and MARTIN RODRIGUEZ, J. G., Eds., Neurosurgical treatment in Psychiatry, Pain and epilepsy, pp. 77-96. University Park Press, 1980.
13. HEATH, R. G.: *Modulation of emotion with a brain pacemaker: Treatment for intractable psychiatric illnes.* J. Nervous Mental Disease. 1977; *165:* 300-317.

14. HEATH, R. G.; DEMPSEY, C. W.; FONTANA, C. J. and MYERS, W. A.: *Cerebellar stimulation: Effects on spetal region, hyppocampus and amygdala of cats and rats* Biol. Psychiat. 1978; *13:* 501-507.

15. HEATH, R. G.; FRANKLIN, D. E. and SHRABERG, D.: *Gross pathology of the cerebellum in patients diagnosed and treated as functional psychiatric disorders.* J. Nerv. Ment. Dis. 1979; *167:* 585-592.

16. HEATH, R. G.; DEMPSEY, C. W.; FONTA, C. V.; FITZJARRELL, A. T.: *Feedback loop between cerebellum and septal hippocamapl sites: It's role in emotion and epilepsy.* Biol. Psychiat. 1980; *15:* 541-556.

17. HEATH, R. G.; LLEWELLY, R. C. and ROUCHEL, A. M.: *The Cerebellar pacemaker for intractable behavioral disorder and epilepsy: Follow up report.* Biol. Psychiat. 1980; *15:* 243-256.

18. HERNANDEZ-PEON, R.: *Central mechanisms controlling conduction along central sensory pathways.* Acta Neurol. Lat. Amer. 1955; *1:* 256-264.

19. LARSON, S. J.; SANCES, A.; HEMMY, D. C.; MILLAR, E. A. and WALSH D. R.: *Physiological and histological effects of cerebellar stimulation.* App. Neurophysiol. 1977/1978; *40:* 160-174.

20. LOWENTHAL, M. and HORSLE.., V.: *On the relation between the cerebellar and other centers.* Proc. R. Soc. London Biol. 1897; *61:* 20-25.

21. MADRAZO, I.; ROSAS, V. H.; VELASCO, C. A.; GUZMAN, E.: *Estado actual de la Neurocirugía Funcional en México.* Cirugía y Cirujanos. 1983; *51:* 69-84.

22. MADRAZO, I.; ROSAS, V. H.: *Chronic Cerebellar Stimulation for reduction of grave behavioral changes and seizures in psychiatric patients.* In: bloedel, J.: Cerebellar Stimulation for Spasticity and Seizures. Eds. CRC Press. Inc., Bola Raton, Fl. U.S.A., 1984.

23. MELZAK, R. and WALL, P. D.: *Pain mechanisms: A new theory, Science 1950.* 1965; 971-979.

24. RIKLAN, M.; MARISAK, K. and COOPER, I. S.: *Psychological studies of chronic cerebellar stimulation in man.* In: COOPER, I. S.; RIKLAN, M. and SNIDER, R. S., eds. The cerebellum, epilepsy and Behavior, pp. 285-342. Plenum Press, New York, 1974.

25. SHEALY, C. N.: *Transcutaneous electrical stimulation for control of pain.* Clin. Neurosurg. 1974; *21:* 269-277.

26. SHEALY, C. N.: *External electrical stimulation. Types, techniques and results.* Neuro-electric News (Neuroelectric Soc.). 1976; *6:* 4-9.

27. SPRAGUE, J. M. and CHAMBERS, W. W.: *An analysis of cerebellar function in the cat as revealed by its partial and complete destruction and its interaction with cerebral cortex.* Arch. Ital. Biol. 1959; *97:* 68-88.

28. STILLINGS, D.: *The medtronic archive on Electro stimulation.* Minn. Univ. Bill. 1971; *2:* 83.

29. SWEET, W.H.: *Control of pain by direct electrical stimulation of peripseral nerves.* Clin. Neurosurg. 1975; *23:* 103-111.

30. TAUB, A.: *Electrical Stimulation for the relief of pain. Two lessons in technological zealotry.* Perspect. Biol. Med. 1975; *19:* 125-135.

V. PERSPECTIVA DE LA NEUROESTIMULACION

JOSE HUMBERTO MATEOS*

Sigmund Freud llamó al hombre el dios protésico

El hombre que no puede correr ni mucho ni muy rápido, se ha provisto de pies artificiales con los que puede moverse más rápido que cualquier animal, no sólo en la tierra sino también bajo el agua o en el aire. Su vista no es muy buena, pero la ha reforzado con anteojos, telescopios y microscopios.

Con los satélites artificiales puede ver cuántos elefantes hay en una llanura africana o cuántos cohetes teledirigidos están en Novosivirsk.

Como su voz no es muy buena, tiene ahora la posibilidad de enviarla por medio de la radio a dar la vuelta a la tierra o a la luna, si bien lo desea.

Aparte de su memoria genética, tiene ahora los libros, las fotografías y las cintas para guardar todo el conocimiento que adquiera para siempre. Además todos los libros que actualmente poseemos se pueden poner gracias a la computadora en una pequeña habitación en la cual un investigador puede encontrar en cinco minutos la informació que de otra maera, le hubiese llevado toda la vida buscar.

Más aún esta prótesis se puede separar del cuerpo y se puede enviar una sonda a ver el otro lado de la luna o al interior del útero para ver un embrión humano en desarrollo.

Los primeros artefactos solamente sirvieron para fortalecer el cuerpo humano, la macana es extensión del brazo ,el zapato endurece al pie, la ropa protege a la piel sin pelo. Pero la tecnología no sólo imita a la naturaleza, después de todo el arco y la fecha, o la rueda no existen naturalmente sino que son una especie de naturaleza artificial.

En todos estos desarrollos técnicos, podemos observar tres etapas: El primero, la energía guiada por la inteligencia humana, el teléfono con operadora, segundo la máquina, en la cual la energía

* Académico titular.

humana se sustituye por una fuente de energía pero está aún controlada por algún ser humano, el teléfono automático con clave, por último la máquina, los sistemas de contestación y registro automático.

Esta tendencia está en todo lo que vemos, desde el ajuste automático de la carburación del automóvil al reloj que se da cuerda solo.

Lo que es curioso, es que esta automatización se haya presentado como algo a que temer, cuando es el fenómeno más natural y la mayor parte de nuestras funciones corporales como la respiración, el latido cardíaco, las secreciones hormonales y la marcha son automáticas.

La neurocirugía sigue un camino igual a las otras ramas de la medicina al buscar equipos automáticos que suplan deficiencias funcionales del organismo. Recordemos brevemente los marcapasos cardíacos, pioneros de esta rama de la medicina y recientemente los dispositivos para administración de insulina implantados subcutáneamente para el manejo del enfermo diabético así como los decanos de la prótesis, las ortopédicas, desde las originales patas de palo y ganchos de los piratas a los elaborados y eficientes miembros artificiales que actualmente están al alcance de los amputados.

En el tratamiento de la epilepsia se emplean actualmente microprocesadores que son pequeñas computadoras para reconocer el principio subclínico de una crisis convulsiva y enviar un estímulo inhibitorio a la zona de descarga cuando sea necesario.

Esta estimulación controlada por una computadora puede programarse para reconocer actividad eléctrica anormal de la amígdala y al detectarse ésta envía estímulos apropiados a la formación reticular y de esta manera actúan sobre la conducta. Aquí se está supliendo una falta de control que todo individuo civilizado y sano tiene para evitar una actitud antisocial.

Así mismo se pueden emplear este tipo de estímulos al tálamo con lo cual en forma experimental se ha demostrado mejoría en la capacidad de aprendizaje.

Esto abre un camino enorme en el tratamiento de aquellos niños con este tipo de problemas.

Se ha demostrado que la estimulación de la corteza visual produce fósfenos, una percepción de puntos luminosos en el campo visual[1]

Esta información se ha empleado por Brindley para desarrollar electrodos que al estimular la corteza visual de pacientes ciegos, les permite percibir us arreglo de fósfenos correspondientes a una figura.

Esto está encaminado al desarrollo de una pequeña cámara de televisión que transmita estos puntos de estimulación a la corteza cerebral y permita que el paciente ciego, vea.

La estimulación del nervio auditivo y de la cóclea producen así mismo percepción de "sonidos". En un futuro un microsensor permitirá que los pacientes sordos puedan oír.

Sabemos que muchas de estas consideraciones pudieran parecer ciencia ficción, también lo parecían las que el día de hoy hemos oído como una realidad de aplicación diaria.

REFERENCIA

1. BRINDLEY, G. S. and LEWIN, W. S.: *The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex.* J. Physiol. (lond), 1968; *196:* 479-493.