

Estimulación eléctrica y epilepsia



La electricidad ha sido usada con fines terapéuticos desde épocas remotas. La estimulación eléctrica, aplicada a través de electrodos en el nervio vago de humanos, suele ser utilizada en trastornos relacionados con depresión y epilepsia.

Manola Cuéllar Herrera y Marcos Velasco

La epilepsia es una alteración del sistema nervioso central que se caracteriza por una excitabilidad excesiva y sincronizada de la actividad eléctrica neuronal, manifestándose por crisis recurrentes, espontáneas e impredecibles. Afecta a entre uno y dos por ciento de la población general; la epilepsia del lóbulo temporal es la forma más frecuente (40 por ciento).

Hasta el momento se desconocen las causas que desencadenan una crisis epiléptica. Sin embargo, esta alteración cerebral se asocia principalmente a un desequilibrio entre mecanismos en los que se presenta una disminución de neurotransmisores de tipo inhibitorio como el ácido gamma-aminobutírico y un incremento de los excitadores, como el glutamato.

La epilepsia del lóbulo temporal se caracteriza por la producción de crisis parciales complejas; esto quiere decir que hay una hipersin-

cronización eléctrica de la actividad neuronal de estructuras localizadas en el lóbulo temporal, como el hipocampo y la amígdala cerebral, las cuales son a su vez componentes del sistema límbico. La epilepsia del lóbulo temporal se asocia a síntomas como reflujo epigástrico, cambios emocionales y ocasionalmente alucinaciones gustativas y olfatorias. El tratamiento convencional es el farmacológico, principalmente con sustancias que aumentan la neurotransmisión gabaérgica o disminuyen la glutamatérgica.

Aproximadamente entre 16 y 30 por ciento de los pacientes que sufren de epilepsia del lóbulo temporal son resistentes a los fármacos anticonvulsivantes: los sujetos continúan presentando crisis convulsivas a pesar de recibir dosis altas de los medicamentos antiepilépticos solos o en combinación (politerapia). En algunos casos, la resección quirúrgica puede eliminar o disminuir la incidencia de las crisis epilépticas cuando existe un solo foco epiléptico y que se identifica claramente por registros electrográficos. Sin embargo, la cirugía de epilepsia no es adecuada para los pacientes que presentan dos o más focos epilépticos, o que se localizan en áreas cerebrales que sean impor-

tantes para la vida del sujeto, como las encargadas del procesamiento del lenguaje, aprendizaje, memoria, movimiento, etcétera. Para estos pacientes se requieren estrategias terapéuticas alternativas para controlar las crisis epilépticas y así mejorar su calidad de vida. Entre estas estrategias se encuentra la estimulación eléctrica de áreas cerebrales específicas, con la que se trata de controlar la hypersincronización neuronal durante las convulsiones epilépticas.

LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA

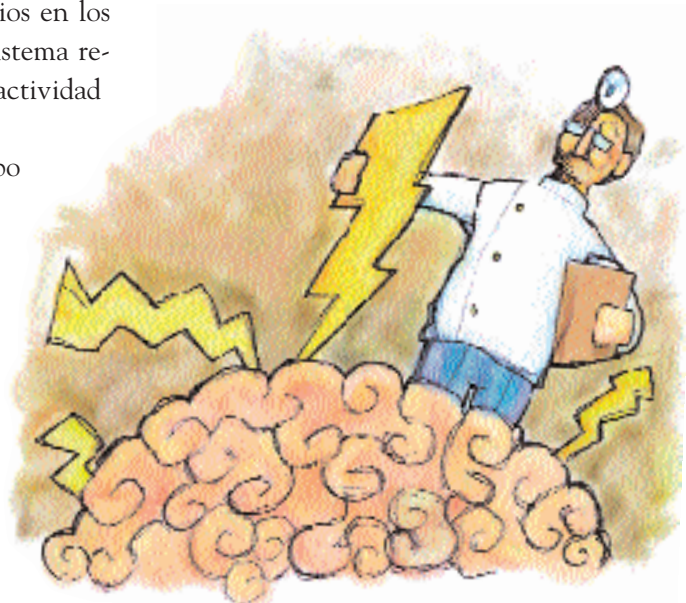
La estimulación eléctrica se ha aplicado para el tratamiento de trastornos como dolor, desórdenes del movimiento, trastornos musculares, estupor, coma, alteraciones psiquiátricas, vejiga neurogénica e insuficiencia vascular periférica, entre otros. Desde épocas antiguas la electricidad se ha usado con fines terapéuticos. Durante el siglo I antes de nuestra era, los medios naturales de generación de actividad eléctrica, como el pez torpedo, se utilizaron para inducir excitación sensoriomotora y para el tratamiento de enfermedades reumáticas. En 1804, en Boloña y utilizando baterías diseñadas por Alejandro Volta, Jean Aldini evaluó las sensaciones inducidas por la aplicación de la estimulación eléctrica sobre el cuero cabelludo de sujetos sanos y sugirió que dicha estimulación podía inducir efectos terapéuticos.

En el siglo XIX, la estimulación eléctrica se aplicaba en distintas partes del cuerpo para el tratamiento de diversas enfermedades. Por ejemplo en la cabeza, para tratar la psicosis; en el músculo esquelético, para el dolor; en el pecho, para las enfermedades del corazón, o en los genitales, para la infertilidad. En el siglo XX, Moruzzi y colaboradores realizaron estudios en los que demostraron que la estimulación eléctrica del sistema reticular, bajo ciertas condiciones, desincroniza a la actividad eléctrica cerebral.

La estimulación magnética transcraneal es un tipo de estimulación eléctrica que actualmente se utiliza ampliamente en humanos. Es una técnica no invasiva en la que se aplica un estímulo magnético de alta intensidad pero de muy corta duración y que induce a nivel cortical actividad eléctrica con efectos inhibitorios, los cuales pueden propagarse a otras áreas cerebrales. Su aplicación aguda, pero no la crónica, modifica el contenido de neurotransmisores en los tejidos del cerebro de roedores. Por otra parte, su administración crónica modifica los niveles de receptores de serotonina, neurotransmisor in-

volucrado en la ansiedad, la memoria, el aprendizaje y la epilepsia. Además, la estimulación magnética transcraneal aumenta en el hipotálamo ventromedial, la amígdala basolateral y la corteza parietal los niveles de los receptores de tipo NMDA, que son de tipo excitatorio. Actualmente se sabe que este tipo de estimulación reduce el umbral de producción de crisis parciales y se utiliza para el tratamiento de trastornos psiquiátricos como la depresión.

La estimulación eléctrica crónica del nervio vago se utiliza ampliamente en humanos para el tratamiento de diferentes alteraciones neurológicas y psiquiátricas, como la depresión y la epilepsia. El nervio vago forma parte de los nervios craneales, por lo que es de naturaleza parasimpática, y está compuesto de fibras aferentes y eferentes que inervan órganos del cuello, tórax, abdomen y pelvis. Los núcleos del nervio vago localizados en el tallo cerebral tienen proyecciones a áreas del cerebro anterior, incluyendo algunas importantes para



la epileptogénesis, como la amígdala y el tálamo. Se sabe que el nervio vago interviene en reflejos viscerales como toser, vomitar y deglutir, así como en la regulación de funciones cardiovasculares como la presión arterial y la frecuencia cardíaca. La estimulación eléctrica del nervio vago se aplica a través de electrodos que se implantan en su porción cervical y se genera a través de un dispositivo implantado de manera subcutánea en el tórax del paciente. El mecanismo del efecto antiepiléptico de la estimulación eléctrica del nervio vago aún no es claro, aunque se sugiere que pudiera asociarse a un aumento en la neurotransmisión inhibitoria en varias áreas cerebrales. También hay evidencias que indican que la estimulación eléctrica del nervio vago induce una desincronización de la actividad cerebral por activación de la fibras C desmielinizadas.

LA EPILEPSIA Y LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA

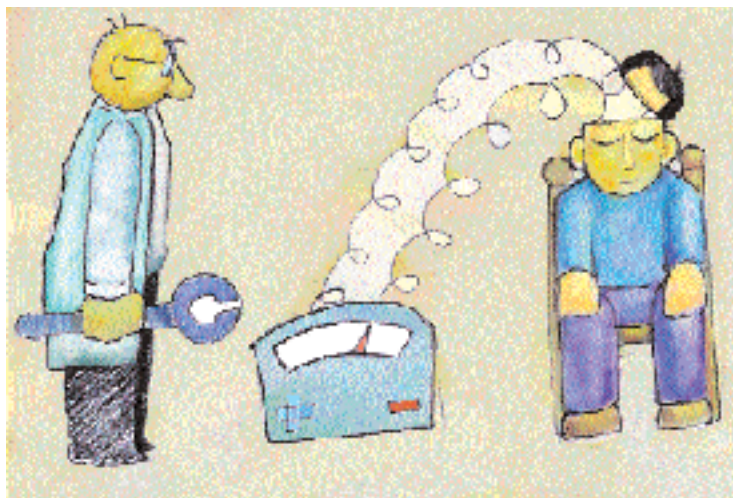
La primera evidencia que se tiene de una asociación entre la estimulación eléctrica y la epilepsia se ubica en la guerra prusodanesa en 1864, durante la cual el médico Theodor Fritsch observó que los pacientes con fracturas de cráneo eventualmente presentaban movimientos anormales, o crisis convulsivas. Esto lo motivó a aplicar corrientes eléctricas en el cráneo de perros observando que los animales presentaban crisis convulsivas generalizadas.

A principios del siglo XX, Wilder Penfield y Herbert Jasper fueron dos médicos que colaborando con neurocirujanos; realizaron estudios en los cuales aplicaban estímulos eléctricos de baja intensidad en la corteza sensoriomotora de pacientes epilépticos despiertos durante la cirugía de epilepsia. Con base en la evaluación de las sensaciones registradas durante la estimulación de la corteza de los pacientes, Penfield y Jasper pudieron obtener un mapa de la corteza sensorial del humano, a la que denominaron “homúnculo de Penfield”. La aplicación de estímulos eléctricos en las zonas epilépticas de pacientes durante el procedimiento quirúrgico aún se lleva a cabo con el fin de activar e identificar al foco epiléptico y así realizar su disección sin dañar zonas normales.

La estimulación eléctrica cerebral puede inducir efectos pro o antiepilépticos, dependiendo de los parámetros utilizados y de la estructura estimulada. Al respecto se sabe que la estimulación eléctrica de alta intensidad aplicada sobre el cráneo y llamada electroconvulsiva se utilizó a principios del siglo XX en hospitales psiquiátricos para el tratamiento de alteraciones como la depresión. Entre sus desventajas se encuentra que, debido a la corriente eléctrica de alta intensidad aplicada, produce

crisis convulsivas generalizadas y daño de la piel en el sitio en que se aplica, por lo que requiere de anestesiarse al sujeto. Sin embargo, evidencias experimentales en animales indican que la estimulación eléctrica de tipo electroconvulsivo produce cambios por periodos prolongados en sistemas inhibitorios que mantienen al sujeto libre del trastorno que le afecta.

En modelos experimentales es posible inducir crisis generalizadas mediante la aplicación de choques eléctricos de alta intensidad a través de electrodos colocados sobre la corteza cerebral, orejas y córnea. Éstos se consi-



deran modelos agudos de crisis convulsivas, ya que los animales no muestran crisis epilépticas subsecuentes. Un modelo de epileptogénesis (generación de epilepsia en un cerebro normal) es el *kindling* eléctrico, descrito por Graham Goodard en 1969. *Kindling* significa “encendimiento”, y consiste en la aplicación repetida de estímulos eléctricos inicialmente subumbrales en áreas cerebrales específicas, como la amígdala cerebral y el hipocampo. Dicha estimulación produce de manera progresiva cambios conductuales y electrográficos que culminan en la producción de crisis parciales complejas secundariamente generalizadas. A diferencia de otros modelos experimentales, el *kindling* torna al cerebro normal en epiléptico, efecto asociado a la presencia de cambios plásticos cerebrales permanentes. Los parámetros más frecuentes para inducir *kindling* son los siguientes: trenes de un segundo de duración, con pulsos eléctricos de un milisegundo cada uno, a una frecuencia de 60 hertz y con una intensidad de corriente inicialmente subumbral. Actualmente el *kindling* es uno de los modelos de epileptogénesis más ampliamente utilizados para investigar las causas y consecuencias de la epilepsia.

Por otra parte, también es posible inducir efectos antiepilépticos por medio de la aplicación de estimulación eléctrica intracerebral, la cual requiere del implante de electrodos intracerebrales o subdurales. Su aplicación crónica requiere de un dispositivo que se implanta de manera subcutánea a través del cual se generan los pulsos eléctricos. La eficacia de la estimulación eléctrica intracerebral depende de varios factores, entre los que se encuentran la estructura en la que se aplica, así como la duración e intensidad de los pulsos eléctricos. Entre las estructuras en las que se ha aplicado la estimulación eléctrica con efectos antiepilépticos se encuentran el cerebelo, la amígdala cerebral, el tálamo, el hipocampo, el nervio vago y el nervio trigémino. Un parámetro importante es la frecuencia de los pulsos de estimulación, la cual puede dividirse en baja (0.1-50 hertz) y alta frecuencia (50-800 hertz).

ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA DE BAJA FRECUENCIA CON EFECTOS ANTIEPILÉPTICOS

Diferentes evidencias experimentales apoyan el efecto antiepiléptico de la estimulación eléctrica de baja frecuencia. En un modelo experimental *in vitro* del hipocampo de rata, la aplicación de estimulación eléctrica de baja frecuencia (0.1-10 hertz) en las fibras musgosas de la región CA3 del hipocampo reduce la actividad epileptiforme inducida por la aplicación de altas

concentraciones de potasio. La estimulación eléctrica a 0.9 hertz y a baja intensidad (0.5 microamperes) en la corteza temporal de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal también puede reducir la actividad epiléptica. Se sabe que la estimulación eléctrica de baja frecuencia eleva el umbral de producción de posdescarga epiléptica en modelos experimentales de epilepsia, efecto que persiste de semanas a meses después de su aplicación. La estimulación eléctrica a 1 hertz en focos corticales y en la amígdala cerebral suprime las crisis inducidas por ácido kaínico, un convulsivante que induce crisis parciales repetidas a intervalos cortos de tiempo (estado epiléptico). En México, Fernández-Guardiola y colaboradores encontraron que la estimulación eléctrica de baja frecuencia (30 hertz) en el núcleo del tracto solitario, uno de los núcleos del nervio vago, evita el proceso de epileptogénesis y la expresión de crisis generalizadas en modelos experimentales de epilepsia del lóbulo temporal, pero no impide la producción de crisis parciales.

Entre las estructuras en las que se ha aplicado la estimulación eléctrica con efectos antiepilépticos se encuentran el cerebelo, la amígdala cerebral, el tálamo, el hipocampo, el nervio vago y el nervio trigémino

La frecuencia a 130 hertz es una de las más utilizadas en la estimulación eléctrica intracerebral, ya que ha resultado útil para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, disminuyendo la acinesia (falta del movimiento) y la hipertonía (aumento de la contracción muscular), características de este trastorno

Otro tipo de estimulación eléctrica de baja frecuencia con efectos antiepilépticos es la llamada *quenching*, que significa “apagar” o “extinguir”, y consiste en aplicar estimulación eléctrica de baja intensidad y a 1 hertz durante 15 minutos de manera repetida. En la rata, el *quenching* evita la epileptogénesis inducida por el modelo *kindling*. La aplicación del *quenching* en la amígdala cerebral de ratas normales aumenta los niveles de receptores a benzodiazepinas en áreas cerebrales como corteza frontal y temporal, tálamo y amígdala basolateral. Además, el *quenching* se asocia a un incremento de la liberación *in vivo* de alanina, un aminoácido con efectos inhibitorios.

En pacientes con epilepsia del lóbulo temporal resistentes a fármacos, la estimulación eléctrica de baja frecuencia en la corteza cerebelosa reduce o evita las crisis epilépticas. Este efecto se explica por influencia inhibitoria en la actividad cerebral que tiene el cerebelo a través

del tallo cerebral. Los parámetros de estimulación cerebelosa varían en cada paciente: la de 10 hertz es la más comúnmente empleada, con una duración de la estimulación de 10 minutos cada hora durante la vigilia, y por un periodo de hasta tres años.

El mecanismo fundamental del efecto de la estimulación eléctrica de baja frecuencia con efectos antiepilépticos aún es desconocido, pero se sugiere que involucra a la depresión sináptica a largo plazo. La depresión sináptica a largo plazo es un fenómeno de plasticidad del sistema nervioso y se describe como un decremento de la actividad sináptica que resulta de la aplicación de estímulos eléctricos a baja frecuencia (0.1-50 hertz) por tiempo prolongado. Aun cuando hay pocos estudios enfocados a investigar los mecanismos y efectos secundarios inducidos por la estimulación eléctrica intracerebral de baja frecuencia con efectos antiepilépticos, su empleo como tratamiento de la epilepsia resistente a fármacos puede ser una alternativa para disminuir o evitar las crisis epilépticas. Por ello es necesario continuar estudiando los efectos de la estimulación eléctrica de baja frecuencia con diferentes parámetros en diferentes modelos experimentales, así como de diferentes áreas cerebrales.

ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA DE ALTA FRECUENCIA CON EFECTOS ANTIEPILÉPTICOS

La frecuencia a 130 hertz es una de las más utilizadas en la estimulación eléctrica intracerebral, ya que ha resultado útil para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, disminuyendo la acinesia (falta del movimiento) y la hipertonía (aumento de la contracción muscular), características de este trastorno, tanto en humanos como en modelos experimentales. La estimulación eléctrica a 130 hertz del núcleo subtalámico induce una desinhibición neuronal en el núcleo talámico ventrolateral, activando como consecuencia al sistema cortical motor. En ratas normales, la estimulación eléctrica de alta frecuencia del núcleo subtalámico disminuye el disparo neuronal en la sustancia negra y en el núcleo entopeduncular, pero no modifica la del globo pálido. También aumenta los niveles extracelulares de glutamato en el globo pálido y en la sustancia negra, mientras que la liberación de ácido gamma-aminobutírico se incrementa solamente en esta última. La eficacia de la estimulación eléctrica a 130 hertz en el tratamiento de trastornos del movimiento llevó a investigar sus efectos en la epilepsia.

La estimulación eléctrica a 130 hertz del núcleo subtalámico suprime las descargas eléctricas tipo espiga-onda en un modelo de crisis de ausencia, y retrasa la aparición de crisis gene-

ralizadas inducidas por fluorotil inhalado. En ratas jóvenes y adultas, la aplicación de estimulación eléctrica a 130 hertz en la sustancia negra, núcleo involucrado en el control del movimiento, induce efectos anticonvulsivantes. La estimulación eléctrica a 130 hertz del hipocampo o del núcleo subtalámico disminuye la intensidad del *status epilepticus* (crisis epilépticas continuas por más de tres horas) inducido por ácido kaínico o por pilocarpina, en ratas.

Estudios realizados en México indican que la estimulación eléctrica bilateral del núcleo talámico centromediano bilateral reduce en un 80 por ciento o más el número de crisis generalizadas de tipo tónico-clónicas y las crisis de ausencia atípicas en niños con síndrome de Lennox-Gastaut. Los parámetros de estimulación utilizados consisten en trenes de pulsos de un minuto de duración, con un intervalo de cuatro minutos entre estímulos, con pulsos a una frecuencia de 130 hertz, con una duración por pulso de 450 microsegundos y con una intensidad de 400 a 600 microamperes. Esta estimulación se ha aplicado de manera continua de 7 a 33 meses, sin efectos colaterales aparentes. Se sugiere que el efecto antiepiléptico de la estimulación eléctrica del núcleo talámico centromediano se debe parcialmente a una desincronización e hiperpolarización de las neuronas retículo-talámicas que participan en la iniciación y propagación de crisis tónico-clónicas. Otros posibles mecanismos pueden estar asociados a la regulación de los ritmos talamocorticales oscilatorios, las corrientes de calcio de bajo umbral y un incremento de la neurotransmisión gabaérgica.

También se ha estudiado el efecto de la estimulación eléctrica de alta frecuencia en el hipocampo de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. La aplicación de estimulación eléctrica hipocampal a 130 hertz de manera continua durante 3 o 4 semanas disminuye el número de crisis y de espigas interictales en el foco epiléptico de algunos pacientes con epilepsia del lóbulo temporal resistentes a fármacos. Estos efectos son evidentes a partir de los días 5 y 6 de estimulación, y se asocian a hipoperfusión en la región hipocampal, pero no se detectan cambios aparentes en la memoria a corto plazo. La aplicación de estimulación eléctrica con los mismos parámetros pero en la región amígdalo-hipocampal y por periodos más largos induce efectos similares, sugiriendo la posibilidad de aplicar este tipo de estimulación eléctrica por periodos largos sin inducir efectos indeseables. Asimismo, la estimulación eléctrica en el foco epiléptico de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (hipocampo o amígdala cerebral) puede tener ventajas en comparación con la estimulación eléctrica

de áreas no involucradas en la generación y/o propagación de las crisis convulsivas, ya que evita la manipulación de estructuras “normales” como el núcleo subtalámico.

La evaluación de sistemas de neurotransmisión en biopsias cerebrales obtenidas de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal que previamente recibieron estimulación eléctrica de alta frecuencia (130 hertz) muestra que la eficacia de dicha estimulación es mayor en sujetos que han tenido una historia de epilepsia corta, con menor daño neuronal en el foco epiléptico y con niveles tisulares elevados de ácido gamma-aminobutírico en el parahipocampo, estructura involucrada en la propagación de las crisis. Por el contrario, la estimulación eléctrica a 130 hertz es menos eficaz en sujetos con una larga evolución de la epilepsia, con una mayor incidencia de crisis y con mayor daño neuronal en las estructuras en las que se aplica la estimulación. Estas evidencias indican la necesidad de diseñar estrategias que



permitan detectar de manera temprana a los sujetos susceptibles a recibir estimulación eléctrica intracerebral para el tratamiento de la epilepsia resistente a fármacos.

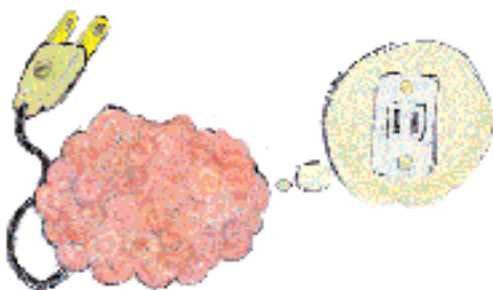
EL FUTURO DE LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA PARA EL TRATAMIENTO Y CONTROL DE LA EPILEPSIA

Sin duda alguna, la estimulación eléctrica intracerebral representa una alternativa terapéutica para el control de las crisis convulsivas en pacientes que son resistentes al tratamiento farmacológico y que no son candidatos a la resección quirúrgica del foco epiléptico. Hasta el momento, en México hay pocos estudios de los efectos de la estimulación eléctrica en la epilepsia. Por ello es necesario establecer una colaboración entre los grupos de trabajo del área clínica y básica, lo cual permitirá un mejor conocimiento y aplicación de varios protocolos de estimulación eléctrica en diferentes

áreas cerebrales. Conocer sus mecanismos de acción, su eficacia y seguridad, va a permitir una mejor aplicación terapéutica. En este sentido, nuestros grupos de trabajo del área clínica de la Unidad de Neurocirugía Funcional y Estereotaxia del Servicio de Neurología y Neurocirugía del Hospital General de México, junto con el grupo de área básica del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, están trabajando en conjunto, interesados en investigar los efectos de la estimulación eléctrica tanto en humanos como en diferentes modelos experimentales en animales.

Bibliografía

- Durand, D. M. y M. Bikson (2001), "Suppression and control of epileptiform activity by electrical stimulation: a review", *Proceedings of the IEEE*, 89 (7): 1065-1082.
- Engel, J. (1989), "Basic mechanisms of epilepsy. Seizures and epilepsy", en Engel, J. (editor), Philadelphia: F.A. Davis.
- Luders, H. (2004), "Deep brain stimulation and epilepsy", Londres y Nueva York, Taylor and Francis, pp. 285-298.
- McNeal, D. R. (1997), "Two thousand year of electrical stimulation, in functional electrical stimulation", en Hambrecht, F. T. y J. B. Reswick (editors), Nueva York.
- Velasco, F., (2000), "Neuromodulation: an overview", *Arch Med Res*. 2000 31:232-36.



Marcos Velasco Campos es médico egresado de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) en 1958. Posteriormente realizó la especialidad en neurología en la Universidad de California en Los Ángeles (1967), y la especialidad en electroencefalografía y neurofisiología clínica en Johns Hopkins (1984). Es investigador del Instituto Mexicano del Seguro Social desde 1970. Ha publicado 133 artículos en revistas de alto impacto internacional y es miembro del Sistema Nacional de Investigadores desde 1984.

marcosvc@computacionalfa.com

Manola Cuéllar Herrera es química farmacéutica bióloga por la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (2000). Obtuvo el grado de maestra en ciencias del Programa de Farmacología del Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional en 2003. Actualmente es estudiante del programa de doctorado de neurofarmacología y terapéutica experimental.

mcualla@siu.buap.mx

