

## El papel del locus ceruleus en las convulsiones refractarias

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

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

Recientemente se ha difundido la estimulación del nervio vago como una nueva terapéutica para controlar las manifestaciones de la epilepsia refractaria en humanos. Se ha logrado la reducción por encima del 50% de estos casos intratables (1).

Es un nuevo enfoque que en algunos casos puede eliminar la cirugía clásica a cielo abierto y tiene la ventaja sobre esta cirugía que es reversible y que los parámetros que intervienen pueden graduarse de tal modo que puede lograrse la máxima eficacia con los menores efectos colaterales.

Debido a que los mecanismos de la estimulación vagal que controlan la epilepsia son desconocidos, muchos modelos experimentales se han propuesto para tratar de entender esta laguna del conocimiento.

El nervio vago posee componentes motores, sensitivos y vegetativos.

La parte motora se origina en el núcleo ambiguo en la parte situada debajo del origen de las fibras motoras del glosofaríngeo. Este núcleo situado en la parte profunda de la formación reticular del bulbo recibe fibras córtico-nucleares de ambos hemisferios cerebrales. Sus fibras eferentes inervan los músculos constrictores de la faringe y los intrínsecos de la laringe (ver Figura 1).

El núcleo sensitivo es el correspondiente a la parte inferior del núcleo del fascículo solitario. Las fibras aferentes cruzan la línea media y llegan al lado contrario al tálamo ventral y núcleos hipotalámicos.

Del tálamo, sus axones a través de la corona radiante, llegan a la parietal ascendente.

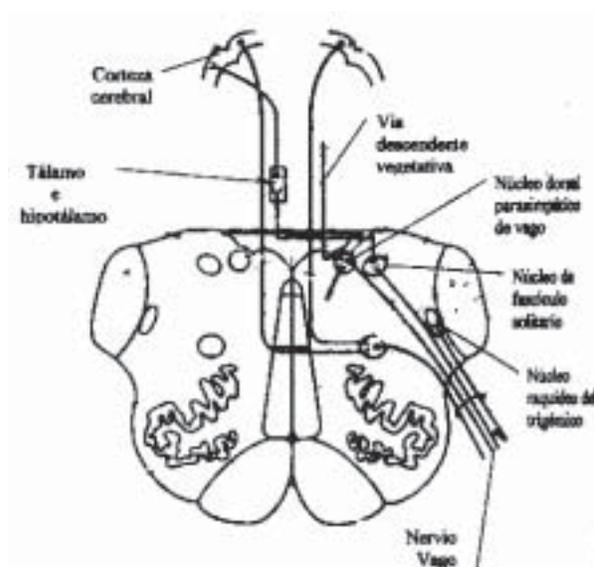


Figura 1. El nervio vago en su comunicación con el estómago. El estímulo del nervio vago en la estimulación del nervio vago influye en 50% favorablemente a la epilepsia parcial intratable. La figura muestra la relación del nervio vago y sus conexiones centrales.

El núcleo vegetativo parasimpático es el núcleo dorsal en la parte inferior del cuarto ventrículo posterolateral al núcleo del hipogloso. Recibe fibras del hipotálamo y del glosofaríngeo (reflejos del seno carotídeo). Las eferencias van a esófago, corazón, bronquios, estómago, intestino delgado y grueso.

El locus ceruleus es un núcleo bilateral que se encuentra a nivel del puente y es visible en los cortes macroscópicos en la región posterolateral del segmento cerca del cuarto ventrículo; posee un color azulado intenso. Se compone de 30 000 neuronas. Sus conexiones se dirigen a la corteza cerebral,

centros subcorticales, tallo cerebral, cerebelo y médula (ver Figura 2). Su papel jerárquico en la producción de la norepinefrina lo involucra en múltiples funciones del estado de ánimo, sueño, despertar. Tiene funciones esenciales en el desarrollo embrionario en la organización laminar de la corteza cerebral.

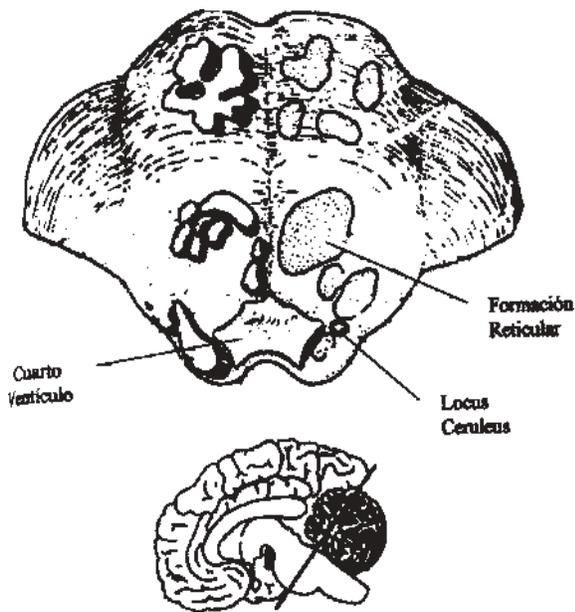


Figura 2. Locus ceruleus. Según el corte del dibujo inferior, dicho núcleo se localiza en la protuberancia superior, cerca del cuarto ventrículo y es el mayor productor central de norepinefrina, importante neuromodulador del umbral convulsivante.

La magnitud de las conexiones del locus ceruleus recuerda, como se ve en la Figura 3, la noción cartesiana especulativa de las funciones cerebrales que estaba formado por tubos que conectan el encéfalo, siendo el centro la pineal. Los tubos representan los nervios del encéfalo. Todo ello era influencia aún de la doctrina de Galeno de Pérgamo (138-201) donde el acento se ponía sobre lo humoral y no sobre los órganos sólidos. Decía Galeno que el pneuma “espíritu vital” se originaba en el ventrículo izquierdo cardíaco, por las carótidas llegaba a la base donde otro pneuma, el “espíritu animal”, se agregaba a la sangre por la rete mirabile y se distribuía por los nervios desde el cerebro sin saber cómo.

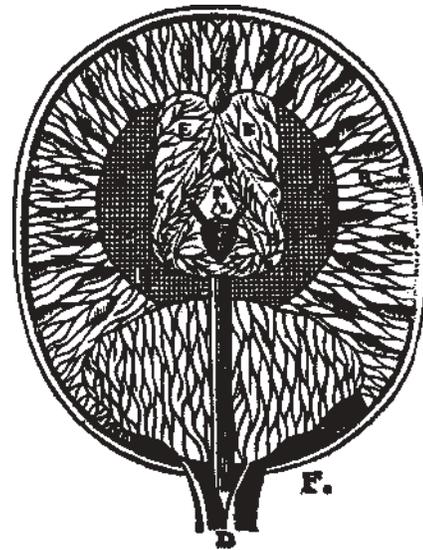


Figura 3. En el libro de René Descartes, *De Homine* (1662) y su versión francesa de 1664 se presentan en forma de diagrama donde muestra su teoría mecanicista de función cerebral. La E representa los ventrículos. La pineal (H) era la jerarquía superior del sistema. El área cuadriculada son secciones transversas de los tubos nerviosos sobre la pared ventricular.

El mayor aferente del nervio vago es el núcleo solitario. Este núcleo se proyecta sobre áreas importantes del cerebro pre-frontal y tallo cerebral. Las proyecciones incluyen áreas epileptogénicas importantes, que involucran las amígdalas y el tálamo. Existen proyecciones directas hacia el núcleo de rafe que es la mayor fuente de las neuronas serotoninérgicas. Además, hay proyecciones indirectas desde el núcleo solitario hacia las neuronas noradrenérgicas del locus ceruleus y el núcleo A5, a través de los núcleos paragigantes celulares. Los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos de las neurotransmisiones están involucrados en la modulación del umbral convulsivante.

En zonas cerebrales, la serotonina y la norepinefrina producen un aumento de la activación de las interneuronas gabaérgicas que produce un incremento de la inhibición neuronal.

Desde el punto de vista funcional, mediante la tomografía por emisión de positrones (TEP) en humanos, en la estimulación vagal aguda, dentro de las 24 horas del comienzo muestra una activación de la zona rostro-centro dorsal del bulbo que

corresponde a la ubicación del complejo bulbo vaginal (el núcleo del tracto solitario y núcleos adyacentes con inervación vagal). La activación del giro derecho pos-central (área sensitiva) tiene que ver con el procesamiento cortical del hemisoma izquierdo, inducido por la estimulación vagal de ambos hemisferios cerebelosos, que corresponde a proyecciones del núcleo solitario y finalmente, cambios en estructuras supratentoriales correspondientes a zona reticular, sistema límbico, zonas del sistema vegetativo con activación del hipotálamo, tálamo y la ínsula bilateral correspondientes a las proyecciones del núcleo solitario; además, se produce una desactivación de la amígdala, hipocampo, giro angulado bilateral en el nivel de las proyecciones vagales polisinápticas. Existe una relación entre el aumento del poder de la estimulación vagal y el mayor volumen de alteraciones en la actividad cerebral simpática.

En la estimulación crónica, a los 3 meses del uso del estimulador, la TEP muestra cambios mucho menores que los señalados en la fase aguda y parece representar la adaptación del sistema nervioso a la estimulación crónica vagal.

La mayor parte de la aferencia del nervio vago está formada de fibras c desmielinizadas. El resto lo forman fibras b en menor proporción junto con grandes fibras mielinizadas a. Los expertos muestran que la reducción de la severidad de las convulsiones depende de la estimulación que sobrepasa el umbral de activación de las fibras c. Se ha establecido que el vago izquierdo está compuesto, en 80%, por fibras aferentes y el derecho es mixto con mayor proporción motor y vegetativo, de allí la indicación de la colocación de los electrodos estimuladores sobre el vago izquierdo a nivel de la parte media del cuello.

La estimulación del locus ceruleus produce liberación difusa de norepinefrina y la del núcleo del rafe libera serotonina, ambos neuromoduladores de efecto anticonvulsivante.

La proteína denominada fos se genera en neuronas bajo condiciones de alta actividad. La estimulación vagal demuestra la proteína fos en las estructuras límbicas, incluidas corteza cingulada, amígdalas y estación de relevo talámico (habénula).

Se ha demostrado la supresión del complejo punta-onda inducido por la estimulación de la estriónica cortical en gotas, cuando se produce la estimulación del vago (2).

En ratas se registra una reducción de convulsiones

inducidas por el electro-shock en su máxima intensidad cuando se aplica estimulación del vago (3). Igualmente se comunica la misma protección con el uso de pentilene tetrazol (4) y también con penicilina (5).

Se deduce que la estimulación del nervio vago debe producir una marcada liberación de los neurotransmisores inhibitorios y logra así una prevención de la difusión de la descarga (6).

El locus ceruleus es un componente importante en la atenuación del dolor (7) pero según las evidencias experimentales expuestas (2-5), la citada estructura anatómica forma parte del circuito modulador de la actividad anticonvulsiva.

Otros modelos experimentales en animales han informado que la combinación pentilene tetrazol con estriquina, en perros, produce convulsiones (8), igualmente el gel de alúmina en monos (9).

Las ratas privadas de norepinefrina son susceptibles de producir convulsiones mediante la inyección de N-metil-D- aspartato dentro del colículo inferior (10).

En humanos, la estimulación del locus ceruleus, que constituye la mayor fuente de norepinefrina en el cerebro, previene las descargas electroencefalográficas (11). La privación aumenta la severidad de las descargas y la susceptibilidad a una gran variedad de modelos convulsivantes (12).

Se ha demostrado que el infarto agudo del miocardio activa las aferencias del vago y que produce un aumento del aprovechamiento de la norepinefrina en el locus ceruleus.

### Conclusión

La estimulación del nervio vago izquierdo ha encontrado un sitio terapéutico importante en las convulsiones refractarias tipo parcial, simple y complejas con generalización o sin ella. El criterio de refractario ha variado entre 6 convulsiones mensuales bajo tratamiento farmacológico controlado clínicamente y con niveles plasmáticos de los anticonvulsivos únicos o múltiples. Otros han hablado de refractarias con una sola convulsión mensual. Otros neurólogos relacionan lo refractario con la actividad del paciente más que con la frecuencia mensual. Así algún tipo de profesión, como actividades públicas (artistas, oradores, políticos, etc.) u otras profesiones críticas (militares, aviadores, etc.). En forma global, la mitad de los

pacientes con nuevas convulsiones se controlan con los anticonvulsivantes corrientes.

Existe un tercio de pacientes en los que la regularización de las crisis es más dificultosa y requiere politerapia; un sexto son definitivamente resistentes a la farmacoterapia.

Estos pueden ser candidatos a cirugía en un pequeño porcentaje con focos bien definidos, ya que los que presentan focos múltiples o únicos en áreas elocuentes, son excluidos y siempre existe un pequeño porcentaje donde ninguna sanción terapéutica médica, quirúrgica o combinadas, logra ningún tipo de reducción de las convulsiones.

La estimulación del vago representa un recurso quirúrgico menos invasivo que la cirugía abierta.

Los resultados de estos tratamientos son muy prometedores, en los primeros protocolos aleatorios, a doble ciego, a los 6 meses de operados con una reducción promedio de 24,5%; de estos, 31% tenían una reducción de más del 50%.

Los mecanismos de cómo la estimulación del vago lograba estos efectos siguen siendo desconocidos y hoy se sabe que existe una franca participación del locus ceruleus, sin llegar aún a agotar las enormes fallas del conocimiento que persisten con esta metodología.

Por ello, en esta fase de investigación, todos los esfuerzos se dirigen a los aspectos de la anatomofisiología experimental, imagenología y metabolismo para derivar de ello, probablemente, nuevos aspectos contra dicha severa enfermedad convulsivante que hoy, más que nunca, debe considerarse seriamente la frase que decía el paciente "epilepsia es lo que yo tengo y no lo que yo soy".

## REFERENCIAS

1. Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 1995;45:224-230.
2. Zanchetti A, Wang SC, Moruzzi G. The effect of vagal afferent stimulation on the EEG. Pattern of the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;4:457-461.
3. Woodbury JW, Woodbury DM. Vagal stimulation reduces the severity of maximal electro-shock seizures in intact rats: use of a cuffelectrode for stimulating and recording. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:94-107.
4. McLachlan RS. Suppression of interictal spikes and seizures by stimulation of the vagus nerve. *Epilepsia* 1993;34:918-923.
5. Godlevsky L, Shandra A, Mazarati A. Effects of vagus stimulation on epileptic activity in rats. *Epilepsia* 1992;35(Suppl):7:39.
6. Rutecki P. Anatomical, physiological, and theoretical basis for the anti-epileptic effect of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1990;31(Suppl 2):1-6.
7. Randich A, Gebhart GF. Vagal afferent modulation of nociception. *Brain Res Rev* 1992;17:77-99.
8. Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia* 1992;33:1005-1012.
9. Lockard JS, Congdon WC, Du Charme LL. Feasibility and safety of vagal stimulation in monkey model. *Epilepsia* 1990;31(Suppl 2):20-27.
10. Browning RA, Maynert EW. Effect of intracisternal 6-hydroxy-dopamine on seizure susceptibility in rats. *Fed Proc* 1978;29:966.
11. Flaber J, Vladyka V. Antiepileptic effects of electrical stimulation of the locus coeruleus in man. *Activ Nerv Sup* 1983;25:304-308.
12. Browning RA. The role of neurotransmitters in electroshock seizure models. En: Jobe PC, Laird HE, II, editores. *Neurotransmitter and epilepsy*. Clifton, NJ: Humana Press; 1987.p.277-320.