



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL PSIQUIÁTRICO “FRAY BERNARDINO ÁLVAREZ”

“Participación del cuerpo estriado y el globo pálido en el efecto
cataléptico inducido por el haloperidol”

T E S I S

que para obtener el grado de

Especialista en Psiquiatría

presenta:

Beatriz Martínez Romero

Asesores:

Dr. Francisco Franco López Salazar
Tutor Metodológico

Dr. Miguel Herrera Estrella
Tutor Teórico

Dr. Enrique Querejeta Villagómez
Co- Tutor

México, D.F., Abril, 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A Santos y Angélica por enseñarme lo que significa la lealtad, la confianza y la
infinita paciencia.

A Kiry, porque contigo todo es nuevo y diferente, porque todo lo tomas y lo
perviertes.

Participación del cuerpo estriado y el globo pálido en el efecto cataléptico inducido por el haloperidol

ÍNDICE

	Página
I. Introducción	1
1.- Marco teórico	4
2.- El modelo de Albin-Young-Penney	9
3.- Los modelos animales para el estudio de los ganglios basales	11
4.- El modelo de la Catalepsia inducida por haloperidol	12
5.- Neuroquímica de la catalepsia	14
II. Objetivo General	18
III. Objetivos específicos	18
IV. Hipótesis de trabajo	18
V. Material y Métodos	19
1.- Animales	19
2.- Variables	19
3.- Procedimiento	20
- Curva dosis-respuesta de catalepsia inducida por haloperidol	20
- Lesión de neuronas estriato-palidales	21
- Catalepsia inducida por haloperidol en ratas con ablación bilateral de cuerpo estriado o globo pálido	22
- Análisis histológico	23
- Análisis estadístico	23
VI. Resultados	24
- Gráfica 1	24
- Gráfica 2	25
- Gráfica 3	26
- Gráfica 4	27
- Gráfica 5	28
- Gráfica 6	29
VII. Discusión	30
VIII. Conclusiones	36
IX. Bibliografía	38

Participación del cuerpo estriado y el globo pálido en el efecto cataléptico inducido por el haloperidol

INTRODUCCIÓN

Los beneficios de los neurolépticos (NLPs) en el tratamiento de síntomas psicóticos en esquizofrénicos están bien documentados. Los NLPs no solamente son utilizados en pacientes esquizofrénicos, sino que su uso se extiende a trastornos de personalidad, estrés postraumático, psicosis inducidas por drogas y otras condiciones neurológicas. El efecto sedante de los NLPs también es aprovechado en pacientes tanto psiquiátricos como no psiquiátricos. De la mano de los efectos benéficos de estos medicamentos hay riesgos significativos asociados a su uso. Estos riesgos son primordialmente efectos adversos neurológicos agudos o crónicos involucrando el movimiento voluntario e involuntario. Los efectos adversos agudos se refieren a los efectos extrapiramidales que son la expresión clínica de una alteración de los ganglios basales, y que consisten más frecuentemente en posiciones distónicas, parkinsonismo, acatisia, pudiéndose presentar también movimientos coreiformes o atetoides.

Haciendo énfasis en el parkinsonismo inducido por neurolépticos en humanos, podemos señalar que se trata de una entidad sindromática definida por el DSM-IV-TR como la presencia de **temblor** parkinsoniano, **rigidez** muscular o **acinesia** que aparecen a las pocas semanas de

iniciar o aumentar la dosis de un neuroléptico (o después de disminuir la medicación utilizada para tratar los síntomas extrapiramidales).

El *temblor* parkinsoniano tiene una frecuencia de 3-6 ciclos/seg, menor que la frecuencia del temblor normal, pero es más notorio pues al tener frecuencia menor, aumenta su amplitud. Aparece sólo en reposo. Puede ser intermitente, uni o bilateral, posicional en miembros, cabeza, mandíbula, boca, labios (Síndrome de Conejo) o lengua. Aumenta con la fatiga, ansiedad y estrés.

La *rigidez* muscular consiste en un aumento anormal del tono muscular.

La bradicinesia es la disminución espontánea de la velocidad de los movimientos cuya máxima expresión es la acinesia y constituye la complicación motriz más grave en el uso de neurolépticos. Es un enlentecimiento global, dificultad para iniciar y ejecutar movimientos. Los pacientes se quejan de apatía, adormecimiento y falta de espontaneidad y energía.

La rigidez y acinesia se valoran al observar la marcha, notándose una disminución de la longitud de la zancada, del balanceo de los brazos o de la espontaneidad global al azar. El cuello se observa flexionado hacia adelante, con los hombros encorvados, expresión facial inmutable, marcha a pasos cortos y arrastrando los pies, además de sialorrea^[10,11].

Se han identificado diversos factores de riesgo para el desarrollo del parkinsonismo farmacológico, como son: antecedente de haberlo

presentado, edad avanzada o infancia, demencia, delirium, trastorno amnésico y trastorno neurológico. La etiopatogenia del parkinsonismo inducido por neurolépticos se discutirá más adelante. El tratamiento de elección consiste en medicamentos antimuscarínicos, antihistamínicos, agonistas dopaminérgicos y β -bloqueadores.

Los efectos extrapiramidales en muchas ocasiones afectan el apego al tratamiento. Además, los efectos extrapiramidales pueden ser atemorizantes para los pacientes, y pueden ser peligrosos como la distonía laríngea o de la musculatura relacionada con la ventilación. La capacidad de un medicamento de disminuir la sintomatología psicótica sin inducir trastornos motores ha motivado el desarrollo de fármacos de síntesis para mejorar la calidad de vida de los pacientes. De lo anterior deriva la importancia del estudio de los efectos extrapiramidales.

En el presente trabajo se investigó experimentalmente el grado de participación del cuerpo estriado y del globo pálido en el desarrollo de efectos extrapiramidales utilizando el modelo de catalepsia inducida por haloperidol en ratas. Inicialmente se realizó una curva dosis-respuesta de catalepsia al aplicar haloperidol intraperitoneal en ratas sanas con el fin de determinar la dosis media que indujo catalepsia y para comparar a este grupo con las ratas lesionadas. Posteriormente, a través de cirugía estereotáxica se destruyó bilateralmente con ácido quinolínico al

cuerpo estriado y al globo pálido a dos grupos de ratas, respectivamente. Posteriormente se aplicó haloperidol intraperitoneal a la dosis media (determinada por la curva dosis respuesta) para medir el grado de catalepsia desarrollado en las ratas lesionadas y se comparó con el reportado en las ratas sanas. Las comparaciones estadísticas de los resultados obtenidos se efectuaron usando la prueba "t" de Student y sólo se incluyeron en el análisis estadístico los datos de las ratas cuyas lesiones de globo pálido o cuerpo estriado fueron demostradas por estudios de histología.

MARCO TEÓRICO

Los neurolépticos fueron descubiertos tras los intentos de sintetizar fármacos coadyuvantes a la anestesia. Laborit, cirujano francés, observó que la administración prequirúrgica de antihistamínicos disminuía la actividad vegetativa e inducía sedación, lo cual facilitaba enormemente la evolución trans y postquirúrgica. En un intento por mejorar los medicamentos preanestésicos, se usó la clorpromazina. El efecto sedativo de la clorpromazina fue aprovechado para usarse en esquizofrénicos agitados en 1952 por los psiquiatras Jan Delay y Pierre Deniker y en 1954 por el Dr. Labhard. Con su uso, además de la remisión de la agitación psicomotriz y de la psicosis, se presentaron síntomas motores muy similares a los que ocurrían de manera natural

en la enfermedad de Parkinson. Era la primera vez que se inducía farmacológicamente un trastorno extrapiramidal. Para ese entonces, ya se sabía que los ganglios basales constituían la base morfológica de la enfermedad de Parkinson, el trastorno extrapiramidal por excelencia, pero el funcionamiento de aquellos no estaba esclarecido.

Los mecanismos por los que los neurolépticos ejercen su efecto antipsicótico no son conocidos con precisión. Se cree que el antagonismo de los receptores dopaminérgicos en la vía mesolímbica y mesocortical juega un papel principal. Desafortunadamente los neurolépticos no son capaces de unirse a estas regiones cerebrales de manera selectiva, y se unen a otras vías dopaminérgicas.

*Se piensa que el bloqueo de los receptores dopaminérgicos en el cuerpo estriado y otros núcleos que componen los ganglios basales son responsables de producir la mayoría de los efectos extrapiramidales de los neurolépticos (Albin y cols. 1989; **Kiyatkin y Rebec 1999**).*

Los ganglios basales son un grupo de núcleos subcorticales relacionados con el movimiento constituidos por el Cuerpo Estriado, el Globo pálido (GP), la Sustancia negra y el Núcleo subtalámico (NST) o de Luys.

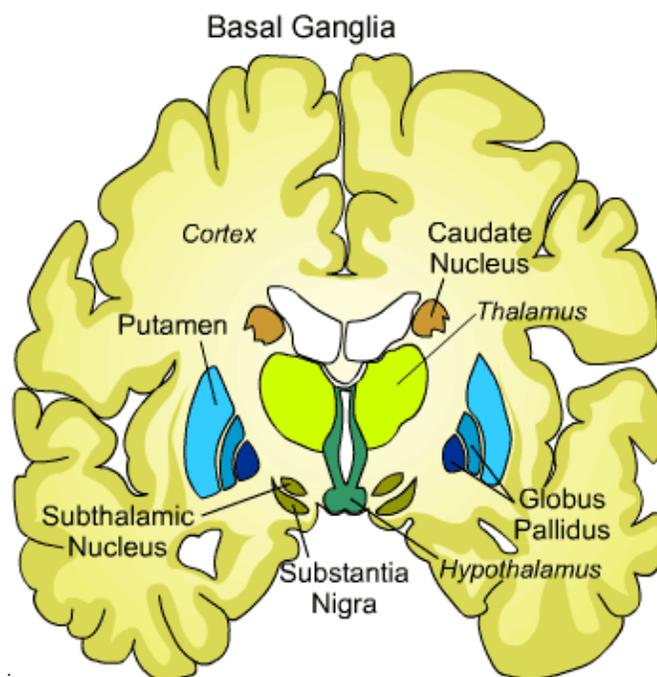
Cuerpo estriado.

De origen telencefálico, en los primates el *neoestriado* está formado por el Núcleo Caudado y el Putamen. Microscópicamente estas dos

estructuras son similares, separadas por las fibras corticales que forman la capsula interna.

El Cuerpo estriado está formado por dos compartimientos histológicamente diferentes: la matriz y el estriosoma (en primates) o parche (en ratas). El estriosoma recibe su principal información de la corteza límbica y se relaciona con la SNc.

El 90-95% de las células estriatales son neuronas de proyección gabaérgicas espinosas medias (soma de 10-20 μm de diámetro). Estas neuronas espinosas medias se activan durante los movimientos o en respuesta a estímulos periféricos y se dividen en dos grupos. Las que proyectan al GPe expresan encefalina y neurotensina. Las que proyectan a GPi o SNr expresan sustancia P y dinorfina.



El cuerpo estriado también posee dos tipos de interneuronas inhibitorias: grandes neuronas colinérgicas y células más pequeñas que contienen somatostatina, neuropéptido Y o sintetasa de óxido nítrico. Aunque escasas en número, juegan un papel importante en la actividad global del Cuerpo Estriado.

Globo Pálido (GP)

El globo pálido debe su color más claro a su mayor contenido de fibras mielinizadas. El GP y el Putamen conjuntamente constituyen una masa con forma de lente, por lo que se les denomina *núcleo lenticular o lentiforme*. Funcionalmente el concepto de núcleo lenticular no tiene gran significado, pues ambos núcleos funcionan independientemente.

El GP se divide en segmento interno (GPi) y externo (GPe), separados por una delgada lámina de sustancia blanca. El GPi está relacionado con la Sustancia Negra, y ambos segmentos utilizan GABA como neurotransmisor.

Sustancia negra (SN)

La SN es una estructura mesencefálica, constituida por un componente compacto y uno reticular. El componente compacto (SNc) tiene neuronas dopaminérgicas con neuromelanina, que es el pigmento responsable de su coloración oscura y por tanto, de su nombre. La porción reticular de la Sustancia Negra (SNr) tiene conexiones similares

a las del GP, por lo que se le considera una parte del globo Pálido desplazada caudalmente, y utiliza GABA como neurotransmisor.

Núcleo subtalámico (NST).

Este núcleo diencefálico está conectado con el GP y SN. Se localiza debajo del tálamo y arriba de la SN. El NST envía las únicas prolongaciones excitadoras glutamatérgicas de los GB al GPi. [1,2,3,4,7]

En condiciones normales, los ganglios basales juegan un papel importante en la actividad motora voluntaria e involuntaria. El desarrollo de alteraciones extrapiramidales con el empleo de fármacos ha contribuido a la estructuración de modelos funcionales de los ganglios basales.

En 1989 tres neurólogos de la Universidad de Michigan, Roger Albin, Jack Penney y Anne Young, publicaron un modelo de funcionamiento de los Ganglios Basales. Este modelo ha sido bien acogido por tratarse de un constructo teórico capaz de explicar los síntomas atribuidos a la lesión de los ganglios basales observados en la Enfermedad de Parkinson y la Corea de Huntington.

El modelo de Albin-Young-Penney

La información motora que se genera en la corteza cerebral debe ser procesada primero en los ganglios basales y luego regresada a la corteza para enviarse a los diferentes músculos a través de las neuronas motoras superiores (vías cortico-espinales) y neuronas motoras inferiores. En este contexto, el cuerpo estriado recibe información proveniente de la corteza cerebral (la mayoría glutamatérgica), aún en aquellas regiones que no guardan relación con el movimiento, a excepción de la corteza auditiva y visual. El 95% de las neuronas estriatales son neuronas espinosas medianas que liberan GABA como neurotransmisor, de manera que la activación de las fibras cortico-estriatales producirá disminución de la actividad de aquellos núcleos que reciban inervación del cuerpo estriado.

El cuerpo estriado es la estructura de entrada de información a los ganglios basales. A su vez, el GPi y la SNr son los núcleos de salida de información de los mismos. El Modelo Albin-Young-Penney tiene por columna vertebral la segregación de diferentes receptores dopaminérgicos en las neuronas estriatales de proyección y considera que el procesamiento de información entre el cuerpo estriado y el GPi y SNr se lleva a cabo en paralelo a través de dos vías: 1) directa y 2) indirecta. Las neuronas estriatales de proyección de la vía directa expresan receptores dopaminérgicos D1, mientras que las neuronas

estriatales de la vía indirecta expresan receptores D2. Es decir, el efecto de la dopamina en las neuronas estriatales es diferencial. El receptor D1, al activarse, aumenta la frecuencia de disparo de las neuronas estriatales a través del aumento de AMPc, mientras que la activación del receptor D2 disminuye los niveles de AMPc y la actividad eléctrica de las neuronas disminuye considerablemente.

Las neuronas estriatales de proyección de la vía directa envían sus axones al GPi y SNr, mientras que las neuronas de la vía indirecta hacen sinapsis con neuronas del GPe.

Cuando se activa el receptor D1 de la neurona estriatal de la vía directa, se libera GABA en el GPi, inhibiéndolo. Al disminuir actividad inhibitoria que el GPi ejercía sobre el tálamo, éste puede liberar glutamato en la corteza cerebral con la resultante facilitación del movimiento.

La neurona estriatal de la vía indirecta tiene receptores D2 y envía su axón al GPe. De este núcleo salen neuronas que descargan GABA en el NST. A su vez, el NST envía neuronas glutamatérgicas al GPi y SNr. El resultado final de la estimulación del receptor D2, con función inhibitoria, es la inhibición del movimiento.

Finalmente, el movimiento es resultado del equilibrio entre la señal excitadora glutamatérgica del NST y la señal inhibitoria gabaérgica del cuerpo estriado sobre el GPi y SNr.

Los modelos animales para el estudio de los ganglios basales

Un *modelo* se define como una preparación experimental desarrollada con el propósito de estudiar una condición en una especie igual o diferente. Al desarrollar un modelo animal es importante considerar el propósito explícito del modelo, porque éste determina los criterios que el modelo debe satisfacer para establecer su validez. Los criterios de validez son estándares generales que son relevantes en la evaluación de un modelo, siendo los más importantes la fiabilidad y la validez predictiva. La **fiabilidad** se refiere a la consistencia y estabilidad en que se observan las variables de interés. Tener un sistema experimental fiable y reproducible es esencial en el estudio científico. Debido a los conflictos que representa el uso de animales para el estudio de enfermedades en los humanos, el único criterio de evaluación significativo de un modelo animal es su habilidad para dar predicciones precisas, si el modelo tiene **validez predictiva**. Esta última se considera como la habilidad de una prueba de predecir un criterio que es del interés del investigador. En los modelos animales el criterio es el fenómeno humano. La **validez de constructo** es la precisión con la cual la prueba mide lo que se intenta medir. La **validez etiológica** se considera presente en un modelo si la etiología del fenómeno en el modelo animal y en la condición humana es idéntica, y cuando es posible cumplir con este criterio, el modelo se vuelve sumamente útil

para la evaluación de tratamientos. La **validez convergente** es el grado con el cual una prueba se correlaciona con otras que tratan de medir el mismo constructo. La **validez discriminante** es el grado en el que una prueba mide aspectos de un fenómeno que son diferentes de otros aspectos del fenómeno que otras pruebas evalúan.

En psiquiatría existen múltiples modelos validados para diferentes condiciones, como son: trastorno depresivo mayor, ansiedad, trastorno de pánico, agresividad, retraso mental, alteraciones de la memoria, esquizofrenia, trastornos psicóticos, disquinesia tardía inducida por neurolepticos, trastorno por déficit de atención, manía, anorexia y Enfermedad de Parkinson. El modelo animal que nos ocupa en este trabajo es el de la Catalepsia inducida por Haloperidol, que se utiliza para el estudio de los efectos extrapiramidales inducidos por neurolepticos.

El modelo de la Catalepsia inducido por Haloperidol.

Al observarse que los neurolepticos inducían alteraciones extrapiramidales, se estructuraron diversos modelos animales para estudiar dichas alteraciones motoras. En las ratas, el bloqueo farmacológico de los receptores dopaminérgicos del subtipo D2 produce un estado cataléptico que se considera como un modelo de

parkinsonismo inducido por NLPs (Boulay y cols., 2000). El empleo de NLPs tales como cloropromazina, flufenazina, haloperidol y raclopride, entre otros, provoca un estado cataléptico en la rata de manera dosis dependiente (Casey 1996; Ellenbroek y cols. 1994).

La catalepsia experimental en los animales de laboratorio se define como la *imposibilidad de corregir una postura que ha sido impuesta externamente*, considerándose su duración como una medida de su intensidad. Un animal en circunstancias normales que es colocado en una postura extraña cambia de posición en pocos segundos; en cambio, cuando está bajo los efectos de la catalepsia puede mantener dicha postura extraña durante un periodo prolongado de tiempo (Sanberg y cols., 1988). Este estado de inmovilidad es considerado un modelo animal apropiado para el estudio de los efectos extrapiramidales en sujetos humanos tratados con fármacos neurolépticos.

La prueba de catalepsia más utilizada por los distintos investigadores es el "test de la barra", que consiste en colocar las patas delanteras del animal sobre una barra que está situada a una altura determinada del suelo, apropiada para el animal, permaneciendo sus patas traseras apoyadas en el mismo, y contabilizándose el tiempo que el animal permanece en dicha postura. Aunque dicha prueba es posiblemente la más utilizada, existen otros muchos tests diseñados para evaluar la

conducta cataléptica (test de la rejilla, test del bloque, test de la plataforma, etc.).

Neuroquímica de la catalepsia.

Se ha demostrado que la catalepsia está principalmente mediada por receptores dopaminérgicos postsinápticos localizados en el estriado (Sanberg, 1980). Este hecho ha sido constatado en diversos estudios donde se observó que las lesiones de dicha estructura con inyecciones de ácido kaínico o ácido quinolínico, (que destruían las neuronas dopaminérgicas) bloqueaban la catalepsia inducida por haloperidol (Calderon y cols., 1988).

Aunque se conocen ya cinco subtipos de receptores dopaminérgicos, los dos más estudiados son el D1 y el D2. Actualmente parece evidente que ambos receptores están involucrados en el fenómeno de la catalepsia. El SCH-23390 y el SKF-83566, antagonistas selectivos de los receptores D1, producen catalepsia en la rata y el ratón, al igual que la molindona, que es un antagonista selectivo de los receptores D2 (Lappalainen y cols., 1989; Wanibuchi y Usuda, 1990; Meyer y cols., 1992). El hecho de que el haloperidol muestre un mayor poder cataleptogénico podría estar relacionado con su efecto de bloqueo de ambos receptores, que daría lugar a un efecto aditivo (Klemm, 1985).

La administración conjunta de un agonista D2 y un antagonista D1 ocasiona una potenciación de los niveles de catalepsia. De acuerdo a diversos estudios en ratones, la catalepsia aparece cuando la acción agonista de los receptores D1 es reducida directamente por bloqueo (acción de los antagonistas D1), o indirectamente a través de la inhibición en la liberación de dopamina por los autorreceptores D2 (acción de los agonistas D2).

Aunque se ha demostrado que la catalepsia está fundamentalmente mediada por receptores dopaminérgicos en el estriado, existen otros neurotransmisores que pueden estar implicados en la modulación de dicha conducta:

- *Serotonina*. Se ha sugerido que las neuronas serotoninérgicas inhiben normalmente la neurotransmisión dopaminérgica ya que la reducción de la actividad serotoninérgica incrementa la actividad funcional de las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales.
- *Acido Glutámico*. Los receptores NMDA desempeñan un destacado papel en la transmisión sináptica cortical. Aunque no existen datos concluyentes, se ha informado que algunos fármacos antagonistas de los receptores NMDA (como la ketamina) producen una disminución de la catalepsia inducida por neurolepticos (Schmidt y Bubser, 1989; Lannes y cols., 1991; Yoshida y cols., 1991), lo que sugiere que las proyecciones de las neuronas glutaminérgicas que

llegan al estriado pueden ser fundamentales para el desarrollo de la catalepsia. Yoshida y cols. (1991) mantienen que la estimulación de los receptores NMDA en las vías corticoestriatales que contienen glutamato es un componente primordial para la expresión del efecto cataléptico del haloperidol.

- *Acetilcolina*. Diversos estudios han demostrado que la conducta de catalepsia se encuentra también modulada por los sistemas colinérgicos (Klemm, 1985). Así, la administración de agonistas colinérgicos como la arecolina o la pilocarpina (en dosis altas) produce catalepsia, que puede ser potenciada usando conjuntamente un antagonista dopaminérgico, mientras que la administración de antagonistas colinérgicos como la atropina y la escopolamina inhiben la conducta de catalepsia inducida por neurolepticos.
- *GABA*. El ácido gamma-amino-butírico está implicado en la regulación de diversos procesos mediados por neuronas dopaminérgicas en el sistema extrapiramidal. Varios estudios han puesto de manifiesto que algunos agonistas gabaérgicos (p. ej, muscimol) potencian el efecto cataléptico del haloperidol y producen catalepsia por sí mismos, aunque con dosis muy altas. Por otro lado, la administración de antagonistas gabaérgicos

bloquean el efecto cataléptico inducido por neurolepticos (Asin y Bednarz, 1990).

- *Noradrenalina*. Los mecanismos noradrenérgicos parecen estar igualmente involucrados en la modulación de la catalepsia. Los agonistas noradrenérgicos reducen los efectos catalépticos del haloperidol, mientras que los antagonistas mejoran o potencian la catalepsia inducida por neurolepticos (Mason y cols., 1978; Sanberg y cols., 1988).
- *Adenosina*. Existe una amplia evidencia experimental que indica la presencia de interacciones a nivel central entre receptores dopaminérgicos y para la adenosina. Así, se ha sugerido que la interacción entre los receptores D2/A2 puede estar mediando la activación motora inducida por sustancias antagonistas de la adenosina, como por ejemplo la cafeína, así como la disminución motora producida por agonistas de dicho receptor.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la participación del cuerpo estriado y del globo pálido en el efecto cataléptico inducido por haloperidol

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Realizar una curva dosis-respuesta en función del tiempo de catalepsia inducida por haloperidol intraperitoneal. Se aplicará solución salina intraperitoneal a un grupo de ratas que fungirá como testigo.
- Cuantificar el grado de catalepsia presentado en ratas con ablación bilateral de cuerpo estriado o de globo pálido para compararla con el grupo control.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La ablación del cuerpo estriado y del globo pálido altera el estado cataléptico inducido por haloperidol.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental, longitudinal de acuerdo a la evolución del fenómeno estudiado, y prospectivo de acuerdo al periodo en que se captó la información.

Animales

Se utilizaron 51 ratas Wistar macho con un peso entre 250 y 350 gramos. Se colocaron en jaulas en grupos de 6 antes de la cirugía y en jaulas individuales después de la misma, con libre acceso a agua y comida de acuerdo a las Normas de Control y Manejo de Animales de la Escuela Superior de Medicina del IPN. Se descartaron para este estudio a las ratas hembras, de pesos que no correspondieran al límite establecido o que cursaran con alguna entidad mórbida. Las ratas en las que, por estudios histológicos se comprobó el fracaso en la lesión de los núcleos blanco de la cirugía, fueron eliminadas del estudio.

Variables

La catalepsia (variable dependiente) se define como la inmovilidad asociada a grados diversos de rigidez muscular que se induce en animales con la aplicación de neurolépticos y que constituye el modelo animal de los efectos extrapiramidales. La catalepsia se midió colocando las patas delanteras de las ratas en una barra de madera con base de acrílico y altura de 15 cm para determinar el tiempo que tardaron en posar las patas en el suelo a diferentes tiempos después de la aplicación

del fármaco. Esta medida (tiempo) fue considerada como el GRADO de catalepsia, tomando 60 segundos como tiempo máximo. El grado de catalepsia fue medido en un grupo de ratas sanas que fungió como control, en un grupo con ablación de cuerpo estriado y en un tercer grupo con ablación de globo pálido (variable independiente).

Procedimiento

Curva dosis-respuesta de catalepsia inducida por haloperidol. Se usaron 4 grupos de ratas sanas. Al grupo control de 10 ratas, se aplicó únicamente vehículo vía i.p. con una jeringa de insulina. A los otros 3 grupos de 8, 16 y 18 ratas, se les aplicó una dosis i.p. de haloperidol de 0.06mg/kg, 0.60 mg/kg y 1.2 mg/kg, respectivamente. Posterior a la aplicación i.p. de haloperidol o vehículo, se midió el grado de catalepsia desarrollado colocando las patas delanteras en una barra de madera con base de acrílico y altura de 15cm y se midió el tiempo que tardaron en posar las 4 patas en el suelo. Esta medida se consideró como el grado de catalepsia y se determinó a los 30 minutos, 1, 2, 3 y 4 horas de la aplicación del fármaco, tomando 60 segundos como tiempo máximo. Con los resultados obtenidos se realizaron curvas dosis-respuesta. Esta curva de dosis respuesta de haloperidol nos sirvió para determinar la dosis media de haloperidol que producía catalepsia.

Lesión de neuronas estriato-palidales. Se utilizaron 51 ratas macho Wistar con un peso entre 250 y 350 grs. Se anestesiaron 29 ratas con hidrato de cloral a una dosis de 300mg/kg. Una vez sedadas, se colocaron en un aparato estereotáxico tipo Kopf. Bajo condiciones de asepsia y antisepsia se realizó un trépano en la bóveda craneal y se colocó una cánula calibre 28 guiada para abordar el **cuerpo estriado** bilateral con las siguientes coordenadas respecto a bregma y la duramadre: anterior 1.3 mm; lateral +/-3 mm; profundidad 4.8 mm (Atlas de Watson y Paxinos, 1982). Una vez colocada, la cánula se conectó a una jeringa de Hamilton de 5 micro-litros a través de un tubo de polietileno. Se aplicó un volumen de 4 microlitros de ácido quinolínico durante un periodo de infusión de 4 minutos. Se dejó la cánula por 5 minutos para que el neurotóxico se propagara y una vez pasado este tiempo, se retiró la cánula y se procedió a suturar la piel cabelluda con catgut 3-0. Para la lesión bilateral del **globo pálido** se emplearon 22 ratas y se siguió el mismo procedimiento pero con las siguientes coordenadas: anterior -0.3 mm; lateral +/-3.1 mm; profundidad 4.3 mm. Debido a la alta mortalidad de la lesión bilateral del cuerpo estriado y globo pálido, los grupos estuvieron conformados por 12 ratas en total.

Catalepsia inducida por haloperidol en ratas con ablación bilateral de cuerpo estriado o globo pálido. Una semana después de la cirugía estereotáxica se aplicó haloperidol i.p. a la dosis media (0.5mg/Kg) determinada con la curva de catalepsia inducida por haloperidol en ratas sanas. Se midió el grado de catalepsia 30 minutos antes, al momento de la aplicación del haloperidol, y 1, 2, 3 y 4 horas después. Se realizó una curva de catalepsia desarrollada en función del tiempo, comparándola con ratas control sanas. Se realizó otra gráfica para comparar el grado de catalepsia presentada a las 4 horas de la aplicación de haloperidol i.p. en ratas sanas y con ablación bilateral de cuerpo estriado o globo pálido.



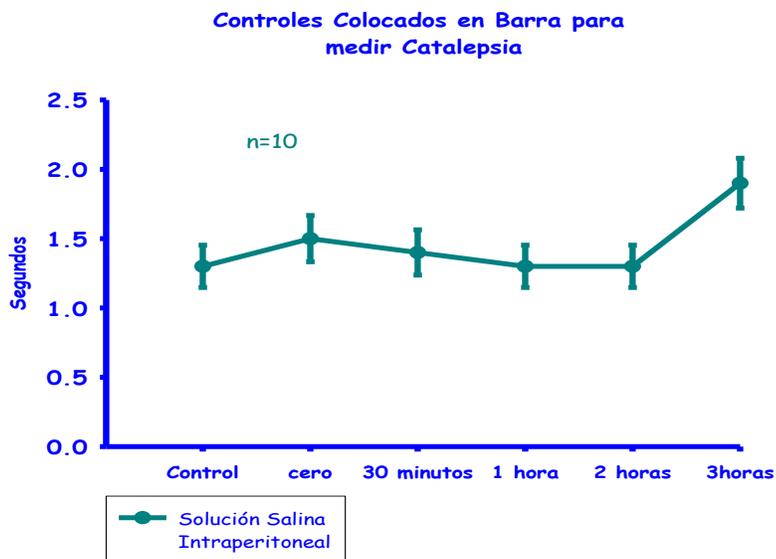
Rata con lesión bilateral de cuerpo estriado durante la prueba de catalepsia inducida por haloperidol (0.5mg/kg i.p.) medida a través del test de la barra.

Análisis histológico. La correcta lesión del cuerpo estriado y del globo pálido se evaluó midiendo el diámetro de los ventrículos laterales en cortes histológicos coronales. Una vez medida la catalepsia inducida por haloperidol en ratas con ablación bilateral de cuerpo estriado y globo pálido, se les anestesió profundamente con hidrato de cloral i.p.. Posteriormente se perfundió intracardialmente con formaldehído al 10% en solución salina para extraer el cerebro. Los cerebros fueron almacenados en frascos con una solución similar durante dos semanas. Una vez pasado este tiempo, se realizaron rebanadas de 20 micras de grosor con la ayuda de un microtomo. Las rebanadas de cerebro fueron comparadas con el Atlas de Paxinos, y una vez identificado el corte de la lesión, se procedió a medir el diámetro ventricular lateral con la ayuda de un microscopio *Image Pro-Plus 5.1*. En una rata se comprobó el fracaso en la lesión del cuerpo estriado por lo que fue eliminada del estudio. Se utilizaron dos ratas sanas para comparar las áreas ventriculares laterales con las ratas operadas.

Análisis estadístico. Las comparaciones estadísticas se efectuaron usando la prueba "t" de Student.

Resultados.

Se aplicó solución salina i.p. para medir el tiempo que tardan las ratas sanas en posar las patas delanteras en el suelo una vez que se les han colocado en la barra. La primera medición (control) se realizó 30 min antes de la aplicación i.p.; la segunda (cero) al momento de la aplicación, y el resto a los tiempos señalados en la gráfica 1. Concluimos que la aplicación de solución salina intraperitoneal no induce catalepsia en ratas sanas.

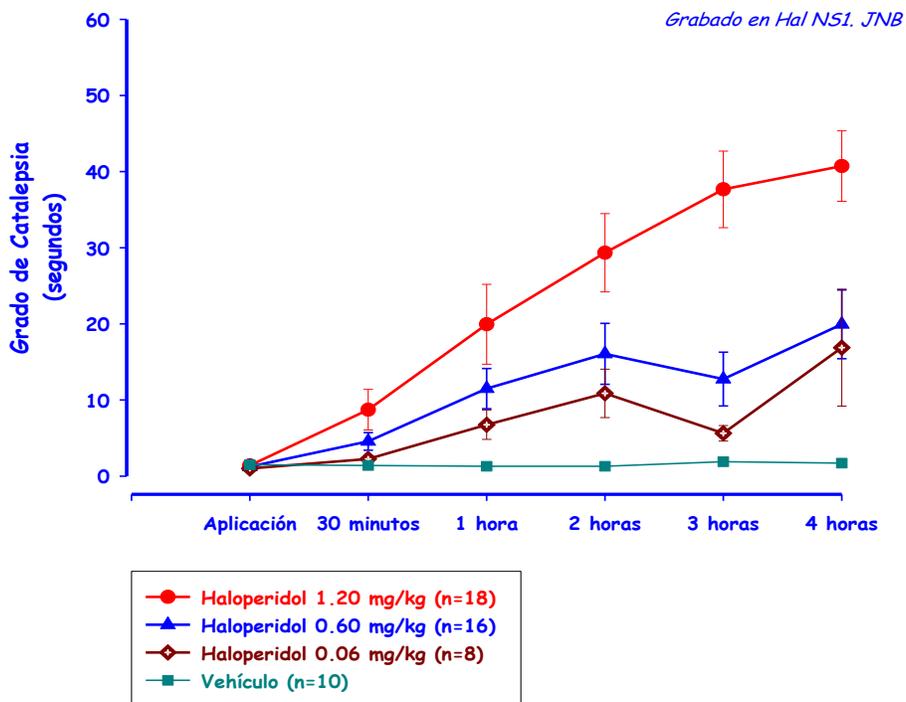


Gráfica 1. Segundos que tardaron las ratas en posar las patas delanteras en el suelo (grado de catalepsia) tras la administración de solución salina i.p.

El haloperidol aplicado intraperitonealmente induce un estado cataléptico en la rata de manera dosis dependiente.

Al aplicar diferentes dosis de haloperidol i.p. en ratas sanas, el grado de catalepsia se presentó de manera dosis-dependiente. La dosis media a la que se presentó la catalepsia fue de 0.60 mg/kg.

El Haloperidol Aplicado Intraperitonealmente induce un Estado Cataléptico en la Rata de Manera Dosis Dependiente.

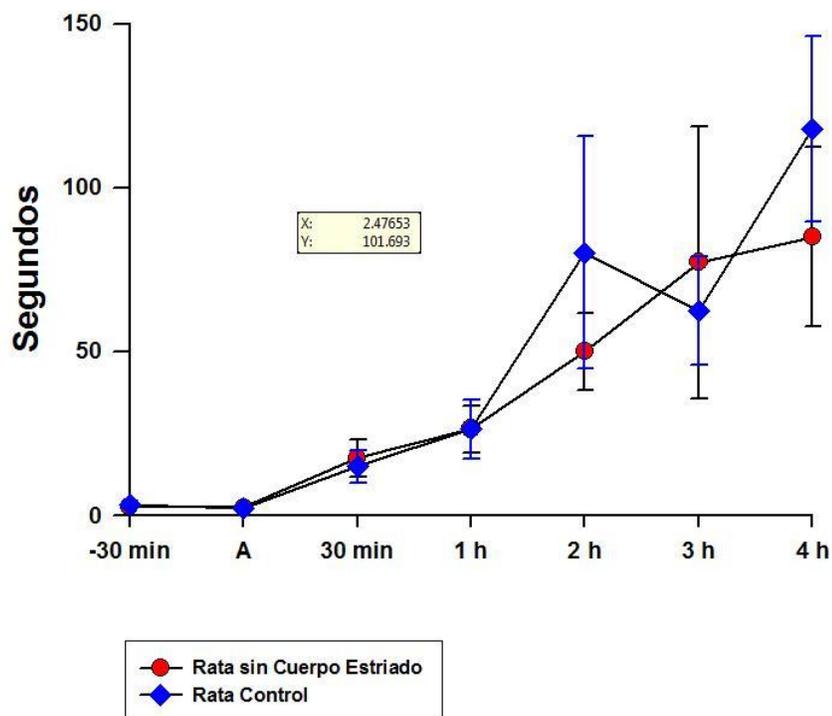


Gráfica 2. Curva dosis-respuesta de catalepsia inducida por haloperidol.

Catalepsia inducida por haloperidol en ratas lesionadas bilateralmente de cuerpo estriado o globo pálido.

El grado de catalepsia inducida por haloperidol i.p. (0.5 mg/kg) en ratas con ablación del cuerpo estriado, no mostró diferencias significativas respecto al grado de catalepsia reportada en las ratas control sanas.

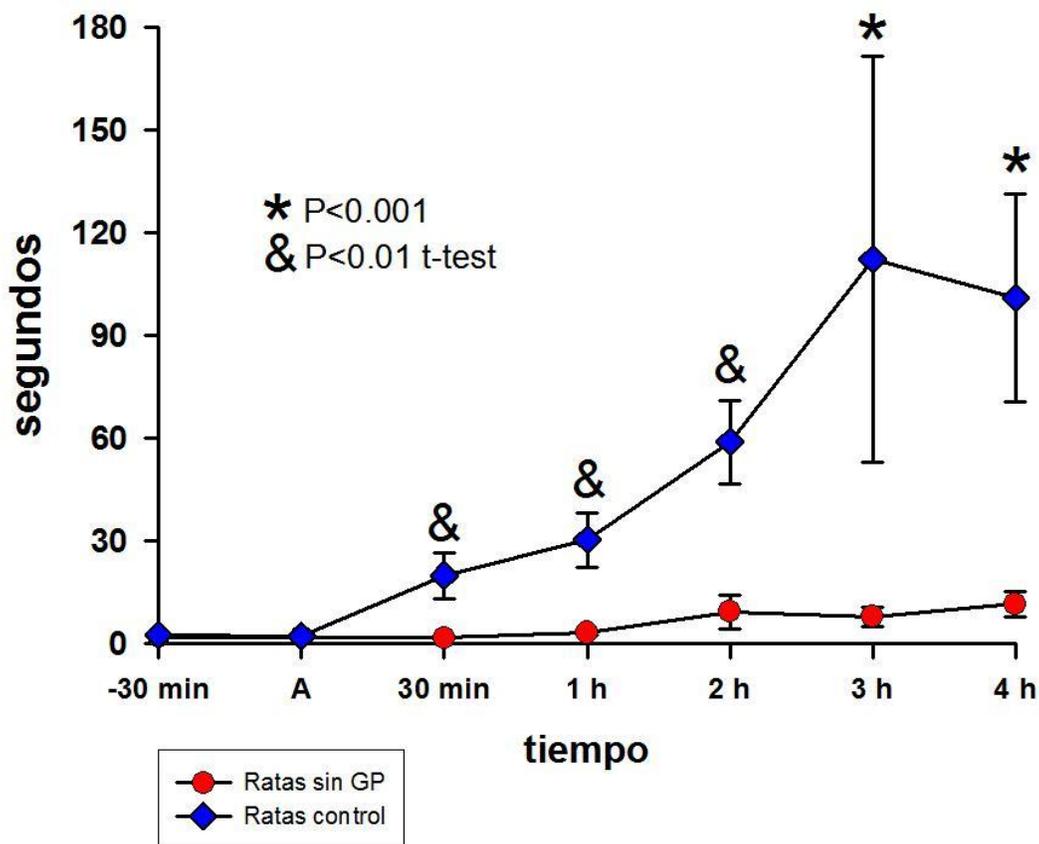
Estado cataléptico inducido por el haloperidol (0.5 mg/kg) en ratas normales y en ratas con ablación bilateral del cuerpo estriado.



Gráfica 3. Comparación de catalepsia inducida por haloperidol entre las ratas sanas y las lesionadas de cuerpo estriado. No se observó modificación significativa de la catalepsia.

La ablación bilateral del globo pálido disminuye el estado cataleptico inducido por haloperidol de manera significativa respecto al grupo control de ratas sanas.

Cuando se aplicó haloperidol i.p. a dosis media, se observó que el grado de catalepsia *disminuyó significativamente* respecto a la presentada en ratas sanas.

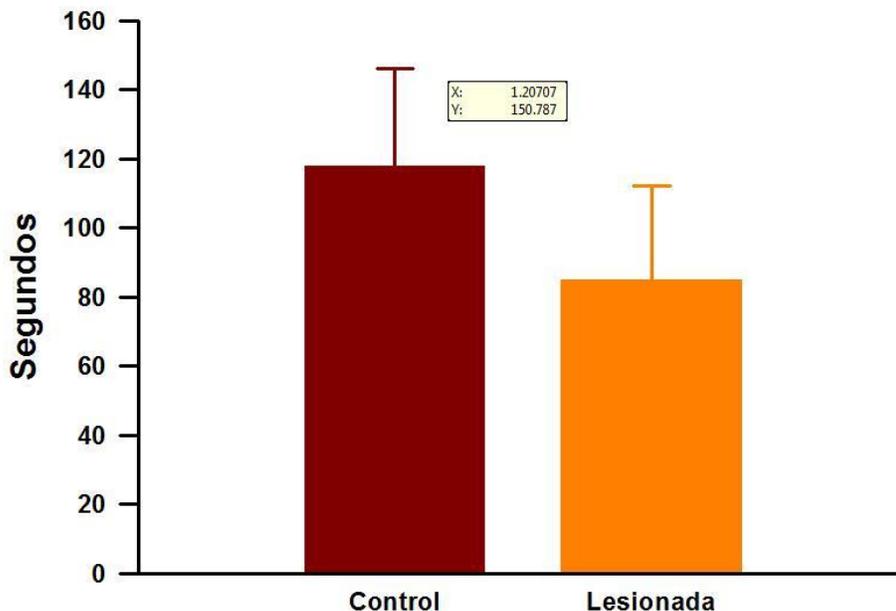


Gráfica 4. Comparación de catalepsia inducida por haloperidol entre las ratas sanas y las lesionadas de globo pálido. Se observó disminución estadísticamente significativa de la catalepsia en las ratas lesionadas.

Estado cataléptico a las 4 horas de la aplicación sistémica de haloperidol en ratas normales y con ablación bilateral de cuerpo estriado.

Tomando en cuenta que el grado de catalepsia es más evidente a las 4 horas de la aplicación del haloperidol, se realizó una gráfica para comparar el grado de catalepsia desarrollado en ratas sanas y se comparó con el desarrollado en ratas con cuerpo estriado abatido. La gráfica muestra que no hubo diferencia significativa entre los dos grupos.

Estado cataléptico a las 4 horas de la aplicación sistémica de haloperidol (0.5 mg/kg) en ratas normales y en ratas con ablación bilateral del cuerpo estriado.

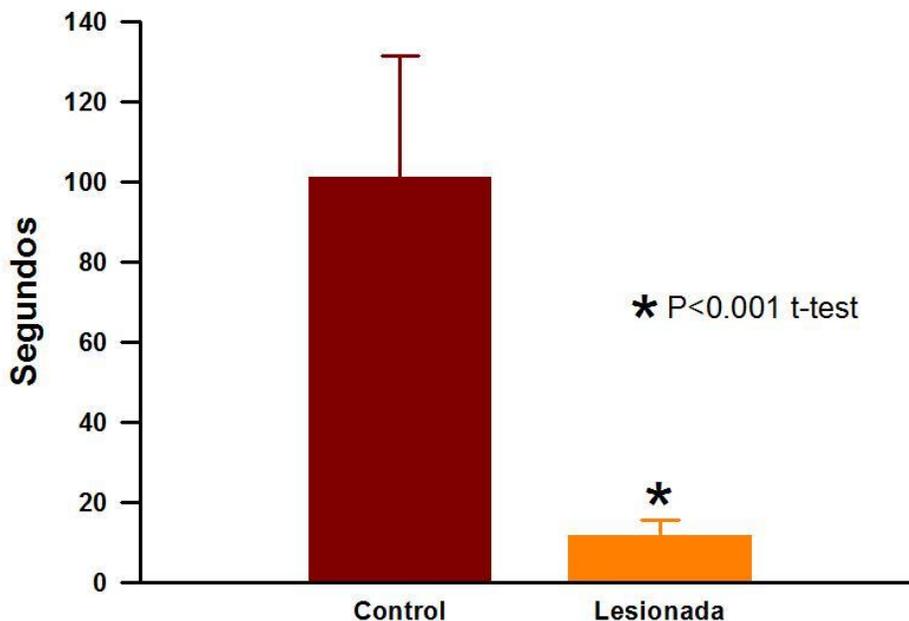


Gráfica 5. Comparación de catalepsia inducida por haloperidol entre las ratas sanas y las lesionadas de cuerpo estriado a las 4 horas de la aplicación i.p. del neuroléptico. No se observó modificación significativa de la catalepsia en las ratas lesionadas.

Estado cataléptico a las 4 horas de la aplicación sistémica de haloperidol en ratas normales y en ratas con ablación bilateral del globo pálido.

Al comparar el grado de catalepsia desarrollada en ratas sanas con la desarrollada en las ratas con ablación del globo pálido a las 4 horas de la aplicación del haloperidol, se observó una disminución significativa.

Estado cataléptico a las 4 horas de la aplicación sistémica de haloperidol (0.5 mg/kg) en ratas normales y en ratas con ablación bilateral del globo pálido.



Gráfica 6. Comparación de catalepsia inducida por haloperidol entre las ratas sanas y las lesionadas de globo pálido a las 4 horas de la aplicación i.p. del neuroléptico. Se observó disminución estadísticamente significativa de la catalepsia en las ratas lesionadas.

Discusión

Los resultados mostrados en el presente trabajo resaltan la participación del globo pálido externo en la catalepsia inducida por neurolépticos. Esta observación es de vital importancia tomando en cuenta que durante mucho tiempo se ha considerado a la vía nigro-estriatal como la responsable de los efectos extrapiramidales inducidos por neurolépticos. En este trabajo observamos que la ausencia del cuerpo estriado NO modificó la catalepsia inducida por neuroléptico.

Diversos trabajos han mostrado la relación entre el bloqueo de los receptores dopaminérgicos ubicados en las neuronas espinosas medianas de proyección e interneuronas estriatales con la gran variedad de alteraciones motoras inducidos por neurolépticos. Sin embargo, existen estudios que demuestran la ubicación de receptores dopaminérgicos –además del cuerpo estriado- en diversos núcleos que conforman a los ganglios basales. En el caso del globo pálido externo se ha observado la presencia de receptores D1, D2 y D3 cuya participación con los efectos motores provocados por neurolépticos no ha sido explorada a profundidad hasta el momento.

El globo pálido juega un papel fundamental en el procesamiento de información a nivel de los ganglios basales; la mayor parte de las neuronas palidales son neuronas de proyección gabaérgicas que inervan a todos los núcleos componentes del sistema motor extrapiramidal.

Desde los trabajos de Lindvall y Bjorklund en 1979 se han mapeado vías dopaminérgicas aferentes al globo pálido que provienen de la sustancia negra compacta. En modelos animales en los cuales se ha depletado de dopamina al sistema nervioso central se ha observado que la actividad eléctrica basal de las neuronas palidales está alterada. El hecho resulta relevante pues si el globo pálido regula toda la actividad de los núcleos que constituyen a los ganglios basales, entonces este sistema modifica todo su procesamiento de información.

En condiciones normales la actividad de las neuronas del globo pálido externo está supeditada a tres factores: 1) las propiedades intrínsecas de su membrana plasmática; 2) Las aferencias que reciben de otros núcleos y, 3) las colaterales interrecurrentes de las mismas neuronas del globo pálido. De los factores anteriores, resaltan las aferencias provenientes del cuerpo estriado y del núcleo subtalámico. A través de la descarga de GABA por las neuronas estriado-palidales y de fibras glutamatérgicas subtálamo-palidales el cuerpo estriado y el núcleo subtalámico, respectivamente, se regula la actividad basal palidal.

La deficiencia de dopamina disminuye la actividad espontánea de las neuronas del globo pálido; es decir, en los pacientes con enfermedad de Parkinson la actividad eléctrica de cada una de las neuronas del globo pálido es menor al compararse con el sujeto sano. Esta marcada disminución de la actividad basal del globo pálido se debe al aumento de

la descarga de GABA de las terminales estriado-palidales. De acuerdo al modelo propuesto por Albin-Young-Penney las neuronas estriado-palidales expresan receptores dopaminérgicos D2 cuya actividad disminuye la liberación de GABA en el globo pálido externo pues disminuye la actividad basal de las neuronas estriatales de proyección que inervan al globo pálido. En los casos de depleción de dopamina el aumento de la descarga gabaérgica de las neuronas estriado-palidales disminuye la actividad de las neuronas palidales de manera que la actividad del globo pálido externo es abatida. La frecuencia basal disminuida de las neuronas del globo pálido se correlaciona con datos clínicos encontrados en la enfermedad de Parkinson como es la bradicinesia y el temblor de 4-5 Hertz. De hecho, está más que demostrado que fármacos usados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson aumentan la actividad eléctrica palidal (L-DOPA).

Por otra parte, el bloqueo de los receptores dopaminérgicos mediante antagonistas, como es el caso de los neurolepticos, provocan alteraciones motoras que asemejan a la enfermedad de Parkinson idiopática. De hecho, el parkinsonismo inducido por neurolepticos no se puede distinguir de la enfermedad de Parkinson pues los tres datos cardinales existen en uno y otro: bradicinesia, temblor y rigidez. Esta es una de las penosas condiciones que pone en riesgo los efectos benéficos obtenidos por el uso de antipsicóticos en enfermedades mentales. Las

complicaciones motoras limitan en una infinidad de ocasiones el uso de los neurolepticos.

Este apartado ha permitido el desarrollo de neurolepticos que tengan propiedades antipsicoticas y pocos efectos motores. No obstante, su elevado costo y las discrasias sanguineas limitan su empleo. Esta nueva variedad de farmacos son conocidos como antipsicoticos atipicos para diferenciarlos de los antipsicoticos clasicos. Sin embargo, en varias ocasiones, el uso indiscriminado de los antipsicoticos atipicos produce efectos motores, sobre todo cuando se utilizan a elevadas dosis. De cualquier manera, el conocimiento de los efectos extrapiramidales en el uso de los antipsicoticos es materia vigente y que requiere gran atencion por parte de los especialistas.

En el caso de nuestro trabajo, el uso de una butirofenona, como es el haloperidol nos permiti6 inducir un estado cataleptico en ratas que puede tomarse como un modelo de los efectos extrapiramidales inducidos por neurolepticos.

La aplicacion sistémica de diferentes dosis de haloperidol produjo un estado cataleptico de forma dosis dependiente como se ha visto en otros trabajos. Sin embargo, la destruccion bilateral del globo pálido externo a través de la aplicacion local del ácido quinolínico ocasionó una severa disminucion en la catalepsia inducida por el haloperidol, mientras que la destruccion bilateral del cuerpo estriado no modificó la catalepsia. La

explicación para estos resultados se debe analizar en función de la inervación gabaérgica estriatal en el globo pálido. Esta más que demostrado que diferentes regiones de la corteza cerebral activan a las neuronas del cuerpo estriado a través de fibras cortico-estriatales. De hecho, el cuerpo estriado actúa como una enorme antena parabólica que recibe información de la corteza cerebral, aun de aquellas regiones que no se relacionan con el movimiento a excepción de la corteza auditiva y de la corteza visual. A su vez, el cuerpo estriado envía GABA al globo pálido externo a través de las fibras estriado-palidales. La inervación entre las neuronas estriatales y las neuronas del globo pálido constituyen un claro ejemplo de convergencia; se calcula que existen alrededor de unas 55 millones de neuronas estriatales de proyección mientras que el globo pálido externo tiene solo unas 540 mil neuronas, de manera que cada neurona palidal hace sinapsis, al menos, con cien diferentes neuronas estriatales. La información que recibe cada una de las neuronas del globo pálido proviene de diferentes regiones del cuerpo estriado. De esta manera cualquier alteración que ocurra en el cuerpo estriado se reflejará en modificaciones severas de la actividad del globo pálido externo. Es decir, el globo pálido externo a fin de cuentas está funcionando como un dispositivo que filtra la información que recibe del cuerpo estriado y la que envía a los diversos núcleos a los cuales aferenta. Este es uno de los motivos por los cuales la deficiencia de

dopamina en el cuerpo estriado modifica la actividad palidal. Por lo anterior queda claro que la función del cuerpo estriado está supeditada a la integridad funcional del globo pálido.

Tomando en cuenta lo anterior, resulta claro que la destrucción bilateral del globo pálido nulificó el estado cataléptico inducido por el haloperidol. No obstante, la destrucción del cuerpo estriado bilateral no modificó de manera significativa el estado cataléptico inducido por haloperidol. Esto se podría explicar por la gran cantidad de aferencias que recibe el globo pálido (además de las fibras estriatales), como son las provenientes del núcleo subtalámico. De esta manera, al lesionar las fibras estriado-palidales, se eliminó una cantidad importante de aferencias al globo pálido, pero las provenientes del núcleo subtalámico, al quedar intactas, compensaron esta pérdida. Las aferencias glutamatérgicas subtalamo-palidales, al mantener activo al globo pálido, contribuyeron al desarrollo de respuesta cataléptica inducida por haloperidol a pesar de la lesión bilateral del cuerpo estriado.

Conclusiones:

La catalepsia inducida por haloperidol en ratas es un modelo animal adecuado para estudiar los efectos extrapiramidales inducidos por neurolepticos en humanos.

La lesión del cuerpo estriado no modifica la catalepsia inducida por haloperidol, lo cual va en contra del modelo Albin-Young-Penney que trata de explicar la fisiología de los ganglios basales. En cambio, la lesión del globo pálido disminuye de manera significativa la catalepsia inducida por haloperidol, sugiriendo la importancia de este núcleo en el desarrollo de los efectos extrapiramidales inducidos por neurolepticos.

El estudio de la fisiología de los ganglios basales y de la fisiopatología de los efectos extrapiramidales es importante tanto en Psiquiatría como en Neurología debido a la posibilidad de desarrollar intervenciones terapéuticas exitosas no solo para el parkinsonismo medicamentoso, sino para la enfermedad de Parkinson, la Corea de Huntington, y aquellas enfermedades que implican movimientos anormales. Mientras más amplio sea el conocimiento acerca del funcionamiento de los ganglios basales, mayor será la posibilidad de tratar exitosamente las alteraciones extrapiramidales, de sintetizar psicofármacos con menores efectos adversos motores y de mejorar las intervenciones terapéuticas en la enfermedad de Parkinson y Corea de Huntington, las enfermedades prototipo de los ganglios basales.

El descubrimiento por medio del presente estudio, de la importante participación del globo pálido en el desarrollo de alteraciones extrapiramidales marca la pauta para la investigación más exhaustiva del globo pálido, núcleo que podría ser blanco farmacológico en el tratamiento de las alteraciones extrapiramidales que de tanto interés son para el ejercicio psiquiátrico y neurológico, y además evidencia la necesidad del planteamiento de un nuevo modelo explicativo de la fisiología de los ganglios basales.

Bibliografía

1. Kandel, Schwartz, Jessell, *Principios de Neurociencia*, 4ª ed, Editorial McGraw-Hill, 2002, pp. 853-867.
2. Waxman, *Neuroanatomía clínica*, 13ª ed, Manual Moderno, 2004, pp. 162-166.
3. Gilman, Winans, *Neuroanatomía y neurofisiología clínicas de Manter y Gatz*, Manual Moderno, 51 ed. 2003, pp. 159-169.
4. Afifi, Bergman, *Neuroanatomía funcional*, 2ª edición, McGraw-Hill, 2007, 180-199.
5. Enrique Querejeta. *Historia de la Enfermedad de Parkinson*. Publicaciones IPN, 2008.
6. Roger Albin, Anne B Young, John B Penney. *The functional anatomy of basal ganglia disorders*. TINS. 1989;12:366-375.
7. Tisch, Silberstein, Limuosin-Dowsey. *The basal ganglia: anatomy, physiology, and pharmacology*. Psychiatr Clin N Am. 2004;27:757-799.
8. Mahlon R. DeLong, Thomas Wichmann, *Circuits and Circuit Disorders of the Basal Ganglia*, Arch Neurol. 2007;64:20-24.
9. Richard Levy, Bruno Dubois, *Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits*. Cerebral Cortex. 2006; 16:916-928.
10. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8a ed, LWW, pp. 23-27, 403-425, 2712-2718.
11. Jonathan W Mink. *The basal ganglia and involuntary movements*. Arch Neurol. 2003;60:1365-1368.
12. Jannos, Holi M, Tuisky, Wahlbeck. *Prevalence of neuroleptic-induced movement disorders in chronic schizophrenic inpatients*. Am J Psychiatry. 2004; 161:160-163.
13. Obeso, Rodríguez-Oro. *The basal ganglia and disorders of movement: pathophysiological mechanisms*. News Physiol Sci 2002;17:51-55.
14. Richard M. Trosch. *Neuroleptic-Induced Movement Disorders: Deconstructing Extrapyrarnidal Symptoms*. JAGS 2004;52:S266-S271.
15. L Teoh, H Allen and N Kowalenko. *Drug-induced extrapyramidal reactions*. J. Paediatr. Child Health. 2002; 38:95-97.
16. Peter N. Van Harten, Hans W. Hoek, *Acute dystonia induced by drug treatment*. BMJ, 1999;319: 623-626.
17. Mark Hallet, *The neurophysiology of dystonia*. Arch Neurol. 1998;55:601-603.

18. Peter N van Harten, Hans, Matroos. *Intermittent Neuroleptic treatment and Risk for tardive Dyskinesia: Curaçao Extrapiramidal Síndromes Study III*. 1998;155:565-567.
19. Ankerman, Salvatore. *Low Dose Alpha-Methyl-Para-Tyrosine (AMPT) in the Treatment of Dystonia and Dyskinesia*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2007;19:65-69.
20. Starr, Geoff M. Rau, *Spontaneous Pallidal Neuronal Activity in Human Dystonia: Comparison With Parkinson's Disease and Normal Macaque*. J Neurophysiol. 2005. 93: 3165-3176.
21. Michael Bubser and Ariel Y. Deutch. *Differential effects of typical and atypical antipsychotic drugs on striosome and matrix compartments of the Striatum*. European Journal of Neuroscience. 2002;15:713-720.
22. Petzinger y Jakowec. Cap 12. *Animal Models of Parkinson's Disease and Related Disorders*. En Handbook of Parkinson's Disease. Tercera edición, Marcel Dekker, Inc. 2003.
23. Lindvall O, Björklund A., *Dopaminergic innervation of the globus pallidus by collaterals from the nigrostriatal pathway*. Brain Res. 1979 Aug 17;172(1):169-73.
24. Lindvall O, Björklund A. *Anatomy of the dopaminergic neuron systems in the rat brain*. Adv Biochem Psychopharmacol. 1978;19:1-23.