

Estimulación bilateral del núcleo subtalámico en enfermedad de Parkinson avanzada: resultados clínicos de una serie de casos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease: Clinical outcomes of a case series in the Edgardo Rebagliati Martins Hospital

Julio C. Quispe¹, Alejandro L. Escalaya², Juan P. Sánchez¹, Francisco L. Zambrano³

RESUMEN

Objetivo. Describir los resultados clínicos de los primeros pacientes con Enfermedad de Parkinson avanzada y complicaciones motoras tratados por estimulación bilateral crónica del núcleo subtalámico en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. **Material y Métodos.** Se revisaron las historias de los pacientes registrados en la base de datos de la Unidad de Trastornos del Movimiento del Departamento de Neurología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Se consideraron los datos demográficos, los puntajes de la parte III del Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) antes y después de la estimulación, las dosis de levodopa usadas y los eventos adversos reportados. **Resultados.** Diez pacientes fueron identificados. La edad media fue $54,5 \pm 10$ años, con un tiempo de enfermedad de $13,2 \pm 7,9$ años. En la condición medicación *off*, la estimulación redujo en un 45,5% el puntaje en la parte III del UPDRS. La dosis media de levodopa fue reducida en una tercera parte. Dos pacientes tuvieron infecciones del dispositivo. **Conclusiones.** La estimulación bilateral del núcleo subtalámico produce mejoría importante en los síntomas motores de los pacientes con Enfermedad de Parkinson avanzada mientras ellos están sin los efectos de la medicación.

Palabras clave: estimulación cerebral profunda; núcleo subtalámico; Enfermedad de Parkinson.

ABSTRACT

Objective. Describe the clinical outcomes of the first patients with advanced Parkinson's disease and motor complications treated by chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus at the Edgardo Rebagliati Martins Hospital. **Material and Methods.** The Movement Disorders Unit database and patient medical records were reviewed. Demographic data regarding the timing of the procedure, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part III scores before and after stimulation, levodopa doses and adverse events were considered. **Results.** Ten patients were identified with a mean age of 54.5 ± 10 years, and a mean duration of disease of 13.2 ± 7.9 years. *Off* medication mean UPDRS part III score was decreased by 45.54%. The mean dose of levodopa was reduced by one third. Two patients had infections of the device. **Conclusion.** Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus

¹ Médico Neurólogo. Departamento de Neurología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú

² Médico Neurólogo. Servicio de Neuropsiquiatría. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú

³ Médico Neurocirujano. Departamento de Neurocirugía. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.

in our country produces improvement in motor function of patients with advanced Parkinson's disease as they are without the effects of medication.

Keywords: deep brain stimulation, subthalamic nucleus, Parkinson's disease

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una de las enfermedades neurológicas crónicas más discapacitantes, la cual conduce a una pérdida significativa en la calidad de vida (1). Las manifestaciones clínicas son principalmente motoras, observándose tremor de reposo, rigidez, bradicinesia y trastorno de la marcha. En la EP también se describen muchos cuadros no motores, incluyendo disfunción autonómica, dolor y disturbios sensoriales, desórdenes en el afecto, compromiso del sueño y demencia (2). La terapia común está basada largamente en una estrategia de reemplazo de dopamina, usando en primer lugar levodopa. Sin embargo, la terapia crónica con levodopa se asocia con el desarrollo de complicaciones, resultando fluctuaciones motoras y disquinesias (3, 4). Durante estas fluctuaciones, el paciente alterna entre un estado de severo parkinsonismo (el periodo "off" o "medicación off", cuando no se observa el efecto terapéutico de la droga) y un estado de mejoría de la movilidad (el periodo "on", cuando se observa el máximo efecto terapéutico, también referido como "medicación on").

La disfunción del núcleo subtalámico (NST) es una de las características principales de la EP (5). Abundante evidencia experimental indica que el NST es un componente crítico de redes complejas que controlan la función motora, cognición, emoción y excitabilidad tálamo cortical (6). La administración de estimulación eléctrica continua de alta frecuencia al NST a través de un dispositivo implantado quirúrgicamente ha demostrado mejorar los síntomas motores y la calidad de vida de los pacientes con estadios avanzados de EP (7-16), siendo apropiada su consideración cuando se observan las complicaciones de la terapia médica con levodopa (17).

A pesar del evidente beneficio de la estimulación cerebral profunda en EP, existe variabilidad entre los resultados reportados por los diferentes centros especializados, variabilidad explicada posiblemente por diferencias multifactoriales (18). Desde hace aproximadamente 7 años, algunos centros especializados del Perú realizan la implantación de electrodos en el NST para pacientes seleccionados con EP. Sin embargo, no existe información alguna acerca del beneficio de esta terapia en nuestro país.

A continuación se presenta la primera descripción sistematizada de los primeros pacientes con EP avanzada y complicaciones motoras tratados por estimulación bilateral crónica del NST en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), con particular interés en la evaluación del efecto en la función motora, reducción de dosis de levodopa y efectos adversos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población

Se consideraron todos los pacientes con estadios avanzados de EP que recibieron implantes para estimulación bilateral del NST en el HNERM desde febrero del 2007 hasta enero de 2012. El diagnóstico de EP fue en base a criterios clínicos según los datos recogidos en la anamnesis, el examen físico y la respuesta inicial a levodopa. Los candidatos a estimulación cerebral profunda fueron seleccionados por la Unidad de Trastornos del Movimiento del Departamento de Neurología del HNERM, teniendo en consideración los reportes científicos de la Sociedad de Desordenes del Movimiento (19). Los criterios de selección fueron pacientes con diagnóstico de EP con tiempo de enfermedad no menor de 5 años y con severas complicaciones motoras relacionadas al uso de levodopa a pesar de óptimos ajustes en las dosis. Los pacientes portadores de enfermedad psiquiátrica importante y demencia fueron excluidos. Todos los pacientes otorgaron consentimiento informado por escrito para la intervención.

Cirugía

La cirugía fue realizada en todos los casos por un neurocirujano especialista en neurocirugía funcional (F.Z.), y el procedimiento quirúrgico fue basado en las normas internacionales (20) y en el desarrollado para estimulación talámica (22,23). El NST fue ubicado por imagen de resonancia magnética. Se utilizaron microelectrodos para identificar las áreas que muestran el patrón de actividad eléctrica característico del NST. La estimulación eléctrica fue realizada mientras un neurólogo especialista en trastornos del movimiento (J.Q.) examinaba al paciente por rigidez, tremor, bradicinesia y efectos adversos. Un electrodo para estimulación a largo plazo fue insertado en la localización donde la actividad típica del NST fuera

registrada y donde los síntomas parkinsonianos disminuían con la más baja intensidad de estimulación y sin efectos adversos. La duración promedio de una operación bilateral fue 10 horas. Luego de unas semanas de la implantación, los electrodos fueron conectados a un generador de pulsos que fue colocado subcutáneamente en el área subclavicular, similar a la colocación de un marcapaso cardiaco.

Ajustes eléctricos

El generador de pulsos fue programado por telemetría después de la cirugía. Las variables de ajuste fueron estimulación monopolar o bipolar, voltaje, frecuencia y ancho de pulso. Durante las primeras dos semanas, las diferentes posibilidades de contacto fueron evaluadas y los mejores resultados con respecto a efectos y eventos adversos fueron escogidos. El voltaje fue lentamente incrementado en 2 semanas y la medicación fue reducida.

Procedimientos y técnicas

La información evaluada se obtuvo de la base de datos de la Unidad de Trastornos del Movimiento y las historias clínicas de los pacientes, asegurando la confidencialidad de los datos. Se consideró: los datos demográficos con respecto a la fecha del procedimiento, los puntajes y los subpuntajes de la parte III (examinación motora) del Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) en dos condiciones (medicación *off* y medicación *on*) antes y tres meses después de la cirugía (con el estimulador

encendido), las dosis de levodopa usadas, los eventos adversos reportados. EL UPDRS es la principal escala que evalúa la severidad de los síntomas en enfermedad de Parkinson. La parte III se refiere al examen motor. Puntajes para la UPDRS-III pueden variar de 0 a 108, con puntajes más altos indicando peor condición clínica (21). La evaluación matutina mientras que el paciente se encontraba sin tomar su dosis de levodopa desde la noche previa fue considerada evaluación en medicación *off*. La misma evaluación fue repetida después que el paciente ingería su dosis usual de levodopa diurna, la cual se catalogó evaluación en medicación *on*.

Análisis estadísticos

Todos los análisis realizados fueron descriptivos. Se calcularon frecuencias y medias empleando el programa estadístico SPSS versión 20.0. Los resultados se expresan mediante el uso de tablas y figuras.

RESULTADOS

Características de los pacientes

En un periodo de 5 años, febrero de 2007 y enero de 2012, diez pacientes con EP avanzada fueron tratados mediante estimulación bilateral del NST en el HNERM. Las características de los pacientes en el momento previo a la implantación del dispositivo son mostradas en la Tabla 1. Siete de los diez pacientes fueron varones. La edad media de los pacientes fue

Tabla 1. Características de los diez pacientes previamente a la implantación del estimulador

Pacientes	Género	Edad (años)	Tiempo de enfermedad (años)	Dosis de levodopa (mg/d)	UPDRS parte III	
					Medicación <i>off</i>	Medicación <i>on</i>
1	M	39	6	875	67	26
2	M	53	18	1000	81	32
3	M	65	22	1125	65	14
4	M	66	30	625	68	16
5	F	65	9	1000	61	23
6	M	63	12	2000	63	32
7	M	47	14	1000	54	28
8	F	38	7	1000	62	15
9	F	53	6	750	48	8
10	M	56	8	1250	59	15
Media ± DE		54,5 ± 10,5	13,2 ± 7,9	1062,5 ± 373,8	62,8 ± 8,8	20,9 ± 8,4

M = masculino; F = femenino

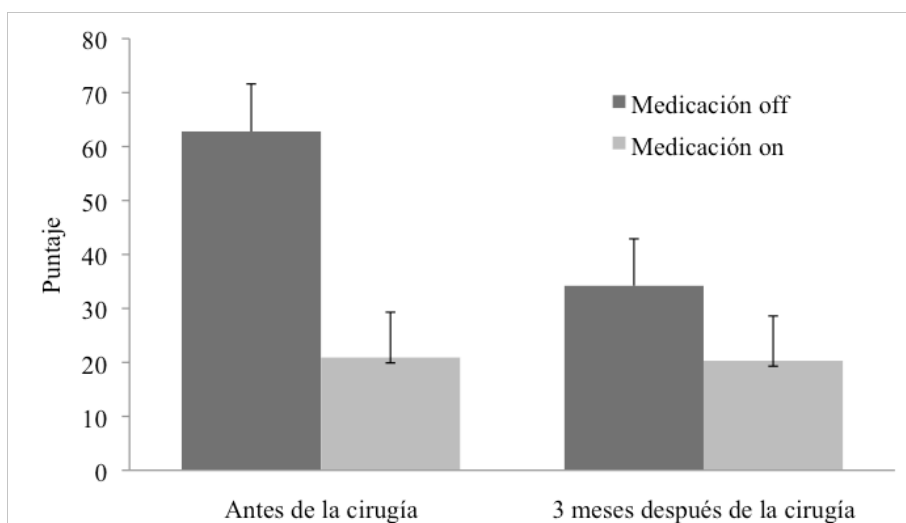


Figura 1. Medias \pm DE de puntajes parte III del UPDRS en diez pacientes tratados con estimulación bilateral del NST antes y 3 meses después de la cirugía.

El valor máximo fue 108. Una reducción en el puntaje indica una mejoría en la función.

Tabla 2. Subpuntajes parte III del UPDRS en diez pacientes tratados con estimulación bilateral del NST durante la condición medicación *off.**

Categoría	Máximo valor	UPDRS Item N°	Puntuación	
			<i>Antes de la cirugía</i>	<i>3 meses después de la cirugía</i> †
Rigidez	20	22	13,2 \pm 2,4	4,1 \pm 3,2
Bradicinesia	32	23-26	17,3 \pm 2,8	13,4 \pm 2,7
Tremor	28	20, 21	14,2 \pm 7,3	3,3 \pm 3,5
Estabilidad postural	4	29	2,3 \pm 0,5	1,5 \pm 0,5
Marcha	4	30	2,8 \pm 0,8	1,8 \pm 0,6
Habla	4	18	2,4 \pm 0,5	2,2 \pm 0,6

*Valores más-menos son medias \pm DE.

†Después de la cirugía, el estimulador estaba encendido.

Tabla 3. Subpuntajes parte III del UPDRS en diez pacientes tratados con estimulación bilateral del SNT durante la condición medicación *on.**

Categoría	Máximo valor	UPDRS Item N°	Puntuación	
			<i>Antes de la cirugía</i>	<i>3 meses después de la cirugía</i> †
Rigidez	20	22	2,1 \pm 2,7	1,9 \pm 2,5
Bradicinesia	32	23-26	8,8 \pm 1,9	9 \pm 1,7
Tremor	28	20, 21	1,2 \pm 2,6	1 \pm 2,1
Estabilidad postural	4	29	1,2 \pm 0,6	1,1 \pm 0,5
Marcha	4	30	1,1 \pm 0,5	1,4 \pm 0,8
Habla	4	18	1,2 \pm 0,6	1,1 \pm 0,5

*Valores más-menos son medias \pm DE.

†Después de la cirugía, el estimulador estaba encendido.

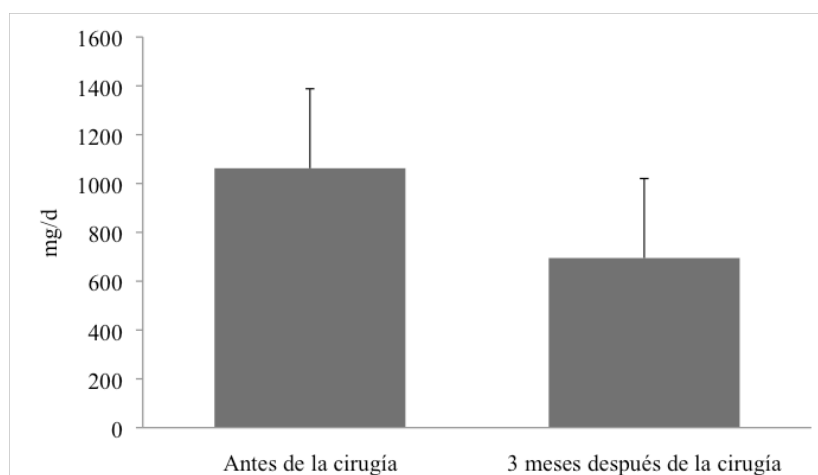


Figura 2. Medias ± DE de dosis de levodopa antes y 3 meses después de la cirugía en diez pacientes tratados con estimulación bilateral del NST.

54,5 ± 10,5 años (rango, 38-66 años). La duración de la enfermedad promedio fue 13,2 ± 7,9 años (rango, 6-30 años).

Comparación de la función motora antes y después de la estimulación

En la condición medicación *off*, la estimulación redujo el puntaje en la parte III del UPDRS (Figura 1). Las medias descendieron de 62,8 ± 8,8 a 34,2 ± 8,7 después de tres meses, reducción equivalente al 45,5%. En la condición medicación *on*, no se observaron cambios usando estimulación.

Al evaluar los subpuntajes en la parte III de la escala, el efecto de la estimulación mejoró la rigidez, bradicinesia, tremor, marcha y estabilidad postural cuando los pacientes estuvieron en la condición medicación *off*, mientras que el habla no fue mejorada (Tabla 2). Durante la condición medicación *on*, no se observaron cambios (Tabla 3).

Medicación antes y después de la estimulación

Después de tres meses la dosis media de levodopa fue reducida de 1062,5 ± 373,8 mg/d a 695 ± 325,5 mg/d, reducción equivalente al 34,1% (Figura 2). Uno de los pacientes ya no requirió medicación para EP después de la estimulación.

Eventos adversos

Dos de los diez pacientes presentaron infecciones subcutáneas en el sitio de extensión del electrodo o

del generador de pulsos, ellos fueron tratados con antibióticos y los dispositivos fueron removidos por algunos meses y luego reimplantados sin observarse futuras complicaciones. Un paciente fue reoperado dos meses después de la cirugía porque el electrodo derecho se encontraba fuera del lugar objetivo (migración del electrodo).

DISCUSIÓN

Nuestros resultados confirman que la estimulación bilateral del NST mejora los síntomas y signos motores de los pacientes con EP avanzada. Los cuatro signos principales de parkinsonismo, rigidez, bradicinesia, tremor e inestabilidad postural, fueron reducidos por neuroestimulación cuando los pacientes estuvieron en el estadio medicación *off*. Esta reducción fue algo menor de la observada en el estudio pionero de Limousin y del promedio observado en la literatura internacional: 45,5% en nuestro estudio, versus 68% y 52% en el estudio de Limousin y un meta-análisis respectivamente (24, 25). La diferencia entre los reportes podría estar explicada por muchas variables. El tiempo de enfermedad previo a la cirugía de nuestros pacientes fue mucho mayor del reportado en esos estudios: 6-30 años vs 8.4-16.4 años (25). Además, el tiempo de seguimiento de los pacientes fue corto en relación a los mismos reportes: 3 meses vs 14.8 ± 11.3 meses. En general, un mayor periodo de seguimiento se asocia con una mayor probabilidad de mejoría clínica asociada a la neuro-estimulación. La futura observación y seguimiento de los pacientes de nuestro estudio podría demostrar mayores beneficios en relación a la mejoría de síntomas motores.

La mejoría clínica observada en nuestros pacientes, luego de tres meses de neuroestimulación con terapia cerebral profunda, permitió la reducción de los requerimientos de levodopa en un 34%. Ostergaard y colaboradores (26) obtuvieron un porcentaje de reducción en las dosis de dopaminérgicos del 19%. Este menor porcentaje es explicable por la menor dosis media de levodopa usada antes de la cirugía en comparación con nuestro estudio (804 mg vs. 1062 mg). Después de la cirugía, las dosis media de levodopa fueron similares. En otros estudios, el rango de disminución de las dosis de levodopa varía entre 37% y 72% (18). Una menor dosis de medicación aseguraría un menor porcentaje de diskinesias y una menor repercusión funcional en los pacientes.

En nuestra serie, el principal efecto adverso observado fue la infección subcutánea, que llevo a la remoción del dispositivo en el 20% de pacientes. Algunos estudios retrospectivos iniciales indican una incidencia del 2.5% a 6% de complicaciones relacionadas a infección (27, 28). Más recientemente, 2 ensayos controlados comparando estimulación cerebral profunda con el mejor tratamiento médico demuestran una más alta incidencia de infección relacionada al dispositivo (7,7%-9%) (29, 30). Muchos factores probablemente estarían relacionados a la mayor tasa de infección en nuestro estudio, incluyendo la duración del procedimiento y factores inherentes a nuestra población. La prevención de estas complicaciones serían futuras áreas de investigación.

Se presenta una experiencia inicial sobre la utilidad de la estimulación bilateral del NST. En esta experiencia se ha observado mejoría importante en los síntomas motores de los pacientes con EP avanzada mientras ellos están sin los efectos de la medicación.

Correspondencia:

Alejandro L. Escalaya
Jr. Mariscal Miller 2343, Lince
Lima, Perú
alejandro.escalaya.a@upch.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 308-12.
2. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology* 2009; 72: S1 - S136.
3. Obeso JA, Olanow CW, Nutt JG. Levodopa motor complications in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2000; 23 (suppl 10): S2-S7.
4. Fox SH, Lang AE. Levodopa-related motor complications—phenomenology. *Mov Disord* 2008; 23 (suppl 3): S509-S514.
5. Gatev P, Darbin O, Wichmann T. Oscillations in the basal ganglia under normal conditions and in movement disorders. *Mov Disord* 2006; 21: 1566-77.
6. Benarroch EE. Subthalamic nucleus and its connections. Anatomic substrate for the network effects of deep brain stimulation. *Neurology* 2008. 70 (21): 1991-95.
7. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, et al. Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995; 345: 91-5.
8. Kumar R, Lozano AM, Kim YJ, et al. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51: 850-55.
9. Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 1925-34.
10. Thobois S, Mertens P, Guenot M, et al. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: clinical evaluation of 18 patients. *J Neurol* 2002; 249: 529-34.
11. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow up. *Brain* 2005; 128: 2240-49.
12. Hamani C, Richter E, Schwalb JM, Lozano AM. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review of the clinical literature. *Neurosurgery* 2005; 56: 1313-24.
13. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomised trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease [published erratum in *N Engl J Med* 2006; 355: 1289]. *N Engl J Med* 2006; 355: 896-908.
14. Simuni T, Jaggi JL, Mulholland H, et al. Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson disease: a study of efficacy and safety. *J Neurosurg* 2002; 96: 666-72.
15. Lagrange E, Krack P, Moro E, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves health-related quality of life in PD. *Neurology* 2002; 59: 1976-78.
16. Diamond A, Jankovic J. The effect of deep brain stimulation on quality of life in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1188-93.
17. Brontë-Stewart H. Deep brain stimulation. *Neurol Clin Practice* 2012; 2: 67-71.

18. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009; 8(1): 67-81.
19. Lang AE, Houeto JL, Krack P, et al. Deep Brain Stimulation: Preoperative Issues. *Movement Disorders* 2006; 21(14): S171-S196.
20. Rezaei AL, Kopell BH, Gross RE, et al. Deep Brain Stimulation: Surgical Issues. *Movement Disorders* 2006; 21(14): S197-S218.
21. Fahn S, Elton RL. Unified Parkinson's disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, and Goldstein M, Eds. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park, N.J: MacMillan Health Care Information, 1987:153-63.
22. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991; 337: 401-6.
23. Benabid AL, Pollak P, Gao D, et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 1996; 84: 203-14.
24. Limousin P, Krack P, Pollak P, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1105-11.
25. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006; 21 (suppl 14): S290-S304.
26. Ostergaard K, Sunde N, Dupont E, et al. Effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with severe Parkinson's disease and motor fluctuations. *Mov Disord* 2002; 17: 693-700.
27. Oh MY, Abosch A, Kim SH, Lang AE, Lozano AM. Long-term hardware-related complications of deep brain stimulation. *Neurosurgery* 2002; 50(6): 1268-74.
28. Lyons KE, Wilkinson SB, Overman J, Pahwa R. Surgical and hardware complications of subthalamic stimulation: a series of 160 procedures. *Neurology* 2004; 63(4): 165-71.
29. Weaver FM, Follet K, Stern M, et al; CSP 468 Study Group. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301(1): 63-73.
30. Williams A, Gill S, Varma T, et al; PD SURG Collaborative Group. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomized, open-label trial. *Lancet Neurol* 2010; 9(6): 581-91.

Recibido: 11/09/2012 Aceptado: 25/03/2014
--