

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON CON ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA DEL NÚCLEO SUBTALÁMICO.

Deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) for the treatment of Parkinson's disease.

Tomás Andrés Poblete,¹ María Teresa Donoso,¹ Juan Contreras,² Dr. Felipe Valdivia,³ Dr. Freddy Ayach,³ Dra. Carolina Kunstmann,⁴ Dr. Pedro Chaná,⁴ Dr. Alejandro de Marinis.⁵

(1) Internos de medicina, Universidad de los Andes

(2) Interno de medicina, Universidad de la Frontera.

(3) Neurocirujanos. Instituto de Neurocirugía Asenjo, Clínica Alemana de Santiago.

(4) Neurólogos. Clínica Alemana de Santiago. Centro de estudio Trastornos del movimiento, Universidad de Santiago de Chile.

(5) Neurólogo. Clínica Alemana de Santiago.

Correspondencia:

No registrada

Aprobado:

Julio de 2007

Conflictos de interés:

El autor declara no tener conflictos de interés.

Rev Estud Med Sur 3(1): 87-94

DOI:

RESUMEN

OBJETIVO: Conocer los resultados de esta cirugía en la Clínica Alemana de Santiago. **PACIENTES Y MÉTODOS:** Cinco pacientes fueron evaluados antes de la cirugía según las escalas de: Hoehn y Yahr, UPDRS-III, Schwab & England, porcentaje de horas de vigilia con diskinesias y en los períodos ON y OFF. Luego de la cirugía fueron evaluados a los tres meses. **RESULTADOS:** Las complicaciones motoras disminuyeron en un 30,5% sólo con el uso de estimuladores. Con el efecto de medicamentos y estimuladores la disminución fue de un 67,79%. El porcentaje de horas en vigilia sin diskinesias disminuyó en un 73.9%. Se presentaron 3 complicaciones menores durante la cirugía. **CONCLUSIONES:** Con la cirugía se obtuvo una buena respuesta del ítem motor. La terapia con levodopa fue mejor tolerada y se presentaron menos diskinesias.

PALABRAS CLAVE: Parkinson, estimulación cerebral profunda, núcleo subtalámico.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To reveal results of deep brain stimulation (DBS) surgery in Clinica Alemana of Santiago. **PATIENTS AND METHODS:** A before the surgery evaluation was performed in five patients, using the following grading methods: Hoehn and Yahr, UPDRS-III, Schwab & England, wake hours with dyskinesia and ON/OFF symptoms percentage. Reevaluation was conducted three months after the procedure. **RESULTS:** In 30,5% of the patients had less motor complications only by the use of stimulants. This percentage rose to 67,79% in patients where drug effect was associated to stimulants. The hours free of dyskinesias was reduced in 73.9% of the patients. Three minor complications developed from the surgery. **CONCLUSIONS:** With surgery there was a good response in motor item. The therapy with levodopa was better tolerated and presented fewer dyskinesias.

KEYWORDS: Parkinsons Disease, Deep Brain Stimulation, Subthalamic Nucleus.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson idiopática (EPI) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente, de causa desconocida y lentamente progresiva. Se caracteriza por una pérdida de neuronas pigmentadas, gliosis de la sustancia negra pars compacta y del locus coeruleus y la aparición de cuerpos de Lewy. Clínicamente se caracteriza por la tríada de bradicinesia, rigidez y temblor de reposo. Sin embargo, esta tríada es común a un amplio grupo de enfermedades constituyendo el síndrome parkinsoniano o parkinsonismos. De estos cerca del 80% corresponden a EPI, el resto a otras enfermedades. La EPI en Chile tiene un prevalencia de 1,9 por 1.000 habitantes en la región metropolitana que si es extrapolada al país da una cifra estimativa de aproximadamente 23.000 pacientes en Chile afectados por esta enfermedad.¹ La mayor incidencia ocurre entre los 60 y 69 años, en cambio, los casos en menores de 40 años son infrecuentes y corresponden a no más del 5% del total de casos.² La edad es el factor de riesgo más consistente y debido a que la población adulta mayor está en crecimiento demográfico, la prevalencia de esta enfermedad aumentará sostenidamente en el futuro.³

Fisiopatología

La degeneración de la sustancia nigra de la pars compacta (SNc) que resulta en una deficiencia de dopamina, lleva a un estado de hiperactividad del núcleo subtalámico, globo pálido interno y sustancia nigra pars reticular (GPI/SNr). Este aumento en la actividad del NST se debe a la pérdida de la inhibición normal que ejerce sobre éste el globo pálido externo

(Gpe), debido a un aumento de la actividad de la vía indirecta. Existe además una menor actividad de la vía directa (Fig. 1 y 2). El efecto final que existe en los pacientes con EPI es una hiperactividad del GPI/SNr que lleva a una liberación excesiva de eferentes inhibitorios (GABA) causando una mayor inhibición de las neuronas del tálamo y tronco encefálico, llevando de esta forma a los síntomas hipocinéticos de esta enfermedad.⁴

Complicaciones motoras del tratamiento médico Clásicamente el tratamiento de la EPI ha sido con levodopa, un precursor de la dopamina que atraviesa la barrera hematoencefálica. Con este medicamento la mayoría de los pacientes con EPI experimenta inicialmente una mejoría de los síntomas motores, estable a lo largo del día durante los primeros años de tratamiento. A los tres a cuatro años de la enfermedad se acorta el período de beneficio de la medicación y el efecto de las dosis dura sólo un par de horas, reapareciendo los signos parkinsonianos durante la noche y apareciendo una falta de movilidad durante las mañanas (acinesia matutina).^{5,6} Posteriormente, el efecto terapéutico disminuye progresivamente hasta reducirse únicamente a la vida media plasmática del medicamento, unos 90 minutos. Aquí el paciente nota la aparición de ciclos en que se alternan episodios de evidente efecto de la levodopa sobre su actividad motora (período en ON) y periodos de pérdida del efecto con reaparición del parkinsonismo (período OFF). Las complicaciones motoras se presentan en el 50% de los pacientes tratados con levodopa por cinco años y en más del 80% de los tratados por más de 10 años.⁵ Otras complicaciones consisten en movimientos involuntarios anormales, llamados diskinesias.

Debido a todas estas complicaciones es que se han desarrollado diferentes alternativas terapéuticas dentro de las cuales se encuentra la cirugía.^{6,7} Las técnicas quirúrgicas se pueden dividir en dos grandes grupos: los procedimientos ablativos y la estimulación cerebral profunda o deep brain stimulation (DBS). Los blancos quirúrgicos para ambas técnicas son: el núcleo ventro intermedio del tálamo, globo pálido pars interna y el núcleo subtalámico (NST), que es el blanco actualmente más utilizado.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Conocer los resultados de la cirugía de DBS del NST en el tratamiento de la EPI a partir de la comparación antes y después de la cirugía de las siguientes variables: puntaje UPDRS (United Parkinson Disease Rating Scale),⁸ horas de diskinesias al día y horas al día en los períodos OFF y ON.

Caracterizar la muestra de pacientes sometidos a esta cirugía a partir de las variables: edad, años de evolución de la enfermedad, dosis l-dopa equivalente, clasificación de la enfermedad según Hoehn y Yahr⁹ y repercusión de la enfermedad sobre las actividades de la vida diaria según escala de Schwab & England.¹⁰

PACIENTES Y METODO

1. Pacientes y evaluaciones

Este trabajo corresponde a un reporte de cinco pacientes con el diagnóstico de EPI según los criterios del banco de cerebros del Reino Unido (UK Bank) y que fueron sometidos a DBS del NST entre los años 2001 a 2006 en la Clínica Alemana de Santiago. El grupo consistió en tres hombres y dos mujeres con un promedio de 49,2 años (DS 13,9) y una duración promedio de la enfermedad de 13,4 años (DS 5,1) (Tabla 1). El criterio de inclusión para la cirugía fue la presencia de una EPI con complicaciones motoras no manejables con medicamentos. Se excluyeron todos aquellos pacientes mayores de 65 años, pacientes que presentaran parkinsonismo y no una EPI, trastornos cognitivos o psiquiátricos, trastornos axiales muy marcados (deglución o reflejos posturales) y aquellos que no toleraran el OFF por más de 12 horas. Todos los pacientes fueron evaluados antes de la cirugía por un mismo neurólogo. Se clasificó la etapa de la enfermedad según Hoehn y Yahr, que establece 5 etapas según la enfermedad sea unilateral y sin compromiso del equilibrio (etapa I) o evolucione a una enfermedad bilateral, con compromiso postural y que

cause invalidez (etapa V). El compromiso motor fue evaluado con la escala unificada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson ítem motor (UPDRS-III) y que evalúa distintos segmentos corporales asignándoles un puntaje a cada uno de ellos, dando un puntaje final que va de 0 a 108 según la enfermedad tenga síntomas leves o severos respectivamente. La repercusión de la enfermedad sobre las actividades de la vida diaria fue objetivada según el puntaje de Schwab & England, que otorga un porcentaje de 0 a 100% según si el paciente está completamente postrado en cama o es completamente independiente en la realización de ellas respectivamente. Se evaluó además el porcentaje de horas de vigilia al día en que el paciente se encontraba con diskinesias y en los períodos ON y OFF.

La evaluación prequirúrgica con medicamentos OFF se realizó suspendiendo todos los antiparkinsonianos por un período de 12 horas. Luego se dio una única dosis de levodopa ajustada a los requerimientos del paciente (150-300 mg), se esperó hasta el mejor ON y se realizó la evaluación prequirúrgica con medicamentos ON. A los tres meses de la cirugía se realizó una única evaluación con medicamentos y estimulador en ON (ON/ON). Esto debido a que representa un tiempo suficiente para establecer una condición estable del paciente.¹¹ Todos los pacientes dieron su consentimiento para ser sometidos a esta cirugía.

2. Técnica quirúrgica

La cirugía se inició con la colocación de un sistema estereotáctico en que se fijó un anillo al cráneo y que permitió orientar un blanco en las tres dimensiones del espacio. Luego se incorporó un sistema de resonancia magnética (RM) al sistema que permitió obtener cortes cerebrales en los ejes axial, coronal y sagital. Se localizó posteriormente el blanco, que en este fue el NST, una estructura cuyo diámetro mayor es dos mm. Para esto se utilizaron las imágenes de RM, se identificaron las relaciones anatómicas del NST y se superpuso un atlas digital (Atlas de Schaltenbrand y Wahren)¹² previamente ajustado a la anatomía del paciente. La confirmación de la localización se realizó con una evaluación electrofisiológica en la que se registró el patrón de descarga neuronal del núcleo, en este caso caracterizado por descargas irregulares y de alta frecuencia, que traduce la alta densidad neuronal que este núcleo presenta. Se procedió luego a la implantación de un electrodo cuadripolar (Medtronic DBS 3389) en el NST de un lado que se conectó a un

generador operado a batería (Medtronic modelo 7424) y que se implantó de modo subcutáneo en la región infraclavicular. El procedimiento se repitió posteriormente en el lado contrario. Los parámetros de amplitud y frecuencia de la estimulación fueron ajustados posteriormente por el médico tratante por medio de un programa externo.

3. Estadística

Este trabajo corresponde a un reporte de casos, de tipo prospectivo y descriptivo.

RESULTADOS

La implantación bilateral de los estimuladores fue realizada exitosamente en los cinco pacientes. Los resultados de la evaluación prequirúrgica con medicamentos OFF y ON se presentan en la tabla 2. La evaluación del UPDRS-III antes y después de la cirugía se presentan en el gráfico 1. La distribución de la enfermedad previa a la cirugía en sus estadios Hoehn y Yahr I, II, III, IV y V fue: 0, 1, 1, 1 y 2 respectivamente. Con medicamentos, su distribución fue 1, 1, 1, 2 y 0 respectivamente. El UPDRS-III disminuyó de 59 (DS 22,7) a 29,2 (DS 15,8), lo que se traduce en una mejoría de un 50,5% en el ítem motor sólo con el uso de medicamentos. El porcentaje de horas despierto al día en que los pacientes presentaron diskinesias fue de un 41,9% (DS 8,1). Los pacientes refirieron además encontrarse en OFF un 45,4% (DS 2,3) de las horas de vigilia al día y por ende en ON el 54,6% (DS 2,2) restante.

En el seguimiento de estos pacientes realizada a los tres meses y que sólo evaluó la clínica de la enfermedad con medicamentos y estimuladores encendidos (ON/ON), se observó que los estimuladores por sí solos reducen las complicaciones motoras en un 30,5% (de 59 a 41) y que si se considera el efecto de los medicamentos y el estimulador, las complicaciones se reducen en un total de 67,79% (de 59 a 19). Considerando ahora los datos de los gráficos 2 y 3 en que se evalúan los porcentajes de horas en vigilia con baja movilidad (tiempo OFF), alta movilidad y diskinesias (ON con Dk) y alta movilidad sin diskinesias (ON sin Dk), se observó que la distribución antes de la cirugía fue de 45,4 %, 42,0% y 12,7% respectivamente. A los tres meses de la cirugía se observó un aumento de 73,9% en el tiempo en que el paciente se encontraba con buena movilidad sin diskinesias (ON sin Dk 86,6%) y una disminución de un 35,7% del tiempo con baja movilidad (OFF 9,7%). En cuanto a las complicaciones de la cirugía, éstas pueden dividirse en dos grupos. Aquellas ocurridas durante la cirugía y otras que se presentaron en el postquirúrgico. Dentro del primero

grupo se observó un hematoma cerebral asintomático sin deterioro neurológico que se resolvió espontáneamente con el transcurso de los días. Del segundo grupo se presentó un desplazamiento de uno de los electrodos y una psicosis exógena.

DISCUSIÓN

El objetivo final de la DBS del NST en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson es programar el sistema nervioso central de modo tal de obtener la mejor respuesta clínica posible en ausencia o con los menores efectos adversos. Este modo de estimular focalmente el cerebro mediante electrodos y regular los pulsos, amplitud y frecuencia entre otras variables es lo que se conoce con el término de neuromodulación. Dada la gran variedad de ajustes que se pueden realizar con esta técnica, es posible actualmente individualizar los programas a cada paciente. Sin embargo, la selección de los parámetros óptimos puede requerir horas de programación y en cada sesión el paciente es evaluado por un completo equipo de especialistas, lo que hace que este tipo de cirugías requieran un gran trabajo en equipo. De este modo, si bien los primeros reportes con esta técnica para el tratamiento de la EPI a nivel mundial corresponden a la experiencia del grupo del Dr. Al Benabid en Francia en el año 1987,¹³ en nuestro país sólo desde el año 2000 se desarrolló un programa de cirugía en la EPI, capaz de soportar la instalación de estimuladores cerebrales profundos en los núcleos subtalámicos o realizar lesiones. Es por esto la escasez de resultados nacionales publicados hasta el momento.

En este trabajo se obtuvo una reducción parcial de las complicaciones motoras a largo plazo de la EPI. Hubo una muy buena respuesta al temblor, bradicinesia, rigidez y en menor grado a síntomas axiales, alteraciones del lenguaje o inestabilidad. Este hecho se demostró con la disminución de los puntajes del UPDRS-III logrados con la acción de los estimuladores. Más aún, los puntajes más bajos en este ítem fueron aquellos obtenidos con el efecto de los medicamentos y los estimuladores, lo que sugiere que ambos tendrían un efecto sinérgico en la sintomatología.

Una de las mayores ventajas de la cirugía es que el paciente posteriormente es capaz de vivir durante un mayor período del día sin la presencia de diskinesias. Si bien, las dosis terapéuticas de levodopa también disminuyeron, esta disminución no fue tan significativa, de modo tal que correspondería a un beneficio adicional y en ningún caso lo más importante. Es así que una misma terapia en un paciente es mejor tolerada luego de la

cirugía al tener menos diskinesias. Las complicaciones de la cirugía se presentaron en tres casos (descritas anteriormente), pero ninguna de ellas fue de gravedad y evolucionaron favorablemente. Por último y considerando que este trabajo representa los resultados de la cirugía en sólo cinco pacientes, es importante mencionar que no es posible sacar conclusiones más generales ni extrapolar estos resultados a otras poblaciones, pero creemos importante publicar estos resultados por la escasez de resultados nacionales al respecto.

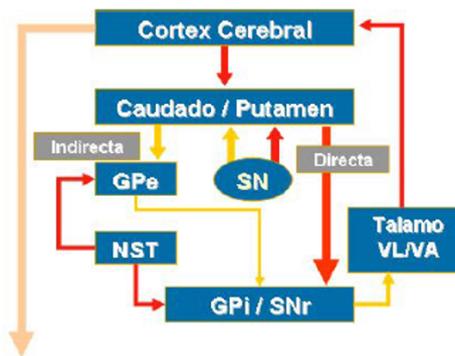


Figura 1. Control normal del sistema extrapiramidal.

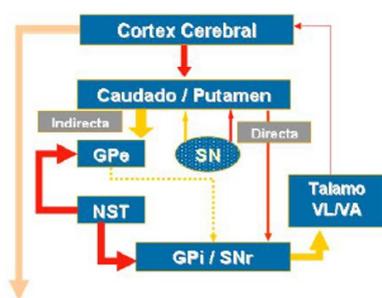


Figura 2. Sistema extrapiramidal en la enfermedad de parkinson.

Tabla 1. Caracterización prequirúrgica de los pacientes sometidos a DBS del NST

Paciente	Sexo	Edad	Años evolución	L-Dopa (mg)
1	H	40	10	100
2	H	56	9	200
3	H	65	22	200
4	M	30	13	220
5	M	55	13	250
	3 H / 2 M	49,2 (13,9)	13,4 (5,1)	194 (56,3)

Gráfico 1. Evaluación UPDRS III

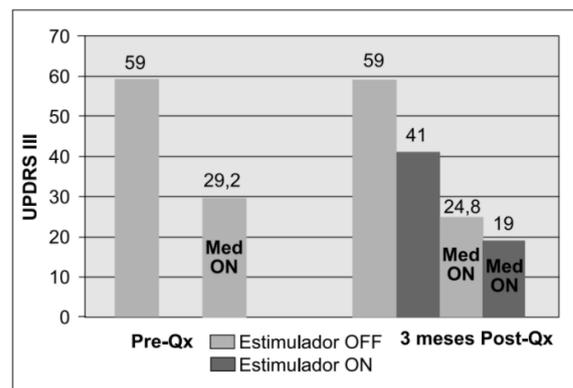


Gráfico 2. Tiempo ON, OFF y diskinesias prequirúrgico.

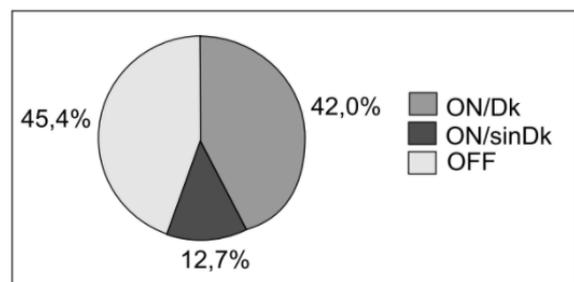


Gráfico 3. Tiempo ON, OFF y diskinesias postquirúrgico.

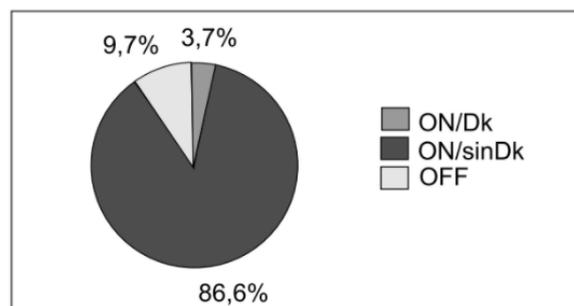


Tabla 2. Variables clínicas prequirúrgicas

	UPDRS	UPDRS	Hoehn Yahr	Hoehn Yahr	Diskinesias	Hrs/día	Hrs/día	S & E***	S & E***
Paciente	OFF*	ON**	OFF *	ON**	(hrs/día)	OFF*	ON**	OFF*	ON**
1	85	47	4	4	9	6	12	26	65
2	23	5	3	1	5	5	12	27	65
3	56	24	2	2	8	10	4	30	60
4	67	33	5	4	8	9	8	22	55
5	64	37	5	3	7	10	8	20	70
	59 (22,7)	29,2 (15,8)	-	-	7,4 (1,5)	8 (2,3)	8,8 (3,3)	25 (4)	63 (5,7)

*: Sin L-Dopa

** : Con L- Dopa

***: Schwab & England

REFERENCIAS

- Chaná P, Galdames P. Accesibilidad a la Farmacoterapia específica de la enfermedad de parkinson en Santiago de Chile. Rev Méd Chile 1998; 126 (11): 1355-61.
- Chaná P, Kunstmann C, Tapia J, Juri C. Enfermedad de Parkinson: diagnóstico. Centro de trastornos del movimiento. Universidad de Santiago de Chile. Disponible en: <http://www.fcm.usach.cl/cetram/emedic.htm>.
- Lang, A., Lozano A. Parkinson's disease, first of two parts. N Engl J Med 1998; 339 (15): 1044-53.
- DeLong N. The Basal Ganglia. In: Kandel E, Schwartz J, Jessell T, editors. Principles of Neural Science. Ed McGraw-Hill. 4° Ed. 2001: 853-867.
- Chaná P, Kunstmann C, Tapia J, Juri C. Enfermedad de Parkinson: tratamiento de la enfermedad avanzada. Centro de trastornos del movimiento. Universidad de Santiago de Chile. Disponible en: www.fcm.usach.cl/cetram/emedic.htm.
- Olanow C, Watts R, Koller W. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. Neurology. 2001; 56 (11 Suppl 5):S1-S88.
- The Deep-Brain Stimulation For Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in parkinson's disease. N Engl J Med 2001; 345 (13): 955-963.
- Fahn S, Elton R; Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M., editor. Recent Development in Parkinson's Disease. Vol 2. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information; 1987. pp.153- 304.
- Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology, 1967; 17: 427-442.
- Schwab R, England A Jr. Projection techniques for evaluating surgery in Parkinson's disease. In: Third Symposium on Parkinson's Disease, Royal College of Surgeons in Edinburgh. E & S. Livingstone Ltd; 1969. p. 152-157.
- Limusin P, Krack P, Pollak P, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. NEngl JMed1998;339:1105-11.
- Schaltembrand G, Wahren W. Atlas for stereotaxy of the human brain. Stuttgart: Georg Thieme Publishers; 1977.
- Deuschl G, Krack P, Volkmann J. Deep brain stimulation for movement disorders. Movement Disorders 2002; 17 (3): 75-83.