



## Artículo de investigación

# Estimulación cerebral profunda en núcleo subtalámico bilateral en pacientes con enfermedad de Parkinson en el Hospital Central Militar

## *Deep cerebral stimulation in bilateral subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease in the Central Military Hospital*

Marcela Cecilia Muciño Bolaños,\* Francisco Meneses Rodríguez,† José Abenamar Sámano Osuna,\* Cinar Balduin Ayar Hernández,\* Carmen Gabriela Torres Alarcón§

\* M.M.C. Adscrito al Servicio de Neurocirugía.

† Cor. M.C. Jefe del Departamento de Cirugía de Alta Especialidad.

§ M.M.C. Investigadora del C.I.D.E.F.A.M. Adscrita al Banco de Sangre.

Hospital Central Militar.

### RESUMEN

**Introducción:** La estimulación cerebral profunda representa una alternativa quirúrgica en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) avanzada que presentan progresión de síntomas motores, resistencia farmacológica o efectos adversos evidentes con la consecuente mejoría en función y calidad de vida. **Objetivos:** Evaluar el efecto de la estimulación cerebral profunda en el núcleo subtalámico sobre los síntomas motores de los pacientes con enfermedad de Parkinson de acuerdo al apartado III de la escala UPDRS pre y postoperatoria. **Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal, ambispectivo. Se incluyeron 21 pacientes en los que se realizó una evaluación preoperatoria basal UPDRS OFF y una postoperatoria a 12 meses UPDRS ON. Se comparó las mediciones con prueba U de Mann-Whitney-Wilcoxon con respecto al UPDRS considerando una significancia estadística de  $p < 0.05$ . **Resultados:** La edad promedio fue de  $64.0 \pm 10.49$  años, con un promedio de evolución de los síntomas de  $8.76 \pm 3.56$  años, el síntoma principal de inicio fue el temblor con 76.2%. La estimulación cerebral profunda en el núcleo subtalámico mostró una reducción en los síntomas motores a los 12 meses UPDRS ON con respecto a las mediciones basales UPDRS OFF  $23.19 \pm 16.18$  versus  $47.42 \pm 20.82$   $p < 0.001$ . **Conclusiones:** La estimulación cerebral de ambos núcleos subtalámicos representa una intervención eficaz en el manejo quirúrgico de pacientes con enfermedad de Parkinson severamente afectados al lograr disminuir significativamente los síntomas motores.

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

### ABSTRACT

**Introduction:** Deep brain stimulation represents a surgical alternative in patients with advanced Parkinson's disease who present progression of motor symptoms, drug resistance or evident adverse effects with the consequent improvement in function and quality of life. **Objectives:** To evaluate the effect of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus on the motor symptoms of patients with Parkinson's disease according to section III of the pre- and postoperative UPDRS scale. **Material and methods:** An observational, descriptive, longitudinal, ambispective study was carried out, including 21 patients in whom a baseline preoperative evaluation was performed UPDRS OFF and a postoperative evaluation at 12 months UPDRS ON. To compare the measurements, it was used according to the distributions of the data with the Mann-Whitney-Wilcoxon U test with respect to the UPDRS, considering a statistical significance of  $p < 0.05$ . **Results:** The average age was  $64.0 \pm 10.49$  years, with an average symptom evolution of  $8.76 \pm 3.56$  years. Deep brain stimulation in the subthalamic nucleus showed a reduction in motor symptoms at 12 months UPDRS ON with respect to baseline measurements UPDRS OFF  $23.19 \pm 16.18$  vs  $47.42 \pm 20.82$   $p < 0.001$ . **Conclusions:** Cerebral stimulation of both subthalamic nuclei represents an effective intervention in the surgical management of patients with Parkinson's disease severely affected by significantly reducing motor symptoms.

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

## Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, que debido a su prevalencia se considera un problema de salud pública.<sup>1</sup> En México se ha estimado una prevalencia de esta enfermedad de entre 40 a 50 casos por cada 100,000 habitantes por año.<sup>2</sup> El tratamiento farmacológico convencional con levodopa favorece a la mayoría de los pacientes con esta enfermedad; sin embargo, un porcentaje de estos pacientes no responderán a este tratamiento.

Los últimos avances en el tratamiento de la EP incluyen la estimulación cerebral profunda (ECP) tanto en el globo pálido como en el núcleo subtalámico, siendo este último el que ha descrito mayor éxito de los síntomas motores en la literatura mundial.<sup>3</sup> La ECP consiste en la introducción estereotáctica de un electrodo en un blanco quirúrgico, el cual se conecta transitoriamente con un generador externo y posteriormente con un generador que se implanta de forma subcutánea, habitualmente, en la zona infraclavicular. Se utiliza el término estimulación, aunque el efecto sobre las células diana es realmente la inhibición. La estimulación eléctrica se ha realizado con frecuencia para mejorar la localización de los objetivos y predecir los efectos adversos potenciales antes de crear una lesión. Al igual que la palidotomía y talamotomía, la neuroestimulación no cura la enfermedad de Parkinson; por otro lado no se extirpa ni se destruye tejido cerebral y es reversible. Su principal ventaja es la capacidad de producir beneficios clínicos sin producir lesión destructiva del cerebro.

La técnica consiste en estimular mediante impulsos eléctricos los circuitos neurales alterados en los ganglios basales, logrando un efecto inhibitorio. La estimulación puede ser uni o bilateral y el

generador debe reemplazarse aproximadamente cada 2-5 años. La implantación definitiva de los electrodos se realiza con comprobaciones del efecto de la estimulación intraoperatoria sobre los síntomas.<sup>4</sup> El paciente con EP que es candidato a ECP y por consiguiente referido por un neurólogo especialista en trastornos del movimiento hacia un neurocirujano, debe contar con los siguientes requisitos (*Tabla 1*).

## Clasificación de enfermedad de Parkinson

Para llevar a cabo la evaluación de los pacientes con EP se han desarrollado diferentes escalas para evaluar la enfermedad, como la escala de clasificación de Hoehn y Yahr modificada, la cual califica principalmente la situación evolutiva de la enfermedad (*Tabla 2*). Una de las escalas para evaluar la función motora así como los síntomas no motores, la capacidad de autonomía del paciente, las complicaciones del tratamiento, los signos y síntomas asociados e incluso

**Tabla 2:** Estadios de Hoehn y Yahr.

Estadio	Descripción
0	Sin signos de enfermedad
1	Enfermedad unilateral
1.5	Unilateral más compromiso axial
2	Bilateral, sin compromiso del equilibrio
2.5	Bilateral leve, con recuperación en la prueba de empuje
3	De leve a moderado, bilateral, alguna inestabilidad postural, físicamente independiente
4	Grave inestabilidad, capacidad para caminar o estar de pie
5	Silla de ruedas o postrado en la cama

**Tabla 1:** Requisitos del paciente candidato a cirugía de estimulación cerebral profunda.

Tener una incapacidad significativa a pesar del máximo tratamiento médico
Contar con buena salud general sin factores de riesgo cardiaco, pulmonar o renal
Edad de 70 años como un punto de corte, aunque esto se está volviendo menos estricto
Que no presente algún tipo de demencia
Sin deterioro cognitivo significativo
Sin padecer enfermedades psiquiátricas incontroladas como la ansiedad o los trastornos del estado de ánimo
Los pacientes deben ser capaces de comprender los riesgos del procedimiento propuesto
Sin atrofia cortical severa o enfermedad extensa de la sustancia blanca en la RM preoperatoria, ya que estos hallazgos pueden aumentar el riesgo de hemorragia intracerebral o deterioro cognitivo postoperatorio

**Tabla 3:** Escala unificada para la enfermedad de Parkinson (Unified Parkinson's Disease Rating Scale; UPDRS).

		OFF		ON	
1	Deterioro intelectual				
2	Trastorno del pensamiento				
3	Depresión				
4	Motivación/iniciativa				
<b>Total parte I 1-4 (máximo 16)</b>					
5	Lenguaje				
6	Salivación				
7	Deglución				
8	Escritura				
9	Cortar alimentos				
10	Vestido				
11	Higiene				
12	Voltearse en cama				
13	Caídas				
14	Congelaciones				
15	Marcha				
16	Temblor				
17	Síntomas sensitivos				
<b>Total parte II 5-17 (máximo 52)</b>					
18	Lenguaje				
19	Expresión facial				
20	Temblor de reposo				Cara, labios, mentón MMSS (D/I) MMII (D/I)
21	Temblor de acción (D/I)				
22	Rigidez				Cuello MMSS (D/I) MMII (D/I)
23	Índice/pulgar (D/I)				
24	Abrir/cerrar (D/I)				
25	Pronación/supinación (D/I)				
26	Agilidad de piernas (D/I)				
27	Levantarse de la silla				
28	Postura				
29	Marcha				
30	Estabilidad postural				
31	Bradicinesia				
<b>Total parte III 18-31 (máximo 108)</b>					
Total 1-31 (máximo 176)					
32	Discinesias (duración)				
33	Discinesias (discapacidad)				
34	Discinesias (dolor)				
35	Distonía matutina				
36	OFF (predecibles)				
37	OFF (impredecible)				
38	OFF (súbitos)				
39	OFF (duración)				
40	Anorexia, náuseas				
41	Trastorno del sueño				
42	Ortostatismo				
<b>Total parte IV 32-42 (máximo 23)</b>					
Total (máximo 199)					

las fluctuaciones es la UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*: Escala Unificada para Estratificar la Enfermedad de Parkinson). Esta escala es la que se utiliza en la mayoría de los estudios clínicos, incluye la valoración de los signos motores y los no motores, al igual que fluctuaciones y complicaciones del tratamiento (*Tabla 3*). Contiene cuatro ítems a evaluar y califica cada uno de éstos con un puntaje del 0 al 4, otorgando un valor de 0 si el signo se encuentra normal y un valor de 4 cuando el signo está muy anormal o existe afección avanzada. La UPDRS tiene valor pronóstico debido a que a mayor puntaje la discapacidad es mayor.<sup>5</sup>

### Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal, ambispectivo en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Central Militar (HCM) posterior a su aprobación por los comités de investigación de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad y Hospital Central Militar. La población estuvo constituida por los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico mediante estimulación cerebral profunda de ambos núcleos subtalámicos. Se incluyeron todos los pacientes operados en un periodo de 46 meses (enero de 2013 a octubre de 2016), que cumplieron con un seguimiento completo a 12 meses posterior a la cirugía de estimulación cerebral profunda durante el periodo de estudio. Se excluyeron pacientes a los que durante su seguimiento se hayan retirado el dispositivo de estimulación cerebral profunda por cualquier motivo y se consideró como criterio de eliminación aquellos que sufrieran defunción a causa del padecimiento de base o diversas comorbilidades antes de cumplir 12 meses de postoperado. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo con los síntomas motores previos a la ECP y a los 12 meses después de la ECP mediante la escala de UPDRS-III.

Para el análisis estadístico se realizó por medio de pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney-Wilcoxon) considerando una significancia estadística asociada con un valor de  $p \leq 0.05$

### Resultados

En el periodo de estudio se intervinieron un total de 28 pacientes candidatos a ECP con blanco quirúrgico en ambos núcleos subtalámicos. De los cuales 21

pacientes cumplieron criterios de inclusión. La edad promedio de los pacientes fue de  $64.0 \pm 10.49$  años, con un promedio de evolución de los síntomas de  $8.76 \pm 3.56$  años. En 66.7% (14) de los pacientes fueron derechohabientes, siendo el grupo de militares de 28.6% (6). El paciente de sexo masculino representó 57.1% (12) versus femenino con 42.9% (9). Dentro de las comorbilidades que presentaban los pacientes, la HTAS fue la de mayor frecuencia con 38.1% (8) de los pacientes seguida de DMT2 14.3% (3), otras comorbilidades presentes fueron cardiopatía valvular 4.8% (1) y alcoholismo 4.8% (1), mientras que 38.1% (8) no presentó comorbilidades preexistentes.

Con relación al síntoma principal de inicio de enfermedad de Parkinson, el temblor ocupó 76.2% (16), seguido de la rigidez con 14.3% (3) y las disquinesias se presentaron en 9.5% (2). El inicio de los síntomas fue en mayor proporción en los miembros superiores. En la *Figura 1* se muestra la afectación del miembro superior derecho (MSD) en 61.9% (13), seguido del miembro superior izquierdo (MSI) con 23.8% (5), en menores frecuencias ambos miembros inferiores. El estadio clínico correspondiente a la escala Hoehn y Yahr modificada, los estadios clínicos 2 y 3 representaron cada uno 33.3% (7), la clasificación 2.5 representó 19% (4) y la clasificación 4 representó la menor proporción con 14.3% (3).

En cuanto a complicaciones transoperatorias, éstas se presentaron en 9.5% (2), siendo un caso de crisis hipertensiva 4.8% (1) corregida por neuroanestesiología con fármacos y un caso de posición subóptima del electrodo posterior a los estudios de imagen realizados en el transoperatorio 4.8% (1), corrigiendo la posición del mismo (*Figura 2*) y las complicaciones postoperatorias se presentaron en dos pacientes correspondientes a 9.5% de los mismos y éstas fueron un caso de parálisis facial HB IV 4.8% (1) y un caso

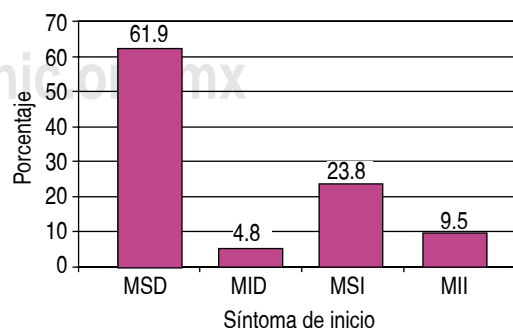


Figura 1: Extremidad de inicio de síntomas de Enfermedad de Parkinson.



Figura 2: Complicaciones transoperatorias.

de crisis convulsiva previo a la realización de estudios de imagen de control postoperatorio inmediato 4.8% (1) (Figura 3).

Con respecto a la evaluación de la estimulación del núcleo subtalámico, la media de calificación inicial del a escala UPDRS OFF de los pacientes fue de  $47.42 \pm 20.82$ , mientras que la media de la calificación final UPDRS ON fue de  $23.19 \pm 16.18$ . La diferencia es estadísticamente significativa, de acuerdo con la prueba de U-Mann-Whitney-Wilcoxon ( $p < 0.001$ ). En la Figura 4 se muestran los valores del UPDRS en ambas evaluaciones preoperatoria (OFF) y postoperatoria (ON).

## Discusión

En el Hospital Central Militar desde el año 2001 se emplea esta técnica quirúrgica como tratamiento adyuvante de la enfermedad de Parkinson, se han realizado estudios que demuestran la efectividad de esta terapia en pacientes con esta enfermedad que tuvieron como blanco quirúrgico el globo pálido interno;<sup>6</sup> sin embargo, no se cuenta con estudios que demuestran la eficacia del mismo en el núcleo subtalámico y considerando que de acuerdo con la literatura mundial hay mayor impacto clínico con dicha estimulación, es necesario realizar este estudio que nos permita comparar nuestros resultados con las estadísticas internacionales.

Existen estudios en la literatura mundial que demuestran la reducción de los costos del tratamiento a largo plazo de los pacientes con enfermedad de Parkinson cuando son sometidos a estimulación cerebral profunda. Asimismo, la mejoría de los pacientes posterior a la intervención quirúrgica proporciona un impacto significativo en la calidad de vida del paciente y sus familiares.<sup>5,7-9</sup>

De esta manera el acceso a este tipo de tratamiento quirúrgico, de acuerdo con los protocolos internacionales, constituye un requerimiento fundamental para el desarrollo de un centro de referencia nacional en beneficio de los pacientes militares y derechohabientes de nuestra institución de salud afectados por esta enfermedad.

Es por eso que nuestro instituto armado debe ofrecer ese tratamiento como una opción quirúrgica a los pacientes militares y derechohabientes que padecen esta enfermedad y cumplen con los criterios necesarios para ser intervenidos.

Con este estudio podemos concluir que la estimulación cerebral de ambos núcleos subtalámicos representa una intervención eficaz en el manejo quirúrgico de pacientes con enfermedad de Parkinson afectados de forma severa al lograr disminuir significativamente los síntomas motores.

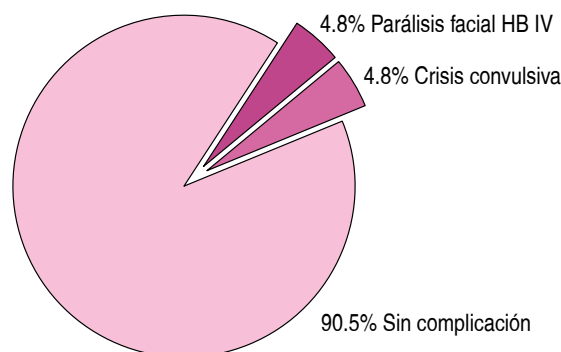


Figura 3: Complicaciones postoperatorias. Evaluación de la estimulación del núcleo subtalámico

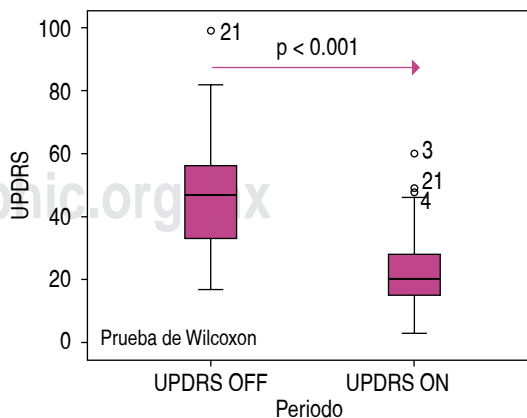


Figura 4: Cajas y bigotes para la distribución de los valores de UPDRS OFF y UPDRS ON.

## REFERENCIAS

1. Kiebertz K. Movement disorders: neurologic principles and practice. *Neurol.* 1998; 50 (4): 1199. doi: 10.1212/WNL.50.4.1199.
2. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinic-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992; 55 (3): 181-184.
3. Machado A, Rezai AR, Kopell BH, Gross RE, Sharan AD, Benabid A. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical technique and perioperative management. *Mov Disord.* 2006; 21 (S14): S247-S258.
4. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Parkinson inicial y avanzada en el tercer nivel de atención. México: Secretaría de Salud; 2010: 95.
5. Welter ML, Schupbach M, Czernecki V et al. Optimal target localization for subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease. *Neurology.* 2014; 82 (15): 1352-1361.
6. Meneses-Rodríguez F, Sánchez RY, Carrasco-Vargas H, Samano-Osuna A, Jiménez-Ponce F. Clinical experience in the Hospital Central Militar with bilateral deep brain stimulation of ventro-medial globus pallidus in patients with Parkinson's disease. *Rev Med Hosp Gen Méx.* 2014; 77 (4): 190-194.
7. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014; 29 (13): 1583-1590.
8. Williams A, Gill S, Varma T et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9 (6): 581-591.
9. 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 (16): 1105-1111.

**Dirección para correspondencia:****M.M.C. Marcela Cecilia Muciño Bolaños**

Hospital Central Militar

Subsección de Neurocirugía.

Boulevard Manuel Ávila Camacho s/n,

Delegación Miguel Hidalgo, 11200, Cd. de México.

Tel: 21221100, ext. 1673, 1360, 1642

E-mail: dramarcelamucino@icloud.com