

Estimulación unilateral de las radiaciones prelemniscas para el tratamiento de los síntomas acrales de la enfermedad de Parkinson: resultados a largo plazo

Unilateral Stimulation of Prelemniscal Radiations for the Treatment of Acral Symptoms of Parkinson's Disease: Long-Term Results

Publicado en la revista *Neuromodulation* 2016; 19: 357–364

Francisco Velasco, MD; José D. Carrillo-Ruiz, MD; Víctor Salcido, MD;
Guillermo Castro, MD; Julián Soto, MD; Ana Luisa Velasco, MD

*Unidad de Neurocirugía Funcional y Estereotáctica y Radiocirugía.
Hospital General de México, México D.F., México*

Traducción: Dra. Carolina Ramírez Gómez

RESUMEN

Antecedentes: Las radiaciones prelemniscas (Raprl) han sido propuestas como un blanco para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Evaluamos la efectividad de este blanco a través del UPDRS-III en pacientes tratados mediante estimulación cerebral profunda de las Raprl (Raprl-DBS) y seguidos por 24 a 48 meses.

Métodos: Diecinueve pacientes en estadio II-III de Hoehn-Yahr fueron implantados con electrodos tetrapolares de estimulación cerebral profunda en las Raprl contralaterales a las extremidades con síntomas más prominentes. La ubicación fue asistida por MRI/CT/atlas de fusión anatómica, registro con microelectrodo, macro y micro estimulación. El efecto en los síntomas motores fue evaluado en un protocolo de etiqueta abierta mediante apartados específicos de la escala UPDRS-III aplicada preoperatoriamente y a los 6, 12, 24, y 48 meses después del inicio de la estimulación en condición OFF-medicación/ON-estimulación. Los cambios en las escalas respecto a la condición preoperatoria fueron obtenidos para cada síntoma en ambos lados y la significancia estadística se determinó a través de la prueba de Wilcoxon a doble cola. La influencia de variables demográficas en el resultado fue analizada usando regresión lineal.

Resultados: Un descenso mayor del 80% en la escala UPDRS para los síntomas contralaterales (clasificado como resultados excelentes) ocurrió en 14 pacientes (73.7%), mientras en los otros 5 disminuyó de 33 a 79% (considerados resultados subóptimos). Estos cambios permanecieron estadísticamente significativos a los 48 meses ($p < 0.01$), mientras los síntomas ipsilaterales se incrementaron progresivamente. Los resultados subóptimos fueron asociados con mejoría selectiva de un síntoma.

Conclusión: Raprl-DBS induce mejoría de los síntomas acrales contralaterales de la enfermedad de Parkinson a largo plazo.

Palabras clave: Bradicinesia; Estimulación eléctrica; Enfermedad de Parkinson; Radiaciones prelemniscas; Rigidez, Temblor

Conflicto de interés: Los autores no reportan conflicto de interés.

Correspondencia: Ana Luisa Velasco, MD, PhD, Unidad de Neurocirugía Funcional, Estereotaxia y Radiocirugía del Hospital General de México. Querétaro, 147-802, Col. Roma, México, D.F., México.
Correo electrónico: analuisav@gmail.com

ABSTRACT

Background: Prelemniscal radiations (Raprl) have been proposed as a target for the treatment of Parkinson's disease. We evaluated effectiveness of this target through UPDRS-III in patients treated with Raprl deep brain stimulation (Raprl-DBS) and followed from 24 to 48 months.

Methods: Nineteen patients in Hoehn-Yahr stages II–III were implanted with tetrapolar deep brain stimulation electrodes in Raprl contralateral to the extremities with more prominent symptoms. Placement was assisted by MRI/CT/anatomical atlas fusion, microelectrode recording, and micro- and macro-stimulation. The effect on motor symptoms was evaluated in an open label protocol through specific items of the UPDRS-III score, applied pre-operatively and 6, 12, 24, and 48 months after the onset of stimulation in an OFF-medication/ON-stimulation condition. Changes in scores with regard to pre-operative condition were obtained for each symptom in both sides and statistical significance determined through double-tail Wilcoxon test. Influence of demographic variables on outcome was analyzed using linear regression testing.

Results: A greater than 80% decrease in UPDRS score for contralateral symptoms (classified as excellent results) occurred in 14 patients (73.7%), while in the other 5 it decreased from 33 to 79% (considered suboptimal results). These changes remained statistically significant up to 48 months ($p < 0.01$), while ipsilateral symptoms progressively increased. Suboptimal results were associated with selective improvement of only one symptom.

Conclusion: Raprl-DBS induces a long-term, significant improvement of contralateral acral symptoms of Parkinson's disease.

Keywords: Bradykinesia; Electrical stimulation; Parkinson's disease; Prelemniscal radiations; Rigidity, Tremor.;

INTRODUCCIÓN

En un estudio previo analizamos la ubicación estereotáctica de los electrodos de estimulación cerebral profunda (DBS) en las radiaciones prelemniscas (Raprl) para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (PD). Los electrodos se ubicaron dentro de un área de fibras mediales e inferiores a la zona incerta caudal (Zic), lateral al núcleo rojo (Ru), anterior al lemnisco medial (Lm), y posterior al núcleo subtalámico (STN), determinado por imagen y registro con microelectrodo (MER). Las coordenadas estereotácticas y el MER diferenciaron las Raprl de los blancos contiguos usados para tratar la PD incluyendo la STN, Zic y el núcleo intermedio ventral talámico (Vim).¹

En un subgrupo de estos pacientes, la conectividad de las Raprl fue determinada a través de imagen ponderada por difusión (DWI), soportando evidencia de diferentes componentes de fibras que podrían ser involucradas en la fisiopatología de diferentes síntomas de PD.^{2,3} Por otro lado, series de casos reportados previamente, relacionados con DBS en el área subtalámica posterior (PSA) confirma su eficacia en controlar la tríada sintomática de la PD⁴⁻⁶ pero únicamente un estudio reportó un seguimiento de 2 años.⁷

En el presente reporte analizamos la eficacia de Raprl-DBS en casos con predominio de síntomas unilaterales, implantado en el lado contralateral a los síntomas más prominentes en un protocolo de etiqueta abierta, con seguimiento de 2 a 4 años. El estudio evaluó la mejoría unilateral a largo plazo, sirviendo como control para la progresión de la enfermedad el lado contralateral. Se identificaron las características demográficas correlacionadas con mejoría clínica, determinando qué factores pronósticos podrían influir en los resultados de Raprl-DBS.

MATERIAL Y MÉTODOS

Caracterización de grupo

Diecinueve pacientes con PD con síntomas de predominio unilateral, clasificados en estadio Hoehn-Yahr II-III, fueron implantados con un electrodo de DBS unilateral en las Raprl, contralateral a las extremidades con síntomas más prominentes. Ocho fueron implantados en el lado izquierdo y 11 en el derecho. Fueron 11 hombres y 8 mujeres, de 43 a 74 años de edad (media 60±9,66 años), con historia de PD de 1 a 32 años (7,9±10,3 años). La calificación global de la escala unificada de clasificación de PD (UPDRS) tuvo un rango de 21 a 65 (37,2±15,3), mientras que la parte III (calificación motora) osciló de 19 a 57 (28 ±11,8) puntos. Los síntomas predominantes fueron rigidez y temblor unilateral en extremidades, mientras

que la acinesia fue leve a moderada. Los problemas de la marcha consistieron en claudicación unilateral y pérdida del braceo. En las extremidades ipsilaterales al DBS, la rigidez fue detectada por examinación y el temblor estaba ausente o presente únicamente bajo estrés. Todos los pacientes habían recibido L-DOPA y agonistas de DOPA que mejoraron los síntomas más del 50%, pero en la mayoría hubo pérdida de la eficacia de la medicación y el incremento en la dosis fue acompañado de discinesias. Dos pacientes, que no toleraron L-DOPA y en quienes los agonistas dopaminérgicos no controlaron los síntomas, fueron operados en el inicio temprano de la PD. Otros dos pacientes eran jóvenes cuando los síntomas de PD aparecieron y decidieron tratamiento quirúrgico temprano (Tabla 1).

Tabla 1. Demografía de los casos

Pac.	Edad	Sexo	H,Y	UPDRS III/global	Lado	Años PD	Seguim.
GOY	58	F	2	28/35	R	16	24
CCB	61	F	3	24/30	L	8	48
GHiJ	71	F	3	44/51	L	18	48
RHR	51	F	3	57/65	L	24	24
TMMA	65	M	3	55/58	L	11	24
ZPM	71	F	2	25/29	R	2	24
GLA	51	M	2	27/33	R	2	48
CRF	50	M	3	32/38	R	4	48
LMJ	46	M	3	51/61	R	1	24
MLF	50	M	3	34/42	R	10	24
AGS	53	M	2	29/33	R	2,5	24
GCF	66	F	3	46/51	R	4	24
GGV	63	M	2	25/28	R	6	48
TMM	60	M	3	36/43	R	32	24
TGA	43	M	2	19/21	L	3	24
GHJ	74	M	2	22/28	L	3	24
H CJ	72	M	2	24/28	L	12	48
GRV	68	F	2	26/33	R	2	48
IMS	68	F	2	23/29	L	1	48
Media	60.53	NA	2,47	28/37.2	NA	7.87	34.10
SD	9.66	NA	0,49	11.8/15.3	NA	10.32	12.17

H & Y5Hoehn-Yahr stage; UPDRS part III/global score; Años PD= 5 años de evolución of PD; Seguim.= meses de seguimiento

La UPDRS fue evaluada antes de la cirugía, a los 6, 12, 24 y 48 meses de seguimiento. Todas las evaluaciones fueron realizadas 24 horas después de la suspensión de la medicación antiparkinsoniana. El apartado III (escala motora) evaluó la severidad de los síntomas en cada extremidad; por ejemplo, el elemento 20 evaluó temblor en reposo, el 21 temblor postural, el 22 rigidez, y del 23 al 26 acinesia en extremidades. Los síntomas fueron diferencialmente cuantificados para extremidades y tronco. Por ejemplo, el temblor fue evaluado en escala tipo Likert de 0-4, donde 0= ausente y 4= máxima severidad, como lo provee la UPDRS para los elementos de brazos y piernas ipsilaterales y contralaterales y para tronco y cuello, así que la calificación global máxima fue 20 y la calificación máxima para el temblor unilateral fue 8.

Procedimiento quirúrgico

Fueron usados electrodos tetrapolares (3387 DBS de Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA) para DBS. Diferentes de STN-DBS, donde son usadas más pequeñas distancias inter-contacto y estimulación monopolar, las Raprl son un blanco elongado con orientación anterior-posterior y dorsal-ventral, mientras en dirección medial-lateral es más delgado⁸, por lo que la estimulación bipolar con electrodos de DBS con distancias intercontacto más grandes es más apropiada para ajustar al blanco de estimulación.

La localización estereotáctica se realizó bajo anestesia local usando el marco estereotático Z-D (Leibinger, Freiburg, Alemania). La ubicación se guió con el programa de fusión de imagen MRI/CT (Praezis 3.0 Plus, Inomed, Freiburg, Alemania). La inclinación de la trayectoria en el plano coronal no fue mayor a 10°, para mantener la posición de los contactos del electrodo paralelos a la línea media. La inclinación anterior-posterior de la trayectoria respecto a la línea AC-PC fue entre 50 a 65°; esto mantuvo tres contactos del electrodo en las Raprl.¹

La localización indirecta para el cátodo fue calculada dividiendo la longitud de la línea AC-PC en décimos y usando las unidades resultantes para estimar distancias en las coordenadas "y", "x" y "z". La punta del electrodo de DBS fue colocada a 3/10 detrás del punto comisural medio (MCP) para "y"; 4,5/10 lateral al plano medio sagital para "x" y 2/10 debajo de la línea AC-PC para "z". Por ejemplo, una línea AC-PC de 25 mm de distancia correspondió a -7,5 mm del punto medio comisural (MCP) para "Y", 11,0 mm para "x" y 5 mm para "z". La localización directa para el cátodo por fusión de imagen de MRI/CT y la sección horizontal del atlas anatómico de Schaltenbrand-Warhen fue 2.0 mm lateral al borde externo del núcleo rojo (Ru) a nivel de su diámetro máximo, 2 mm medial a la Zic, y 3 mm detrás del borde posterior del STN (Figura 1).⁴

El registro con microelectrodo (MER) fue realizado con un sistema de electrodo de cinco canales (Medtronic,

Inc., Minneapolis, MN, USA) usando microelectrodos con un tamaño de punta de 2 µm. Como se reportó antes, el análisis visual pudo diferenciar el núcleo talámico y el núcleo subtalámico de las Raprl que mostraron actividad típica de la materia blanca, espigas monopolar de baja amplitud. El análisis cuantitativo del poder de señal permitió diferenciar las Raprl de la Zic, así como la sustancia Q de Sano (Figura 2).¹

En las presentes series, MER se realizó en 14 casos, en diez de ellos se usaron cinco simultáneos MER en un intento de establecer diferencias entre los registros de estructuras vecinas, como se describió antes.⁹ Macro y micro-estimulación monopolar fue usada para probar el control de los síntomas en ausencia de efectos colaterales. Los efectos adversos de Raprl-DBS son parestesias en el hemisferio contralateral secundario a la extensión de la corriente hacia el lemnisco medial, y diplopía secundaria a la activación de las fibras del tercer nervio, usualmente vistas cuando se usan contactos más basales de los electrodos de DBS para estimulación (polo 0). Parestesias de la cara y de la mano pueden ocurrir secundarias a la extensión de la corriente hacia el núcleo ventral posterior medial talámico (Vci), así como disartria, usualmente inducida por estimulación del contacto superior (polo 3) (Figura 2).¹

La RMN postoperatoria confirmó la posición de los electrodos y posteriormente fueron internalizados los neuroestimuladores. Al día siguiente se eligieron los contactos del DBS y los parámetros de estimulación favoreciendo a los que tuvieron un umbral más bajo de control de los síntomas y un umbral más alto de efectos adversos. Lo más usualmente elegido fue estimulación bipolar entre pares adyacentes de contactos con el distal usado como cátodo con parámetros de estimulación de 130 Hz, 90 µs, y 2V entre los contactos 1 y 2.^{1,4,6}

Seguimiento y evaluación de los cambios clínicos

Los pacientes fueron dados de alta hospitalaria y se inició un seguimiento por consulta externa. La UPDRS

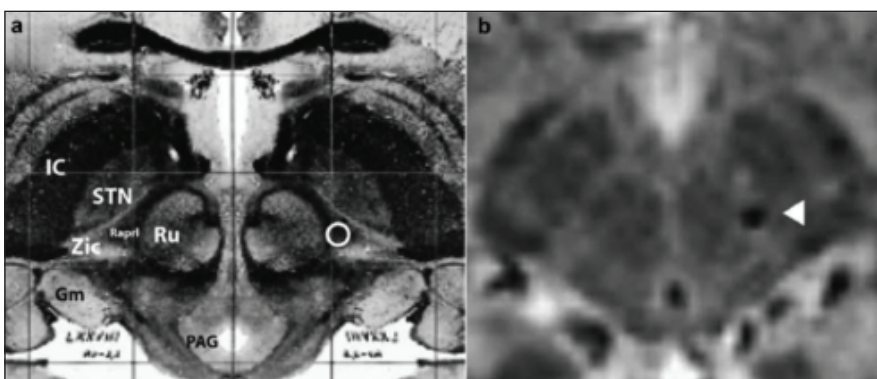


Figura 1. A. Corte axial de la región subtalámica 3.5 mm debajo del nivel AC-PC tomado del atlas de Schaltenbrand-Wahren, indicando el blanco de las Raprl (círculo). B. imagen axial de MRI tomada 4 mm debajo del nivel AC-PC, en el nivel del contacto usado como cátodo, en un paciente con electrodo en las Raprl (flecha). STN= núcleo subtalámico, Ru= núcleo rojo, Zic= zona incerta caudal, Raprl= radiaciones prelemniscas, Gm= cuerpo geniculado medial, PAG= sustancia gris periacueductal, IC= cápsula interna.

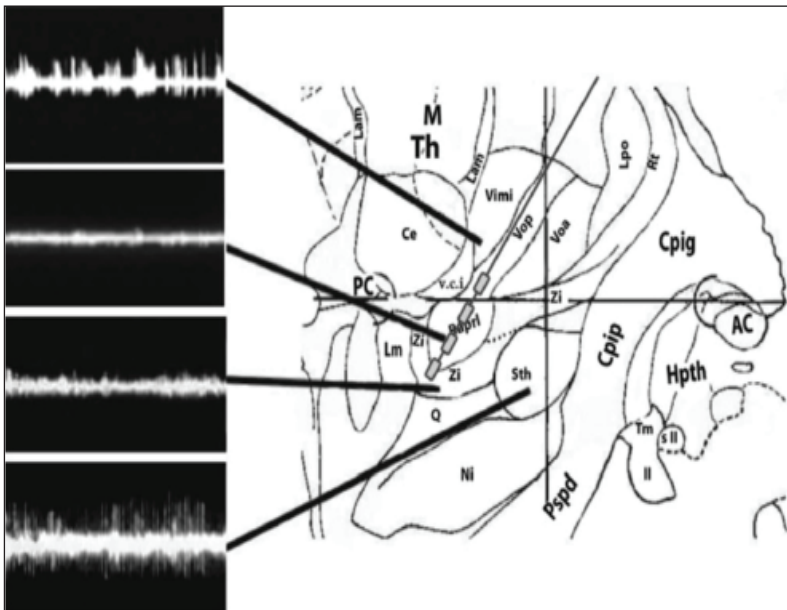


Figura 2. Registro con microelectrodos de varios blancos sub-talámico y talámico para enfermedad de Parkinson en un diagrama con sección sagital 10.5 mm lateral a la línea media (SI 10.5), para ilustrar sus diferencias y similitudes, tomado de diferentes trayectorias en pacientes distintos. La amplitud de las señales fácilmente diferencia Vim y STN de Raprl, pero no Raprl y Zi, en tal caso un análisis cuantitativo del poder de señal provee diferencias significativas (1). Es indicada la trayectoria del electrodo de DBS y la localización de sus diferentes contactos. AC= comisura anterior, Ce= núcleo talámico centromedial, Cpig= rodilla de la cápsula interna, Cpip= brazo posterior de la cápsula interna, Hpth= hipotálamo, Lam= lámina medular interna, Lm= lemnisco medial, Lpo= núcleo lateropolaris, M= núcleo talámico de la línea media, MCP= punto medio comisural, Ni= sustancia nigra, PC= comisura posterior, Pspd= pedúnculo cerebral posterior, Q= sustancia Q de Sano, Raprl= radiaciones prelemniscas, Rt= núcleo talámico reticular, Sth= STN, Th= tálamo, Tm= tracto mamillo-talámico, Vci= caudal interno ventral, Vimi= intermedio ventral, Voa= ventral oral anterior, Vop= ventral oral posterior, Zi= Zic, II= nervio óptico.

se evaluó en visitas a los 6, 12, 24 y 48 meses en condición OFF medicación de 24 horas. El ajuste de los parámetros de DBS se realizó para optimizar el control de los síntomas y usualmente cambiando la amplitud de pulso, lo cual incrementó un promedio inicial de $2,3 \pm 0,8$ V a $3,2 \pm 1,7$ V para el final del seguimiento.

En cinco casos con control subóptimo de los síntomas, en quienes el incremento de la amplitud de pulso indujo parestesias contralaterales, sensación de desequilibrio o diplopía, el ancho de pulso fue incrementado en un intento de reclutar más fibras sin incrementar el volumen de tejido estimulado para evitar efectos adversos. Inmediatamente después de la cirugía, en diez pacientes clasificados como estadio II de Hoehn-Yahr fue posible sustituir la terapia con L-DOPA por agonistas dopaminérgicos o anticolinérgicos.

En seis de ellos, las discinesias y fluctuaciones motoras relacionadas a L-DOPA disminuyeron o desaparecieron. En otros tres pacientes en estadio III, las discinesias fueron abolidas en el lado tratado antes de que fuera disminuida la dosis diaria de L-DOPA, y descendieron de acuerdo al ajuste de ingreso de L-DOPA en el lado no tratado. A los 24 meses de seguimiento, 11 de 19 pacientes regresaron al tratamiento con L-DOPA y a los 48 meses, siete de ocho pacientes estuvieron en tratamiento con L-DOPA.

Las complicaciones quirúrgicas se relacionaron al equipo de neuroestimulación y se presentaron en tres pacientes a los 7, 23 y 33 meses después de la cirugía como inflamación e incomodidad local. Esto fue tratado medicamente en dos pacientes. En el tercer paciente, la incomodidad e inflamación ocurrió sobre el IPG después de una caída, lo que ocasionó erosión de la piel que requirió explantación

del sistema de DBS a los 34 meses.

Los cambios intragrupo en las escalas de la parte III (escala motora) fueron comparados con los valores de su línea de base y la significancia fue determinada por prueba de Wilcoxon a dos colas. El grado de mejoría se correlacionó con la edad, género, lado de la cirugía, calificación preoperatoria en el UPDRS, estadio Hoehn y Yahr y años de evolución de la PD mediante prueba de regresión lineal. La significancia estadística fue establecida en $< 0,05$ y el poder en $0,20$.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado obtenido de acuerdo a la declaración de Helsinki. El comité ético de nuestro hospital aprobó el protocolo de acuerdo a la armonización internacional de las normas de buena práctica clínica.

RESULTADOS

Ubicación del electrodo

El MER intraoperatorio diferenció las Raprl de estructuras proximales (Ru, Zic, STN, y Vim). El área estuvo compuesta por fibras por debajo y mediales a la Zic y encima de la sustancia Q de Sano.⁹ La macro y microestimulación reveló la proximidad del lemnisco medial y fibras del III nervio al contacto 0 y del núcleo ventral caudalis talámico (Vc) al contacto 3 del electrodo¹.

Efecto en los síntomas motores en la PD

Los 19 pacientes completaron dos años de ON-estimulación y ocho fueron seguidos por 48 meses. Los pacientes incluidos en este reporte tuvieron casi

exclusivamente síntomas motores como puede ser observado en las calificaciones relativamente altas de la parte III del UPDRS (19-57) comparado con las calificaciones globales (21-65).

La media de la calificación global preoperatoria para el temblor fue 7,5, la cual disminuyó a 1,3 a los 6 meses de cirugía y a 1,8 a los 12 meses ($p < 0,0001$). A los 24 meses, la calificación global media para el temblor permaneció significativamente disminuida en 3,5 ($p < 0,05$); a los 48 meses, incrementó a 5,8 NSD de la condición preoperatoria (Figura 3A). La calificación media del temblor en las extremidades contralaterales al lado estimulado disminuyó de 5,9 a 1,3 a los seis meses, 1,9 a los 12 meses ($p < 0,0001$), 1,5 a los 24 meses y 2,2 a los 48 meses con mejoría significativa de su valor preoperatorio ($p < 0,01$) (Figura 3B).

En contraste con lo anterior, el temblor ipsilateral que fue despreciable en la evaluación preoperatoria calificó 1,3 a los 24 meses ($p < 0,05$) y 3,6 a los 48 meses ($p < 0,01$) y 8 de 19 casos llegaron a ser candidatos quirúrgicos para DBS contralateral (Figura 3C). Por tanto, el temblor ipsilateral fue mayormente responsable de la pérdida de significancia de la calificación global de la UPDRS III para el temblor a los 48 meses.

La rigidez en las extremidades contralaterales disminuyó de 4 a 0,5 y permaneció significativamente reducida en el seguimiento ($p < 0,0001-0,01$) (Figura 4B), mientras en las extremidades ipsilaterales, la rigidez incrementó progresivamente empeorando significativamente a los 24 y 48 meses ($p < 0,05$) (Figura 4C). Como con las calificaciones de temblor,

la rigidez ipsilateral contribuyó a disminuir la significancia en la calificación global del UPDRS III a los 48 meses (Figura 4A).

La acinesia fue leve a moderada en la calificación global preoperatoria e involucró exclusivamente las extremidades contralaterales; la calificación de la acinesia mejoró significativamente durante el seguimiento ($p < 0,05$ de 6 a 24 meses y $p < 0,01$ a los 48 meses), aunque incrementó en dos casos (Tabla 3 y Fig. 5B). En contraste, la acinesia incrementó progresivamente en las extremidades ipsilaterales alcanzando significancia con respecto a la línea de base a los 24 y 48 meses ($p < 0,05$) (Figura 5C).

Dado que únicamente 8 casos completaron el seguimiento a 48 meses, decidimos realizar un análisis estadístico separado ajustando la evaluación de los resultados en estos casos. Los resultados fueron similares en este subgrupo en relación al total del grupo con respecto a la disminución contralateral del temblor y la rigidez, sin embargo, sorprendentemente, la mejoría de la acinesia tuvo un incremento significativo a los 48 meses de evaluación.

El análisis de correlación entre las características demográficas y los resultados obtenidos demostraron una correlación negativa de la duración de la PD y la mejoría del temblor ($p < 0,05$) (Tabla 2). Otras características demográficas no tuvieron correlación con el grado de mejoría. En los casos con resultados subóptimos, correspondiendo con una mejoría menor al 80% en la escala global del UPDRS, dos pacientes tuvieron mejor resultado para el temblor que para la rigidez, mientras que otros tres tuvieron mejoría en la rigidez comparado con el temblor y la acinesia (Tabla 3).

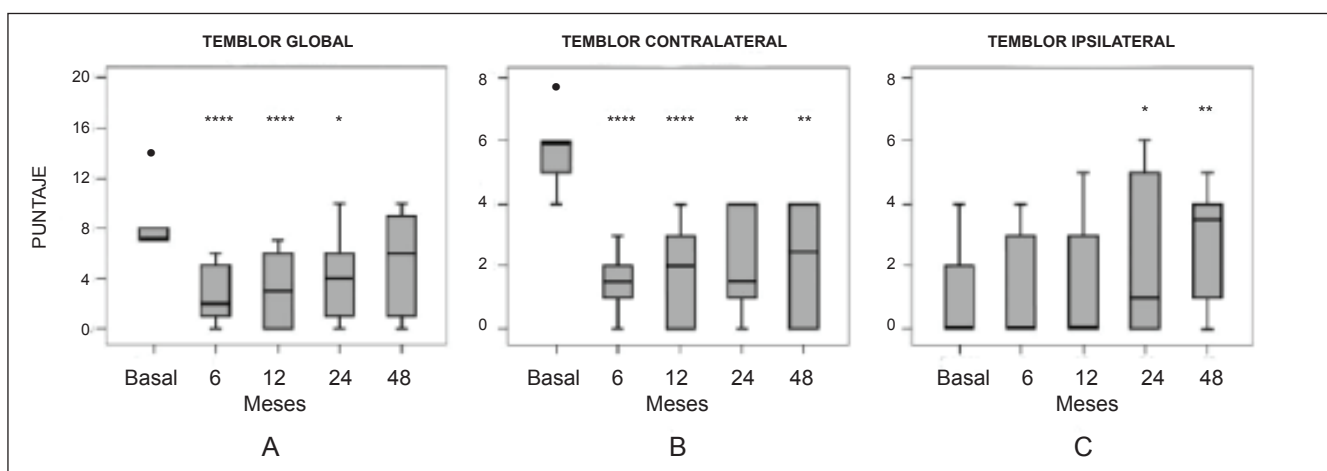


Figura 3. A. Efecto de la estimulación eléctrica en Raprl sobre el temblor evaluado a través del punto 20 del UPDRS III para las cuatro extremidades y el tronco (puntuación global), con un máximo de 20. B, C. La puntuación corresponde a las extremidades ipsilateral y contralateral al DBS con un máximo de 8 por lado. Los gráficos se presentan en forma de caja donde la línea horizontal representa el valor de la mediana, el tamaño de la caja representa 75% de los casos y los valores mínimo y máximo ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,0001$).

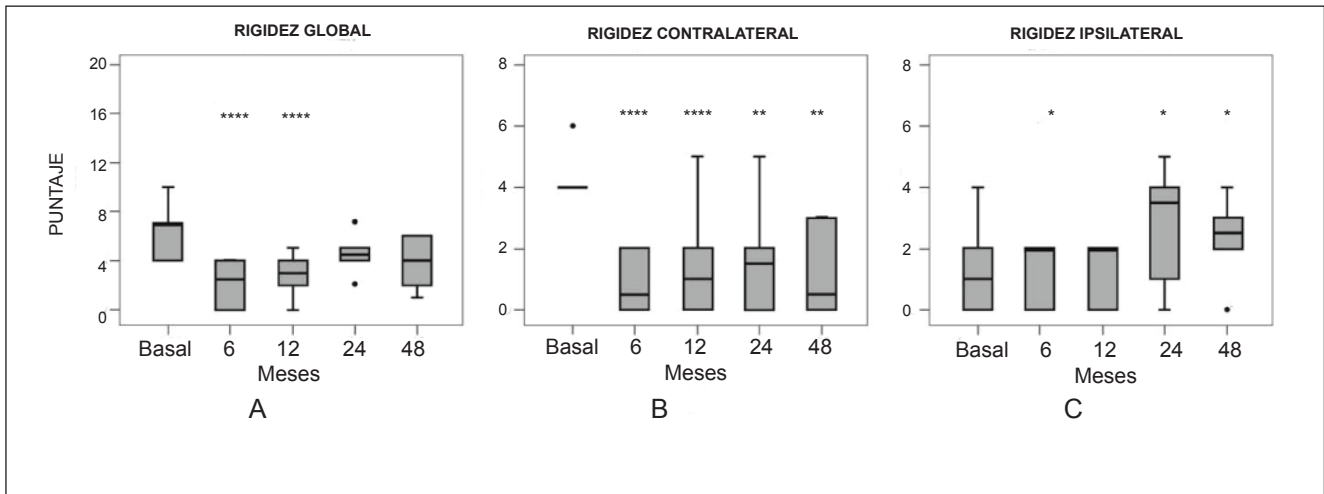


Figura 4. Efecto de la estimulación eléctrica de Rap1 en la rigidez evaluado por el punto 22 de la UPDRS III, se presenta gráficamente para la figura 1.

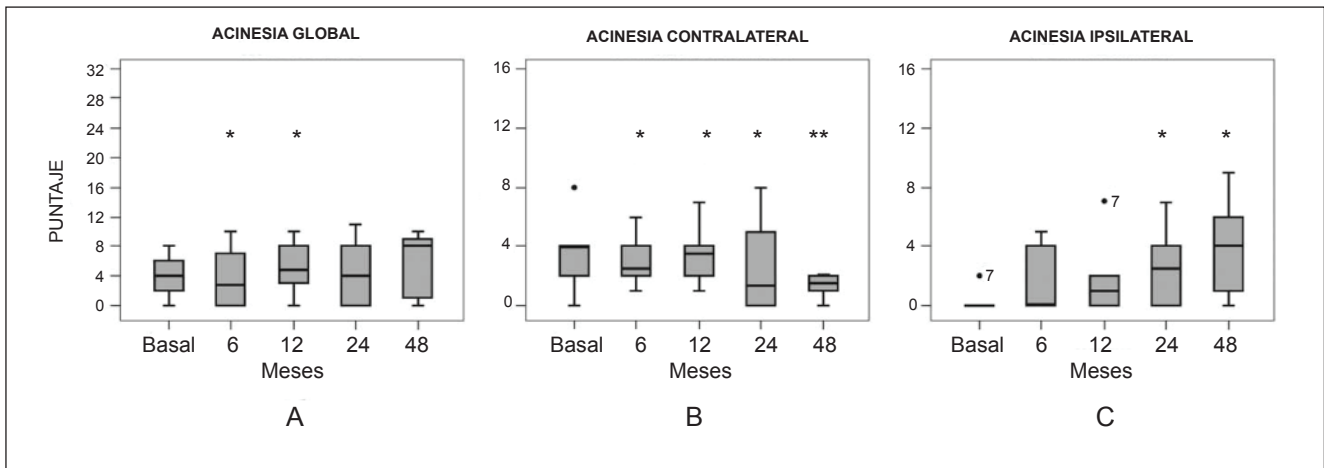


Figura 5. Efecto de la estimulación eléctrica de Rap1 en acinesia evaluada a través de los puntos 24, 25, 26, y 27 de UPDRS III. La puntuación global tiene un máximo de 32 puntos, puntuación máxima ipsilateral y contralateral del 16 por lado. Gráfico de caja, valores extremos y significación similar a las figuras 2 y 3.

DISCUSIÓN

Demografía de los casos y respuesta clínica a DBS en las Rap1

El presente trabajo reporta la terapia con DBS de las Rap1 para el tratamiento de los síntomas acrales de las extremidades controlaterales en la enfermedad de Parkinson (PD). La mejoría en el temblor y la rigidez fue altamente significativa; ocurrió inmediatamente^{4,5,7-9} y posterior a 48 meses. Excluyendo a los cuatro pacientes con cirugía temprana al inicio de la PD, ya sea porque eran jóvenes o tuvieron intolerancia a la L-DOPA, fue sorprendente el rango de 2-32 años (7,87±10,32 años) después del inicio de la PD antes de requerir tratamiento quirúrgico (Tabla 1). En todos los pacien-

tes el diagnóstico de PD fue establecido de acuerdo a los criterios del banco de cerebros del Reino Unido para PD idiopática, en particular una respuesta inicial satisfactoria al tratamiento con L-DOPA. La mayoría de ellos estuvieron bastante estables en la evolución de la enfermedad (Hoehn-Yahr II-III). En contraste, hemos tratado un grupo de pacientes con PD en estadio V de Hoehn-Yahr (media de la calificación de UPDRS-III 68±6,7) con historia de 5±1,5 años de PD y tuvieron más significativa mejoría con estimulación bilateral de las Rap1 porque la bradicinesia severa fue igualmente mejorada⁶. Es sabido que la PD tiene un tiempo de evolución muy variable, y ni la evolución prolongada ni el estadio avanzado representan una contraindicación para DBS. En el presente trabajo únicamente la mejoría del temblor fue más evidente en pacientes con un curso más temprano de la enfermedad. Por otro lado, la bradi-

Tabla 2. Resultados en temblor excelentes vs subóptimos. Coeficiente de correlación con edad, estadio Hoehn y Yahr preoperatorio, Escala UPDRS III, años de evolución de la PD y meses de seguimiento en ON-estimulación. La única correlación significativa fue la menor mejoría con mayor tiempo de evolución de la enfermedad de Parkinson $r = -0.75$; $p < 0,05$

Resultados excelentes						
Paciente	Temblor %	Edad	H,Y	UPDRS III	Años PD	Seguim.
GOY	100	58	2	28	16	24
CCB	100	61	2	24	8	48
GHIJ	100	71	3	44	18	48
RHR	100	51	3	57	24	24
TMMA	100	65	3	55	11	24
ZPM	100	71	2	25	2	24
GLA	100	51	2	27	2	48
CRF	90	50	3	32	4	48
LMJ	100	46	3	51	1	24
AJS	100	53	2	29	2.5	24
GCF	100	66	3	46	4	24
GHJ	100	74	2	22	3	24
Media	99.16	59.75	2.5	30.50	7.95	32
SD	2.88	9.58	0.52	12.99	7.61	11.81
r	No	0.32	0.11	0.11	0.16	20.42
p	no	0.31	0.34	0.72	0.61	0.56
Resultados subóptimos						
MLF	50	50	3	34	10	24
GGV	50	63	2	25	6	48
TGA	33	63	2	19	3	24
TMM	67	60	3	36	32	24
HCJ	75	72	2	24	12	48
GRB	33	68	2	26	2	48
IMS	33	68	2	23	1	48
Media	50	63.43	2	25	9.42	37.71
SD	17.17	7.16	0.49	6.10	10.76	11.87
r	No	0.057	0.39	0.47	0.74	20.08
p	No	0.90	0.39	0.28	0.05	0.84

cinesia mejoró progresivamente, aunque como ésta era moderada el cambio fue modesto. Otras características demográficas, tales como la edad, género, estadio de la enfermedad, calificación inicial del UPDRS-III, y el lado de la cirugía, no tuvieron influencia en el resultado clínico, aunque la muestra analizada fue pequeña.

En el lado ipsilateral al DBS, los síntomas progresaron durante el estudio; el temblor en particular llegó a ser prominente y requirió el reinicio de medicamentos antiparkinsonianos o DBS contralateral. Nuestra serie de pacientes fueron intervenidos cuando el sistema recargable de DBS no estaba disponible y generadores de pulso (IPGs) de un solo canal se usaron en cada

Tabla 3. Decremento porcentual contralateral (-), incremento (+), o sin cambio (NC) para cada síntoma en casos individuales tomados de UPDRS-III para temblor, rigidez, y bradicinesia en el momento en que la DBS-Rapri fue optimizada

Paciente	Porcentaje ± 6 /NC		
	Rigidez	Temblor	Acinesia
1 GOY	-100	-100	-100
2 CRF	-100	-100	-100
3 GCF	-100	-100	-100
4 AGS	-100	-100	NC
5 GLA	-100	-100	NC
6 CCB	-100	-100	-75
7 LMJ	-100	-100	-67
8 TMMA	-100	-100	-60
9 RHR	-100	-100	-50
10 GGV	-100	250	-25
11 GHIJ	267	-100	-100
12 TMM	-100	267	-63
13 HCJ	297	275	NC
14 ZPM	267	-100	-67
15 TGA	-100	233	NC
16 GHJ	250	-100	+50
17 IMS	233	267	-50
18 GRB	265	250	+50
19 MLE	250	250	NC
Media	85,84	82,89	47,64
SD	21,57	24,96	48,92

lado, dado que un artefacto de canal dual no permite la programación independiente. Con los dispositivos recargables de canal dual, disponibles actualmente, uno debe considerar implantar éstos anticipándose al hecho de que podría ser necesaria una segunda cirugía en un futuro cercano. Un estudio costo-beneficio en PD y distonia demostró que es menos costoso implantar sistemas recargables versus no recargables en estos casos¹⁰ (Figura 3) a) Efecto de la estimulación eléctrica en Rapri sobre el temblor evaluado a través del punto 20 del UPDRS III para las cuatro extremidades y el tronco (puntuación global), con un máximo de 20. b) La puntuación corresponde a las extremidades ipsilateral y contralateral al DBS con un máximo de 8 por lado. Los gráficos se presentan en forma de caja donde la línea horizontal representa el valor de la mediana, el tamaño de la caja representa 75% de los casos y los valores atípicos los valores mínimo y máximo (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; **** $p < 0,0001$).

Hemos reportado previamente resultados subóptimos cuando el electrodo de DBS mejora selectivamente uno de los síntomas de PD. Esto puede ser considerado como evidencia indirecta de que los síntomas son me-

diados por circuitos anatómicos diferentes involucrando a las Raprl.¹⁻³

DBS en blancos sub-talámicos para la PD

En el área subtalámica, el STN, la Zic, y las Raprl han sido propuestas como blancos de DBS para tratar la tríada sintomática de la PD. Todas estas estructuras tienen estrecha cercanía, como se observa por sus coordenadas estereotácticas⁹ y uno podría asumir que la extensión de la corriente eléctrica de una estructura a la otra, y por tanto, la selección de un blanco específico es irrelevante. Sin embargo, hay razones para pensar que no es así.

Primero, la estimulación monopolar con los parámetros usados para STN-DBS crea una esfera de 3 mm de radio desde el centro hasta el contacto del electrodo¹¹ requiriendo cargas de corriente más altas para contactos colocados de manera caudal en contraste a los colocados rostral al núcleo.¹² Las Raprl están localizadas detrás del STN y por tanto más cercanas al área posterior menos efectiva del núcleo, 6 mm detrás del blanco STN propuesto.¹³ Efecto de la estimulación eléctrica de Raprl en acinesia evaluada a través de los puntos 24, 25, 26, y 27 de UPDRS III. La puntuación global tiene un máximo de 32 puntos, puntuación máxima ipsilateral y contralateral del 16 por lado. Gráfico de caja, valores extremos y significación similar a las figuras 2 y 3. Además, la estimulación bipolar usada por nosotros en Raprl-DBS, disminuye el radio de estimulación creando un área en forma de pera que se extiende en dirección dorsal-ventral y tiene menor difusión desde el centro del electrodo,¹¹ conformando mejor la forma de las Raprl.

Segundo, el registro con microelectrodo es claramente diferente entre los blancos STN y Raprl. El MER del STN muestra una densa población de espigas de alta amplitud, mientras el MER de las Raprl muestra baja amplitud. Los registros de las Raprl, usando una estrella de cinco microelectrodos separados por una distancia de 2 mm cada uno, no mostró actividad característica de STN en ninguno de nuestros casos.¹ En Zic, el registro identificó actividad rítmica de espigas dispersas^{14,15} con mayor poder de señal que Raprl.¹

Tercero, aunque la DBS de Zic, STN, y Raprl se han reportado que mejoran la tríada sintomática de la PD, lo hacen de manera diferente. Por ejemplo, el análisis de publicaciones del efecto de la DBS del STN, Raprl, y Zic, en casos similares de PD, usando la misma escala UPDRS III y evaluados al año, muestra diferencias en el porcentaje de mejoría para diferentes síntomas en estos blancos.⁹ Además, la mejoría del temblor no está relacionada con el tiempo de DBS STN,¹⁶ mientras en Raprl DBS ocurre de manera inmediata y es inducida

por la simple inserción del electrodo de DBS.^{4,7} El apagar el STN DBS es seguido por un inicio abrupto de los síntomas; cuando los contactos de los electrodos están localizados dentro de la Zic la bradicinesia retorna gradualmente.¹⁷ Por otro lado, mientras la DBS de las Raprl y el Zic tienen los mismos índices de control para el temblor (90% y 93%, respectivamente), la DBS de las Raprl controlan mejor la rigidez que la estimulación del Zic (94 vs 76%)^{4,5,7}. El efecto diferencial de DBS de las Raprl y la Zic en la rigidez, y considerando que DBS Gpi ha sido reportado altamente efectivo en controlar la rigidez¹⁸, puede deberse a la localización más dorsal y lateral de la Zic con respecto a las fibras del Gpi que corren por el área subtalámica, como se muestra por RMN de 7 teslas de la Zic¹⁹.

La composición de fibras de las Raprl puede explicar el efecto del DBS en diferentes síntomas de la PD. Se demostraron tres componentes en una cohorte de pacientes con PD e individuos sanos control, apareados por edad y género.^{2,3} El componente cortical cerebelo-talámico vincula al cerebelo con la corteza motora primaria (PMC) a través de las proyecciones del VIM, mientras un subgrupo distinto de fibras vincula el área motora suplementaria (SMA) a través del núcleo talámico ventral lateral (Vop); este subgrupo de fibras solapa las proyecciones del Gpi al tálamo. Las fibras VIM-PMC pueden relacionarse a la mejoría del temblor, dado que el VIM es el blanco usado para el tratamiento del temblor y un reciente estudio relaciona la mejoría del temblor a la proximidad de los contactos del DBS usados para estimulación de las fibras cerebelares que llegan a este blanco.²⁰ El subgrupo Vop puede estar relacionado a la mejoría de la rigidez dado que las fibras subtalámicas y del GPi talámicas proyectan al área motora suplementaria²¹ y disminuyen la actividad metabólica de esta área inducida por DBS-GPi²² y Raprl-DBS²³ correlacionando con la mejoría de la rigidez. Un segundo componente que vincula el GPi y el tallo dorsal, en el área del núcleo pedúnculo pontino (PPN) puede estar relacionado a la mejoría de la marcha. El tercer componente vincula la corteza orbitofrontal (OFC) con el tegmento mesencefálico y no ha sido previamente descrito en humanos, pero recientemente se indentificó en monos mediante trazadores inyectados en la OFC, viajando en el área ventral sub-talámica al STN y continuando posteriormente.²⁴ Debido a que la OFC es una estructura con potencia inhibitoria del comportamiento²⁵ y funcionalmente anormal en pacientes con PD como ha sido mostrado en estudios neuropsicológicos,²⁶ esto podría estar relacionado fisiopatológicamente a la bradicinesia.³

Estudios que comparan la eficacia de diferentes blancos de DBS en el área subtalámica en los síntomas de PD, y estudios de imagen y anatómicos describen

fibras de conexión a los tractos subtalámicos, proponiendo una futura extensión de la terapia de DBS para síntomas individuales de PD.^{2,21}

En conclusión, esta serie de casos en un protocolo de etiqueta abierta demuestra que Rapri-DBS es un blanco distinto y altamente efectivo para el tratamiento del temblor, la rigidez y la bradicinesia en pacientes con PD. Además, demuestra que el control de los síntomas se extiende por largos periodos de tiempo en las extremidades tratadas, contrastando con el empeoramiento de los síntomas del lado no tratado.

Reconocimiento

Este trabajo fue parcialmente apoyado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT # 114218/2009).

Declaración de autoría

Francisco Velasco fue el neurocirujano principal, operó a los pacientes, diseño y supervisó el estudio y fue el responsable de redactar el manuscrito. José Damián Carrillo realizó el análisis estadístico. Víctor Salcido recolectó la información en el seguimiento. Guillermo Castro fue el neurocirujano asistente, programando y dirigiendo los electrodos. Julián Soto seleccionó a los pacientes. Ana Luisa Velasco realizó las pruebas neuropsicológicas y ayudó con la revisión del manuscrito y correspondencia del autor. Todos los autores aprueban la versión final del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Castro G, Carrillo-Ruiz JD, Soto J et al. Optimizing electrical stimulation of prelemniscal radiations for the treatment of Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 2015; 93:282-91.
2. García-Gomar MG, Concha L, Alcauter S et al. Probabilistic tractography of posterior sub-thalamic area in Parkinson's disease patients. *J Biomed Sci Eng* 2013; 6:381-9.
3. García-Gomar MG, Soto-Abraham J, Velasco-Campos F, Concha L. Anatomic characterization of pre lemniscal radiations by probabilistic tractography: implications in Parkinson's disease. *Brain Struct Funct* 2016. En prensa.
4. Velasco F, Jimenez F, Parez ML et al. Electrical stimulation of the prelemniscal radiations in the treatment of Parkinson's disease: an old target revised with new techniques. *Neurosurgery* 2001; 44:293-306.
5. Plaha P, Ben-Shlomo Y, Patel NK, Gill SS. Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the sub-thalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism. *Brain* 2006; 129:1732-47.
6. Carrillo-Ruiz JD, Velasco F, Jimenez F et al. Bilateral electrical stimulation of prelemniscal radiations in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Neurosurgery* 2008; 62:347-59.
7. Kitagawa M, Murata J, Uesugi H et al. Two year follow-up of chronic stimulation of posterior subthalamic white matter for tremor dominant Parkinson's disease. *Neurosurgery* 2005; 56:281-9.
8. Velasco F, Velasco M, Machado JP. A statistical outline of the subthalamic target for the arrest of tremor. *Appl Neurophysiol* 1975; 35:28-46.
9. Velasco F, Palfi S, Jimenez F, Carrillo-Ruiz JD, Castro G, Keravel Y. Other targets to treat Parkinson's disease: posterior subthalamic targets and motor cortex. In: Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker R, eds. *Textbook for Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 2nd ed. Berlin-Heidelberg: Springer, 2009: 1615-31.
10. Rizzi M, Messina G, Penner F, D'Ammando A, Muratorio F, Franzini A.

- Internal pulse generators in deep brain stimulation, rechargeable or not?: an economical study. *World Neurosurg* 2015. En prensa.
11. Frankemolle AM, Wu J, Noecker AM et al. Reversing cognitive-motor impairments in Parkinson's disease patients using a computational approach to deep brain stimulation programming. *Brain* 2010; 133:746-61.
 12. Saint-Cyr JA, Hoque T, Pereira LCM et al. Localization of clinically effective stimulating electrodes in the human sub-thalamic nucleus on magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 2002; 97:1152-66.
 13. Benabid AL, Koudsi_e A, Benazzouz A et al. Subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Arch Med Res* 2000; 31:282-9.
 14. Merello M, Tenca E, Cerquetti D. Neuronal activity of the zona incerta in Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2006; 21:937-45.
 15. Xie T, Bernard J, Ojakangas C, Kang UJ, Towle VL, Wranke P. Deep brain stimulation in the caudal zona incerta and posterior subthalamic area is more effective than in ventral intermediate nucleus for various tremor controls. Dublin, Ireland: Paper presented at 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, 2012:979.
 16. Krack P, Benazzouz A, Pollack P et al. Treatment of tremor in Parkinson's disease by subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 1998; 13:907-914.
 17. Cooper SE, Driesslein KG, Noecker AM, McIntyre CC, Machado AM, Butson CR. Anatomical targets associated with abrupt versus gradual washout of subthalamic deep brain stimulation effects on bradykinesia. *Plos One* 2014;9(8):1-10.
 18. Jimenez F, Velasco F, Carrillo-Ruiz JD et al. Comparative evaluation of the effects of unilateral lesion versus electrical stimulation of the globus pallidum internus in advanced Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 2006; 84:64-71.
 19. Kerl HU, Gerigk L, Brockmann A et al. Imaging for deep brain stimulation: the zona incerta at 7 Tesla. *World J Radiol* 2013;5(1):5-16.
 20. Coenen VA, Allert N, Paus S et al. Modulation of the cerebello-thalamic-cortical network in thalamic deep brain stimulation for tremor: a diffusion tensor imaging study. *Neurosurgery* 2014; 75:657-69.
 21. Gailly MN, Jeanmonod D, Liu J, Morel A. Human pallidothalamic and cerebellothalamic tracts: anatomical basis for functional stereotactic neurosurgery. *Brain Struct Funct* 2008; 212:443-63.
 22. Fukuda M, Mentis MJ, Ma J et al. Networks mediating the clinical effects of pallidal brain stimulation for Parkinson's disease: a PET study of resting state glucose metabolism. *Brain* 2001; 124:1601-09.
 23. Velasco F, Llanos S, Avila-Rodriguez MA et al. Metabolic changes induced by electrical stimulation of pre-lemniscal radiations for the treatment of Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 2015; 93:333-41.
 24. Haynes WIA, Haber SN. The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integrations for basal ganglia models and deep brain stimulation. *J Neurosci* 2013; 33:4804-14.
 25. Riva-Posse P, Choi KS, Holtzheimer PE et al. Defining critical white matter mediating successful subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment of resistant depression. *Biol Psychiatry* 2014; 76:963-9.
 26. Dimberger G, Jahanshahi M. Executive dysfunction in Parkinson's disease: a review. *J Neuropsychol* 2013; 7:193-224.

COMENTARIOS

Este trabajo proporciona información específica sobre la eficacia a largo plazo de la estimulación crónica de RAPRL en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Con una clara mejoría en el control del temblor, la rigidez y la bradicinesia, este artículo fortalece y mejora las comunicaciones iniciales relacionadas con este blanco, realizadas por el doctor Francisco Velasco y su grupo de trabajo.¹

Es interesante observar que mientras los resultados RAPRL-DBS tienen un perfil parecido con la STN-DBS, los autores informan la existencia de un efecto antidiscinético en un grupo de pacientes, directamente relacionada con estimulación RAPRL, una situación que no se suele observar con STN-DBS.

Los efectos colaterales reportados, en relación con la difusión de corriente hacia estructuras vecinas, incluyen

parestias, diplopía y disartria, entre otros. Sin embargo, los autores no refieren trastornos del estado de ánimo o del comportamiento, que se describen en algunos casos de STN-DBS,^{2,3} al parecer relacionada con la estimulación no deseada de la región límbica del núcleo.

Este hecho podría justificar la elección de RPRL-DBS en primera instancia en los pacientes con enfermedad de Parkinson, con temblor, rigidez y bradicinesia, y que también sufran de trastornos del estado de ánimo y de comportamiento que no son suficientemente relevantes para contraindicar la cirugía, pero que podrían potencialmente empeorar con STN-DBS.

Fabián Piedimonte
Buenos Aires, Argentina

REFERENCIAS

1. Jiménez F, Velasco F, Velasco M, Brito F, Morel C, Márquez I, Pérez ML. Subthalamic prelemniscal radiation stimulation for the treatment of Parkinson's disease: electrophysiological characterization of the area. *Arch Med Res* 2000 May-Jun;31(3):270-281.
2. Saint-Cyr JA1, Trépanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 2000 Oct;123 (Pt 10):2091-2108.
3. Lewis CJ, Maier F, Horstkötter N, Zywczok A, Witt K, Eggers C, Meyer TD, Dembek TA, Maarouf M, Moro E, Zurowski M, Woopen C, Kuhn J, Timmermann L. Subjectively perceived personality and mood changes associated with subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Psychol Med* 2015 Jan;45(1):73-85. Epub 2014 May 12.

Aunque el núcleo subtalámico sigue siendo la estructura más comúnmente usada para estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson, otros blancos son usados con buenos resultados clínicos. Esta serie de casos, de un grupo de neurocirugía funcional muy experimentado, reporta resultados a largo plazo de la estimulación crónica de las radiaciones prelemniscas (RaPr), localizadas en una región más extensa conocida como el área subtalámica posterior (PSA), distinto del blanco clásico STN. Sus resultados, aunque en una cohorte de pacientes implantados unilateralmente, son impresionantes, y similares a estos publicados para STN-DBS. Ellos también describen cómo distinguir anatómicamente y fisiológicamente las RaPr del STN y la zona incerta caudal, lo cual es totalmente útil para los que solo tienen familiaridad con STN. Dado que un ensayo clínico aleatorizado controlado comparando este blanco con STN (o GPi) es improbable, series de casos como esta son la manera más apropiada de demostrar eficacia.

Alon Y. Mogilner, MD, PhD
New York, NY, USA

Los autores condujeron este interesante estudio de DBS enfocando el blanco a los síntomas relacionados a la PD. Exhibe la continuación de trabajos publicados previamente en este importante campo de la neuromodulación intentando mejorar la precisión y resultados de DBS. Especialmente la explicación de la conectividad anatómica puede ser útil para comprender los efectos observados y provee más detalles de los mecanismos de DBS de STN, ZI y radiaciones prelemniscas para la enfermedad de Parkinson.

Por otro lado, muestra la falta de estandarización de las técnicas de estimulación y la implantación de DBS. El contenido es de valor educacional y demuestra la diversidad de posibles blancos de DBS y técnicas de implantación (directa vs indirecta; registro microelectrodo único o multicanal; implantación basada en DTI versus convencional) y la obvia necesidad de estudios controlados aleatorizados con la finalidad de definir mejor los alcances de la neuromodulación adaptada a los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

Un refinamiento en el blanco adaptado a los síntomas puede mejorar los resultados de DBS en ciertas circunstancias y es loable para futura investigación clínica.

Thomas Kinfe, MD
Bonn, Germany

REFERENCIAS

1. Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, Mosch A, Hoffmann CF, Nijssen PC, Beute GN, van Vugt JP, Lenders MW, Contarino MF, Mink MS, Bour LJ, van den Munckhof P, Schmand BA, de Haan RJ, Schuurman PR, de Bie RM. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013; 12:37-44.
2. Deuschl G, Paschen S, Witt K. Clinical outcome of deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol* 2013; 116:107-28.
3. Kinfe TM, Vesper J. The impact of multichannel microelectrode recording (MER) in deep brain stimulation of the basal ganglia. *Acta Neurochir Suppl* 2013;117: 27-33. Review. PMID:23652653
4. Holloway K, Docef A. A quantitative assessment of the accuracy and reliability of O-arm images for deep brain stimulation surgery. *Neurosurgery* 2013;72 (ONS Suppl 1): ons47-on.
5. Shahlaie K, Larson PS, Starr PA. Intraoperative computed tomography for deep brain stimulation surgery: technique and accuracy assessment. *Neurosurgery* 2011;68 (ONS Suppl 1): ons114-ons24.
6. Celman C, Ramakrishnan V, Davies A, Holloway K. Analysis of stereotactic accuracy of the Cosman- Robert-Wells frame and Nexframe frameless systems in deep brain stimulation surgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 2010;88(5):288-95.
7. Starr PA, Christine CW, Theodosopoulos PV, et al. Implantation of deep brain stimulators into the subthalamic nucleus: technical approach and magnetic resonance imaging-verified lead locations. *J Neurosurg* 2002;97(2):370-87.