

Artículo Científico

ESTIMULACIÓN EXTRADURAL DE LA CORTEZA MOTORA PARA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: UNA REVISIÓN.

Extradural motor cortex stimulation for Parkinson's disease: A review.



JAVIER LIZUNDIA, MD
RESIDENTE DE NEUROCIRUGÍA

AUTORES:

^{1,2} JAVIER LIZUNDIA, MD; ² ERICH T. FONOFF, MD, PHD;
² MANOEL J. TEIXEIRA, MD, PHD

¹ Servicio de Neurocirugía. Hospital Profesor A. Posadas, Buenos Aires, Argentina

² Servicio de Neurocirugía Funcional y Esterotaxia, Hospital de Clínicas de la Universidad de San Pablo, Brasil

E-mail: javierlizundia@hotmail.com

Recibido: Abril 2010
Aceptado: Junio 2010

Resumen

La sobrevivencia de los pacientes con enfermedad de Parkinson ha mejorado notablemente en los últimos años gracias al avance del tratamiento médico; pero han aparecido diversas complicaciones por el mismo. Varias técnicas se han introducido para mejorar los síntomas cardinales de la enfermedad y las complicaciones del tratamiento farmacológico. Diferentes grupos de neurocirugía en el mundo están desarrollando técnicas quirúrgicas alternativas para pacientes no candidatos a la estimulación cerebral profunda (ECP) en la enfermedad de Parkinson. La estimulación cerebral profunda es el tratamiento quirúrgico de elección para la enfermedad de Parkinson. Pero la selección de cada paciente debe ser rigurosa para conseguir el éxito. Por ello, sobre la base del conocimiento actual de la fisiopatología de la enfermedad y de los resultados de la estimulación cortical transcraneal en pacientes con enfermedad de Parkinson y la estimulación cortical para el tratamiento del dolor central, se incorpora la estimulación cerebral cortical extradural como una alternativa de tratamiento quirúrgico para los pacientes con enfermedad de Parkinson no candidatos a la ECP. Esta técnica tiene como propósito la reducción de las complicaciones. Para su aplicación no se requiere la colocación del marco de estereotaxia ni el microrregistro.

El objetivo de este trabajo es efectuar una revisión actualizada de la bibliografía con respecto a la estimulación extradural (epidural) de la corteza motora para la enfermedad de Parkinson. Se analizan los resultados de las series de casos publicados hasta el momento.

En conclusión, la bibliografía actual revela que esta es una técnica alternativa a la ECP, pero aún tiene resultados dispares y su eficacia se pierde a largo plazo.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson; estimulación cerebral profunda; estimulación extradural de la corteza motora; epidural; estimulación cortical

Abstract.

The survival of patients with Parkinson disease (PD) has improved markedly in recent years due to advances in medical treatment, but several complications have emerged with it. Diverse techniques have been introduced to improve the cardinal symptoms of the disease and treatment complications. Different groups of Neurosurgery in the world are developing alternative surgical techniques for those patients who are not candidates for deep brain stimulation (DBS) in PD. Deep brain stimulation is the surgical treatment of choice for PD, but patient selection must be rigorous to achieve success. Therefore, on the basis of current knowledge of the pathophysiology of the disease and the results of transcranial cortical stimulation in patients with Parkinson's disease and cortical stimulation for the treatment of central pain, is incorporated extradural motor cortex stimulation as an alternative surgical treatment for Parkinson's disease patients who are not candidates for DBS. This technique aims to reduce complications. For your application does not require the placement of the stereotactic frame and the micro-recording.

The aim of this paper is to make an updated review of the literature with regard to extradural (epidural) motor cortex stimulation for PD. We analyze the results of case series published so far.

In conclusion, the current literature reveals that this is a good alternative to the ECP, but still has mixed results and its effectiveness is lost over time.

Key words: Parkinson's disease; deep brain stimulation; epidural; extradural motor cortex stimulation; cortical stimulation

Introducción.

La enfermedad de Parkinson se definió, como muchas otras enfermedades neurológicas, sobre sus bases clínico-patológicas. Se caracteriza fundamentalmente por un síndrome rígido-acinético con presencia de temblor en reposo, con degeneración nigra y presencia de inclusiones neuronales denominadas «cuerpos de Lewy».1 La incidencia anual es de 8-18 nuevos casos por 100.000 habitantes, con mayor incidencia en la sexta década de vida y predominio en el sexo masculino. La etiopatogenia de la misma continúa siendo desconocida, pero se la han relacionado con factores naturales, genéticos y ambientales. El resultado fisiopatológico final del déficit

dopaminérgico es una gran actividad del núcleo subtalámico y del globo pálido interno. Esta hiperactividad es responsable de la inhibición talamocortical y, por lo tanto, de la acinesia.1

El tratamiento médico de la enfermedad de Parkinson ha progresado considerablemente en los últimos años (levodopa, agonistas dopaminérgicos directos, IMAO, amantadina, etc.), lo ha que conducido a un aumento en la calidad y expectativa de vida de estos pacientes; sin embargo, se han observado efectos secundarios al tratamiento médico, como las discinesias y fluctuaciones motoras.2 En los últimos años se ha sumado la posibilidad de tratar a los pacientes con enfermedad avanzada, que requieren altas dosis de fármacos pero que como consecuencia de los mismos presentan complicaciones, empleando procedimientos quirúrgicos como la talamotomía posteroventral medial, la subtalamotomía y la estimulación cerebral profunda (ECP) del globo pálido interno o el núcleo subtalámico.2

Actualmente, la estimulación bilateral del núcleo subtalámico es el tratamiento de elección. Pero, el éxito del procedimiento depende de tres factores: la adecuada selección del paciente, la correcta colocación del electrodo y la optimización de la programación del sistema de estimulación.3 Debido a que muchos de los pacientes con enfermedad de Parkinson de larga evolución no cumplen con las condiciones para que el tratamiento quirúrgico tenga éxito, además del riesgo de hemorragia intracerebral por la ECP, en los últimos años diferentes grupos de neurocirugía funcional en el mundo han estado desarrollando técnicas de estimulación cerebral alternativas, como la estimulación cortical extradural, subdural y transcortical.

Desde que la estimulación transcraneal fue introducida por Barker en 1985, esta se ha convertido en un método seguro no invasivo para el estudio de diversas patologías del sistema nervioso central. Se sabe que con estímulos de 5 Hz de frecuencia se puede lograr la excitación de la corteza cerebral y estímulos de 1 Hz se la puede deprimir. Teniendo en cuenta que en la enfermedad de Parkinson existe una inhibición de la corteza motora, varios grupos están empleando esta técnica como una opción terapéutica. En una revisión de Elahi et al sobre la estimulación transcraneal para la enfermedad de Parkinson se concluyó que la estimulación cortical de alta frecuencia puede reducir los signos motores en la enfermedad de Parkinson, mientras que con estímulos de baja frecuencia se podrían tratar las discinesias causadas por el tratamiento con levodopa.4

Tsubokawa y su grupo⁵ fueron los pioneros en la estimulación del área motora primaria (región M1) de la corteza cerebral para el tratamiento del dolor central.^{5,6} Posteriormente se han publicado varias series de casos sobre la estimulación cortical como opción terapéutica para la enfermedad de Parkinson avanzada.^{7,8} Respecto a la explicación fisiopatológica, se ha propuesto que la región M1 de la corteza motora es la vía final de comunicación e interacción de los sistemas piramidal y extrapiramidal. Algunas de estas series muestran resultados promisorios al inicio del tratamiento; también se han resaltado algunas ventajas de esta técnica en el momento de realizar el procedimiento: no es necesaria la utilización del marco de estereotaxia ni el microrregistro y se eliminado casi por completo la posibilidad de una hemorragia cerebral.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es conocer los resultados obtenidos hasta el momento con la estimulación extradural (epidural) de la corteza motora (EECM) en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada no candidatos a tratamiento quirúrgico.

Materiales y métodos .

Se realizó una búsqueda en PubMed de los términos «cortical stimulation» y «Parkinson disease». Se recopilaron 567 entradas. Para mejorar la calidad de la búsqueda y lograr mejores resultados en la revisión, se eliminaron todas las entradas relacionadas con la estimulación transcraneal o la subdural y aquellas que en el mismo artículo se abordaban otras patologías relacionadas. Finalmente, se escogieron sólo nueve trabajos que representaban la mejor evidencia recopilada; la mayoría eran series de casos. (Tabla 1)

En el 2000 Canavero et al⁹ reportaron el caso de un paciente con enfermedad de Parkinson avanzada que presentó mejoría de su sintomatología luego de la EECM unilateral. Se había posicionado un electrodo tetrapolar sobre la región M1 y estimulado a 3 V, 180 μ s y 25 Hz durante el día. La mejoría motora fue bilateral y la terapia con L-dopa disminuyó en un 80%. En el 2002 este grupo presentó otro reporte con los resultados observados en dos pacientes.¹⁰

El grupo italiano de Turín liderado por Pagni¹¹ presentó en el 2005 una serie de seis pacientes tratados con EECM unilateral; se les había colocado un electrodo tetrapolar en el espacio extradural sobre la corteza motora contralateral al hemicuerpo en el cual habían empezado los síntomas y

administrado una estimulación bipolar a 2,5-6 V, 150-180 μ s y 25-40 Hz durante todo el día. Los puntajes globales según la UPDRS disminuyeron entre 42 y 62% y los puntajes de la subescala motora (sección III de la UPDRS), entre 32 y 83%. Los requerimientos de L-dopa permanecieron casi iguales en dos pacientes (11 y 33%), pero en los demás la reducción fue entre 70 y 73%. Posteriormente Pagni et al¹² presentaron otra serie, de 16 pacientes, con resultados similares.

En el 2006 Cilia et al¹³ reportaron los resultados obtenidos con la EECM en el hemisferio izquierdo en cinco pacientes que no cumplían con los criterios para la ECP. Este grupo utilizó electrodos monopolares para estimular a 3-4 V, 40-60 Hz, 180-210 μ s. No se observaron cambios motores pero sí una reducción en los niveles de la medicación y las discinesias. En el 2008 Arle et al,⁸ basados en las series de Pagni, reportaron una serie de cuatro pacientes con EECM bilateral, con un seguimiento de 12 meses. Los valores de los parámetros de la estimulación fueron similares a los anteriores. Aunque se observaron beneficios dentro de los seis primeros meses, al cabo de los 12 meses la mayoría de estos se perdieron. Esto llevó a concluir que los beneficios eran transitorios. Por su parte, Gutiérrez et al¹⁴ en el 2009 reportaron una serie de seis pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada no candidatos a la ECP a quienes se les estimuló unilateralmente a 3-6 V, 10-30 Hz y 400 μ s. Los controles fueron al mes, a los 3, 6 y 12 meses y se obtuvieron resultados pobres y dispares.

Discusión.

En la constante búsqueda por mejorar la calidad de vida de los pacientes no candidatos a la ECP y sobre la base de observaciones y trabajos realizados con la estimulación transcraneal, la EECM ha surgido como una nueva modalidad terapéutica para la enfermedad de Parkinson. El mecanismo de acción, aún incierto, de la EECM tendría su base en la existencia de una desincronización entre la corteza motora y los ganglios basales, debido la depleción de dopamina.¹³ También se ha propuesto que la disminución del ácido gama-amino butírico (GABA) tendría un rol importante en la fisiopatología, por lo que la estimulación cortical al aumentar la concentración de GABA inhibiría la hiperactividad neuronal.¹¹ Otra de las estructuras involucradas sería la corteza motora suplementaria, en la que existiría una desorganización en la preparación del movimiento.¹¹

A pesar de que todos los trabajos muestran una mejoría significativa precoz de los síntomas motores, como por

ejemplo, temblor, rigidez, acinesia, entre otros, llama la atención la variabilidad de la respuesta a lo largo del seguimiento. En este sentido, tanto Gutiérrez et al como Arle et al concluyen que la respuesta obtenida disminuye al año de seguimiento; para explicar este fenómeno, proponen diferentes causas hipotéticas.^{8,14} Queda por responder: 1) ¿Cuál es el lugar preciso para la colocación del electrodo? 2) ¿Es necesaria la estimulación bilateral? 3) ¿Cuáles son los parámetros correctos de estimulación? 4) ¿Existe una progresión de la enfermedad?^{7,8,13}

Llama la atención que la mayoría de los trabajos señala que la colocación unilateral del electrodo produce beneficios bilaterales.^{9,11,15,16} Según Pagni et al, esto estaría relacionado con la presencia de las conexiones interhemisféricas, tanto excitatorias como inhibitorias, a través del cuerpo calloso.¹¹

Otro de los aspectos importantes en la evaluación de los

resultados es la reducción de los requerimientos de L-dopa, que en algunas series llega hasta el 80% mientras que en otras es sólo del 11%.^{9,11,13} Con respecto a las complicaciones de la técnica quirúrgica, todos los trabajos muestran un índice muy bajo de infecciones y, hasta el momento, ningún caso de hemorragia cerebral, que es una de las complicaciones más temidas en la ECP.

Conclusiones.

La estimulación extradural (epidural) de la corteza motora ha surgido como una opción quirúrgica alternativa a la ECP, pero sus resultados han sido dispares entre los diferentes estudios y, lo que intriga más, los beneficios obtenidos se pierden con el transcurso del tiempo. Esto justifica el diseño y ejecución de más trabajos para continuar investigando sobre el tema y lograr que esta técnica proporcione resultados uniformes y más prolongados.

TRABAJO	NÚMERO DE PACIENTES	PROCEDIMIENTO	RESULTADO	SEGUIMIENTO	NIVEL DE EVIDENCIA
Canavero et al, 2000	1	Estimulación extradural unilateral de M1	↓ L-dopa ↓ Discinesias ↑ Motor	≥ 1 año	V
Canavero et al, 2002	2	Estimulación extradural unilateral de M1	↑ Cognitivo ↑ Motor	≥ 6 meses	IV
Pagni et al, 2005	6	Estimulación extradural unilateral de M1	↓ Discinesias ↓ Distonía ↓ Temblor ↑ Motor	≥ 1 año	IV
Cilia et al, 2007	5	Estimulación extradural unilateral de M1	↓ L-dopa ↑ Motor	≥ 6 meses	IV
Munno et al, 2007	3	Estimulación extradural bilateral de M1	↑ Motor	≤ 1 año	IV
Fasano et al, 2008	1	Estimulación extradural bilateral de M1	↑ Motor	≤ 1 año	V
Arle et al, 2008	4	Estimulación extradural unilateral de M1	↑ Motor ↓ L-dopa	≤ 1 año	IV
Gutiérrez et al, 2009	6	Estimulación extradural unilateral de M1	↑ Motor ↓ L-dopa	≤ 1 año	IV

Tabla 1. Series de casos de estimulación cortical extradural

Referencias.

1. Lezcano E, Zarranz JJ, Tolosa E, Gómez JC. Enfermedades caracterizadas por movimientos involuntarios anormales (enfermedades "extrapiramidales" o de los "ganglios basales"). En: Zarranz JJ, editor. *Neurología*. 4ta ed. Madrid, España: Elsevier; 2008. p. 471-90.
2. Miranda-Lloret P, Pascual-Martín B, Arrese-Regañón I, Pérez-Núñez A, Alday-Anzola R, Díez-Lobato R. Tratamiento neuroquirúrgico en la enfermedad de Parkinson y el temblor esencial. *Rev Neurol*. 2004;39(10):978- 83.
3. Grupo de Cirugía Funcional de la Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC), Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la Sociedad Española de Neurología (SEN). Documento de consenso sobre estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol*. 2009;49(6):327-31.
4. Elahi B, Elahi B, Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function--systematic review of controlled clinical trials. *Mov Disord*. 2009;24(3):357-63.
5. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1991;52:137-9.
6. Sharan AD, Rosenow JM, Turbay M, Testerman R, Rezaei AR. Precentral stimulation for chronic pain. *Neurosurg Clin N Am*. 2003;14(3):437-44.
7. Meglio M, Cioni, B. Motor cortex stimulation for Parkinson Disease. In: Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR, editors. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2009. p. 1679-90.
8. Arle JE, Apetauerova D, Zani J, Deletis DV, Penney DL, Hoit D, et al. Motor cortex stimulation in patients with Parkinson disease: 12-month follow-up in 4 patients. *J Neurosurg*. 2008;109(1):133-9.
9. Canavero S, Paolotti R. Extradural motor cortex stimulation for advanced Parkinson's disease: case report. *Mov Disord*. 2000;15(1):169-71.
10. Canavero S, Paolotti R, Bonicalzi V, Castellano G, Greco-Crasto S, Rizzo L, et al. Extradural motor cortex stimulation for advanced Parkinson disease. Report of two cases. *J Neurosurg*. 2002;97(5):1208-11.
11. Pagni CA, Zeme S, Zenga F, Maina R. Extradural motor cortex stimulation in advanced Parkinson's disease: the Turin experience: technical case report. *Neurosurgery*. 2005;57(4 Suppl):E402.
12. Pagni CA, Altibrandi MG, Bentivoglio A, Caruso G, Cioni B, Fiorella C, et al. Extradural motor cortex stimulation (EMCS) for Parkinson's disease. History and first results by the study group of the Italian neurosurgical society. *Acta Neurochir Suppl*. 2005;93:113-9.
13. Cilia R, Landi A, Vergani F, Sganzerla E, Pezzoli G, Antonini A. Extradural motor cortex stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(1):111-4.
14. Gutiérrez JC, Seijo FJ, Alvarez Vega MA, Fernández González F, Lozano Aragonese B, Blázquez M. Therapeutic extradural cortical stimulation for Parkinson's Disease: report of six cases and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(8):703-7.
15. Fasano A, Piano C, De Simone C, Cioni B, Di Giuda D, Zinno M, et al. High frequency extradural motor cortex stimulation transiently improves axial symptoms in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(13):1916-9.
16. Munno D, Caporale S, Zullo G, Sterpone S, Malfatto A, Zeme S, et al. Neuropsychologic assessment of patients with advanced Parkinson disease submitted to extradural motor cortex stimulation. *Cogn Behav Neurol*. 2007;20(1):1-6.