

Estimulación cerebral profunda direccional bipolar en temblor esencial y parkinsoniano.

Bipolar Directional Deep Brain Stimulation in Essential and Parkinsonian Tremor

Publicado originalmente en la Revista Neuromodulation. 2020; 23: 543–549
Traducción: Dra. Laura Contartese

Julia K. Steffen, MD*#; Paul Reker, MD*#; Fiona K. Mennicken*; Till A. Dembek, MD*; Haidar S. Dafsari, MD*; Gereon R. Fink, MD*†; Veerle Visser-Vandewalle, MD‡; Michael T. Barbe, MD*

Resumen

Objetivo: Comparar la estimulación cerebral profunda (ECP) talámica direccional monopolar, bipolar y direccional bipolar en pacientes con temblor.

Métodos: Se seleccionaron catorce pacientes con temblor (7 con temblor esencial y 7 con Enfermedad de Parkinson) implantados con electrodos direccionales de ECP en el núcleo intermedio ventral del tálamo (VIM). Se compararon los umbrales de efectos adversos de la estimulación monopolar direccional (DIREC) con la ECP circular y con un diseño randomizado, con dos programaciones bipolares diferentes (BIPOLAR = ánodo circular; BI-DIREC = ánodo direccional). También se evaluó la supresión del temblor (Escala de Evaluación del Temblor, EET), justo por debajo del umbral de efectos adversos.

Resultados: La ECP direccional en la mejor dirección individualizada mostró un umbral de efectos adversos más alto que la ECP circular ($p = 0.0063$). Los umbrales se elevaron aún más utilizando cualquiera de los programas de estimulación bipolar (BIPOLAR $p = 0.0029$, BI-DIREC $p = 0.0022$).

No hubo diferencias en los umbrales de efectos adversos de los dos programas de estimulación bipolar, pero hubo menor frecuencia de efectos adversos con BI-DIREC. Tampoco hubo diferencias en los puntajes de la EET con la estimulación justo por debajo del umbral de efectos adversos de todas las condiciones de estimulación.

Conclusiones: Los umbrales de efectos adversos de la estimulación monopolar direccional y bipolar con ánodos circulares y direccionales fueron más elevados comparados con la estimulación monopolar circular en el VIM. La ECP bipolar con ánodos direccionales provocó efectos adversos con menor frecuencia que la estimulación bipolar y monopolar direccional. Todos los programas de estimulación tuvieron efectos comparables en la supresión del temblor justo por debajo del umbral de efectos adversos. Por ende, se debería explorar la programación direccional y diferentes opciones de estimulación bipolar en pacientes con efectos adversos por la estimulación talámica, cuando la programación monopolar no resulte satisfactoria. Se requiere un mayor número de estudios para explorar la eficacia de los diferentes paradigmas de estimulación bipolar.

Palabras clave: estimulación cerebral profunda, temblor esencial, Enfermedad de Parkinson.

Abstract

Objective: To compare directional monopolar, bipolar, and directional bipolar thalamic deep brain stimulation (DBS) in tremor patients.

Methods: Fourteen tremor patients (7 Essential Tremor and 7 Parkinson's Disease) implanted with directional DBS electrodes in the ventral intermediate nucleus (VIM) were enrolled. Side-effect thresholds of monopolar directional stimulation (DIREC) were compared to circular DBS as well as, in a randomized design, to those of two different bipolar stimulation settings (BIPOLAR = circular anode; BI-DIREC = directional anode). Tremor suppression (Tremor Rating Scale, TRS) right below the side-effect threshold was also assessed.

Results: Directional DBS in the individually best direction showed higher side-effect thresholds than circular DBS ($p = 0.0063$). The thresholds were raised further using either one of the bipolar stimulation paradigms (BIPOLAR $p = 0.0029$, BI-DIREC $p = 0.0022$). The side-effect thresholds did not differ between both bipolar settings, but side-effects were less frequent with BI-DIREC. No difference in TRS scores with stimulation just below the side-effect threshold was found between all stimulation conditions.

Conclusions: Side-effect thresholds of monopolar directional and bipolar stimulation with both circular and directional anodes were higher compared to traditional monopolar circular stimulation in the VIM. Bipolar DBS with directional anodes evoked side-effect less frequently than bipolar and monopolar directional stimulation. All stimulation settings had comparable effects on tremor suppression just below their side-effect thresholds. Thus, directional and different bipolar settings should be explored in patients with bothersome side-effects of thalamic stimulation when monopolar stimulation settings are not satisfying. Further studies are needed to explore the efficiency of the different bipolar stimulation paradigms.

Keywords: Deep brain stimulation, essential tremor, Parkinson's disease

Dirigir la correspondencia a: Julia K. Steffen, Department of Neurology, University of Cologne, Kerpener Strasse 62, 50937 Cologne, Germany. Correo electrónico: julia.steffen@ukkoeln.de

* Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department of Neurology, University of Cologne, Cologne, Germany;

† Cognitive Neuroscience, Institute of Neuroscience and Medicine (INM-3), Research Center Jülich, Jülich, Germany; and

‡ Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department of Stereotactic and Functional Neurosurgery, University of Cologne, Cologne, Germany

#Contribuyó por igual.

Para obtener más información sobre las pautas para autores, una explicación de nuestro proceso de revisión por pares y las políticas de consentimiento informado sobre conflictos de intereses, visite <http://www.wiley.com/WileyCDA/Section/id-301854.html>

Fuente(s) de apoyo financiero: Este es un ensayo iniciado por un investigador sin financiación directa. El trabajo de Paul Reker, Till A. Dembek y Julia K. Steffen fue financiado por la German Research Foundation (Grant KFO 219) y la Unión Europea (Grant FP-7 IMPACT). Este es un artículo de acceso abierto bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs, que permite el uso y la distribución en cualquier medio, siempre que se cite correctamente el trabajo original, el uso no sea comercial y no se realicen modificaciones ni adaptaciones.

Introducción

La estimulación cerebral profunda (ECP) del núcleo intermedio ventral (VIM) y del área subtalámica posterior (PSA, por sus siglas en inglés), es una opción de tratamiento establecida para temblor refractario a los fármacos, en pacientes con temblor esencial (TE)^{1,2} y Enfermedad de Parkinson (EP) de predominio tremorígeno.^{3,4} Los electrodos direccionales de ECP han demostrado incrementar el umbral de efectos adversos al moldear el campo eléctrico en el plano axial tanto en el núcleo subtalámico (NST)⁵⁻⁷ como en el VIM, comparados con la ECP circular.⁸ Aunque estos resultados son prometedores, los cambios fueron generalmente sutiles y podrían ser insuficientes para algunos pacientes. Más aún, los mecanismos subyacentes en términos de los efectos de volumen de activación neuronal (VAN) o activación selectiva de fibras aún deben ser explorados.

En un reporte de caso, combinamos de manera exitosa la estimulación direccional y bipolar para evitar la disartria inducida por estimulación en un paciente con ECP del NST.⁹ En este caso, el ánodo fue trasladado del generador de impulsos implantable (GII) al segmento del electrodo con el menor umbral de efectos adversos, con la idea de reducir la difusión de corriente catódica en esa dirección. A la luz de estos resultados, buscamos evaluar prospectivamente los efectos de la ECP direccional en VIM, tanto monopolar como bipolar, en pacientes con temblor. Nuestra hipótesis fue que la estimulación bipolar direccional aumentaría los umbrales de efectos adversos en mayor magnitud que la ECP direccional monopolar, con equivalente supresión del temblor.

Métodos

Pacientes

Se seleccionaron para participar en el estudio a todos los pacientes que recibieron implante unilateral o bilateral de electrodos direccionales de ECP en VIM o área subtalámica posterior (PSA) en nuestro centro, entre Julio de 2016 y Agosto de 2017. La indicación para tratamiento con ECP había sido determinada clínicamente, luego de la evaluación estandarizada multidisciplinaria, acorde a los criterios establecidos, y no fue parte de los procedimientos del estudio. Los criterios de inclusión fueron el diagnóstico de TE¹⁰ o EP de predominio tremorígeno, implante de electrodos de ECP direccionales en los VIM/PSA al menos 3 meses previos a la inclusión, edad entre 18 y 80 años y comprensión suficiente del idioma alemán, con capacidad de brindar consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron comorbilidad neuropsicológica o psiquiátrica clínicamente relevante, comprensión insuficiente del idioma alemán

y negativa a realizar la suspensión nocturna de medicación dopaminérgica en pacientes con EP.

Aprobación del protocolo, registro y consentimiento

Este estudio iniciado por el investigador fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de Cologne (Número de estudio: 17-044) y conducido de acuerdo a la declaración de Helsinki. Los pacientes dieron su consentimiento informado escrito previo a su participación. El estudio fue registrado en el Registro de Ensayos Clínicos Alemán (German Clinical Trials Register) con el número de registro: DRKS00012667.

Electrodos direccionales

Los pacientes fueron implantados con electrodos direccionales de ECP (Cartesia™, Boston Scientific, Marlborough), que cuentan con ocho contactos dispuestas en un diseño 1-3-3-1, los dos niveles centrales consistentes en electrodos direccionales tripartitos. Los electrodos además cuentan con un marcador estereotáctico para identificar la orientación del electrodo.^{12,13} El GII cuenta con fuentes de corriente independientes para cada uno de los 8 contactos, en consecuencia cada contacto puede ser activado con una cantidad de corriente individual. Ambos niveles segmentados permiten la estimulación convencional circular activando los tres segmentos con igual cantidad de corriente (estimulación circular), así como direccionar la corriente en el plano axial al cambiar la corriente a solo uno o dos segmentos (estimulación direccional). Adicionalmente, este sistema permite modificar el ánodo desde el GII a uno o varios segmentos del electrodo.

Procedimiento quirúrgico, colocación y orientación de los electrodos

Los electrodos de ECP fueron implantados siguiendo nuestro procedimiento estereotáctico establecido de elegir como blanco el VIM y el PSA adyacente en una única trayectoria.² Todos los pacientes se realizaron una tomografía computada (TC) estereotáctica preoperatoria, resonancia magnética nuclear (RMN) preoperatoria y TC postoperatoria. La correcta localización del electrodo fue confirmada utilizando la herramienta LEAD-DBS Toolbox.¹⁴ Las imágenes preoperatorias y postoperatorias fueron corregistradas linealmente y luego normalizadas no linealmente al espacio MNI utilizando herramientas avanzadas de normalización, con refinamiento subcortical.^{15,16} Las trayectorias de los electrodos fueron luego detectadas automáticamente utilizando el algoritmo PACer.¹⁷ Finalmente, los ángulos de orientación del electrodo fueron determinados a partir de los artefactos generados por el marco estereotáctico y los electrodos direccionales en la TC postoperato-

ria utilizando los algoritmos DiODE desarrollados en nuestro centro.^{12,13}

Protocolo del estudio

En este estudio doble ciego ni el paciente ni el evaluador tuvieron conocimiento de la selección de electrodos, de la programación o de la amplitud utilizada. Los pacientes con EP fueron evaluados luego de la suspensión nocturna de la medicación dopaminérgica. La severidad basal del temblor, en pacientes tanto con EP como TE, fue evaluada utilizando las partes A y B de la Escala de Evaluación del Temblor (EET), luego de haber apagado la estimulación por al menos 15 minutos. Solo el hemisferio clínicamente más afectado fue evaluado, con la estimulación del lado menos afectado desactivada durante la evaluación. La figura 1 muestra una visión esquemática del protocolo del estudio. Nuestro objetivo principal fue investigar si la ECP bipolar direccional [BI-DIREC] aumenta el umbral de efectos adversos en comparación con la estimulación direccional monopolar [DIREC], manteniendo una eficacia terapéutica equivalente.

Para diferenciar si las posibles diferencias entre las programaciones DIREC y BI-DIREC se podían atribuir al ánodo direccional o al efecto general de la estimulación bipolar,^{19,21} también testamos la programación bipolar [BIPOLAR] con un ánodo no direccional.

Revisiones monopolares

Ambos niveles segmentados de los electrodos en el hemisferio investigado, es decir, el correspondiente al hemisferio más afectado clínicamente, fueron interrogados en un orden randomizado, con estimulación circular y aumentando la amplitud en intervalos de 0.5 mA hasta los 6.0 mA, con ancho de pulso y frecuencia fijos a 60 μ s y 130 Hz. El evaluador ciego puntuó la supresión del temblor en el miembro superior, en la posición que mayor temblor evocó. El nivel más efectivo y eficiente en la supresión del temblor fue elegido para un mayor análisis. En este nivel, se llevó a cabo la revisión direccional monopolar de cada uno de los tres segmentos, aumentando otra vez la estimulación en intervalos de 0.5 mA, para establecer el umbral de efectos adversos. Los umbrales fueron definidos como la primera amplitud en la cual ocurrió cualquier efecto adverso inducido por la estimulación (por ejemplo disartria, mareos o contracciones musculares) exceptuando las parestesias, que sólo fueron consideradas relevantes si persistieron por más de dos minutos. Los tres segmentos fueron ordenados de acuerdo al umbral de efectos adversos en mayor, medio o menor.

Comparación de estimulación direccional monopolar, bipolar y direccional bipolar

Las tres condiciones fueron derivadas de la revisión

monopolar anteriormente explicada. El segmento con el umbral más alto para efectos adversos fue seleccionado como cátodo. Si el umbral de efectos adversos para el segmento rankeado como mediano fue cercano al segmento con el umbral más alto, éste fue seleccionado como un cátodo adicional con igual distribución de corrientes entre ambos segmentos catódicos.

Para la estimulación monopolar direccional [DIREC], el ánodo fue localizado en el GII. Para la estimulación BIPOLAR convencional, el ánodo circular fue localizado en el nivel segmentado terapéuticamente menos efectivo. Para la estimulación BI-DIREC el ánodo fue localizado en el segmento direccional dentro del nivel segmentado más efectivo, que no fue utilizado como cátodo (ver figura 1).

Las tres condiciones fueron investigadas en un orden randomizado, con intervalos de al menos 15 minutos sin estimulación entre las evaluaciones. El umbral de efectos adversos para cada condición fue determinado nuevamente utilizando intervalos de 0.5 mA hasta un máximo de 6.0 mA. Como en los primeros cuatro pacientes no ocurrieron efectos adversos hasta los 6 mA bajo estimulación bipolar, adaptamos el protocolo del estudio evaluando amplitudes de hasta 10.0 mA en ambas condiciones bipolares a partir del quinto paciente en adelante. Luego de haber determinado el umbral de efectos adversos individual, los pacientes permanecieron en esa programación con una amplitud 0.5 mA por debajo del umbral de efectos adversos por al menos 15 minutos. En esta condición examinamos la supresión del temblor utilizando las partes A y B del EET. Estas evaluaciones fueron filmadas y puntuadas por un evaluador ciego, que previamente no había estado involucrado en las evaluaciones (PR). Como únicamente se realizó la estimulación de un hemisferio, sólo se analizaron los puntajes de un hemisferio en la EET.

Análisis estadístico

ECP monopolar direccional

Los umbrales de efectos adversos durante las 4 revisiones monopolares (circular, anterior, posterolateral y posteromedial) fueron comparados utilizando el test no paramétrico de Friedman, con un nivel de significancia de $p < 0.05$. Se realizaron comparaciones pareadas post-hoc utilizando el Tests de rango de signos de Wilcoxon, corregido por comparaciones múltiples (seis), utilizando el método de Bonferroni. Para evaluar si la ECP direccional del mejor segmento (rankeado como mayor previamente) incrementó el umbral de efectos adversos comparado con la ECP circular, directamente comparamos la ECP circular al mejor segmento individual utilizando el test de rango de signos de Wilcoxon.

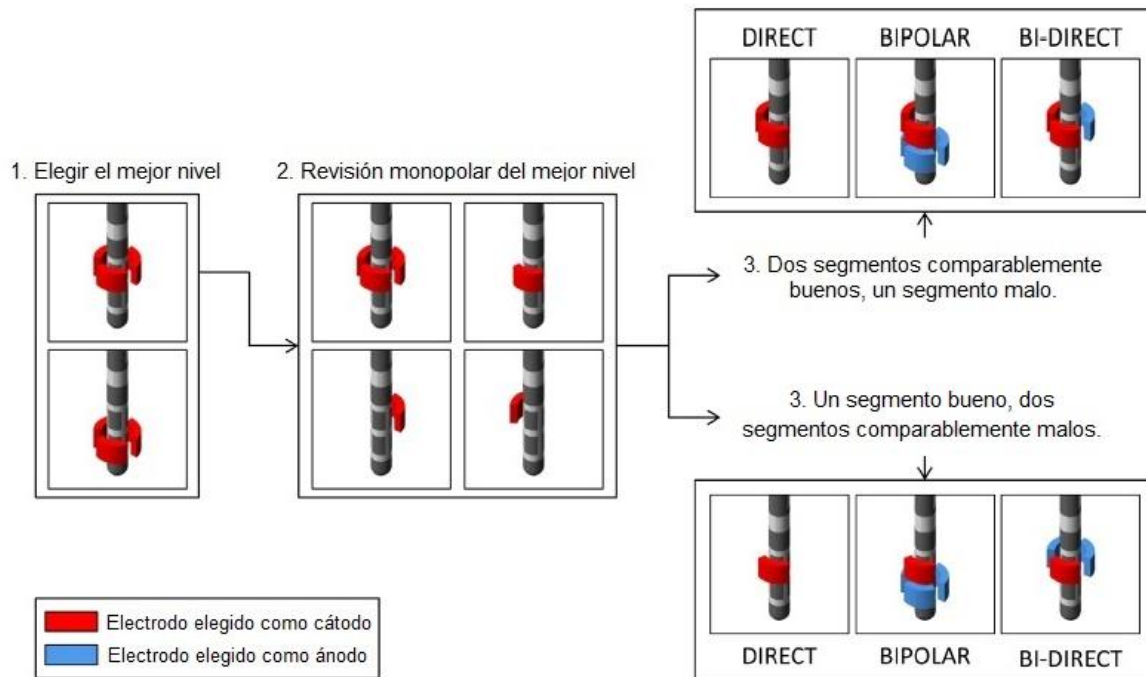


Figura 1. Protocolo del estudio. Descripción esquemática del protocolo del estudio de izquierda a derecha. Se muestra en rojo la estimulación catódica y en azul la estimulación anodal. BIPOLAR, estimulación bipolar direccional con ánodo circular; BI-DIRECT, estimulación bipolar direccional con ánodo direccional; DIREC, estimulación monopolar direccional. (La figura en color puede verse en wileyonlinelibrary.com)

ECP bipolar direccional

Nuestros parámetros de resultados principales fueron el umbral de efectos adversos y los puntajes de la EET en los diferentes parámetros de estimulación (DIREC, BIPOLAR, BI-DIRECT) y sin estimulación (OFF). Ambos resultados fueron analizados individualmente utilizando el test de Friedman con un nivel de significancia de $p < 0.05$ y el test de rango de signos de Wilcoxon para el análisis pareado post-hoc, nuevamente corregido utilizando el método de Bonferroni para comparaciones múltiples (3 comparaciones para efectos adversos, 6 para EET). En caso de no observar efectos adversos en el rango de amplitud investigado, hicimos la suposición conservadora de que podrían haber ocurrido 0.5mA por encima del límite investigado. Todos los resultados se muestran como la mediana con los p-valores corregidos. Todos los análisis fueron realizados con MATLAB 2016b (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA).

Resultados

Consistencia de los datos y desviaciones del protocolo

Los 14 pacientes evaluados aceptaron participar del estudio.

La Tabla 1 muestra los datos demográficos y clínicos relevantes.

Doce de los 14 pacientes completaron el protocolo completo. En los dos pacientes restantes (uno con TE, uno con EP) la evaluación tuvo que interrumpirse

debido al cansancio luego de establecer los umbrales de efectos adversos pero antes de completar las EET. Entonces incluimos $n = 14$ pacientes para el análisis de los umbrales de efectos adversos y $n = 12$ pacientes para el análisis de los resultados de la EET.

Localización y orientación de los electrodos

Todos los electrodos fueron colocados con su punta ventral al tálamo en el área subtalámica posterior, como se realiza de rutina en nuestro centro (Fig. 2). La orientación de los electrodos fue determinada a partir de los artefactos de la TC en 13/14 casos. En estos electrodos, la desviación rotatoria media con respecto al eje del paciente fue de 33.42. Dos electrodos se desviaron más de 60, por lo que los electrodos direccionales debieron ser reasignados a la dirección correspondiente anterior, posterolateral y posteromedial.

Estimulación monopolar direccional versus circular

No hubo diferencia en los umbrales de efectos adversos para la estimulación circular, anterior, posterolateral y posteromedial ($p = 0.6882$), lo cual significa también que no hubo una dirección globalmente superior que otra. Sin embargo, el umbral de efectos adversos del mejor segmento direccional individual fue mayor comparado con la estimulación circular (mediana 5.0 mA vs. 4.0 mA, $p = 0.0063$) (Fig. 3a).

Tabla 2. Electrodoos individuales de todos los programas de estimulación y efectos adversos.

Pac.	Cátodo	DIRECT			BIPOLAR			BI-DIRECT		
		Ánodo	Amplitud (mA)	Efecto (s) Adverso (s)	Ánodo	Amplitud (mA)	Efecto (s) Adverso (s)	Ánodo	Amplitud (mA)	Efecto (s) Adverso (s)
1	Ventral: PL	IPG	4.0	Desviación ocular	Dorsal: Circular	6.0	Desviación ocular	Ventral: A + PM	6.0	Ninguna
2	Ventral: PM	IPG	6.0	Ninguna	Dorsal: Circular	6.0	Ninguna	Ventral: A + PL	6.0	Ninguna
3	Ventral: PM + PL	IPG	4.0	Fatiga	Dorsal: Circular	6.0	Ninguna	Ventral: A	6.0	Ninguna
4	Ventral: PL	IPG	5.5	mareos	Dorsal: Circular	4.5	Malestar	Ventral: A + PM	4.5	Malestar
5	Dorsal: A + PL	IPG	6.0	Ninguna	Ventral: Circular	10.0	Ninguna	Dorsal: PM	10.0	Ninguna
6	Ventral: A + PL	IPG	4.5	Disartria	Dorsal: Circular	10.0	Ninguna	Ventral: PM	10.0	Ninguna
7	Ventral: PM + PL	IPG	5.5	Parestesia	Dorsal: Circular	10.0	Ninguna	Ventral: A	10.0	Ninguna
8	Ventral: A	IPG	6.0	Desviación ocular	Dorsal: Circular	9.0	Desviación ocular	Ventral: PM + PL	10.0	Ninguna
9	Ventral: A	IPG	5.0	Desviación ocular	Dorsal: Circular	10.0	Ninguna	Ventral: PM + PL	6.5	Desviación ocular
10	Dorsal: A	IPG	5.5	Disartria	Ventral: Circular	10.0	Ninguna	Dorsal: PM + PL	10.0	Ninguna
11	Ventral: PM	IPG	5.5	Disartria	Dorsal: Circular	9.0	Disartria	Ventral: A + PL	10.0	Ninguna
12	Ventral: PM	IPG	5.5	Disartria	Dorsal: Circular	6.0	Disartria	Ventral: A + PL	10.0	Ninguna
13	Dorsal: PL	IPG	3.5	Tracción muscular	Ventral: Circular	4.5	Tracción muscular	Dorsal: A + PM	4.0	Tracción muscular
14	Dorsal: A	IPG	4.0	Disartria, Parestesia	Ventral: Circular	6.0	Parestesia	Dorsal: PM + PL	7.0	Disartria

Efectos adversos y sus umbrales de amplitud para programación DIREC (estimulación direccional monopolar), BIPOLAR (estimulación bipolar con ánodo circular) y BI-DIREC (estimulación bipolar con ánodo direccional). Se describen los cátodos/ánodos activos para cada programación con indicación del nivel segmentado ventral/dorsal y A/PM/PL indicando el segmento anterior, posteromedial y posterolateral, respectivamente.

estimulación. Encontramos que la estimulación monopolar direccional, en la mejor dirección individualizada, condujo a un incremento de la media del umbral de efectos adversos de 1mA comparado con la ECP circular, en concordancia con los estudios previos de ECP en NST^{5,7} y con la reciente evidencia retrospectiva en relación a las ventajas de la ECP en VIM.⁸ Ninguna dirección particular de estimulación (anterior, posteromedial y posterolateral) fue globalmente superior a la estimulación circular o a las demás direccionalidades. Esto demuestra que no hay una desviación sistemática de la localización del electrodo de los target estereotácticos seleccionados y que no solo una sino varias estructuras adyacentes rodeando al VIM y el PSA pueden causar efectos adversos.

Adicionalmente, mostramos que la estimulación bipolar con el ánodo circular convencional (BIPOLAR) y con el ánodo direccional individualizado (BI-DIREC) permitieron alcanzar amplitudes de estimulación más altas sin efectos adversos, comparados con la ECP monopolar direccional. La media del umbral de efectos adversos fue más alta bajo la estimulación BI-DIRECT, la mayoría de los pacientes no percibieron ningún efecto adverso con amplitudes de estimulación de hasta 10mA. Todas las condiciones de estimulación mostraron efectos

terapéuticos comparables con amplitudes de estimulación de 0.5 mA por debajo del umbral de efectos adversos, con mejoría promedio de más del 60% en los puntajes de EET de cada hemisferio. En concordancia con la evidencia previa,¹⁹ ambas programaciones bipolares fueron igual de efectivas que la ECP monopolar en la supresión del temblor aunque a amplitudes significativamente mayores. Muchos autores coinciden que con la estimulación bipolar se requieren amplitudes más altas para conseguir el beneficio terapéutico,^{19,21} aunque el mecanismo exacto de la estimulación bipolar permanece poco claro. Algunos estudios sugieren la orientación selectiva de los axones dependiendo de la configuración espacial y la polaridad de los contactos activos, como un factor importante para la estimulación selectiva de vías con cierta dirección. Aquí, la ECP anodal activa preferencialmente axones perpendiculares al electrodo, mientras al mismo tiempo reduce la activación de axones paralelos al electrodo.²² La estimulación bipolar direccional con un sistema capaz de lograr un control de corriente múltiple e independiente podría incluso permitir direccionar la corriente a fin de maximizar la alineación del campo eléctrico con vías específicas (23). Esto podría explicar cómo la ECP bipolar ayuda a evitar efectos adversos causa-

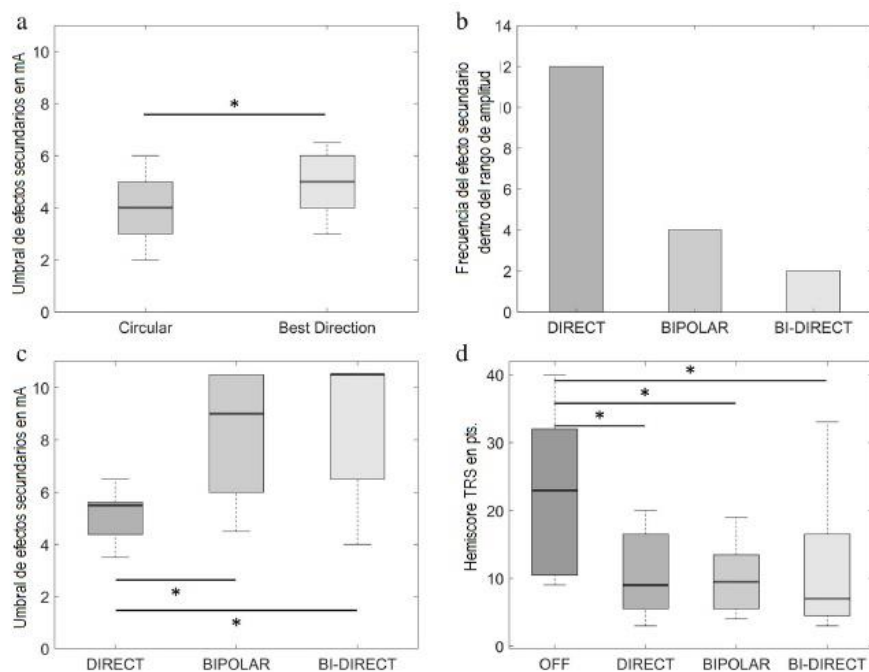


Figura 3. Resultados. a. Boxplot del umbral de efectos adversos de la estimulación monopolar, circular y direccional en la mejor dirección individual. b. Frecuencia de efectos adversos de estimulación hasta 6mA en las tres programaciones DIREC, BIPOLAR y BI-DIREC. c. Boxplot del umbral de efectos adversos en las condiciones mencionadas. d. Boxplot de los hemi puntajes de la EET en las condiciones. Los Boxplots representan las medianas, cuartiles y rango. Los asteriscos (*) indican la significancia luego de la corrección de Bonferroni. BIPOLAR, estimulación bipolar direccional con ánodo circular; BI-DIREC, estimulación bipolar direccional con ánodo direccional; DIREC, estimulación monopolar direccional; OFF, estimulación OFF; EET, Escala de Evaluación del Temblor.

dos, por ejemplo, por la extensión de la estimulación hacia la cápsula interna, que está situada aproximadamente paralela al electrodo en la ECP del VIM. Un estudio clínico mostró que la estimulación anodal (en lugar de la catódica) es efectiva en la ECP del NST con mayor eficacia y mayores umbrales de efectos adversos.²⁴ En nuestro conocimiento, ningún estudio clínico comparable del VIM ni estudios de ánodos direccionales ha sido publicado hasta el momento, pero estos son necesarios para mejorar el entendimiento sobre los mecanismos de la ECP.

Es importante considerar que se requieren amplitudes más altas para suprimir el temblor con estimulación bipolar (direccional), ya que reduce la eficiencia energética de esta programación. Esto ha sido recientemente confirmado en un estudio con dispositivos del mismo fabricante.²⁵ El uso permanente o prolongado de la programación bipolar direccional podría probablemente requerir recargas más frecuentes (en dispositivos recargables) o recambios más precoces (en dispositivos no recargables).

Como una limitación a nuestro protocolo, no examinamos específicamente la estimulación terapéutica del ánodo, sino que utilizamos los ánodos en su rol tradicional como el electrodo no terapéutico durante la estimulación bipolar. Dado que en este ensayo se probaron múltiples programas de estimulación, agregar otras condiciones o determinar el umbral de eficacia que se requiere

para calcular la ventana terapéutica hubiera puesto en peligro probablemente la evaluación confiable de los síntomas, como se evidenció en los dos pacientes que pidieron detener los procedimientos del estudio por agotamiento.

Es importante destacar que no fue nuestro objetivo establecer la ventana terapéutica de las diferentes programaciones, sino comparar los umbrales de efectos adversos y la eficacia justo por debajo de estos umbrales.

Los siguientes aspectos de nuestros resultados merecen una evaluación más detallada. Un menor número de pacientes experimentaron efectos adversos en la programación BI-DIREC que en la BIPOLAR tradicional, sin embargo los umbrales de efectos adversos no difirieron notablemente entre ambos. Esto podría ser explicado por nuestro abordaje estadístico conservador, en el cual los pacientes sin efectos adversos podrían haberlos experimentado con el siguiente incremento de amplitud luego del umbral máximo investigado. En consecuencia, para BI-DIREC tuvimos que asumir umbrales de 6.5 mA en tres y 10.5 mA en siete pacientes (Tabla 2), a pesar de que no ocurrieron efectos adversos. En general, el umbral de efectos adversos fue más elevado en esta cohorte. Por lo tanto, las diferencias entre ambas programaciones bipolares podrían estar subestimada y podría ser más pronunciada en pacientes con electrodos colocados en una localización subóptima, quienes experimentan efectos adversos con menores am-

plitudes de estimulación.

Otra limitación de nuestro estudio es el número reducido de pacientes. Sin embargo, nuestros resultados fueron significativos aún luego de una corrección alfa rigurosa, o lejos de ser significativa sin la corrección del alfa.

En conclusión, la estimulación monopolar direccional y la estimulación bipolar direccional con ánodos circulares o direccionales pueden ser técnicas de programación útiles en pacientes con ECP en VIM para mejorar los efectos adversos inducidos por la estimulación, manteniendo el control del temblor.

A pesar de no poder demostrar un incremento en la ventana terapéutica, proponemos la evaluación de estos paradigmas avanzados en pacientes con efectos adversos problemáticos inducidos por la estimulación bajo la programación habitual.

Bibliografía

1. Flora ED, Perera CL, Cameron AL, Maddern GJ. Deep brain stimulation for essential tremor: A systematic review. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2010;25:1550–1559.
2. Barbe MT, Reker P, Hamacher S et al. DBS of the PSA and the VIM in essential tremor: A randomized, double-blind, crossover trial. *Neurology* 2018;91:e543–e550.
3. Ondo W, Jankovic J, Schwartz K, Almaguer M, Simpson RK. Unilateral thalamic deep brain stimulation for refractory essential tremor and Parkinson's disease tremor. *Neurology* 1998;51:1063–1069.
4. Lozano AM. Vim thalamic stimulation for tremor. *Arch Med Res* 2000;31:266–269.
5. Contarino MF, Bour LJ, Verhagen R et al. Directional steering: A novel approach to deep brain stimulation. *Neurology* 2014;83:1163–1169.
6. Steigerwald F, Müller L, Johannes S, Matthies C, Volkman J. Directional deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: A pilot study using a novel neurostimulation device. *Mov Disord* 2016;31:1240–1243.
7. Dembek TA, Reker P, Visser-Vandewalle V et al. Directional DBS increases side effect thresholds — A prospective, double-blind trial. *Mov Disord* 2017;32: 1380–1388.
8. Rebelo P, Green AL, Aziz TZ et al. Thalamic directional deep brain stimulation for tremor: Spend less, get more. *Brain Stimulat*. 2018;11:600–606.
9. Reker P, Dembek TA, Becker J, Visser-Vandewalle V, Timmermann L. Directional deep brain stimulation: A case of avoiding dysarthria with bipolar directional current steering. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;31:156–158.
10. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the movement disorder society on tremor. Ad hoc scientific committee. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 1998;13:2–23.
11. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain J Neurol*. 2002;125:861–870.
12. Hellerbach A, Dembek TA, Hoevels M et al. DiODE: Directional orientation detection of segmented deep brain stimulation leads: A sequential algorithm based on CT imaging. *Stereotact Funct Neurosurg* 2018;96:335–341.
13. Sitz A, Hoevels M, Hellerbach A et al. Determining the orientation angle of directional leads for deep brain stimulation using computed tomography and digital x-ray imaging: A phantom study. *Med Phys* 2017;44:4463–4473.
14. Horn A, Li N, Dembek TA et al. Lead-DBS v2: Towards a comprehensive pipeline for deep brain stimulation imaging. *Neuroimage*. 2019;184:293–316.
15. Avants BB, Epstein CL, Grossman M, Gee JC. Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: Evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Med Image Anal* 2008;12:26–41.
16. Schönecker T, Kupsch A, Kühn AA, Schneider G-H, Hoffmann K-T. Automated optimization of subcortical cerebral MR Imaging-atlas coregistration for improved postoperative electrode localization in deep brain stimulation. *Am J Neuroradiol* 2009;30:1914–1921.
17. Husch A V, Petersen M, Gemmar P, Goncalves J, Hertel F. PaCER - a fully automated method for electrode trajectory and contact reconstruction in deep brain stimulation. *NeuroImage Clin*. 2017;17:80–89.
18. Fahn S, Tolosa E, Conception M. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Clinical rating scale for tremor*. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1993.
19. Cheung T, Mamelak A, Tagliati M. Bipolar versus monopolar electrode configuration in thalamic DBS for essential tremor (P05.033). *Neurology* 2013;80:P05.033–P05.033.
20. Yousif N, Pavese N, Naushahi MJ, Nandi D, Bain PG. Reversing the polarity of bipolar stimulation in deep brain stimulation for essential tremor: A theoretical explanation for a useful clinical intervention. *Neurocase* 2014;20:10–17.
21. O'Suilleabhain PE, Frawley W, Giller C, Dewey RB. Tremor response to polarity, voltage, pulsewidth and frequency of thalamic stimulation. *Neurology* 2003;60:786–790.
22. Anderson DN, Duffley G, Vorwerk J, Dorval AD, Butson CR. Anodic stimulation misunderstood: Preferential activation of fiber orientations with anodic waveforms in deep brain stimulation. *J Neural Eng* 2019;16:016026.

23. Slopsema JP, Peña E, Patriat R et al. Clinical deep brain stimulation strategies for orientation-selective pathway activation. *J Neural Eng* 2018;15:056029.
24. Kirsch AD, Hassin-Baer S, Matthies C, Volkmann J, Steigerwald F. Anodic versus cathodic neurostimulation of the subthalamic nucleus: A randomized-controlled study of acute clinical effects. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;55:61–67.
25. Soh D, ten Brinke TR, Lozano AM, Fasano A. Therapeutic window of deep brain stimulation using cathodic monopolar, bipolar, semi-bipolar, and anodic stimulation. *Neuromodulation Technol Neural Interface* 2019 22:451–455.

Comentario

Este es un artículo interesante que explora los matices de los métodos de estimulación en la ECP del VIM. El objetivo del método y protocolo discutido fue la reducción de los efectos adversos y permitir una mejor respuesta. Bien ejecutado.

Claudio Feler, MD
Memphis, TN, USA

Conflictos de interés:

Julia K. Steffen reporta becas de viajes de BIAL y Boston Scientific. Paul Reker reporta una beca de viaje de AbbVie. Fiona K. Mennicken no reporta conflictos de interés. Till A Dembek reporta honorarios de Medtronic y Boston Scientific. Haidar S. Dafsari recibió apoyo del Prof. Klaus Thiemann Foundation, El programa Köln Fortune y la Fundación Felgenhauer, y recibió honorarios de Medtronic y Boston Scientific. Veerle Visser-Vandewallees reporta consultorías de Medtronic, Boston Scientific y Abbott. Recibe becas de SAPIENS Steering Brain Stimulation. Gereon R. Finkes miembro de la junta editora de *Cortex*, *NeuroImage Clinical*, *Zeitschrift für Neuropsychologie* y *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*; recibe regalías de la publicación de los libros *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* and *Neurologische Differentialdiagnose*; recibe honorarios de charlas de Bayer, Desitin, Forum für medizinische Fortbildung FomF GmbH, y Novartis; recibe apoyo para la investigación de Deutsche Forschungsgemeinschaft y la fundación Marga and Walter Boll. Michael T. Barbe reporta honorarios como speaker de UCB, BIAL, GE Medical, Medtronic, Abbott, becas de investigación de Medtronic y Boston Scientific, y becas de viaje de Medtronic.
