

Neuroestimulación para enfermedad de Parkinson con complicaciones motoras tempranas

Maldonado-Sepúlveda Irere Atzimba,^{*,**} Neri-Nani Gabriel Adolfo^{*,**,*}

^{*}Hospital Ángeles-Mocel, México, D.F. ^{**}
Grupo de Estudio de Enfermedad de Parkinson y Alteraciones del
Movimiento de la Academia Mexicana de Neurología, A.C. ^{***}
UMAE HE-CMN Siglo XXI IMSS, México, D.F.

Comentario editorial sobre el artículo:

“Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson’s disease with early motor complications. N Engl J Med 2013; 368: 610-22.”

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno de etiología desconocida que afecta al 1% de la gente mayor de 60 años y al 2% de mayores de 70 años. A pesar de casos como Michael J. Fox y Muhammad Ali, el principal factor de riesgo para la enfermedad es la edad, (p. ej. Papa Juan Pablo II [84 años], Billy Graham [85 años], Salvador Dalí [85 años]).¹ Definido en la actualidad como un trastorno neurodegenerativo, progresivo, multisistémico, cuyas manifestaciones motoras cardinales son temblor, bradicinecia y rigidez. Aunque inicialmente efectivas, las terapias dopaminérgicas se ven eventualmente complicadas por las diferentes fluctuaciones motoras y discinecias en la mayoría de los pacientes. Estas complicaciones motoras pueden impactar la calidad de vida y causar incapacidad significativa. Dentro de los principales factores de riesgo para desarrollar estas complicaciones de la enfermedad de Parkinson y su tratamiento se incluyen: edad de inicio temprano, severidad del trastorno, dosis altas de levodopa, y larga duración de la enfermedad.² Se han ideado diferentes estrategias y se cuenta con más y mejores medicamentos para retrasar y controlar estas complicaciones, pero a pesar de esto, se ha necesitado del desarrollo de tratamientos alternativos como la estimulación cerebral profunda, que ha revolucionado el tratamiento para los pacientes que no tienen ya una respuesta óptima al tratamiento médico.³ Los tratamientos quirúrgicos, como posible terapia para la enfermedad de Parkinson han sido realizados desde inicios del siglo XX. Los procedimientos iniciales lesionaban las neuronas motoras superiores y reportaban beneficio, particularmente con respecto al temblor, pero como era de esperarse se asociaba a pérdida de los movimientos voluntarios por lo que nunca ganaron amplia

aceptación. Meyers realizó lesión del asa lenticular y globo pálido reportando beneficio en la EP sin parálisis (Meyers, 1942,1951). Poco después, Cooper señaló que lesiones realizadas dentro del tálamo brindaban beneficios similares con reducción de los efectos secundarios, y la talamotomía se convirtió en el procedimiento de rutina para el temblor de la EP durante los 50’s y 60’s (Cooper, 1956, Cooper y Bravo, 1958). El desarrollo de la estereotaxia intracraneal permitió una localización del blanco más precisa y menos efectos secundarios (Spiegel, *et al.*, 1947).⁴ Sin embargo, con la introducción de la levodopa existió menos demanda por la cirugía y rara vez se realizaron procedimientos en los 70’s y los 80’s. En las dos últimas décadas, el péndulo comenzó nuevamente a moverse y existe un resurgimiento en el interés por la cirugía.

Con la introducción de la estimulación cerebral profunda (ECP), como tratamiento de la enfermedad de Parkinson (Benabid, *et al.*, 1987). Procedimiento en el cual un electrodo es colocado en un blanco cerebral específico y es conectado a un neuroestimulador colocado subcutáneamente sobre la pared del pecho. Cada electrodo cerebral contiene cuatro terminales que pueden ser estimuladas en varias configuraciones. Los parámetros de estimulación pueden ser ajustados posteriormente respecto a voltaje, ancho de pulso y frecuencia. La estimulación a frecuencias superiores a los 100 Hz produce el mismo efecto de, sin la necesidad de inducir una lesión destructiva cerebral. Esto es una ventaja particular si es necesario realizar procedimientos bilaterales. También permite alcanzar blancos en regiones cerebrales que pueden ser reacias a lesiones bilaterales, como el núcleo subtalámico (NST), o el globo pálido interno (GPi). Dentro de otras ventajas de la ECP se incluye la posibilidad de ajustar el estimulador en cualquier momento después de la cirugía con la finalidad de maximizar los beneficios y minimizar los efectos secundarios adversos, además, el procedimiento no desmerece la introducción en el

Correspondencia: Dr. Gabriel Neri-Nani.
UAMAE, HE-CMN Siglo XXI
Correo electrónico: gabo58@gmail.com

Artículo recibido: Abril 25, 2013.
Artículo aceptado: Mayo 24, 2013.

futuro de una terapia más efectiva que requiera la integridad del sistema de los ganglios basales.^{2,4,5}

En un inicio, la estimulación cerebral profunda bilateral, tanto de NST como de GPi, se convirtieron en un tratamiento poderoso para la EP avanzada con complicaciones motoras inducidas por levodopa. Sin embargo, en 2007, cuando se habían colocado alrededor de 30,000 neuroestimuladores para EP, distonía, temblor esencial y dolor, comenzó una revisión en detalle de los efectos benéficos de la ECP sobre la afección motora y la calidad de vida en la EP, señalando que el promedio de 14 años de evolución de la enfermedad al momento de la neurocirugía, cuando ya el tratamiento médico no controla más los síntomas motores y la calidad de vida se encuentra severamente afectada podría ser replanteada, sugiriéndose que la neurocirugía podría prevenir la degradación psicosocial y mantener la calidad de vida, si se realizaba tempranamente, posterior al diagnóstico de EP, especialmente en pacientes con inicio joven, de cara a un curso más largo de la enfermedad (Schübach WMM, *et al.* 2007),⁶ quien es el mismo autor principal del artículo motivo de esta editorial, desde hace seis años realizó uno de los primeros estudios de neurocirugía con ECP del NST bilateral en pacientes con EP con un promedio de evolución desde el primer síntoma al procedimiento quirúrgico de 6.8 años + 1 año, y edad menor a 55 años, como recomienda la revisión del 2006 del comité Ad Hoc de la AAN respecto a la ECP del NST bilateral, en relación con la edad y a la duración de la EP, que deberían ser considerados como factores predictivos de desenlace exitoso si se realiza en pacientes jóvenes y con menor tiempo de evolución, respecto a pacientes mayores con mayor tiempo de evolución de la EP.²

En el artículo 7 los autores generan la hipótesis de que la ECP mejora la calidad de vida en estadios tempranos de la enfermedad de Parkinson, como lo sugiere un estudio piloto previo realizado por ellos mismos, que incluía pacientes con complicaciones motoras tempranas e intermedias.

MÉTODO

Fueron elegibles para el estudio pacientes con EP, con los siguientes criterios de inclusión:

- Edad entre 18 a 60 años.
- Duración de la enfermedad de cuatro años o más.
- Severidad menor de 3 calificada con la escala de Hohen y Yahr en condiciones de medicación "ON".
- Mejoría de los signos motores de 50% o más con tratamiento dopaminérgico, utilizando la UPDRS parte III.
- Con fluctuaciones o discinecias presentes por tres años o menos.
- Una calificación de 6 o más para actividades de la vida diaria en la peor condición a pesar del tratamiento médico, calificada por la UPDRS parte II, o afección de media a moderada en funcionalidad social y ocupacional (calificaciones entre 51-80% en la Escala de Valoración de la Funcionalidad Social y Ocupacional).

Los criterios de exclusión fueron:

- Demencia (calificación = o < de 130 en la Escala de Demencia de Mattis).
- Depresión mayor con ideación suicida (calificación de > 25 en el Inventario de Depresión de Beck II), psicosis aguda y cualquier problema médico o psicológico que pudiera interferir con la conducción del protocolo de estudio.

Diseño

El estudio siguió un diseño multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, comparando ECP del NST más tratamiento médico (grupo de neuroestimulación), contra tratamiento médico sólo (grupo de tratamiento médico). La aleatorización se realizó centralizada en la Universidad de Marburg, Alemania (centro coordinador), empleando listas de aleatorización con longitudes de bloque permutados estratificados acordes con cada centro. El estudio fue realizado conforme a la declaración de Helsinki, a guías de Buena Práctica Clínica, y los lineamientos de la Organización Internacional de Estandarización 14:155 (2003) y fue aprobado por los comités de ética de cada centro participante. Los pacientes asignados al grupo de ECP fueron sometidos a cirugía estereotáctica bilateral del NST con la implantación de electrodos (modelo 3389, Medtronic) dentro de las seis semanas posteriores a su aleatorización de acuerdo con los estándares operativos para anestesia, imagen, blanco, registro con microelectrodos y confirmación de la posición final del electrodo. Posteriormente recibieron estimulación de acuerdo a los estándares establecidos para éste estudio. Se realizaron evaluaciones a los 5, 12 y 24 meses. Se realizó prueba de reto con levodopa en el estado basal y a los 24 meses. Las evaluaciones cegadas se realizaron con base en videos estandarizados pre y postoperatorios en el estado basal y a los 24 meses, que registraron cada una de las condiciones motoras (de acuerdo a si el paciente recibía o no medicamento o neuroestimulación). La UPDRS sección III, fue calificada por dos expertos que no conocían la asignación de los sujetos en el estudio, exceptuando la valoración de la rigidez que no puede ser evaluada con base en video. Durante el seguimiento los ajustes en la medicación y estimulación fueron realizados siguiendo las guías de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas para el tratamiento de la EP avanzada y a una secuencia estandarizada de eventos. Un panel de expertos independientes evaluó la consistencia de la terapia médica con las guías para cada uno de los pacientes. Se estableció un proceso de monitorización del riesgo de suicidio después de que ocurrieron dos suicidios durante el estudio, y consistió en evaluación del riesgo general en estado basal y una entrevista telefónica semi-estructurada cada dos meses para evaluar estado, con seguimiento psiquiátrico si era necesario.

Medición de desenlaces

El objetivo primario fue la diferencia promedio entre grupos en la calidad de vida en el estado basal y a dos años, como se evalúa en el PDQ-39. Después de obtener un resultado significativo en la calidad de vida, se evaluaron secuencialmente

las siguientes funciones motoras relevantes como objetivos secundarios:

- Actividades de la vida diaria (escala UPDRS-II).
- Severidad de signos motores (escala UPDRS-III).
- Severidad de las complicaciones relacionadas al tratamiento (escala UPDRS-IV) y
- Tiempo con buena movilidad sin discinesias problemáticas, registradas en un diario de pacientes.

Se incluían objetivos secundarios menores en las escalas SCOPA-PS, la Escala de Demencia de Mattis, la Escala de Valoración Psiquiátrica Breve, la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg, el Inventario de Depresión de Beck II, así como la dosis diaria equivalente de levodopa.

Eventos adversos

Los eventos adversos se reportaron en cada paciente y se clasificaron de acuerdo con el Diccionario Médico para Regulación de Actividades, versión 14.1. Se definió como efecto adverso cualquier evento que llevara a la muerte, discapacidad o prolongara o requiriera de hospitalización con deterioro serio de la salud.

Análisis estadístico

Se seleccionó una prueba de Mann-Whitney pareada, asumiendo datos con distribución normal. Para detectar un tamaño de efecto estandarizado de 0.4 con un nivel alfa de 5%, se calculó la necesidad de enlazar a 208 pacientes, calculando 15% de pérdidas en el seguimiento, se requerirían un total de 246 pacientes. No se planeó ningún análisis intermedio y la prueba de Mann-Whitney se reemplazó por un modelo de análisis lineal mixto, flexible y robusto con ajustes en el estado basal y cada centro de estudio como efecto aleatorio, los efectos principales por grupo y tiempo, el término de interacción grupo por tiempo, y una matriz de covarianza para registrar las dependencias seriadas entre observaciones después de la verificación de la aceptación de normalidad multivariada para el modelo paramétrico. Se compararon los cambios entre los grupos en las diferencias promedio de las evaluaciones en estado basal y a los 24 meses.

RESULTADOS

El estudio fue realizado de julio de 2006 a noviembre de 2009, e incluyó 251 pacientes de un total de 392 pacientes elegibles de nueve centros universitarios de Alemania y ocho de Francia. La población con intención a tratar fue de 124 pacientes (120 de los cuales se sometieron a cirugía y completaron el estudio) y 127 pacientes asignados a tratamiento médico (125 asignados a tratamiento médico con 123 que completaron el estudio). Un total de 25 pacientes presentó desviaciones mayores del protocolo, que incluyeron evaluación del PDQ-39 fuera de la ventana de tiempo predefinida, ausencia de fluctuaciones motoras o discinesias, exposición insuficiente al tratamiento y muerte durante el periodo de estudio. Se aleatorizaron 251 pacientes con EP y complicaciones motoras tempranas, con edad

promedio de 52 años, duración promedio de la EP de 7.5 años, y un promedio de 1.7 años de iniciadas las complicaciones inducidas por levodopa de severidad variada. Las características basales no tuvieron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento. En el desenlace primario, la calificación promedio para el grupo de ECP mejoró 7.8 puntos, mientras que el grupo de tratamiento médico empeoró 0.2 puntos ($P = 0.002$) el efecto máximo se alcanzó a los cinco meses y se mantuvo hasta el final del estudio (24 meses). El grupo de ECP también fue superior respecto al grupo de tratamiento médico respecto a afección motora ($P < 0.001$), 16.4 puntos a favor del grupo neuroestimulación; actividades de la vida diaria ($P < 0.001$), complicaciones motoras inducidas por levodopa ($P < 0.001$), y el tiempo de buena movilidad sin discinesias ($P = 0.01$). La dosis diaria equivalente de levodopa se redujo 39% en el grupo de neuroestimulación mientras que se incrementó 21% en el grupo de tratamiento médico (diferencia entre grupos de 609 mg $P < 0.001$). Se presentaron eventos adversos en 54% de los pacientes en el grupo de ECP, de los cuales 17.7% se consideraron serios relacionados con la cirugía o con el neuroestimulador, y en 44.1% del grupo de tratamiento médico. La depresión se presentó con mayor frecuencia en el grupo de neuroestimulación, mientras que en el grupo de tratamiento médico fue mayor el trastorno de control de impulsos y el síndrome de disregulación dopaminérgica. Hubo dos suicidios en el grupo ECP y uno en el grupo de tratamiento médico sin que representara un incremento en el riesgo de suicidio en el grupo de ECP. Se confirmó que el tratamiento médico fuera consistente con las guías de práctica en 96.8% de los pacientes del grupo ECP vs. 94.5% para el grupo de tratamiento médico.

CONCLUSIÓN

En el análisis de este artículo, dentro de los criterios de inclusión, los autores seleccionaron pacientes con una excelente respuesta a la terapia dopaminérgica (mejoría de 50%, medido en la escala UPDRS-III), cuando en la mayoría de los centros el límite de corte es de 30% (cifra considerada como diagnóstica de EP) y generalmente contrastando la calificación basal de la UPDRS-III en condición "Off" de medicación vs. la calificación de la mejor respuesta motora medida en la UPDRS-III a la dosis habitual de levodopa más 50% de la dosis (prueba de reto de levodopa). Es decir, seleccionaron pacientes que por su sensibilidad a la levodopa, se puede presuponer una buena evolución con la ECP del NST. Sin embargo, los resultados son dignos de considerar, sobre todo, la conveniencia de realizar ECP en pacientes jóvenes, con EP temprana o intermedia que inician con complicaciones motoras propias de la enfermedad y el tratamiento, en un periodo de su vida en que necesitan mantenerse funcionales en diferentes aspectos de la vida familiar, laboral y social, por encontrarse en una etapa con compromisos, en desarrollo y consolidación, para lo cual la ECP es un recurso que, utilizado en esta etapa, retrasa su deterioro en las diferentes facetas señaladas mejorando sustancialmente la calidad de vida de pacientes bien seleccionados.

REFERENCIAS

1. Fariello RG, Liberman A. Parkinson disease from molecular insights to new therapeutic avenues. *Neurology* 2006; 67(Suppl. 2): S1-S4.
2. Pahawa R, Factor SA, Lyons KE, et al. Practice parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66: 983-5.
3. Amara AW, Watts RL, Walker HC. The effects of deep brain stimulation on sleep in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4(1): 15-24.
4. Olanow CW. Surgical therapy for Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2002; 9(Suppl. 3): 31-9.
5. Riley D, Lozano A. The fourth dimension of stereotaxis. Timing of neurosurgery for Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68: 252-3.
6. Schüpbach WMM, Maltête D, Houeto JL, et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson Disease. A randomized, controlled trial. *Neurology* 2007; 68: 267-71.
7. Schüpbach WMM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications.