

Revisión de la literatura

Estimulación cerebral profunda, tratamiento alternativo para la Enfermedad de Parkinson. Revisión de la literatura.

Deep brain stimulation, alternative treatment for Parkinson's disease. Literature review.

Paula Andrea Solano-Dazzarola^{1,a}, Anna Sofia Parra-Pérez^{2,b}, Ana María Mosquera-Duque^{2,b},
Diana del Mar Plaza-Álvarez^{3,b}

1. Médica, Estudiante de Especialización en Ortopedia y Traumatología.
2. Médica.
3. Estudiante de Medicina.

- a. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana Bogotá (Colombia).
- b. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Paula Andrea Solano Dazzarolar
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-9557-6621>
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia)
E-mail: psolanodazzarola18@gmail.com

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 29 de noviembre de 2022.

ACEPTADO: 28 de noviembre de 2024.

RESUMEN

Introducción: La Enfermedad de Parkinson es un trastorno del movimiento caracterizado por la degeneración de neuronas dopaminérgicas localizadas en la sustancia negra pars compacta produciendo disminución en la secreción de neurotransmisores como dopamina; generando síntomas motores tales como temblor en reposo, bradicinesia y rigidez. Si bien en la actualidad no hay cura definitiva para la enfermedad, se han planteado múltiples tratamientos como la Estimulación Cerebral Profunda (ECP), cuyo objetivo es aliviar los síntomas motores incapacitantes de la patología en pacientes seleccionados. **Objetivo:** Determinar si la estimulación cerebral profunda es una terapia efectiva para el tratamiento de síntomas motores en pacientes con Enfermedad de Parkinson e identificar la población para los cuales se consideraría como una opción de tratamiento adecuada. **Metodología:** Se realizó una revisión de la literatura con búsqueda sistemática identificando 51 artículos a partir de las bases de datos Medline y Scopus utilizando términos MeSH y combinaciones de búsqueda previamente seleccionados. **Conclusión:** Los síntomas principales de la Enfermedad de Parkinson tales como discinesia, temblor, rigidez y bradiquinesia pueden ser intervenidos utilizando la ECP en pacientes con y sin adherencias al tratamiento farmacológico de la enfermedad, sin embargo, se ha demostrado que cada síntoma se instaura en un área cerebral distinta por lo cual el tratamiento y enfoque terapéutico del ECP deben ser individualizados de acuerdo con el objetivo terapéutico de cada paciente.

Palabras clave: Estimulación cerebral profunda, adherencia farmacológica, enfermedad de Parkinson, función motora, bradicinesia, rigidez.

ABSTRACT

Background: Parkinson's disease is a movement disorder characterized by the degeneration of dopaminergic neurons located in the substantia nigra pars compacta, leading to a decrease in the secretion of neurotransmitters such as dopamine. This results in motor symptoms such as resting tremor, bradykinesia, and rigidity. Although there is currently no definitive cure for the disease, multiple treatments have been proposed, including Deep Brain Stimulation (DBS), which aims to alleviate the disabling motor symptoms of the condition in selected patients. **Objective:** To determine whether deep brain stimulation is an effective therapy for the treatment of motor symptoms in patients with Parkinson's disease and to identify the population for whom it would be considered an appropriate treatment option. **Methodology:** A literature review was conducted through a systematic search, identifying 51 articles from the Medline and Scopus databases using preselected MeSH terms and search combinations. **Conclusion:** The main symptoms of Parkinson's disease, such as dyskinesia, tremor, rigidity, and bradykinesia, can be managed using DBS in patients both with and without adherence to pharmacological treatment. However, it has been demonstrated that each symptom originates in a different brain area, which is why the treatment and therapeutic approach of DBS should be individualized according to the therapeutic objective of each patient.

Key words: Deep brain stimulation, drug therapy, parkinson's disease, bradykinesia, apraxia, rigidity.

Solano-Dazzarola PA, Parra-Pérez AS, Mosquera-Duque AM, Plaza-Álvarez DM. Estimulación cerebral profunda, tratamiento alternativo para la enfermedad de Parkinson. Revisión de la literatura. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(4):61-68.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Parkinson (EP) hace parte de los trastornos del movimiento más comunes dentro de la práctica clínica médica, considerándose una de las enfermedades neurológicas con mayor crecimiento a nivel mundial, con una prevalencia de seis millones de personas en el mundo de acuerdo con los datos aportados por la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹ La sintomatología de la EP se instaura lentamente, de predominio asimétrico, considerándose una enfermedad de curso crónico caracterizada por temblor en reposo, rigidez en extremidades, bradicinesia, dificultad para el equilibrio y coordinación tanto de movimientos finos como gruesos, además de síntomas no motores dado por disminución o pérdida del influjo dopaminérgico.²

En los últimos 20 años se ha estudiado a profundidad la etiología de la enfermedad, generando avances significativos en el conocimiento de los mecanismos moleculares asociados a la misma. La EP se caracteriza por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta (SNpC) y el compromiso a distancia de las estructuras que conecta la vía nigroestriatal, principalmente el núcleo putamen y en menor medida el caudado, pertenecientes al neostriado.³ Los núcleos estriatales afectados participan en un sistema de control motor a través de circuitos o “*loops*” cortico-estriado-pálido-tálamo-corticales que permiten la retroalimentación a las cortezas motora primaria, premotora y motora suplementaria durante la ejecución de los movimientos, constituyendo dos formas de regulación en las llamadas vías directa e indirecta. La vía directa refuerza la acción de los músculos agonistas y la indirecta la inhibición de los antagonistas, con el fin de garantizar un adecuado resultado motriz.³

Se conoce que la falta de dopamina genera una alteración en la fisiología de las vías, potenciando la vía indirecta y disminuyendo la actividad de la vía directa, lo cual explica al Parkinson como una patología del movimiento predominantemente hipocinética.⁴ Esta deficiencia dopaminérgica se traduce en una hiperactividad (incremento de la tasa de descarga) del núcleo subtalámico y del complejo pálido interno/sustancia negra pars reticulata, y por lo tanto en una inhibición de los circuitos tálamo-corticales. Aunque se han encontrado signos no motores o premotores, la EP se caracteriza por alteraciones fundamentalmente motoras, donde los signos cardinales típicos son el temblor en reposo, la bradicinesia y la rigidez, cuyo control es la base central de los tratamientos.⁴

La opción quirúrgica actualmente denominada Estimulación Cerebral Profunda (ECP) es un procedimiento utilizado para aliviar los síntomas motores más incapacitantes de la EP, como lo es el temblor. Se han descrito entonces varios blancos anatómicos de estimulación, que se consideran según el caso clínico particular, y entre los cuales están: el núcleo ventral intermedio

(NVI) o lateral del tálamo, el núcleo central medial del tálamo, el globo pálido interno (GPI), el núcleo subtalámico (NS) posterior, la zona incierta (ZI) y el complejo pedunculopontino del tallo cerebral.⁵ Esta terapia actúa en la sinapsis en los ganglios de la base, promueve el aumento de calcio y con esto la liberación de neurotransmisores, posteriormente aumenta la neurogénesis y el flujo sanguíneo, por lo tanto se podría decir que la estimulación cerebral profunda tiene efectos eléctricos y químicos sobre la red neuronal buscando ser en este caso una terapia que permita mitigar los síntomas de la Enfermedad de Parkinson.^{6,7}

Teniendo en cuenta lo anterior, el siguiente artículo tiene como objetivo presentar una revisión sistemática de la literatura donde se determine si la estimulación cerebral profunda como terapia alternativa al tratamiento farmacológico para la EP es una terapia efectiva para el tratamiento de síntomas motores en pacientes con EP e identificar en cuales se consideraría como una opción de tratamiento de acuerdo al impacto clínico de la sintomatología motora.

METODOLOGÍA

En esta revisión de literatura se realizó la búsqueda sistematizada de la información a partir de la declaración PRISMA.⁸ Se revisaron un total de 51 artículos seleccionados utilizando la terminología *Mesh on Demand*. La pregunta orientadora para la búsqueda fue “*Is the brain deep stimulation a useful therapy in patients with Parkinson disease?*” Los artículos revisados fueron obtenidos de la base bibliográfica Medline a través del buscador Pubmed con el conector booleano “AND” y se buscaron las diferentes palabras clave en los que se centró el artículo; a partir de esto se realizaron tres búsquedas comenzando por “*deep brain stimulation*” AND Parkinson “*bradykinesia*”, encontrando 309 artículos y con los filtros: investigación en humanos e idioma español e inglés se redujeron a 191 resultados en un rango de los últimos 10 años; de estos artículos se realizó una selección teniendo en cuenta la pregunta problema. Así mismo se buscó “*deep brain stimulation*” AND “*Parkinson rigidity*” obteniendo 333 artículos y al aplicar los filtros se encontraron 197 resultados, finalmente se buscó “*deep brain stimulation*” AND “*Parkinson tremor*”, encontrando 1103 artículos y con los filtros mencionados se redujeron a 710 resultados. En la búsqueda total de las tres palabras claves sin aplicar los filtros se obtuvo un total de 1745 resultados, utilizando los filtros de búsqueda se redujeron a 1098 artículos, sin embargo estos fueron filtrados nuevamente según la validez de su información y su nivel de congruencia con la pregunta de investigación, al final se seleccionaron únicamente 51 artículos en total, los cuales fueron utilizados para la elaboración del presente artículo de los cuales dos eran estudios retrospectivos, cinco estudios de cohortes, 10 ensayos clínicos, un metanálisis, 3 serie de casos, dos estudios prospectivos, un estudio observacional longitudinal, tres reportes de caso, dos estudio de casos y

controles, dos experimentales, 14 revisiones sistemáticas de la literatura y seis revisiones de tema. (Figura 1)

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Dada la amplitud de la información encontrada en la literatura con respecto a la temática estudiada dentro del artículo, se presentarán los resultados y la discusión dentro de un mismo apartado con el fin de mantener el orden de acuerdo con la sintomatología estudiada y permitir así realizar la discusión simultánea a los hallazgos de la literatura.

Rigidez

La ECP es una técnica innovadora que ha sido utilizada como parte del tratamiento de la rigidez y otros síntomas característicos de la EP. A continuación se hará referencia a diferentes estudios descritos en la literatura científica realizados en humanos que confirman y exponen la utilidad de esta terapia por medio de estimulación cerebral en el tratamiento alternativo en pacientes con EP.

Es pertinente mencionar que si bien esta técnica ha sido estudiada desde hace varias décadas, existen estudios prominentes que han contribuido a dilucidar la utilidad de dicha terapia, razón por la cual se iniciará discutiendo uno de los principales estudios de esta temática el cual fue realizado en el 2010 en Hungría en donde se eligieron 21 pacientes con EP de los cuales 12 eran hombres y nueve mujeres a quienes se les realizó la implantación subtalámica bilateral para la estimulación cerebral profunda 3,3 ±1,5 años previos al estudio. En todos los casos, la estimulación subtalámica cerebral profunda produjo una mejora estable del temblor. Se realizó la estimulación asignada aleatoriamente con el electrodo bipolar o unipolar ubicado contralateral al sitio con síntomas más prominentes, cambiando la amplitud de la estimulación (entre 0 V y 3,6V); posteriormente los efectos en la estimulación unipolar y bipolar se compararon. Con respecto a la rigidez se encontró que solo los voltajes superiores a 1V generaron una mejoría; en cuanto a la diferencia entre la estimulación bipolar y unipolar, los casos en los que se emplearon voltajes altos la estimulación unipolar fue más eficiente mientras que la estimulación bipolar por encima de 3,6V no mostró efectividad similar a la evidenciada en la estimulación unipolar a 3,2V; evidenciando así que la estimulación bipolar requiere voltajes superiores que con los electrodos unipolares para aliviar los síntomas.⁹ Además, en otro estudio se demostró que el seguimiento de uno a dos años con ajuste de voltaje permite la mejora de los síntomas mencionados anteriormente.^{10,11}

Otras investigaciones realizadas en pacientes con EP que presentaron temblor unilateral predominante, rigidez y bradicinesia se sometieron a ECP, esta vez a diferencia del estudio previamente mencionado; en radiaciones pre lemniscales utilizando 2- desoxi

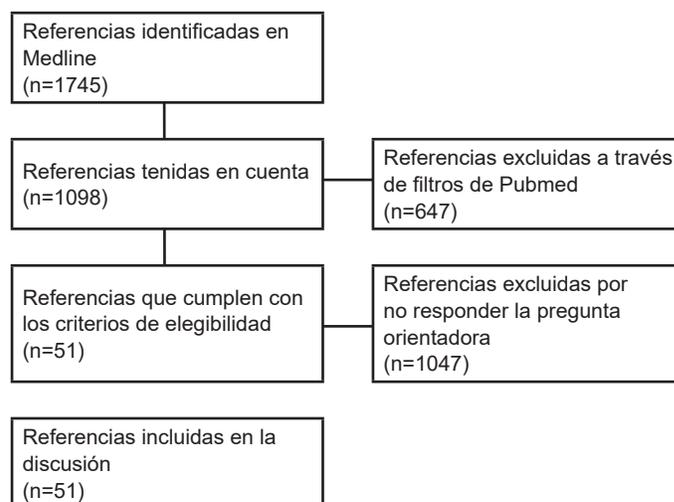


Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda de artículos de acuerdo con la metodología PRISMA.⁸

- 2 - fluoro - D - glucosa (18F - FDG) y a tomografía por emisión de positrones. Se encontró que quienes se sometieron a estimulación cerebral profunda en Raprl (radiaciones prelemniscas) contralateral tuvieron mejoría de los síntomas en un 82,4% al 94,5%. Con este estudio se demostró que Raprl-ECP disminuye la actividad metabólica de áreas anatómicamente relacionadas con la enfermedad permitiendo así suponer que la mejora de los síntomas puede deberse a una disminución de la hiperactividad patológica de los circuitos relacionados con las ROI (regiones de interés que pueden ser contralaterales o ipsilaterales) y evidentemente la magnitud de la mejoría dependerá en gran medida del método de estimulación y región cerebral estudiada.^{11,12}

Así mismo, se han estudiado pacientes con EP de tipo acinético - rígido, a las que se les implantaron electrodos en el núcleo subtalámico (STN) para estimulación profunda en esta área; se evidenció que de 155 neuronas en el núcleo subtalámico el 36,1% tuvieron actividad oscilatoria beta-FB y fueron localizadas en los dos tercios dorsales del STN lo cual demuestra que la actividad oscilatoria de Beta-FB es de particular importancia en la generación de déficits motores y también se identificaron neuronas oscilatorias las cuales no se ven íntimamente relacionadas con la generación de déficit motor.¹³

Se ha encontrado que la estimulación tiene mayor efecto en el control motor cuando se utilizan oscilaciones bajas y altas frecuencias beta, específicamente entre 13-20 Hz y 21-25 Hz dirigida al núcleo subtalámico y globo pálido, siendo este el responsable de la mejoría en un 40% de los síntomas motores en pacientes no adherentes al tratamiento farmacológico con Levodopa. No

obstante, es importante mencionar que el cambio abrupto de frecuencias (Hz) del ECP puede producir empeoramiento de los síntomas motores, incluso puede llevar a la aparición de nuevas discinesias por lo cual dicho tratamiento debe ser dirigido al paciente y no estandarizado de manera general.^{14,15}

Si bien ya se han descrito varios estudios con respecto a la ECP en pacientes con EP, cabe resaltar los esfuerzos que se han realizado en el ámbito científico para estudiar los efectos que tiene el ECP específicamente en áreas como el globo pálido; siendo esta una de las estructuras cerebrales más relevantes en la enfermedad. Se ha estudiado dicha intervención en modelos animales y humanos demostrando que la estimulación de esta estructura tiene efectos notorios en la disminución de la rigidez por medio de la inhibición de la actividad neuronal cercana a donde se introduce el electrodo; incluso se ha mencionado que puede ser causado por la inhibición GABA en las aferencias neuronales. La estimulación del globo pálido depende de variables como polaridad, pulso, amplitud, frecuencia y patrón de estimulación del ECP; la combinación adecuada de las variables mencionadas anteriormente permite tener una mayor efectividad en el tratamiento.¹⁶ Finalmente, la estimulación del globo pálido presenta múltiples efectos tanto en los desórdenes hiperkinéticos como hipocinéticos ya que induce patrones complejos de excitación e inhibición, permitiendo que este método sea utilizado no solamente en EP pero también en el Síndrome de Tourette.^{17,18}

Otra de las áreas ampliamente estudiadas es el núcleo subtalámico la cual se ha relacionado con el tratamiento de los síntomas motores, sin embargo, el éxito de la terapia depende del protocolo de selección de pacientes, de la exactitud en la implantación de los electrodos y de la programación de los mismos. En el año 2014 se realizó un estudio observacional de corte transversal en Antioquia (Colombia), en el que se describen los resultados en una cohorte de 38 pacientes utilizando la escala *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS-III). Se obtuvo una disminución significativa del 51% en la severidad de la escala motora UPDRS-III después de cirugía en el estado *On estimulación Off* medicación un año después del procedimiento en comparación al estado *Off* medicación prequirúrgica; también hubo disminución significativa de las subescalas de temblor (-84%), rigidez (-70%), bradicinesia (-44%), marcha (-49%) y estabilidad postural (-73%).

Esta disminución de los síntomas fue en gran parte debido a la elección adecuada de los pacientes que pueden recibir esta terapia partiendo de la sintomatología que el individuo presente y su respuesta al tratamiento farmacológico y poder establecer el momento adecuado para realizarla. Nuevamente, se dilucida la importancia de determinar la gravedad de los síntomas en el paciente, las características de las alteraciones motoras y estudiar de acuerdo a las condiciones del paciente cuál será el área a estimular para potenciar los beneficios del tratamiento.^{19,20}

Bradiquinesia

Con respecto a la bradiquinesia, dentro de la literatura se ha examinado la relación entre STN LFP y las variabilidades en el movimiento meses después de la implantación del electrodo demostrando que el aumento en la actividad de la banda beta presente en la bradiquinesia puede funcionar como biomarcador en pacientes con este síntoma, la cual se ha utilizado para predecir la permanencia de la bradiquinesia después de la estimulación cerebral profunda.²¹ Adicionalmente, se ha documentado que pacientes sin terapia con ECP ni medicación tienen altos niveles de actividad sincronizada de la banda beta entre 13- 30 Hz en el núcleo subtalámico y el globo pálido; dicha frecuencia disminuye en la terapia de neuroestimulación cerebral profunda y consecuentemente produce mejoría en la bradicinesia y la rigidez.^{22,23}

Es pertinente mencionar la importancia de las neuronas oscilatorias beta presentes en pacientes con EP. Estas neuronas han sido relacionadas en la literatura con la bradicinesia y rigidez concluyendo que la alta proporción de neuronas oscilatoria BetaFB encontradas en la EP contribuyen y explican gran parte del deterioro motor y por ende estas deben de ser un blanco de la estimulación cerebral profunda.^{24,26} Estas neuronas oscilatorias beta han sido documentadas en estructuras importantes de la terapia con ECP como el núcleo subtalámico (STN), el globo pálido, pedúnculo cerebeloso superior, núcleo dentado, entre otros.²⁷⁻³⁰

Gracias a los múltiples estudios, se reitera que la estimulación cerebral profunda tiene efectos positivos en la mejoría en alteraciones motoras como la bradicinesia cuando se estimulan estructuras cerebrales como el pedúnculo cerebeloso ipsilateral superior y el núcleo dentado ipsilateral los cuales forman parte del tracto cerebelo tálamo cortical; la rigidez fue mitigada con la estimulación del tallo cerebral ascendente y las conexiones talámicas intralaminares; el temblor corresponde a la estimulación de la cápsula interna y el globo pálido.³¹ No obstante, estudios han mostrado que la terapia de estimulación cerebral profunda específicamente en el globo pálido puede llevar a desarrollar en algunos casos hipoquinesia, existiendo una hipótesis que plantea la posibilidad de que esto pueda ser consecuencia de este tipo de terapias que induce la liberación de GABA llevando a una inhibición postsináptica en el núcleo que conduce a la hipoquinesia.³²⁻³⁴

Es necesario mencionar que si bien algunos pacientes presentaron efectos secundarios estos se deben a la estimulación del área suplementaria motora y la decusación del tracto cerebelo tálamo cortical, otro efecto observado ha sido una afección en el control fonatorio después de realizar la estimulación cerebral en el núcleo de la zona incierta y los núcleos subtalámicos esto podría ser resultado de la disminución de Levodopa antes y después de la operación o se podría deber a un deterioro como consecuencia de la enfermedad o a una micro lesión causada al momento de

introducir el electrodo, por lo tanto este efecto adverso no sería directamente causado por la terapia de estimulación cerebral profunda.³⁵

En el año 2019 el acta neurológica Colombiana realizó un estudio para determinar el tratamiento adecuado para abordar los síntomas motores del Parkinson donde las fluctuaciones motoras y las discinesias hacen parte de las complicaciones motoras que invariablemente se presentaran con la progresión y avance de la EP. Se ha evidenciado que el uso de estimulación cerebral profunda aumenta el tiempo en "ON" sin discinesias que es en promedio de cuatro a cinco horas diarias, asociado a una mejoría significativa en la calidad de vida sobre todo en pacientes que no responden al tratamiento convencional, con una edad menor a 70 años y que tienen al menos cuatro años con la enfermedad.^{1,36}

Adicionalmente, otros experimentos han comprobado que la ECP a nivel de los ganglios basales específicamente en el núcleo subtalámico (STN) y el *globus pallidus pars interna* (GPi) era efectiva, sin embargo podría generar efectos adversos a nivel de la cognición y otros síntomas no motores, por lo cual se realizó sobre modelos animales (murinos) la estimulación cerebral profunda en el núcleo motor ventral anterior y ventrolateral del tálamo para evidenciar si son seguras como diana de la ECP, lo cual demostró una mejoría en la función motora probablemente a través de una mayor excitación de las neuronas residentes.³⁷⁻³⁹

Temblores

Otro de los síntomas estudiados ampliamente en la literatura es el temblor por medio de la estimulación de la parte intermedia ventral del tálamo la cual ha demostrado ser bien tolerada y eficaz en el tratamiento del temblor producido por la EP.⁴⁰⁻⁴² De acuerdo a lo reportado en un estudio realizado en el 2008 en donde se estudiaron pacientes con EP con implante bilateral para ECP por al menos un mes, todos los pacientes tenían el implante en el margen ventral del núcleo subtalámico, en total 10 sujetos fueron los utilizados para el estudio, siete hombres y tres mujeres entre los 60,1 ± 9,1 años que llevaban entre 27,9 ± 18,1 meses desde la implantación, se obtuvieron 19 contactos que mostraban temblor postural, otros temblor en reposo y se evidenció que durante la estimulación cerebral profunda se disminuyó el temblor postural y eso se correlacionó con la disminución del temblor en reposo.^{5,42}

Adicionalmente, según estudios realizados por la Universidad de Duke en el que se utiliza la estimulación cerebral profunda con generadores internos de pulsos (IPG) para el tratamiento de desórdenes del movimiento se revisa los mecanismos de la ECP en la cuantificación y tratamiento de los síntomas motores del Parkinson entre el 2005 y 2011 realizado en 159 pacientes.^{43,44} Dicho estudio reveló que la estimulación cerebral profunda generó una disminución del temblor, se generó disminución del temblor a

medida que aumentó la irregularidad de la estimulación de pulsos transitorios gamma y a pesar de ser un tratamiento invasivo no se observaron infecciones ni complicaciones postoperatorias en varios estudios y se vio una mejoría del temblor y la bradicinesia en estos pacientes.^{18,45-47}

Así mismo, se ha demostrado que la estimulación mediante ECP a nivel de la zona caudal incierta que se encuentra dentro del área subtalámica posterior cumple un papel fundamental en la función, excitación, atención, postura y locomoción por lo que integra y ayuda a la sincronización de las oscilaciones para el disparo neuronal, por lo tanto cualquier daño a nivel de la sincronización neuronal oscilatoria podría desempeñar un papel importante en la generación de temblores, por esta razón se implementó el uso de la ECP lo cual condujo a una mayor mejora en el control del temblor.⁴⁸⁻⁵¹

CONCLUSIONES

La EP es una patología que afecta a múltiples personas alrededor del mundo, para la cual existen terapias diferentes al tratamiento farmacológico convencional como lo es la estimulación cerebral profunda. La ECP es una estrategia terapéutica altamente estudiada en la última década con el fin de dilucidar el mecanismo de acción de esta terapia, su blanco terapéutico y dilucidar cuál es la mejor manera de adecuar el tratamiento a cada paciente individualizando de acuerdo con la sintomatología predominante y presente. A pesar de la evidencia y la eficacia demostrada en la literatura, ésta no es una terapia con modalidad estándar aplicable a todos los pacientes, lo que quiere decir que debe ser determinada de acuerdo a los requerimientos de cada paciente, la sintomatología y sus objetivos terapéuticos.

Algunas de las sintomatologías motoras principales de la EP tales como discinesia, temblor, rigidez y bradiquinesia pueden ser intervenidas usando la ECP, sin embargo, se ha demostrado que cada una de ellas se instaura en un área cerebral distinta por lo cual sus objetivos terapéuticos y las estructuras implicadas son diferentes para cada individuo; en el caso de la rigidez existen dos áreas en las que se puede realizar la estimulación con evidencia de mejoría sintomatológica como lo es el globo pálido ya que la inhibición de la actividad neuronal de esta zona mejora la rigidez; además, la disminución de la actividad metabólica por medio de la estimulación cerebral de áreas anatómicamente relacionadas con la enfermedad genera una mejoría de los síntomas y en general la estimulación subtalámica ayuda a disminuir el temblor que produce la EP. Se ha demostrado que la ECP tiene efectos positivos en las alteraciones motoras tales como la bradicinesia cuando se estimulan estructuras cerebrales como el pedúnculo cerebeloso ipsilateral superior y el núcleo dentado ipsilateral los cuales forman parte del tracto cerebelo tálamo cortical. El hecho de que estas dos zonas sean las más utilizadas para los síntomas

del parkinson es debido a qué se ha documentado que en la EP hay una alta proporción de neuronas oscilatorias Beta y contribuyen a la mayoría del deterioro motor que existe en esta enfermedad, dicha actividad se encuentra principalmente en el globo pálido y el núcleo subtalámico, lo que explica el por qué en los casos de estimulación cerebral se realice sobre estas zonas principalmente, además, se debe hacer un seguimiento de los pacientes para ir acoplando los voltajes a medida que se avanza en el tratamiento.

Es pertinente comprender que no todos los pacientes son elegibles para esta modalidad de tratamiento debido a que se ha encontrado que la ECP tiene un mayor efecto en el control motor cuando se utilizan oscilaciones bajas y de alta frecuencia beta dirigidas al núcleo subtalámico y globo pálido, siendo este responsable de la mejoría en un 40% de los síntomas motores en pacientes no adherentes a tratamiento farmacológico con Levodopa, es por esto que a lo largo de la búsqueda se encontró que los pacientes presentan una disminución significativa en la severidad de los síntomas motores, principalmente el temblor y una menor eficacia en la bradicinesia. Los pacientes que mayor mejoría presentan han continuado su medicación con Levodopa por un año posterior al inicio de la ECP que aquellos que han suspendido la terapia farmacológica previo a la cirugía.

Por otro lado, es pertinencia mencionar la importancia de la adecuada elección de los candidatos para dicha terapia ya que, en pacientes con capacidad funcional normal sin alteraciones evidentes, este tipo de terapia puede llevar a efectos adversos empeorando la calidad de vida de los pacientes. Finalmente, se recalca la importancia de evaluar el riesgo beneficio de la ECP en pacientes con y sin adherencia farmacológica al tratamiento farmacológico, con el fin de determinar si este tipo de terapias invasivas pueden realmente representar mejorías clínicas.

REFERENCIAS

1. Moreno López CL, Bernal-Pacheco Ó, Barrios Vincos G, Cerquera Cleves SC. Enfermedad de Parkinson y covid-19: una pandemia en medio de otra. *Acta neurol colomb* . 2020; 36(2 Supl. 1):39-46. DOI: 10.22379/24224022292
2. Estimulación cerebral profunda para la enfermedad de Parkinson: National Institute of Neurological Disorders and Strokes. <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v31n3/0121-0793-iat-31-03-00262.pdf>
3. Cacabelos R. Parkinson's disease: From pathogenesis to pharmacogenomics. *Int J Mol Sci* . 2017; 18(3):551. DOI: 10.3390/ijms18030551
4. McGregor MM, Nelson AB. Circuit mechanisms of Parkinson's disease. *Neuron*. 2019; 101(6):1042-56. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.03.004
5. Lofredi R, Tan H, Neumann W-J, Yeh C-H, Schneider G-H, Kühn AA, *et al*. Beta bursts during continuous movements accompany the velocity decrement in Parkinson's disease patients. *Neurobiol Dis* . 2019; 127:462-71. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.03.013
6. Okun MS. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2012; 367(16):1529-38. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23075179/>
7. Malek N. Deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Neurol India* . 2019; 67(4):968-78. DOI: 10.4103/0028-3886.266268
8. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135(11):507-11. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-declaracion-prisma-una-propuesta-mejorar-S0025775310001454>
9. Shah SA, Schiff ND. Central thalamic deep brain stimulation for cognitive neuromodulation - a review of proposed mechanisms and investigational studies: Central thalamic/brain stimulation. *Eur J Neurosci*. 2010; 32(7):1135-44. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07420.x
10. Chen L, Xu S-H, Yang C, Xian W-B, Gu J, Liu J-L, *et al*. Voltage adjustment improves rigidity and tremor in Parkinson's disease patients receiving deep brain stimulation. *Neural Regen Res* . 2018; 13(2):347. DOI: 10.4103/1673-5374.226406
11. Antonini A, Odin P. What is the best treatment for fluctuating Parkinson's disease : continuous drug delivery or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus ? 2011;907-14.
12. Velasco F, Llanos S, Avila-Rodriguez MA, Avendaño-Estrada A, Soto J, Concha L, *et al*. Metabolic changes induced by electrical stimulation of prelemniscal radiations for the treatment of Parkinson disease. *Stereotact Funct Neurosurg* . 2015;93(5):333-41. DOI: 10.1159/000438997
13. Guo S, Zhuang P, Zheng Z, Zhang Y, Li J, Li Y. Neuronal firing patterns in the subthalamic nucleus in patients with akinetic-rigid-type Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* . 2012;19(10):1404-7. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.11.038
14. Beudel M, Brown P. Adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, (2016); 22, S123-S126. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.028
15. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Movement disorders induced by deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016; 25:1-9. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.01.014.
16. McCairn KW, Iriki A, Isoda M. Common therapeutic mechanisms of pallidal deep brain stimulation for hypo- and hyperkinetic movement disorders. *Journal of Neurophysiology*. 2015; 114(4), 2090-2104. DOI: 10.1152/jn.00223.2015
17. Pérez-de la Torre RA, Calderón-Vallejo A, Morales-Briceño H, *et al*. Estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson. Resultados preliminares. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016; 54(Suppl: 2):124-131.
18. Mayberg HS, *et al*. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*. 2005; 45(5):651-660. DOI: 10.1007/s13311-022-01270-3
19. Rueda-Acevedo Mauricio, Bastidas Benavides José Libardo, Bareño Silva José. Efectividad de la estimulación cerebral profunda de núcleo subtalámico en pacientes con enfermedad de Parkinson:

- experiencia en Antioquia. *Acta Neurol Colomb.* 2014; 30(3):143-148.
20. Xu S-H, Yang C, Xian W-B, Gu J, Liu J-L, Jiang L-L, *et al.* Voltage adjustment improves rigidity and tremor in Parkinson's disease patients receiving deep brain stimulation. *Neural Regen Res.* 2018; 13(2):347-52. DOI: 10.4103/1673-5374.226406
 21. Steiner LA, Neumann W-J, Staub-Bartelt F, Herz DM, Tan H, Pogosyan A, *et al.* Subthalamic beta dynamics mirror Parkinsonian bradykinesia months after neurostimulator implantation: STN Beta Dynamics Mirror Parkinsonian Bradykinesia. *Mov Disord.* 2017; 32(8):1183-90. DOI: 10.1002/mds.27068
 22. Little S, Brown P. What brain signals are suitable for feedback control of deep brain stimulation in Parkinson's disease?: Brain signals for control of DBS in PD. *Ann N Y Acad Sci.* 2012; 1265(1):9-24. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06650.x
 23. Hilliard JD, Frysinger RC, Elias WJ. Effective subthalamic nucleus deep brain stimulation sites may differ for tremor, bradykinesia and gait disturbances in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2011; 89(6):357-64. DOI: 10.1159/000331269
 24. Feng H, Zhuang P, Hallett M, Zhang Y, Li J, Li Y. Characteristics of subthalamic oscillatory activity in parkinsonian akinetic-rigid type and mixed type. *Int J Neurosci.* 2016; 126(9):819-28. DOI: 10.3109/00207454.2015.1074225
 25. Perlmutter JS, Mink JW. Deep brain stimulation. *Annu Rev Neurosci.* 2006; 29(1):229-57. DOI: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112824
 26. Benabid AL, Torres N. New targets for DBS. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18 Suppl 1:S21-3. DOI: 10.1016/S1353-8020(11)70009-8
 27. Asakawa T, Sugiyama K, Akamine S, Yokoyama C, Shukuri M, Mizuma H, *et al.* The food reaching test: a sensitive test of behavioral improvements by deep brain stimulation in MPTP-treated monkey. *Neurosci Res.* 2012; 74(2):122-8. DOI: 10.1016/j.neures.2012.07.006
 28. Cooper SE, Noecker AM, Abboud H, Vitek JL, McIntyre CC. Return of bradykinesia after subthalamic stimulation ceases: relationship to electrode location. *Exp Neurol.* 2011; 231(2):207-13. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.06.010
 29. Cooper SE, Driesslein KG, Noecker AM, McIntyre CC, Machado AM, Butson CR. Objetivos anatómicos asociados con el lavado abrupto versus gradual de los efectos de la estimulación cerebral profunda subtalámica sobre la bradicinesia. *PLoS Uno.* 2014; 9(8):e99663. DOI: 10.1371/journal.pone.0099663
 30. Baraduc P, Thobois S, Gan J, Broussolle E, Desmurget M. Un principio de optimización común para la ejecución motora en sujetos sanos y pacientes parkinsonianos. *J. Neurosci.* 2013; 33(2):665-77.
 31. Strotzer QD, Anthofer JM, Faltermeier R, Brawanski AT, Torka E, Waldthaler JA, *et al.* Estimulación cerebral profunda: perfil de conectividad para el alivio de la bradicinesia. *Ann Neurol.* 2019; 85(6):852-64.
 32. Amtage F, Feuerstein TJ, Meier S, Prokop T, Piroth T, Pinski MO. Hypokinesia upon pallidal deep brain stimulation of dystonia: Support of a GABAergic mechanism. *Front Neurol.* 2013; 4:198. DOI: 10.3389/fneur.2013.00198
 33. Sasikumar S, Matta R, Munhoz RP, Zurowski M, Poon Y-Y, Hodaie M, *et al.* Advanced therapies for the management of dopamine Dysregulation Syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2021; 8(3):400-5. DOI: 10.1002/mdc3.13154
 34. Kehnemouyi YM, Wilkins KB, Anidi CM, Anderson RW, Afzal MF, Bronte-Stewart HM. Modulation of beta bursts in subthalamic sensorimotor circuits predicts improvement in bradykinesia. *Brain.* 2021; 144(2):473-86. DOI: 10.1093/brain/awaa394
 35. Karlsson F, Blomstedt P, Olofsson K, Linder J, Nordh E, van Doorn J. Control of phonatory onset and offset in Parkinson patients following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus and caudal zona incerta. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18(7):824-7. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2012.03.025
 36. Baker KB, Zhang J, Vitek JL. Pallidal stimulation: effect of pattern and rate on bradykinesia in the non-human primate model of Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 2011; 231(2):309-13. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.06.012
 37. Tucker HR, Mahoney E, Chhetri A, Unger K, Mamone G, Kim G, Audil A, Moolick B, Molho ES, Pilitsis JG, Shin DS. Deep brain stimulation of the ventroanterior and ventrolateral thalamus improves motor function in a rat model of Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 2019; 317:155-167. DOI: 10.1016/j.expneurol.2019.03.008
 38. Huang, H., Watts, RL y Montgomery, EB (2014). Efectos de la frecuencia de estimulación cerebral profunda sobre la bradicinesia de la enfermedad de Parkinson. *Trastornos del movimiento*; 29(2), 203-206. DOI: 10.1002/mds.25773
 39. Deli G, Balas I, Nagy F, Balazs E, Janszky J, Komoly S, *et al.* Comparison of the efficacy of unipolar and bipolar electrode configuration during subthalamic deep brain stimulation. *Park Relat Disord.* 2011; 17(1):50-4. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2010.10.012
 40. Krishna V, Sammartino F, Rabbani Q, Changizi B, Agrawal P, Deogaonkar M, Knopp M, Young N, Rezai A. Connectivity-based selection of optimal deep brain stimulation contacts: A feasibility study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019; 6(7):1142-1150. DOI: 10.1002/acn3.784.
 41. Schor JS, Nelson AB. Multiple stimulation parameters influence efficacy of deep brain stimulation in parkinsonian mice. *J Clin Invest.* 2019 Jun 13; 129(9):3833-3838. DOI 10.1172/JCI122390.
 42. Kalia SK, Sankar T, Lozano AM. Deep brain stimulation for Parkinson's disease and other movement disorders. *Curr Opin Neurol.* 2013; 26(4):374-80. DOI: 10.1097/WCO.0b013e3283632d08
 43. Laxton AW, *et al.* A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2010; 68(4):521-534. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20687206/>
 44. O'Sullivan, S. S., Evans, A. H., & Lees, A. J. (2009). Dopamine Dysregulation Syndrome. *CNS Drugs*, 23(2), 157-170. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19173374/>
 45. Mhatre V. Ho, Ji-Ann Lee and KCM. Investigation of Deep Brain Stimulation Mechanisms During Implantable Pulse Generator

- Replacement Surgery. *Bone*. 2012;23(1):1-7. DOI: 10.1111/ner.12123
46. Polar CA, Gupta R, Lehmkuhle MJ, Dorval AD. Correlation between cortical beta power and gait speed is suppressed in a parkinsonian model, but restored by therapeutic deep brain stimulation. *Neurobiol Dis*. 2018; 117:137-148. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.05.013.
 47. Artusi CA, Romagnolo A, Imbalzano G, Montanaro E, Zibetti M, Rizzone MG, Lopiano L. Deep brain stimulation outcomes in the malignant end of Parkinson's disease spectrum. *Parkinsonism & Related Disorders*. 20221; 86:5-9.
 48. Novelli A, Di Vico IA, Terenzi F, Sorbi S, Ramat S. Dyskinesia-Hyperpyrexia Syndrome in Parkinson's disease with Deep Brain Stimulation and high-dose levodopa/carbidopa and entacapone. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2019; 64: 352-353.
 49. Gisbert Cury R, Fraix V, Castrioto A, Pérez-Fernández MA, Krack P, Chabardes S, Seigneuret E, Lopes-Alho EJ, Benabid AL, Moro E. Estimulación cerebral profunda talámica para el temblor en la enfermedad de Parkinson, temblor esencial y distonía.. *Neurology*. 2017; 89 (13):1416-1423. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004295
 50. Tsuboi T, Jabarkheel Z, Zeilman PR, Barabas MJ, Foote KD, Okun MO, Shukla AW. Seguimiento longitudinal con estimulación cerebral profunda talámica VIM para temblor distónico o esencial. *Neurología* marzo de 2020, 94 (10) e1073-e1084; DOI: 10.1212/WNL.00000000000008875
 51. Wu C, Matias C. Commentary: Using Directional Deep Brain Stimulation to Co-activate the Subthalamic Nucleus and Zona Incerta for Overlapping Essential Tremor/Parkinson's Disease Symptoms. *Frontiers in Neurology*. 2019; 10:854.