

Estimulación del núcleo pálido en la distonía primaria. Resultados del estudio multicéntrico español

*Dr. Francesc Valldeoriola
Unidad de Trastornos del Movimiento
Servicio de Neurología
Institut Clínic de Neurociències
Hospital Clínic
Universitat de Barcelona*

La distonía primaria es una enfermedad que afecta al movimiento produciendo posturas anormales por contracción sostenida de determinados grupos musculares. Puede afectarse áreas focales o segmentos corporales pero también puede tener una distribución generalizada. Su origen es desconocido en muchos casos, si bien algunos pacientes presentan una mutación en el gen DYT1 por lo que la etiología de la enfermedad es genética.

El tratamiento de la distonía primaria desde el punto de vista farmacológico tiene importantes limitaciones. La toxina botulínica ha supuesto un gran avance en el tratamiento de distonías focales o segmentarias pero es de eficacia muy reducida en distonías generalizadas. Debido a estas limitaciones del tratamiento médico, ha surgido la idea de aplicar métodos de neurocirugía funcional en la distonía, tal y como se ha venido haciendo para la enfermedad de parkinson y para el temblor. El tratamiento quirúrgico de la distonía se practica desde hace más de 40 años. Sin embargo, el grado de evidencia sobre su eficacia y seguridad es escaso debido a muchos factores entre los que cabe destacar el hecho de que la realización de estudios doble ciego es muy complicada con cualquier técnica quirúrgica, tanto desde el punto de vista metodológico como ético. No es menos cierto que la distonía primaria es una enfermedad progresiva y que las formas generalizadas afectan sobre todo a niños, además, la distonía es un proceso muy heterogéneo, tanto desde el punto de vista etiológico como clínico.

En los años 90 se publicaron casos y series de pacientes que recibieron una palidotomía bilateral utilizándose una metodología poco rigurosa. En general, los pacientes intervenidos sufrían formas muy heterogéneas de distonía en cuanto a la etiología y a la distribución de los síntomas. Probablemente, este hecho justificó que los resultados clínicos publicados inicialmente fueran variables, habiéndose observado desde mejorías clínicas espectaculares hasta ineficacia absoluta con ocasional empeoramiento de ciertos síntomas. Sin embargo, la publicación de un estudio comparativo entre talamotomía y palidotomía en 32 pacientes en el que los autores concluyeron que la palidotomía era más eficaz que la talamotomía y que los resultados con cualquier técnica son superiores en pacientes con distonía primaria despertó el interés por la diana palidal. Otros trabajos a finales del siglo pasado y principio del actual ilustraron los posibles beneficios de la palidotomía en pacientes con distonía generalizada.

En cuanto a la estimulación cerebral profunda del núcleo pálido, tras las primeras publicaciones de casos aislados con buena respuesta se puso de manifiesto la eficacia de la técnica en una serie larga en pacientes con distonía generalizada DYT-1. La edad media de los pacientes era de 14 años. Seis eran niños y uno adulto. La mejoría media fue de un 90%. El adulto mejoró menos por presentar deformidades en columna vertebral y extremidades que no mejoraron a pesar de desaparecer la distonía. El dolor desapareció en todos. No hubo complicaciones graves. En una presentación previa en forma de resumen del mismo grupo, el resultado no era tan llamativo debido a que se incluían pacientes con distonía sintomática, como sucede en la parálisis cerebral infantil, etc. Un estudio retrospectivo mostró en ese momento resultados positivos en el control de la distonía tras estimulación palidal en pacientes en los que la estimulación talámica había resultado ineficaz. En un estudio en 18 pacientes distónicos, se puso de manifiesto

por otro lado que la mejoría clínica en la distonía primaria era superior a la observada en la distonía secundaria.

El estudio más relevante hasta el momento fue elaborado en Francia. Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo, controlado, en 22 pacientes con distonía generalizada primaria con un seguimiento de un año y con evaluaciones clínicas a través de la escala de Burke-Fahn-Marsden. Las evaluaciones se efectuaron con investigadores ciegos a si el paciente presentaba estimulación a través de grabaciones en vídeo de los pacientes. También se evaluó la calidad de vida y la cognición. El cambio observado en la escala de valoración de la distonía fue de más del 50% al año de seguimiento. Hubo mejoría en la calidad de vida sin cambios cognitivos. Otros estudios han confirmado la ausencia de efectos cognitivos negativos tras la cirugía en estos pacientes. Aunque cinco pacientes presentaron efectos adversos de la cirugía, se resolvieron sin secuelas. En la conclusión, este estudio ha demostrado que la estimulación palidal bilateral da lugar a una disminución sostenida de la gravedad de la distonía y de la inhabilidad funcional y mejora la calidad de la vida en pacientes adultos con distonía primaria generalizada, sin afectar la cognición o el humor.

En otro estudio reciente multicéntrico, aleatorizado se ha comparado el efecto clínico producido por la estimulación cerebral en pacientes con distonía primaria con un grupo de pacientes operado pero con los estimuladores apagados. En total 40 pacientes fueron incluidos en el estudio y los evaluadores estaban ciegos al tipo de tratamiento (estimulador encendido o apagado). En el grupo estimulado hubo una mejoría notable en la puntuación de la escala de valoración mientras que los pacientes no estimulados no mejoraron.

En cuanto al seguimiento a largo plazo, existe publicado un trabajo que demuestra la existencia de un efecto sostenido anti-distónico a los tres años de la cirugía

con una mejoría del 58%. Un último estudio publicado en forma de resumen informa de un adecuado control de la distonía en doce pacientes, con mejoría respecto a la situación basal de más del 70%, tras cinco años de seguimiento. En este sentido, algún estudio apunta hacia la posibilidad de que los pacientes afectados de una distonía primaria causada por una mutación en el gen DYT1 pueden tener una mejor respuesta a la estimulación palidal bilateral que aquellos pacientes con distonía primaria en los que no se ha identificado ninguna mutación específica aunque esta posibilidad no ha estado suficientemente corroborada en otros estudios.

Los buenos resultados obtenidos en estos estudios, a pesar de infundirnos optimismo, no han hecho desaparecer completamente las sombras del conocimiento que todavía existen. Algunas series, por ejemplo, obtienen resultados menos favorables que los comentados previamente, con mejorías globales de sólo el 15%. Algunos grupos han remarcado la variabilidad de la respuesta terapéutica y la posibilidad de fracaso global en un paciente determinado así como la variabilidad de la respuesta a pesar de la colocación correcta de los electrodos. Esta variabilidad se podría relacionar con la heterogeneidad genética de la enfermedad, con las características de movimientos anormales, con la precisión en alcanzar la diana quirúrgica. Si bien no existen claramente definidos unos factores predictivos prequirúrgicos se ha puesto en evidencia que los pacientes que presentan la mejora más importante son los que tienen movimientos fásicos, mientras que los pacientes que mejoran poco o nada sufren posturas tónicas. Es decir, que se puede presumir que el patrón de la distonía y la fisiopatología subyacente puede ser uno de los factores determinantes en la variabilidad de los resultados terapéuticos. Un estudio ha demostrado también que los pacientes afectados de formas primarias de distonía presentan mejor respuesta que aquellos con formas secundarias.

Con estos antecedentes, se ha llevado a cabo en España un estudio multicéntrico en diversos hospitales españoles con experiencia en el ámbito de la cirugía funcional y en los trastornos del movimiento para evaluar los efectos clínicos producidos por la estimulación palidal bilateral. Esta técnica consiste en la introducción de un electrodo en una zona del cerebro disfuncionante (núcleo pálido) con la finalidad de anular dicha zona a través de una pequeña corriente eléctrica continua. Se precisa de un generador de corriente que, a modo de marcapasos, es implantado a nivel subcutáneo en la grasa abdominal y conectado con el cable intracerebral a través de una conexión también subcutánea.

Los pacientes incluidos debían firmar un consentimiento informado. Debían sufrir una distonía primaria segmentaria o generalizada y además presentar una limitación funcional importante pese a haberse optimizado el tratamiento médico, una edad entre 12 y 70 años y una duración de la enfermedad superior a 3 años. Los pacientes debían presentar un estado cognitivo normal y no haber sido previamente intervenidos con técnicas de neurocirugía funcional. La gestación, la presencia de enfermedades graves concomitantes o la presencia de lesiones estructurales cerebrales contraindicaban también este tipo de cirugía según el protocolo de estudio.

Todos los pacientes fueron evaluados de forma basal y a los seis y doce meses tras la intervención a través de la escala traducida de Burke-Fahn- Marsden por los investigadores de cada centro. Esta escala está formada por una subescala motora y una sub-escala funcional (mide la discapacidad). La sección motora fue también evaluada, a través de videofilmaciones, por neurólogos expertos en trastornos del movimiento que estaban ciegos a si el paciente había recibido el procedimiento quirúrgico o se encontraba en a visita previa a la cirugía.

Se evaluaron también otros aspectos a través de una escala facial de dolor, la impresión clínica global, la calidad de vida (cuestionarios SF36, EQ 5D), la Carga del Cuidador (escala de Zarit) y el estado emocional (escala de Beck). Se recogieron los efectos adversos derivados de la intervención o de la estimulación durante el periodo de estudio.

Los centros participantes fueron los siguientes: H. Clínic, Barcelona, H. Ramón y Cajal, Madrid, H. Virgen de las Nieves, Granada, H. Cruces, Barakaldo (Vizcaya), H. Clínic, València, H. Mútua de Terrassa (Barcelona), Fundación Jiménez Díaz, Madrid, H. Gregorio Marañón, Madrid, H.C.Universitario, Santiago de Compostela y H. de Sant Pau, Barcelona.

1

En cuanto a los resultados, se encontraron, al cabo de un año tras la intervención, mejoras significativas en la escala del movimiento en los segmentos boca, fonación y deglución, cuello, miembros superiores, tronco, miembros inferiores y en la escala total, con una mejora global del 56% según los evaluadores de cada centro y del 43% según los evaluadores ciegos. La mejora en la sub-escala funcional fue de casi el 40%. Mejoró también la escala de depresión así como la mayoría de aspectos medidos en las escalas de calidad de vida. No se observaron mejoras en la sobrecarga del cuidador. Se objetivó una correlación positiva entre una respuesta motora positiva y presencia de la mutación DYT1 mientras que, por el contrario, la edad de inicio y el tiempo de evolución no condicionaron la existencia de mejora clínica.

Los acontecimientos adversos se clasificaron en leves (2 pacientes), moderados (1 paciente) y graves (3 pacientes). En cuatro casos se resolvieron los acontecimientos adversos sin secuelas y en dos casos resultaron secuelas básicamente derivadas del retorno de los síntomas distónicos ya que se tuvo que retirar el sistema de estimulación debido a infección del mismo.

Como conclusiones cabe señalar que a la luz de estos resultados, la estimulación cerebral profunda bilateral del núcleo pálido resulta eficaz para mejorar los síntomas motores, la capacidad funcional, calidad de vida y el estado de ánimo en pacientes con distonía primaria generalizada, siendo la técnica de elección para pacientes con distonía generalizada primaria refractarios al tratamiento médico. En el momento actual la técnica presenta un grado de seguridad suficiente si se efectúa en hospitales de referencia en nuestro país.