

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE PSICOLOGIA

Máster Universitario en Neuropsicología
Curso 2009/10



Estimulación Cerebral Profunda y Déficit
Cognitivos en Enfermedad de Parkinson

TRABAJO FIN DE MASTER

PRESENTADO POR:

GUADALUPE GOMEZ GONZALEZ

TUTORIZADO POR:

Prof. Dra: M^a VICTORIA PEREA BARTOLOMÉ

SALAMANCA, JUNIO 2010

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE PSICOLOGIA

Máster Universitario en Neuropsicología
Curso 2009/10



Estimulación Cerebral Profunda y Déficit
Cognitivos en Enfermedad de Parkinson

TRABAJO FIN DE MASTER

PRESENTADO POR:

GUADALUPE GOMEZ GONZALEZ

SALAMANCA, JUNIO 2010

D^a M^a VICTORIA PEREA BARTOLOMÉ. Dra. en Medicina y Cirugía. Especialista en Neurología. Profesora Titular de Universidad acreditada para cátedra. Área de Psicobiología. Dpto. de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología. Facultad de Psicología. Universidad de Salamanca.

CERTIFICA:

Que el trabajo presentado por D^a Guadalupe Gómez González titulado: ***“Estimulación Cerebral Profunda y Déficit Cognitivos en Enfermedad de Parkinson”***, reúne los criterios necesarios para ser presentado como Trabajo Fin de Master (12 créditos) en el Master Universitario en *“Neuropsicología”*, curso académico 2009-2010, de la Universidad de Salamanca.

Salamanca a 25 de Junio de 2010.

Fdo.: M^a Victoria Perea Bartolomé

Encabezado: Estimulación Cerebral Profunda y Déficit Cognitivos en Enfermedad de Parkinson

Estimulación Cerebral Profunda y Déficit Cognitivos en Enfermedad
de Parkinson

Guadalupe Gómez González

Universidad de Salamanca

Resumen

La estimulación cerebral profunda parece ser una técnica efectiva para el tratamiento de los síntomas motores del Parkinson, pero a nivel de funcionamiento cognitivo aun no está clara la repercusión que provoca. En este artículo se trata de hacer una recopilación de las distintas investigaciones llevados a cabo en los últimos 10 años, con el fin de esclarecer un poco más este punto. Aunque existen variables a tener en cuenta antes de la generalización de los resultados, como la edad de los pacientes y la duración de la enfermedad, la ubicación de los electrodos, etc., se puede decir que este tipo de intervención quirúrgica mejora a la calidad de vida de los pacientes así como a de su entorno familiar. En base a los estudios analizados en pruebas aplicadas como el Stroop, Wisconsin o fluencia verbal, se demuestra una disminución considerable en esta última, así como mayor grado de interferencia y peor ejecución en pruebas que miden función ejecutiva. Estas alteraciones se sospecha son causa de la implantación de los electrodos, ya que no se encuentran de forma tan acentuada, en la evolución normal de la enfermedad.

Palabras claves: Funciones cognitivas, Núcleo Subtalámico, Núcleo de Meynert, Enfermedad de Parkinson, Núcleo pálido, Estimulación cerebral profunda.

Estimulación Cerebral Profunda y Déficit Cognitivos en Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo de carácter progresivo, caracterizada por la pérdida de células dopaminérgicas. Se produce por la degeneración de las neuronas que segregan un neurotransmisor específico: la Dopamina, en la zona mesencefálica conocida como ganglios basales; en concreto se pierden hasta un 70% de las neuronas dopaminérgicas de la "sustancia negra" y del núcleo estriado. Las neuronas dopaminérgicas se proyecta al estriado y a otras regiones de los ganglios basales involucradas en el control motor. Los síntomas más típicos de esta enfermedad son la bradicinesia (lentitud de los movimientos voluntarios), acinesia (ausencia de movimiento), la rigidez muscular y el temblor. Estos síntomas son mayoritariamente motores aunque no hay que descartar la existencia de síntomas cognitivos, emocionales y vegetativos que repercuten de modo muy directo en la calidad de vida del enfermo.

En esta enfermedad a nivel cognitivo se ven afectadas principalmente las funciones ejecutivas, presentando escasa flexibilidad mental y gran rigidez cognitiva, costándoles el cambio de estrategia, por lo que se suele dar la perseveración; Estos pacientes suelen presentar lentitud en velocidad de pensamiento y de procesamiento de la información por lo que la ejecución suele ser lenta. Con respecto a las funciones mnésicas es la memoria a largo plazo la que se encuentra más dañada, consiguiendo mejores resultados en recuerdo con

claves, en comparación con el recuerdo libre. En la atención presentan déficit en la atención mantenida, fatigándose muy pronto, consecuencia ello es la desmotivación emocional que suele ocurrir con frecuencia, provocando alteraciones en la codificación de la información. Es la percepción visuo-espacial la más alterada en esta patología, no percibiendo bien las distancias, la posición relativa de los objetos, la visión en tres dimensiones, incluso parece que hay mayor perseveración en las percepciones visuales de lo debido. Estos pacientes muestran dificultades para atender a canales “multisensoriales” a la vez, lo que da lugar a interferencia, anulación mutua y por consiguiente confusión.

Fue en la década de los 40 cuando comenzó el tratamiento quirúrgico en la EP, con la ablación quirúrgica de regiones del globo pálido interno y regiones motoras del tálamo, decayendo esta técnica con el advenimiento de la terapia con levodopa en la década de los 60 y 70. Es tras años de su uso, cuando se observan los efectos secundarios de la farmacoterapia antiparkinsoniana prolongada y los efectos on-off de la medicación. Coincide con ello un gran avance en las técnicas quirúrgicas y exámenes con imágenes, lo que renueva el interés por el tratamiento quirúrgico del Parkinson a principio de los 90. En este período cobra relevancia el implante de estimuladores eléctricos de alta frecuencia sustituyendo a los procesos de extirpación. Es esta técnica de implantación de electrodos a nivel cerebral lo que se conoce con el nombre de estimulación cerebral profunda (ECP).

La ECP es una técnica quirúrgica usada para el tratamiento del temblor esencial y distonia, fundamentalmente. Consiste en la implantación de un electrodo tetrapolar en un núcleo que se activa mediante un generador de pulsos. Durante la estimulación a alta frecuencia, los síntomas motores más importantes desaparecen o disminuyen significativamente. La experiencia ha demostrado que una de las ventajas más interesantes

que tiene esta técnica es la capacidad de modificar los parámetros de estimulación eléctrica, adaptándose a la evolución clínica del paciente. Para la EP el blanco quirúrgico es el tálamo (ventral intermedio), el núcleo subtalamico y el globo pálido interno, principalmente, ya sea mediante estimulación unilateral o bilateral, aunque en las últimas investigaciones se está comprobando como la estimulación de los núcleos basales de Meynert, combinada con estimulación del NST, además de mejorar los síntomas motores, influyen sobre las funciones cognitivas mostrando una notable mejoría. (Freund, et al, 2009)

La intervención quirúrgica consiste en la introducción estereotaxica de unos electrodos en la zona a tratar, los cuales se conecta con un generador que se implanta subcutáneamente, habitualmente en la zona clavicular. Hay que aclarar que aunque se habla de estimulación, el efecto sobre las células diana es de inhibición. La técnica consiste en “estimular” mediante impulsos eléctricos los circuitos neurales alterados en los ganglios basales, logrando un efecto inhibidor.

Durante mucho tiempo la EP fue considerada como un trastorno del movimiento puro. Para lo cual la ECP del núcleo subtalamico se consideró una intervención segura y eficaz para el tratamiento de las funciones motoras en enfermos de estado avanzado (Rodríguez-Oroz et al 2004, Seijo et al, 2007). Sin embargo en los últimos 10 años se ha hecho evidente que los síntomas cognitivos influyen tanto en la calidad de vida y como en la funcional en pacientes. (Klepac et al, 2008).

Objetivos

Analizar a través de los estudios científicos publicados, la repercusión que tiene la Estimulación Cerebral Profunda sobre los estados cognitivos y el nivel emocional del

paciente, así como describir los resultados de las evaluaciones neuropsicológicas aplicadas a los pacientes que han sido tratados con ésta técnica.

Método

Materiales

Como unidades de análisis para la realización de este trabajo de revisión, se han utilizado 29 artículos de investigación empírica.

Procedimiento

Se llevo a cabo una recopilación en bases de datos electrónica (Medline, Psycodoc y Psycinfo). Los términos de búsqueda empleados han sido: estimulación cerebral profunda, enfermedad de Parkinson y funciones cognitivas. El Año de publicación de los artículos debía estar comprendido entre 2000 y 2010 y el idioma de la publicación ingles/castellano. La búsqueda se realizo entre los meses de febrero y abril del 2010. En una primera fase incluyendo como palabras claves, todos los términos de las búsqueda se obtuvieron 73 artículos de los cuales se seleccionaron 29 en base a que fuesen investigaciones empíricas.

Análisis de la información

Para el análisis de la información se utilizó un criterio cronológico, comenzando desde los más antiguos hasta los contemporáneos.

Resultados

Son varios los núcleos elegidos para la implantación de los electrodos en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Los más estudiados son el globo pálido interno

(GPI) y el núcleo subtalamico (NST) existiendo poco estudios comparativos. A nivel motor encontramos un estudio ciego aleatorio, llevado a cabo por Anderson et al, 2005, el cual contaba con veintitrés pacientes, de los cuales 10 fueron asignados en el grupo GPI y 13 en el grupo de NST, con un seguimiento de 12 meses tras la intervención. Este estudio dio como resultados unas puntuaciones de mejora después de 12 meses a favor de NST con un 48%, en contra del GPI con un 39%. La bradicinesia tendió a mejorar más con NST que en el GPI. La dosis de levodopa se redujo en un 38% en los pacientes con estimulación NST en comparación con un 3% en los pacientes estimulación GPI. La discinesias se redujo por la estimulación, tanto en GPI y NST (89% vs 62%). Pero sin embargo se observo alteraciones cognitivas y de comportamiento en la NST.

Aunque varios estudios han demostrado que estimulación bilateral de ambos núcleos es segura y eficaz para de los síntomas motores de la EP.(Loher TJ. et al , 2002,Thobois S. et al , 2002) Por razones prácticas y teóricas es el NST considerado por muchos, como el blanco preferido para la ECP en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada.(Krause M. et al , 2002). Ahí investigaciones más específicas sobre el NST que ratifican una mejora en componente motor tras 4 años de seguimiento, con una reducción de las discinesias de un 90 a un 65% después de la operación, el componente motor mejoro en un 55% y las actividades de la vida diaria en un 42% en comparación con la línea base. (Ostergaard, Niels & Sunde. 2005).

En la Tabla 1 y Tabla 2 hacemos un breve resumen de distintos estudios encontrados en la literatura sobre evaluaciones de funciones cognitivas en pacientes con Parkinson sometidos a ECP del NST principalmente.

Tabla 1: Secuelas cognitivas tras la ECP.

Autores	Funciones evaluadas	Mejora	Declive
Hariz et al, 2000	Motor, CG	Motor	CG
Pillon et al, 2000	Motor, CG, VF, mem, A/E	Motor, A/E, Humor	VF, mem
Saint-Cyr et al, 2000	Motor, CG, mem, VF, A/E, Humor	Motor, Humor	Mem, FV, A/E
Jahanshahi et al, 2000	Motor, CG, mem, FV, A/E, Humor	Motor, FV, A/E	Mem
Trepanier et al, 2000	Motor, CG, mem, FV, A/E, Humor	Motor	Mem, FV, A/E
Alegret et al, 2001	Motor, A/E, mem, VF, VS, Humor	Motor, A/E, Humor	A/E, mem verb., FV, VS
Brusa et al, 2001	Attn, A/E, FV, Humor.	Ninguno	FV
Dujardin et al, 2001	Motor, CG, A/E, mem., FV	Motor, A/E	A/E, mem, FV
Perozzo et al, 2001	Motor, CG, mem, A/E, FV	Motor	ninguno
Daniele et al, 2003	Motor, CG, mem, FV, VM A/E, Hum.	Motor, GC, A/E, Hum.	FV, mem
Funkiewiez et al, 2003	CG, Humor, A/E	Humor	Ninguno.
Gironell et al, 2003	Mem, atte, aritmetica, resolución de problemas, VS, FE, FV, leng.	Ninguno	FV
Whelan et al, 2003	Lenguaje	Lenguaje	Ninguno
Funkiewiez et al, 2004	VF, Humor, CG, attn, mem, A/E, VL	Humor	VF
Halbig et al, 2004	Mem (declarativa y no declarativa), TR, CG, attn, A/E, humor.	TR	Ninguno
Hilker et al, 2004	CG, Humor, mem, A/E, FV, VS, PS	Mem	Ninguno
Moretti et al, 2003	A/E, FV, attn, mem	Ninguno	A/E, lenguaje, FV
Morrison et al, 2004	Mem, attn, VL, VF, leng, VS, FE, Humor	Ninguno	Atten, leng.
Witt et al, 2004	Attn, FV, A/E, GC	Ninguno	A/E

A/E=atención y función ejecutiva; mem=memoria; FV=fluencia verbal; VS= visuoespaciales; CG=habilidades cognitivas globales; VM=visuomotora; TR=tiempo de reacción; PS=Velocidad de procesamiento; attn=atención; arith=aritmética; leng=lenguaje. Adaptada de: Parsons T.D, Rogers S.A, Braaten A.J, Woods S, Tröster, A., 2006 .

Núcleo Pálido Vs Núcleo Subtalámico.

Otros autores nos hablan de la comparación entre el núcleo pálido y el núcleo subtalámico, así Harriet et al, 2005, equipara los efectos neuropsicológicos de la estimulación del núcleo pálido (NP), con el NST. Este estudio ciego, se llevo a cabo con 34 pacientes, asignados de forma aleatoria, 14 a estimulación unilateral del núcleo pálido (4 en el lado izquierdo, 10 del lado derecho) y 20 a estimulación bilateral NST. Se realizó una valoración inicial del estudio, y seis y doce meses después de la cirugía. Para la evaluación neuropsicológica se administraron pruebas de lenguaje, memoria, funciones visuoespaciales, velocidad mental y función ejecutiva. También se midió depresión y de nivel de autonomía.

Como resultado de este estudio no se encontró diferencias significativas entre grupos ($p = 0,72$). En el intervalo desde el inicio y tras 6 meses de seguimiento (NST media 6,7 (SD 0,5), frente a NP (6,8, (Sd 0,7), y tras un seguimiento de 12 meses (NST grupo de media 13,0 (SD 0,8); NP 12,9 (SD 0,7) $p = 0,045$). Aunque no hubo cambios significativos, haremos mención a una distinción a los 6 meses, halladas en dos pruebas de función ejecutiva: Stroop y Trail making test B, mostrando los pacientes con NST un incremento del número de errores. No hubo modificaciones en el estado emocional y conductual. A los doce meses de seguimiento el grupo del NST mostró puntuaciones más bajas en la escala de demencias en comparación con el grupo NP, este descenso correlacionaba significativamente con una menor fluencia verbal. Con respecto al estado de ánimo y el comportamiento, el grupo de NST mostraba menos signos de afecto positivo medido mediante PANAS. Esta disminución del afecto positivo no se correlacionó con una disminución en la función ejecutiva. Estos

resultados están en consonancia con otros estudios, los cuales encuentran cambios emocionales después de la estimulación bilateral NST (Funkiewiez, et al, 2003, Woods, Fields & Troster, 2002).

Núcleo Subtalámico

Para profundizar un poco más en este tema y basándonos en investigaciones posteriores, nos vamos a centrar en un estudio controlado publicado en la revista *Neurology* cuyos autores Smeding et al 2006, evalúan los efectos cognitivos y conductuales tras la ECP del NST en enfermos de EP, comparándolos con un grupo control. En el estudio de incluyen 103 pacientes sometidos a intervención quirúrgica del NST bilateral y 39 en el grupo control. Al inicio del estudio y durante el seguimiento se administraron pruebas neuropsicológicas de lenguaje, memoria, función visuoespaciales, velocidad mental, y funciones ejecutivas. También se incluyó una escala de depresión y una escala de calidad de vida. Durante el proceso de seguimiento se perdieron 4 pacientes de NST y 2 del grupo control. Al inicio del estudio, en la línea base, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, a excepción de una menor puntuación en el memoria verbal retardada en el grupo control y una puntuación peor para el grupo NST en Odd Man Out Test.

Con respecto a los resultados del estado de ánimo y de comportamiento, el grupo del NST mostró significativamente más síntomas de tensión y fatiga, medidos mediante el POMS, más efectos negativos (PANAS), y una diferencia significativa de menor calidad de vida en comparación con el grupo control.

Tras seis meses de seguimiento existía un claro efecto positivo a nivel de funciones motoras a favor del grupo NST, que iba acompañado de una disminución de la medicación.

En las pruebas cognitivas, los pacientes del grupo NST mostraron una disminución significativa en comparación con el grupo control sobre todo en fluidez verbal. Se observó un declive significativo en pruebas de: Atención, iniciación/ perseveración (DRS), recuerdo diferido, en pruebas de Aprendizaje Auditivo-verbal, y en la situación color y color-palabra de las pruebas de Stroop, con peor ejecución por parte del grupo NST. (Declive significativo en fluencia verbal, atención selectiva, nombrar colores y memoria verbal demorada).

Con respecto al estado de ánimo y las escalas de conducta, el grupo STN informó de modo significativo menos signos de tensión (POMS), incremento de la calidad de la vida (PDQL), y disminución significativa del afecto positivo (PANAS), en comparación con el grupo control. Mediante el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI), los miembros de la familia informaron de un aumento en irritabilidad / labilidad y un descenso en los trastornos del sueño en el grupo NST en comparación con el grupo control. Además, se informó mayor número de quejas subjetivas en los sujetos del grupo del NST. Estos resultados coinciden con un estudio realizado por Schroeder, Kuehler & Lange 2003, los cuales encontrando una disminución de la fluidez verbal durante la estimulación NST, lo cual se relacionó con una disminución de la activación de la corteza frontal inferior, medida mediante PET.

En esta misma línea de investigación y en estudios más recientes, nos encontramos con un artículo de Castelli et al, 2007, en la que 19 pacientes fueron sometidos a ECP del NST bilateral. La media de edad de estos pacientes era de 62.1 (4.2) con una duración del enfermedad de 14.7 (5.0). Se evaluó a nivel motor, a nivel cognitivo (razonamiento, memoria, función ejecutiva, y tareas de fluencia fonética), estado de ánimo (Inventario de Depresión de Beck (BDI) y apatía (Escala Apatía (AS))), dos semanas antes de la intervención y 17 meses después cirugía (rango: 13-23 meses). Ninguno de los 19 pacientes se perdió en

las evaluaciones de seguimiento. La comparación entre las evaluaciones pre y post-operatorio mostraron un descenso significativo en la tarea de fluidez fonológica ($p < 0,001$), mientras que el resto de las puntuaciones de las pruebas neuropsicologicas no muestran variaciones significativas. El estado de ánimo mejoro ($P < 0,02$). Con respecta a los resultados a nivel individual de la apatía se encontró que el 53% de los pacientes se mantuvo estable, 16% mejoraron, mientras que el 31% empeoró, tras la ECP.

Estudios anteriores confirman estos hallazgos, Funkiewiez et al, 2004, encontrando una correlación entre la apatía y puntuaciones de la fluidez verbal, en un grupo de pacientes, tras un año de seguimiento. De lo cual concluyen que la apatía podría ser el núcleo del problema en la reducción de la fluencia verbal.

En contraste con estos resultados nos encontramos una investigación llevada a cabo por Fraraccio, Ptito, Sadikot, Panisset & Dagher, 2008, en la cual sus autores afirman que no existe déficit a nivel cognitivo en los pacientes sometidos a ECP del STN. Para llevar a cabo este estudio se evaluaron quince pacientes pre y post-quirúrgica. El intervalo medio entre la evaluación pre-quirúrgica y la primera de las dos evaluaciones post-quirúrgica (situación ON o OFF) fue de 19 meses.

Se hizo una selección de tareas cognitivas que comprobaban la función de las diferentes áreas corticales, incluyendo pruebas de función ejecutiva, la flexibilidad cognitiva, atención, memoria, lenguaje y percepción visual. Tras la implantación de los electrodos los pacientes fueron evaluados en dos sesiones separados, con los estimuladores encendidos o apagados. Los resultados de los exámenes neuropsicologicos se compararon con el rendimiento preoperatorio.

Tabla 2: Secuelas cognitivas tras la ECP.

Autores	Funciones evaluadas	Mejora	Declive
Schupbach et al, 2005	Motor, Att, FE, CG, Humor	Motor	A/E, CG
Smeding et al, 2005	Motor, Att, FE, CG, mem, VF, VM, VS, VL, PS, Humor	Motor	A/E, VF
De Gaspari et al, 2006	Motor, Att, FE, CG, mem, VF, Len, Humor	Motor	VF
Erola et al, 2006	Motor, Att, FE., CG, VF, PS	Motor	VF
Temel et al, 2006	Motor, PS	Motor, PS	Ninguno
Smeding et al 2006	Motor, leng, VS, PS, FE, Dep, CV, Att, mem.	Motor, CV	FV, Att, mem
Castelli et al, 2007	Motor, Raz, FE,FV,Dep, Apa.	Motor, Dep.	FV, Apa.
Fraraccio et al, 2008	Motor, FE, FC, Att, mem, leng, VS.	Motor	FE.
Witt et al, 2008	CG, mem, Att, VS, IR, FV, Dep, Ans, Apa, CV	CV, Ans, Dep,	CG, FV
Jae-Hyeok Heo et al, 2009	CG, FE, leg, mem, VM, Dep.	mem. no verbal	FE, FV, mem. Verbal.
Zangaglia et al, 2009	Motor, CG, mem, FE, FV.	Motor.	FV.

Att. atención ; FE. función ejecutiva; mem. memoria; VF: fluencia verbal; VS: visuoespaciales; CG: habilidades cognitivas globales; VM: visuomotora; leng: lenguaje; Ans: ansiedad. CV: calidad de vida; IR: inhibición de respuesta; Apa: apatía; Rz: razonamiento; FC: flexibilidad cognitiva.

Un diseño de medidas repetidas fue utilizado para evaluar el mismo grupo de participantes en las distintas tareas cognitivas, se estableció dos sesiones separadas: una con estimulación ON, establecida a nivel terapéutico como óptimo para cada individuo, y otra

estimulación OFF. Para contrarrestar el efecto, se dividió el grupo de forma aleatoria entre la primera y la segunda sesión. El intervalo promedio entre sesiones fue de 27,3 días ($DE \pm 20.95$) y todas las sesiones se realizaron en la mañana.

Los efectos de la práctica se redujeron al mínimo mediante el uso de formas paralelas de pruebas, cuando estaban disponibles. La comparación entre la condición de ON y OFF no reveló ninguna diferencia sobre medidas de función ejecutiva, memoria de trabajo, atención, lenguaje, percepción visuoespaciales, memoria visual y verbal inmediata o demorada.

En las evaluaciones del sistema motor (UPDRS III) si nos indica una mejora significativa de 12 puntos durante la estimulación ($p < 0,0001$). Se obtuvieron resultados similares para la función de la destreza motora. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre el estado preoperatorio y postoperatorio (CI Total ($p > 0,05$)). Solo se observaron diferencias en la pruebas de Stroop, mostrando los sujetos postoperatorios mayor grado de interferencia ($t(13) = 3,626, p < 0,003$).y en la velocidad de procesamiento (lectura de palabras) que también se redujo significativamente. ($t(13) = 3,434, p < 0,004$).

Witt et al, 2008, realizaron un estudio aleatorio sobre los efectos neuropsicologicos y psiquiátricos en enfermos de Parkinson tras la estimulación bilateral NST. La muestra estaba compuesta por 123 pacientes, los cuales se dividen en dos grupos, uno compuesto por 60 pacientes que son sometidos a ECP NST, y 63 bajo tratamiento médico. La media de edad estaba en torno a 60.2 en el grupo NST frente a 59.4 del grupo control y una duración de la enfermedad 13.8 vs 14 años. Se evaluó la situación basal y 6 meses tras la intervención. Se midió funciones cognitivas globales (Escala Mattis), memoria verbal (Aprendizaje verbal de Rey), atención (Dígitos directos e inversos), habilidades visuoespaciales (Retención visual de Benton), atención e inhibición de respuesta (Stroop), fluencia verbal (semántica y fonética).

Los síntomas depresivos se midieron con el cuestionario de depresión de Beck y la escala de depresión de Montgomery-Asberg. Para medir la ansiedad se utilizó el inventario de ansiedad de Beck al igual que se aplicó un inventario psiquiátrico breve. También se midió apatía, manía, movilidad, actividades diarias, bienestar emocional, apoyo social, la comunicación, malestar corporal y funcionamiento motor. Para evitar posible aprendizaje se utilizaron pruebas paralelas. Los resultados de este estudio mostraron una mejora significativa a nivel motor y calidad de vida, a favor del grupo sometido a intervención quirúrgica, en comparación con la línea base. Sin embargo este grupo mostro menores puntuaciones en la escala Mattis en la subprueba de iniciación/perseveración, en fluencia semántica y fonética y un mayor tiempo en lectura de palabras. Los cambios en otras pruebas neuropsicologicas (retención de dígitos, prueba de retención visual de Benton, aprendizaje auditivo verbal de Rey) después de ECP no fueron significativas en comparación con el grupo sometido a medicación. La puntuación global de la escala de demencias Mattis se redujo en 2 SD, al igual, se muestra un descenso significativo de la ansiedad, mejora en el estado de ánimo y en la escala de depresión de Montgomery-Asberg, en el grupo de pacientes sometidos la ECP tras seis meses de la intervención. La interpretación que se hizo de estos resultados es que no existía correlación entre la disminución de la fluencia verbal y la evolución de la enfermedad, por lo que ésta podía ser debida a los efectos de la implantación de los electrodos, dando lugar a una alteración de la función ejecutiva.

Jae-Hyeok Heo et al, 2009 utilizando un muestra de 46 pacientes compara la ejecución cognitiva antes de la intervención, y 6 meses y un años tras la implantación de los electrodos a nivel bilateral subtalámico. La media de edad de este grupo era de 57.96 años, con una duración media de la enfermedad de 11 años. Los instrumentos utilizados para evaluar las funciones cognitivas fueron: el Mini-Mental Status Examination (MMSE), Trail

Making Test (TMT), test de denominación de Boston (K-BNT), batería de memoria Rey, test Grooved pegboard, Stroop, prueba de fluidez verbal (con clave semántica y fonética), Test Wisconsin Card Sorting (WCST) e Inventario de Depresión de Beck. (BDI).

En este estudio se observan cambios significativos a nivel de memoria verbal, en las pruebas de Stroop, y en la fluidez verbal. En las pruebas de memoria verbal, se observó una disminución del recuerdo demorado y del reconocimiento tanto a los 6 meses como al año de la intervención. Sin embargo en la memoria no verbal, no existieron cambios significativos. Estas alteraciones del lóbulo frontal se agravaron a los 6 meses y continuó tras un año de la intervención. Con respecto al estado anímico no se detectaron cambios significativos en el inventario de depresión de Beck. Otras pruebas, como MMSE, TMT, K-BNT, Grooved pegboard o WCST no mostraron cambios significativos.

La combinación del NST con otra nueva estructura la encontramos en un estudio llevado a cabo por Freund, et al, 2009, el cual comprobó los efectos producidos en un paciente con Parkinson, tras la implantación de dos electrodos en el NST y dos más en los núcleos basales de Meynert.(Figura 1). El paciente tenía 71 años de edad, y sufría de la esta enfermedad hacia 22 años, con fluctuaciones en los últimos años con el tratamiento farmacológico. Este paciente presentaba deterioro cognitivo en los últimos 2 años, más marcado en los últimos 6 meses. Los síntomas predominantes eran apatía, pensamiento rígido, mala memoria a corto plazo, lentitud en los procesos de pensamiento, deterioro de la capacidad para utilizar los conocimientos adquiridos, y falta de concentración.

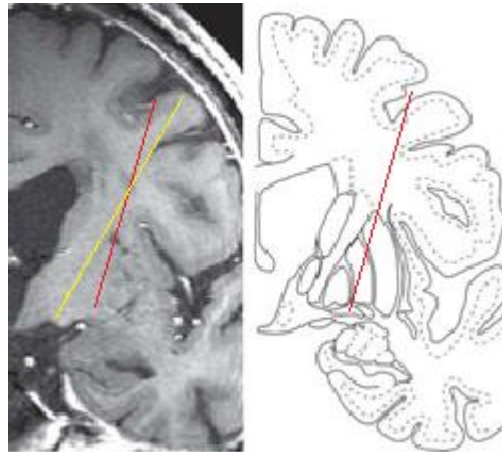


Figura 1: Reconstrucción de las trayectorias de los electrodos: núcleo basal de Meynert (línea roja) y núcleo subtalamico (línea amarilla).

Tomada de Freund et al (2009).

Se lleva a cabo un estudio caso único, doble ciego con cuatro fases: Fase uno: estimulación bilateral del NST (T1); fase dos: combinación de estimulación bilateral del NST y NBM unilateral (T2-T5); fase tres: sólo estimulación unilateral NST (NBM off) (T6); fase cuatro: combinación de estimulación bilateral de ambos: NST y NBM. (T7-T9).

Las pruebas utilizadas para la evaluación fueron el test del reloj (TR), fluencia verbal, test de aprendizaje audio verbal de Rey (AVR), Trail Making Test (TMT), escala de depresión de Beck.

Se evaluó pre y post-cirugía, una semana antes de la implantación de los electrodos y en cada una de las fases mencionadas anteriormente. En la primera evaluación, antes de la cirugía (T-1), el paciente parecía distraído, con gran falta de atención y concentración, deterioro del juicio, disminución de la flexibilidad cognitiva, reducción del habla espontánea, las disfunciones de memoria eran evidentes. El paciente mostró deficiencias severas en la memoria inmediata y en la capacidad de aprendizaje (AVR), con notable reducción de la velocidad visual-motriz, y de la fluidez verbal, así como deterioro de exploración visual

(TMT-A) y en la organización del espacio visual (TR). También presentaba dificultades para mantener el tema de la conversación. En esta etapa tuvieron que anular la administración de determinadas pruebas de evaluación, pudiendo éstas ser testadas con posterioridad. En T1, doce semanas después de la cirugía, los mejores resultados se obtuvieron en pruebas que median habilidades motrices, se denoto una mejora en velocidad de procesamiento (TR, TMT-A), y la mayor fluidez verbal. Las medidas de rendimiento de la memoria se mantuvieron casi sin cambios. En la segunda fase (T2-T5), en la que se combinaba estimulación bilateral NST unilateral de NBM se observó una mejoría de las funciones de la memoria corto plazo, al igual que las habilidades motoras, la fluencia verbal y el nivel de procesamiento. La memoria a largo plazo presentaba un deterioro persistente. Estos resultados fueron prácticamente estables durante un periodo de dos meses, (T3-T5). En la tercera fase, 24 semanas tras la cirugía (T6), se observo deterioro en todas las funciones cognitivas, acentuándose en las pruebas de AVR. En la última fase en la que se combinan la estimulación bilateral de los dos núcleos, se observa una notable mejoría en todas las funciones evaluadas. La evaluación de otros aspectos como la atención, concentración, estado de alarma, la espontaneidad, el impulso, mostrando una clara mejoría tras la estimulación del NBM. Con respecto a las funciones de memoria se observo una ligera mejoría, aunque aun deficiente. Con respecto al tratamiento farmacológico la dosis preoperatoria de levodopa se redujo de 850 mg /d hasta 312,5 mg / día (dosis diaria total) al principio de la estimulación NBM.

Zangaglia et al, 2009 también investigan los efectos cognitivos tras la ECP, este grupo de autores parte de una muestra de 65 pacientes, los cuales son distribuidos en dos grupos; uno de 32 sometidos a ECP bilateral del NST, y otro de 33 centrados en otros procedimientos terapéuticos. Se realiza un seguimiento durante 3 años. Las evaluaciones se llevaron a cabo 1

o 2 meses, antes de la intervención (T0) y 1, 6, 12, 24 y 36 meses tras la implantación. (T1, T6, T12, T24 y T36). La media de edad era de 58.84 (7.70) en el grupo sometido a ECP y de 62.52 (6.82) del grupo control. La duración de la enfermedad estaba en 11.84 (5.07) grupo experimental vs 9.97 (4.86) grupo control. Se midió mediante pruebas neuropsicológicas el funcionamiento cognitivo global (Mini Examen del Estado Mental, MMSE), la memoria a largo plazo (Tarea de la memoria lógica, LMT), memoria a corto plazo (Span verbal, retención de dígitos, Bloque de Corsi BTT), lógica / funciones ejecutivas (Wisconsin Card Sorting Test, WCST y Matrices de Raven, RM), y la fluidez verbal (FAS). Como resultado de este estudio se encontró una mejora a nivel motor del grupo sometido a ECP tras 36 meses de la intervención al igual que una reducción significativa de la medicación. Los peores resultados hallados en T1 se encontraron en pruebas de función ejecutiva (WCST), mostrando estas pruebas una recuperación en T6 y posterior, alcanzando el nivel premórbido. El desempeño en memoria se mantuvo estable a lo largo de todo el proceso. Las puntuaciones en FAS en T36 fueron significativamente peores en el grupo ECP-STN, en comparación con los pacientes controles. En el grupo control se detectó tres años más tarde, un descenso significativo en las puntuaciones de WCST (T0: 14,63 y T36: 49,89; $p = 001$) y en MMSE (T0: 28,24 (1,68); T36: 26,79 (2,52); $P < 0,05$), mientras que las puntuaciones de este grupo en las otras pruebas no mostró diferencias significativas respecto al valor basal.

Discusión y Conclusiones

A la muestra de los resultados encontrados en las investigaciones analizadas no podemos decir que existan datos concluyentes. En la comparación entre el núcleo pálido y el NST, es a favor de este último en quien encontramos una reducción de la bradicinesia (48% vs 38%) reducción de la medicación (38% vs 3%) y reducción de las discinesias (89% vs 62%), aunque hay estudios que afirman que la ECP del NST influye de modo negativo sobre las funciones ejecutivas, mostrando mayor numero de interferencias en la tarea de Stroop, y mayor numero de errores en Trail making test B, al igual que una disminución en las puntuaciones de demencias en comparación con el grupo de núcleo pálido.

Centrándonos en el NST de 23 estudios analizados en los que se media fluencia verbal, en 18 aparece una reducción significativa de esta. Hay que decir que aunque en la mayoría de los estudios la prueba utilizada era la de fluencia controlada (fonética y semántica), son varios los que llegan a esta conclusión con pruebas más genéricas. Parece que en el caso de existir alteraciones de memoria, es la memoria verbal la que se ve más afectada tras la implantación, aunque este dato no es concluyente ya que en muchos de los estudios revisados no aparecen tales alteraciones (de 19 estudios aparecen alteraciones de memoria en 9). Otro de los datos que se da con cierta consistencia es el mayor grado de interferencia en la prueba de Stroop, con una disminución de la velocidad de procesamiento (sobre todo en lectura de palabras). Con respecto a la atención hay algunos estudios que afirman un declive en esta función (encontrando puntuaciones bajas en la subprueba de iniciación/perseveración, Escala Mattis). Las funciones visuoespaciales y visuomotora parecen no sufrir modificación relevante.

Con respecto al estado anímico del paciente sometido a ECP, parece existir una reducción de los signos de tensión y fatiga, menos trastornos de sueño, mejor estado de ánimo, y en general mayor calidad de vida. Aunque en varios estudios, mediante cuestionarios realizados a los familiares, estos informan de mayor irritabilidad y labilidad emocional en el paciente. Con respecto a la apatía no hay datos concluyentes, hay estudios en los que existe un empeoramiento de la apatía en un 31% de los casos; este empeoramiento podría, según algunos autores, ser el núcleo del problema en la reducción de la fluencia verbal.

En base a los distintos estudios analizados es evidente que la ECP es un tratamiento eficaz para los síntomas motores de la Enfermedad de Parkinson, aumentando en la calidad de vida del paciente y de sus familiares, pero a nivel cognitivo no existen unanimidad de datos.

El núcleo diana que hasta el momento parece tener mayor peso es el STN, aunque un último estudio nos ha revelado una mejoría a nivel cognitivo, cuando se estimula bilateralmente, combinado con el núcleo basal de Meynert. Tenemos que tener en cuenta que este estudio es de caso único, por lo que sería conveniente investigar más sobre esta línea.

En la función en la que parece coincidir la mayoría de los estudios es en la disminución de la fluencia verbal tras la implantación de los electrodos, al igual que se puede hablar de una alteración de las funciones ejecutivas, mantenidas tanto a corto como a largo plazo, pero no hay datos concluyentes con respecto a la memoria, atención o función cognitiva general. Estos cambios cognitivos se entienden como efectos secundarios de la implantación de los electrodos, sin relación directa con la evolución de la enfermedad.

En los diversos estudios nos encontramos determinadas variables que condicionan los resultados, como puede ser la edad de los sujetos, encontrándonos estudios donde la población poseía más de 75 años, en los cuales se observaba un marcado deterioro de las funciones cognitivas. Otro factor a tener en cuenta es la duración de la enfermedad, a mayor duración más deterioro. La mayoría de los estudios analizados estaban compuestos por grupos no muy numerosos de sujetos, y no todos tenían grupo control.

También hay que hacer alusión a la serie de inconvenientes que esta intervención conlleva, entre los que podemos mencionar el desplazamiento de los electrodos, complicaciones derivadas del material implantado, necesidad de desconexión antes de realizar resonancia magnética, entre otras. Hay estudios que correlacionan la implantación de electrodos con un aumento en alteraciones psiquiátricas y conductas suicidas, aunque no existe evidencia clara, por lo que sería conveniente hacer mas investigaciones con poblaciones más amplias.

De todo lo expuesto podemos concluir que la ECP:

- Mejora el nivel de funcionamiento motor.
- Reduce considerablemente la fluencia verbal.
- Provoca posible déficit de la memoria verbal.
- Provoca posible déficit de atención selectiva.
- Reduce la toma de medicación.
- Reducción de la ansiedad.
- Provoca mayores signos de bienestar subjetivo.
- Aumento de la calidad de vida.
- Necesita ser estudiada en más profundidad para encontrar datos más concluyentes.

Referencias Bibliográficas

- Alegret, M., Junque, C., Valldeoriola, F., Vendrell, P., Pilleri, M., Rumia, J. & Tolosa, E. (2001). Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. *Archives of Neurology*; 58 (8): 1223–27.
- Benabid, A. L. (2003.) Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Current Opinion Neurobiology*, 13(6), 696–706.
- Brusa, L, Pierantozzi, M, Peppe, A, Peppe, M. G. Altibrandi, P. Giacomini, P. Mazzone, P. & Stanzione (2001). Deep brain stimulation (DBS) attentional effects parallel those of 1-dopa treatment. *Journal Neural Transmission* ; 108 (8-9): 1021–27.
- Castelli, L. Lanotte, M., Zibetti, M: , Caglio, L. Rizzi, A. Ducati, B. Bergamasco & Lopiano, L. (2007) Apathy and verbal fluency in STN-stimulated PD patients. An observational follow-up study. *Journal Of Neurology*. 254:1238–1243.
- Daniele, A, Albanese, A & Contarino, MF. (2003). Cognitive and behavioural effects of chronic stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *Journal Of Neurological Neurosurgery and Psychiatry* 2003; 74: 175–82.
- Dujardin, K, Defebvre, L, Krystkowiak, P, Blond, S, Destee, A(2001). Influence of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on cognitive function in Parkinson's disease. *Journal Of Neurology*. 248: 603–11.
- Fraraccio, M., Ptito, A, Sadikot, A. Panisset, M. & Dagher, A.(2008) Absence of cognitive deficits following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. Department of Neurology and Neurosurgery, Montreal

- Neurological Institute, McGill University, Montreal, Quebec, Canada. *Archives of Clinical Neuropsychology* 23, 399–408.
- Freund, HD., Kuhn J. MD, Lenartz, D., Jürgen K. Mai, MD., Schnell, T., Klosterkoetter, J. & Sturm, V. (2009) Cognitive Functions in a Patient With Parkinson-Dementia Syndrome Undergoing Deep Brain Stimulation. *Archives of Neurology* 66(6):781-785.
- Funkiewiez A, Ardouin, C, Krack P, Fraix V, Van Blercom N, Xie J, Moro E, Benabid A. & Pollak P. (2003) . Acute Psychotropic Effects of Bilateral Subthalamic Nucleus Stimulation and Levodopa in Parkinson's disease. *Movement Disorder Society*. 18:524–530.
- Funkiewiez, A, Ardouin C & Caputo E. (2004) Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and psychiatry*. 75:834–839.
- Hariz MI, Johansson F, Shamsgovara P, Johansson E, Hariz GM. & Fagerlund M. (2000) Bilateral subthalamic nucleus stimulation in a parkinsonian patient with preoperative deficits in speech and cognition: persistent improvement in mobility but increased dependency: a case study. *Movement Disorder Society*. 15: 136–39.
- Harriet M. M. Smeding, Rianne A. J. Esselink, Ben Schmand, Marthe Koning-Haanstra, Ilse Nijhuis, Elze M. Wijnalda, Johannes D. & Speelman (2005). Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in PD. A comparison of neuropsychological effects. *Journal Of Neurology*. 252 : 176–182.
- Hilker R, Voges J. & Weisenbach S. (2004) Subthalamic nucleus stimulation restores glucose metabolism in associative and limbic cortices and in cerebellum: evidence from a FDG-PET study in advanced Parkinson's disease. *Journal of Cerebra Blood Flow Metab*; 24: 7–16.

- H.M.M. Smeding, MSc; J.D. Speelman, PhD; M. Koning-Haanstra, MSc; P.R. Schuurman, PhD; P. Nijssen, MD; T. van Laar, PhD; and B. & Schmand, PhD (2006) Neuropsychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease. A controlled study. *Neurology*.66:1830–1836.
- Jae-Hyeok Heo , Kyoung-Min Lee , Sun Ha Paek , Min-Jeong Kim , Jee-Young Lee , Ji-Young Kim, Soo-Young Cho , Yong Hoon Lim , Mi-Ryoung Kim , Soo Yeon Jeong & Beom S. Jeon.(2008) The effects of bilateral Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation (STN DBS) on cognition in Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences* 273, 19–24.
- Jahanshahi M, Ardouin CM. & Brown RG.(2000) The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain* . 123: 1142–54.
- Karen Ostergaard, MD, PhD and Niels Aa. Sunde, MD, PhD.(2005) Department of Neurology, Aarhus University Hospital, Nørrebrogade, Aarhus C, Denmark and Department of Neurosurgery, Aarhus University Hospital, Nørrebrogade, Aarhus C, Denmark. *Movement Disorders* Vol. 21, No. 5, 2006. 624–631.
- Klepac N, Trkulja V, Relja M. & Babic´ T. (2008). Is quality of life in nondemented Parkinson's disease patients related to cognitive performance? A clinic-based cross-sectional study. *Journal Of Neurology*. 15:128–133.
- Krack, P., Batir, A., Van Blercom, N., Chabardes, S., Fraix, V. & Ardouin, C (2003). Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease.[see comment]. *New England Journal of Medicine*, 349(20), 1925–1934.
- Krause M, Fogel W & Heck A, (2001). Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: subthalamic nucleus versus globus pallidus internus. *Journal Of Neurology Neurosurgery Psychiatry*. 70:464-470.

- Limousin, P., Krack, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Ardouin, C. & Hoffmann, D. (1998). Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 339(16), 1105–1111.
- Loher TJ, Burgunder JM, Weber S, Sommerhalder R. & Krauss JK.(2002). Effect of chronic pallidal deep brain stimulation on off period dystonia and sensory symptoms in advanced Parkinson's disease. *Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry*.73:395-399.
- Morrison CE, Borod JC & Perrine K, (2004). Neuropsychological functioning following bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Archives Clinical Neuropsychol* . 19: 165–81.
- Moro, E., Scerrati, M., Romito, L. M., Roselli, R., Tonali, P., & Albanese, A. (1999). Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology*, 53(1), 85–90.
- Parent, A., & Hazrati, L. N. (1995). Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Research—Brain Research Reviews*, 20(1), 128–154.
- Parsons T.D, Rogers S.A, Braaten A.J, Woods S & Tröster,A.,2006 . Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Lancet Neurology* 2006; 5: 578–88
- Perozzo P, Rizzone M & Bergamasco B, (2001). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: comparison of pre- and postoperative neuropsychological evaluation. *Journal Neurology Science*. 192: 9–15.
- Pillon B, Ardouin C & Damier P,(2000). Neuropsychological changes between “off ” and “on” STN or GPI stimulation in Parkinson's disease. *Neurology*. 55: 411–18.

- Rodriguez-Oroz MC, Zamarbide I, Guridi J, Palmero MR. & Obeso JA.(2004) Efficacy of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease 4 years after surgery: double blind and open label evaluation. *Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry*. 75: 1382–1385.
- Rodriguez-Oroz, M. C., Obeso, J. A., Lang, A. E., Houeto, J. L., Pollak, P. & Rehncrona, S. (2005). Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: A multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*, 128(Part 10), 2240–2249.
- Schroeder U, Kuehler A & Lange KW. (2003). Subthalamic nucleus stimulation. affects a frontotemporal network: a PET study. *Neurology*. 54:445–450.
- Schupbach, W. M., Chastan, N., Welter, M. L., Houeto, J. L., Mesnage, V. & Bonnet, A. M. (2005). Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: A 5 year follow up. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76(12), 1640–1644.
- Seijo FJ, Alvarez-Vega MA, Gutierrez JC, Fdez-Glez F & Lozano B.(2007) Complications in subthalamic nucleus stimulation surgery for treatment of Parkinson's disease. Review of 272 procedures. *Acta Neurochir (Wien)*.149: 867–875; discussion 876.
- Temel Y, Blokland A & Ackermans L.(2006). Differential effects of subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinsondisease on reaction time performance. *Experimental Brain Research*.169: 389–99.
- Thobois S ,Mertens P & Guenot M, (2002). Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: clinical evaluation of 18 patients. *Journal of Neurology*. 249:529-534.
- Thomas D Parsons, Steven A Rogers, Alyssa J Braaten, Steven Paul Woods & A.I Tröster.(2006) Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurology*. 5: 578–88

- Valerie C. Anderson, PhD; Kim J. Burchiel, MD; Penelope Hogarth, MD; Jacques Favre, MD; John P. & Hammerstad, MD (2006) Pallidal vs Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease. *Archives Neurology*. 62:554-560 .
- Witt, D. Krack, R., Volkman, P, Volker, K. Tronnier, Kloss, ASchitzler, Wojtecki, L. Bötzel ,K. Danek A., Hilker R. , Sturm V., Kupsch A. , Karner E. & Deuschl, G. (2008). Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurology*. 7: 605–14.
- Woods SP, Fields JA & Troster AI (2002) Neuropsychological sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a critical review. *Neuropsychology Review*. 12:111–126.