

Efectos de la Subtalamotomía en la Inducción o Modificación de Disquinesias en Pacientes con Enfermedad de Parkinson Idiopática.

Carlos Rafael Méndez Herrera,¹ Lázaro Álvarez González,² Nancy Pavón²

Resumen

Se realizó un estudio analítico, longitudinal retrospectivo, cuasi experimental para evaluar los efectos de la subtalamotomía en relación a su capacidad de generar disquinesias y en especial hemicorea-balismo, así como modificar las disquinesias persistentes inducidas por Levo Dopa (L-Dopa) en pacientes con Enfermedad de Parkinson Idiopática (EPI). Se estudió el comportamiento de la conducta motora, los signos cardinales de la enfermedad, los requerimientos diarios de L-Dopa o sus equivalentes, las disquinesias inducidas por L-Dopa y las disquinesias inducidas por la lesión en una serie de 50 pacientes con EPI con lesión unilateral del núcleo subtalámico (NST), operados consecutivamente entre el año 1995 y el año 2005. Los mismos fueron seguidos por al menos un año y la evaluación se realizó acorde con las recomendaciones e instrumentos del protocolo internacional CAPSIT para la evaluación de tratamientos quirúrgicos en Enfermedad de Parkinson. Se confirma que la subtalamotomía tiene un potente efecto antiparkinsoniano con mejoría de la condición motora de más del 50%, evaluado mediante la escala de valoración unificada para parkinson (UPDRS), así también produce reducción de las demandas diarias de estimulación dopaminérgica en más de un 40 %. La lesión del NST reduce la intensidad de las disquinesias inducidas por L Dopa preexistentes, sobre todo para los fenotipos bifásicos y distónicos, lo que no es explicable exclusivamente por la reducción de la L Dopa. La lesión del NST induce disquinesias contralaterales en aproximadamente la mitad de los casos, pero estas son ligeras y resuelven espontáneamente. El riesgo de Hemicorea Balismo (HCB) persistente es relativamente bajo. El análisis topográfico de las lesiones confirma el predominio crural de las disquinesias y el estudio de factores de riesgo sugiere que la presencia de severas disquinesias preoperatorias y la localización dorsal de las lesiones respecto al NST son factores de riesgo para desarrollar HCB por lesión terapéutica del NST en EPI. Estos hallazgos requieren ser confirmados en investigaciones prospectivas antes de sugerirse como criterios de selección para subtalamotomía.

Abreviatura:

CAPIT = Core Assessment Program for Intracerebral Transplantation

Summary

We performed a longitudinal, analytic and retrospective study in order to evaluate the effect of subthalamotomy in the induction or modification of dyskinesias in patients with Parkinson's disease. We studied the motor behaviour, the cardinal features of Parkinson's disease, the mean daily Levodopa dose and the dyskinesias induced by Levodopa or subthalamotomy in 50 patients with Parkinson's disease that were operated between 1995 and 2005 in our center. Evaluations were performed in the 'off' and 'on' drug states before surgery and at least for one year. Patients were assessed according to the CAPIT (Core Assessment Program for Intracerebral Transplantation) protocol. In our study the cardinal features of the disease improved in more than 50 %, it was evaluated through the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), as well as the mean daily Levodopa dose was reduced by 40% compared with baseline. The dyskinesias induced by Levodopa were reducing too, and we think that it's not explainable only for the reduction of the Levodopa dose. Subthalamotomy induced contralateral dyskinesias in approximately 50% of our patients but were generally mild and short lasting. The risk of persistent and severe dyskinesias postoperative was smallest. This study indicates that the presence of severe preoperative dyskinesias and the dorsal location of the lesion are relevant for the development of chorea after subthalamotomy in patients with Parkinson's disease. These findings must be confirmed in a prospective randomized study.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 22, N° 1-3, 2013

Introducción

Como consecuencia de la ineficacia de la medicación antiparkinsoniana, surge la idea de la cirugía en la enfermedad de Parkinson, cuyos antecedentes históricos se sitúan a inicios del pasado siglo y alcanza su máximo auge con la introducción de la cirugía estereotáxica. Los resultados de estas técnicas fueron variables en sus inicios y los abordajes bilaterales se asociaron a múltiples compli-

caciones.¹ En los años 60 con la introducción de la L dopa en el mercado la cirugía estereotáxica quedó prácticamente en desuso. Sin embargo después de algunos años de experiencia con el uso de la L dopa se observó que aparecían complicaciones relacionadas con la terapia farmacológica, lo cual unido al desarrollo de las neuro-imágenes hizo que en los años 90 se retomara con gran fuerza la idea de la cirugía funcional en la EPI.

(1) Hospital Docente Universitario Miguel Enríquez Espinosa.
(2) Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN) Cuba

Correspondencia
Carlos Rafael Méndez Herrera
Edificio 86 apto 27, Alberro, Cotorro. La Habana. Cuba
Teléfono: 682-70-92
E-mail: carlosr.mendez@infomed.sld.cu

El NST constituye un perfecto blanco para la cirugía funcional pues como se sabe la hiperactividad del eje NST- Globo Pálido interno (GPi) como consecuencia de la denervación dopaminérgica del estriado se sitúa en la génesis de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.²⁻⁶ A principios del siglo pasado se relacionó la lesión del NST con la aparición de disquinesias de tipo corea balismo. Se sugería que al menos un 20% del núcleo debería estar destruido para que se desarrollase un hemibalismo. En posteriores estudios, se ha demostrado que lesiones más pequeñas incluso restringidas al 4% del núcleo son suficientes para inducir disquinesias.⁷⁻¹⁰ Esta situación provocó que la cirugía funcional utilizando al NST como diana fuera prácticamente desechada. Sin embargo a principios de los años 80 diversos estudios realizados otorgaron al NST un papel destacado en el control del movimiento, colocándolo una vez más como diana quirúrgica tentativa.¹¹⁻¹³ La experiencia actual con monos parkinsonizados con 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) indica que pueden realizarse extensas lesiones del NST sin que las disquinesias constituyan un problema serio.^{13,14}

En los años 90 vuelve a tener auge la subtalamotomía. Desde esa fecha se han realizado múltiples estudios donde se demuestra que la lesión o la estimulación cerebral profunda del NST presenta un claro efecto antiparkinsoniano.¹⁵⁻²⁰ Es cierto que en algunos pacientes es capaz de inducir disquinesias pero la mayoría de estas son transitorias y desaparecen en los tres primeros meses de evolución. También resulta cierto que un número pequeño de pacientes desarrollan disquinesias severas de tipo balísticas.^{21,22}

La estimulación cerebral profunda por tratarse de un método reversible ha permitido evaluar un grupo de aspectos como: grado de mejoría, posibles complicaciones especialmente las disquinesias, respuesta a la estimulación con altas y bajas frecuencias, etc.²³⁻²⁸ No obstante esta técnica resulta extremadamente cara y no accesible a todos los pacientes, por lo que la cirugía lesional, es decir la subtalamotomía, se continúa utilizando con muy buenos resultados en cuanto a mejoría de los signos cardinales de la enfermedad se refiere, comparable perfectamente con los resultados de la estimulación cerebral profunda del NST.^{19,20,22,29}

La presente investigación pretendió de manera retrospectiva describir el efecto de la lesión del NST y su capacidad de inducción o modificación de disquinesias en pacientes con EPI. Lo cual le confiere importancia teórica y práctica al actual trabajo, pues permite aportar experiencia a la comprensión de las génesis de las disquinesias y simultáneamente sugerir cuales pueden ser los factores de riesgo para desarrollar hemicorea-balismo por subtalamotomía, lo que constituye la principal limitación para la generalización de esta técnica a la práctica médica.

Pacientes y método

El universo estuvo constituido por todos los pacientes con EPI, atendidos en la consulta de trastornos del movimiento del CIREN, que fueron operados entre 1995 y el

2005 mediante la técnica de subtalamotomía dorso lateral selectiva. De este universo se extrajo una muestra randomizada n=50. Todos los pacientes incluidos en nuestra muestra fueron evaluados en el preoperatorio desde el punto de vista neurológico mediante la aplicación de las escalas UPDRS sección III para evaluar condición motora y la escala de disquinesias de Obeso para estimar la intensidad de las disquinesias inducidas por L- Dopa.

En el postoperatorio inmediato se recogió la información referente a la presencia o no de disquinesias inducidas por la subtalamotomía y se evaluó su intensidad de acuerdo a la escala de disquinesias de Obeso. En esta primera evaluación se constató que 8 de los pacientes presentaron disquinesias intensas de tipo hemicorea-balismo por lo que fueron excluidos del protocolo de subtalamotomía y se decidió como conducta terapéutica realizar una paliotomía que resultó efectiva en todos los casos. El resto de los pacientes (n=42) fueron evaluados a los 6 y a los 12 meses aplicándoseles nuevamente la escala UPDRS en su sección III y la escala de disquinesias de Obeso, esta última para evaluar las disquinesias pre existentes inducidas por L-Dopa y la originadas por la subtalamotomía.

Tanto en la evaluación prequirúrgica como en las postquirúrgicas se sometió al paciente a un mínimo de 12 horas de privación nocturna de medicamentos (estado off) después de lo cual, en la mañana a las 9am, fueron evaluados con la consiguiente aplicación de las escalas antes mencionadas y repitiéndose una hora después de administrar una dosis estándar de 250/25 mg de L-Dopa/ Carbidopa o 200/50 mg de L-Dopa/Benserazida.

Análisis estadístico

Se calcularon porcentajes, medias y desviaciones estándar como medidas de resumen descriptivo y se aplicó inicialmente la prueba de bondad de Kolmogorov-Smirnov para demostrar la distribución normal de la muestra.

Se utilizó el modelo lineal general (MLG) para comparación de medidas repetidas, con el objetivo de evaluar si existía diferencia estadísticamente significativa, entre las evaluaciones pre y postoperatoria en cuanto a los valores de la UPDRS motora, los signos cardinales de la enfermedad, la intensidad de las disquinesias inducidas por L Dopa y las dosis de L Dopa o su equivalentes utilizados. Además se realizó un contraste post hoc con el test de ajuste por múltiples comparaciones de Bonferroni que permitió determinar las medias que presentaban una diferencia significativa.

Para el análisis de la información de las disquinesias inducidas por subtalamotomía empleamos la prueba de Wilcoxon, comparando la diferencia de medias de acuerdo a la extremidad comprometida. Así también empleamos la prueba U de Mann-Whitney para comparar los pacientes que desarrollaron HCB con los que no presentaron esta complicación en cuanto a las diferentes variables clínicas utilizadas en nuestro estudio.

En el caso de las disquinesias inducidas por la subtalantomía también se realizó un coeficiente de correlación de Pearson para determinar la existencia de relación lineal con las variables: número de trayectos de registro, número de lesiones terapéuticas, volumen lesional estimado y distancias lateral y dorsoventral desde el centro de las lesiones hasta la comisura posterior.

Todas las estimaciones se realizaron para un nivel de significación estadística de $p=0.05$ y los resultados obtenidos fueron representados en tablas y gráficos para su mejor análisis y comprensión.

Consideraciones Éticas

Esta investigación fue realizada con la aprobación del Comité de Ética de nuestra institución y de la comisión de ética nacional. Para la recolección del dato primario se accedió a registros con información personal, con lo cual nos aseguraremos de mantener la confidencialidad de los datos obtenidos, que sólo fueron manejados por el autor y colaboradores con la finalidad exclusiva de obtener los resultados de este estudio. Durante la investigación se mantuvo estricto cumplimiento de las normas de Helsinki.

Resultados

De los 50 pacientes incluidos en la muestra 44 fueron hombres y 6 mujeres, la media de la edad fue de $56,50 \pm 7,08$ años (media \pm SD) y el tiempo de evolución promedio fue de 10 años. Estas y otras características generales de la muestra pueden ser apreciadas en la tabla 1.

La UPDRS en su sección III y los subtemas de la misma: temblor de reposo, rigidez, hipocinesia y trastornos axiales, fueron utilizados como variables primarias de medida del efecto antiparkinsoniano de la subtalantomía. Las mismas mostraron una reducción tanto en condición "on" como "off" estadísticamente significativa para un valor de $P<0,001$. Esta mejoría se mantuvo sin cambios evidentes al menos hasta el año momento en el que se realizó la última evaluación (tabla 2).

En la evaluación posquirúrgica se constató una disminución marcada de la dosis total de L-Dopa en 24 horas. Esta disminución es superior al 37 % ($P < 0.01$) al realizar una comparación con el dato preoperatorio (Gráfico 1).

En nuestro estudio evaluamos el efecto de la Subtalantomía en la inducción de disquinesias y en la modificación de las disquinesias preexistentes inducidas por la L-Dopa. En estas últimas encontramos que ocurrió una disminución significativa ($P < 0.01$) especialmente en las disquinesias difásicas y las distonías de off. Esta modificación se mantuvo hasta el año de evaluación como podemos observar en la tabla 3. Al comparar la evolución de las disquinesias inducidas por L-Dopa de forma independiente para cada hemisferio constatamos que la mejoría fue superior en el hemisferio contralateral al

Tabla 1. Distribución de la muestra según características clínicas generales.

Variables Clínicas	Media \pm DS
Edad	56,50 \pm 7,08
Hombre/ Mujer ^a	44 / 6
Estadio III / IV [^]	34 / 16
Años de evolución	10,78 \pm 4,51
UPDRS Motor On+	30,86 \pm 8,48
UPDRS Motor Off+	68,38 \pm 10,62
Dosis diaria de L Dopa (mg)*	1243 \pm 331,74
No de dosis de L Dopa diaria	6,36 \pm 1,54

Legenda: n= 50
 + Los datos corresponden con la evaluación pre quirúrgica.
^a Corresponde con el número de casos por cada sexo.
[^] Escala de Hoehn y Yahr en condición off.
 * Equivalente de L Dopa en miligramos calculado.
 Fuente: Historias clínicas y cuaderno de recogida de datos.

Tabla 2. Efecto antiparkinsoniano de la Subtalantomía teniendo en cuenta las manifestaciones motoras de la enfermedad.

Signos cardinales		Preoperatorio MEDIA \pm SD	6 meses MEDIA \pm SD	12 meses MEDIA \pm SD	p
UPDRS	On	30,86 \pm 8,48	8,81 \pm 4,57*	12,00 \pm 5,0*	P<0,001
	Off	68,3 \pm 10,62	28,1 \pm 6,45*	35,69 \pm 7,77*	P<0,001
Temblor	On	3,31 \pm 2,73	0,81 \pm 0,09*	1,26 \pm 1,13*	P<0,001
	Off	7,88 \pm 4,08	3,24 \pm 2,13*	4,33 \pm 2,65*	P<0,001
Rigidez	On	6,33 \pm 2,18	1,88 \pm 1,56*	2,62 \pm 1,41*	P<0,001
	Off	14,0 \pm 2,69	6,26 \pm 1,98*	7,40 \pm 2,14*	P<0,001
Hipocinesia	On	1,69 \pm 0,68	0,45 \pm 0,50*	0,62 \pm 0,58*	P<0,001
	Off	3,38 \pm 0,62	1,43 \pm 0,55*	1,95 \pm 0,58*	P<0,001
Trastornos axiales	On	5,02 \pm 1,91	0,55 \pm 0,89*	1,07 \pm 1,20*	P<0,001
	Off	10,95 \pm 2,55	2,95 \pm 1,65*	4,19 \pm 2,11*	P<0,001

Nivel de significación para $p < 0.01$ n= 42 MLG Bonferroni

Fuente: Historias clínicas y cuaderno de recogida de datos.

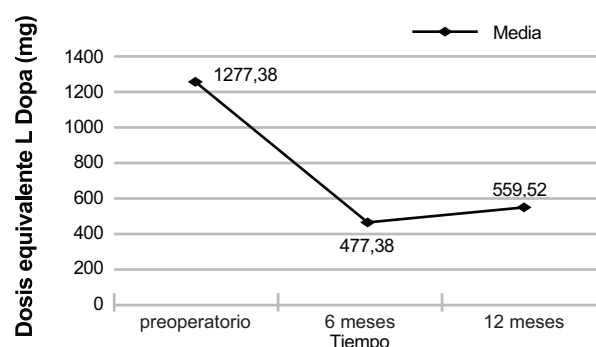


Gráfico 1. Dosis equivalente de L Dopa pre y post subtalantomía.

Fuente: Historias clínicas y cuaderno de recolección de datos. MLG n= 42 P < 0.01.

Tabla 3. Efecto de la Subtalantomía sobre las disquinesias inducidas por L dopa preexistentes.

Disquinesias inducidas por L Dopa	Preoperatorio MEDIA \pm DS	6 meses MEDIA \pm SD	12 meses MEDIA \pm SD	p
Disquinesias de pico de dosis	1,88 \pm 1,13	1,86 \pm 0,99	2,08 \pm 1,23	0,075
Disquinesias bifásicas	1,48 \pm 1,87	0,90 \pm 1,18*	1,26 \pm 1,23	<0,01*
Distonías de off	1,93 \pm 1,68	0,74 \pm 0,88*	1,17 \pm 1,28*	<0,01*

Nivel de significación para $p < 0.01$ n= 42 MLG Bonferroni

Fuente: Historias clínicas y cuaderno de recogida de datos.

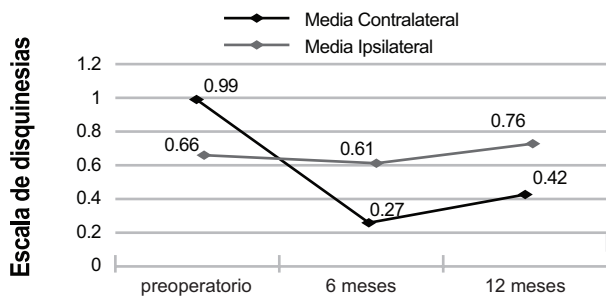


Gráfico 2. Efecto de subtalamotomía sobre disquinesias inducidas por L Dopa. n= 42 Fuente: Historias clínicas y cuaderno de recolección de datos. P< 0.01 MLG Bonferroni

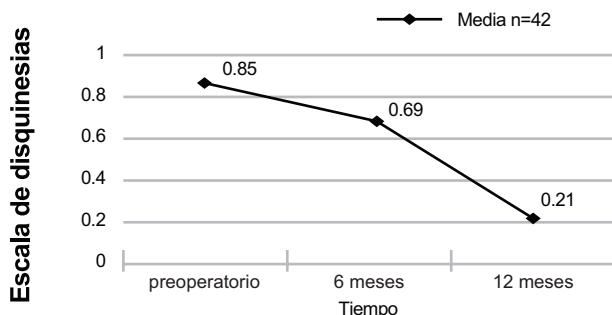


Gráfico 3. Evolución natural de las disquinesias inducidas por Subtalamotomía. Fuente: Historias clínicas y cuaderno de recolección de datos.

Tabla 4. Distribución de las disquinesias inducidas por Subtalamotomía según topografía

Extremidad comprometida	Subtalamotomía		
	Media	SD	p
Miembro superior	0,52	1,11	0,002*
Miembro inferior	1,10	1,26	

n= 31 (pacientes que desarrollaron disquinesias inducida por la Subtalamotomía)

Nivel de significación para p< 0.01 Wilcoxon

Fuente: Historias clínicas y cuaderno de recogida de datos.

Tabla 5. Relación entre intensidad de disquinesias inducidas por Subtalamotomía y algunas variables relacionadas con la técnica quirúrgica.

Variables	Grupo con disquinesias ligeras - moderadas n = 23 MEDIA ± DS		Grupo con hemicorea - balismo n = 8 MEDIA ± DS	
	r	p	r	p
No. trayectos de registro	0.24	0.25	-0,12	0,76
No de lesiones terapéuticas	-0.23	.277	0,19	0,64
Volumen lesional estimado	-0.13	0.26	0,15	0,72
Distancia lateral (Centro- CP)	-0.17	0.43	0,05	0,90
Distancia dorso ventral (Centro- CP)	-0.09	0.68	-0,63*	0,04

n= 31 (pacientes que desarrollaron disquinesias inducida por la Subtalamotomía)

Nivel de significación para p< 0.05

Fuente: Historias clínicas y cuaderno de recogida de datos.

Table 6. Factores de riesgo para el desarrollo de HCB en la muestra objeto de estudio.

Variables clínicas	Grupo sin HCB n = 42	Grupo con HCB n = 8	p
Edad	56,5	56,3	0.635
Sexo M/ F	36 / 6	8 / 0	----
Tiempo de evolución	10,0	9,25	0.198
Dosis de L Dopa*	1277,38	1162,5	0.50
No de dosis de L Dopa.	6,52	5,50	0.116
UPDRS off	68,381	63,250	0.070
UPDRS on	30,857	32,0	0.779
LIDs	1,88	2,14*	0.01

Leyenda: LIDs – Disquinesias inducidas por L Dopa U Mann- Whitney

* - Equivalente de L Dopa en miligramos calculado.

Nivel de significación para p< 0.01

Fuente: Historias clínicas y cuaderno de recogida de datos.

sitio operado, con una diferencia significativa para un valor de P < 0.001 (Gráfico 2).

Nuestra muestra inicial fue de 50 pacientes de los cuales 8 desarrollaron hemicorea- balismo, a estos fue necesario realizarle una palidotomía. De los 42 restantes cerca del 50% presentaron disquinesias de intensidad ligera a moderada y de carácter autolimitado como ilustra la gráfica 3.

En cuanto a la distribución topográfica de las disquinesias inducidas por la subtalamotomía en nuestra muestra comprobamos que fue la extremidad inferior la más comprometida (tabla 4), existiendo una diferencia estadísticamente significativa al comparar con la extremidad superior (P < 0.01).

Con el propósito de determinar posibles factores pronósticos para el desarrollo de HCB realizamos una correlación entre algunas variables clínicas y otras relacionadas con la técnica quirúrgica entre los pacientes que presentaron esta complicación y aquellos que no presentaron disquinesias o estas fueron ligeras y autolimitadas en el tiempo. Encontramos que entre ambos grupos hubo una diferencia significativa para un valor de P < 0.01 en cuanto a la presencia de severas disquinesias pre-existentes inducidas por L-Dopa y a la localización más dorsal de la lesión respecto al núcleo subtalámico (Tablas 5 y 6).

Discusión

Los resultados de nuestro estudio indican que la subtalamotomía produce un importante y sostenido efecto antiparkinsoniano. Resultados similares han sido planteados por diferentes grupos; que reportan reducciones del valor total de la UPDRS motora en condición Off entre 30 y 60% y un impacto menor, pero también significativo, sobre la condición On; así como reducciones de la dosis diaria de L-Dopa superior al 40% en todos los casos.^{18;19;22;29-31}

Este efecto antiparkinsoniano de la subtalamotomía unilateral ha sido analizado y confirmado por múltiples autores,^{19,30-32} con lo cual, la reproducción reiterada de estos resultados es a nuestro juicio suficiente para demostrar su eficacia y en ese sentido su indicación. No obstante, en esos reportes^{22,32} y en otros con lesión de ambos NST^{22,30} se ha sugerido la necesidad de lesión bilateral para garantizar un impacto sostenido sobre la conducta motora y la capacidad funcional, de donde la necesidad de evitar la HCB cobra valor trascendente, además existen estudios que sugieren que los efectos neuro-psicológicos de la estimulación o lesión del NST de forma bilateral son mínimos a diferencia de lo que ocurre con la lesión o estimulación palidal.^{33,34}

Como podemos apreciar, tanto el estado motor como la dosis de L-Dopa sufren un ligero incremento a los 12 meses de evolución postquirúrgica lo que consideramos está en relación con la progresión de la enfermedad en el hemicuerpo no beneficiado con la Subtalamotomía, coincidiendo con la apreciación hecha por Álvarez et al (2009) al seguir durante 3 o más años una cohorte de 89 pacientes con lesión unilateral del NST.³²

La interpretación de nuestros resultados está limitada por el hecho de tratarse de un estudio abierto y retrospectivo, en el que no podemos eliminar la contribución del efecto placebo sobre la condición motora del paciente. Se plantea que hasta un 50 % de la respuesta inicial puede estar sesgada por este efecto.³⁵ No obstante teniendo en cuenta que la mejoría es sostenida hasta el año consideramos que el aporte del efecto placebo es mínimo.

Según el estado del conocimiento actual, existe controversia respecto al efecto de la subtalamotomía sobre las disquinesias inducidas por L-Dopa. Los resultados de nuestra investigación sugieren que la cirugía ablativa del Núcleo Subtalámico causa un efecto antidisquinético con respecto a las disquinesias pre-existentes inducidas por L-Dopa. En la literatura se reporta que la mejoría de las disquinesias inducidas por L-Dopa después de la subtalamotomía está en relación con la disminución de la dosis diaria de esta droga,^{18,19} sin embargo en nuestra muestra se apreció que a pesar de la disminución de la dosis de L-Dopa la mejoría es especialmente acentuada en el hemicuerpo contralateral a la cirugía.

Su y cols. (2002) Reportan mejoría de las disquinesias inducidas por la L-Dopa en tres de cuatro pacientes a los que se le realizó subtalamotomía, a pesar de mantener la dosis del medicamento sin modificarse por más de tres meses en el postoperatorio.³¹ El autor planteó que en estos pacientes se comprobó por resonancia magnética que las lesiones se habían extendido más allá de la región dorsal del NST, interesando además las fibras palidofugales lo que justificaba el alivio de las disquinesias por un efecto similar al de la palidotomía.

En un estudio realizado en nuestro centro por Álvarez y cols. (2005), se evaluó el efecto de la subtalamotomía bila-

teral realizada en una muestra de 18 pacientes, de los cuales en 11 se realizó la cirugía bilateral simultánea. En este estudio cuyo seguimiento se realizó por un período de 3 años se reportó una disminución significativa de las disquinesias inducidas por L-Dopa ($P < 0.01$), acompañado de una disminución marcada de la dosis diaria del medicamento.²²

También se ha reportado reiteradamente una significativa reducción de las disquinesias inducidas por L-Dopa tras estimulación crónica a largo plazo del NST.^{15,21,27,36-38} Paul Krack, del grupo de Grenoble reportó el efecto de la estimulación subtalámica en pacientes con distonía de off discapacitante. Estos pacientes también exhibían disquinesias bifásicas y de pico de dosis, de manera que pudo estudiar el efecto de la estimulación eléctrica del NST en las 3 condiciones. Encontró que la distonía off se reducía en un 90%, las disquinesias bifásicas en 50% y la corea en un 30%,¹⁶ lo que coincide en esencia, al menos para el efecto sobre las disquinesias bifásicas y la distonía de off, con lo aquí reportado.

Un año más tarde Benabid y cols. (2000), del mismo grupo hacen un análisis más general del efecto de la estimulación del NST con respecto a las disquinesias en un artículo incluido en un suplemento especial de *Annals of Neurology* sobre las disquinesias inducidas por L-Dopa. En ese artículo se revisan las disquinesias tanto en modelos experimentales (ratas y monos intoxicados con MPTP) como en humanos con enfermedad de Parkinson y concluyen que la estimulación subtalámica puede inducir o suprimir disquinesias preexistentes en dependencia de la intensidad y tiempo de estimulación pero que su efecto antidisquinético es indirecto, mediado por la reducción de la L-Dopa.²¹

Bejjani et al, en ese propio año, aportan a lo anterior evidencias de un efecto desensibilizador de la estimulación sobre la inducción de disquinesias por pulsos de L-Dopa, al demostrar que manteniendo la dosis preoperatorio hasta 6 meses después de la cirugía se produjo reducción de las disquinesias inducidas por L-Dopa.³⁹ Álvarez et al, ya en el 2001 habían reportado igual fenómeno en 11 pacientes seguidos por un año sin modificar la dosis.²⁹ Estos hallazgos sugieren que no solo la reducción de la L-Dopa es la causa de la disminución de las disquinesias. Más recientemente el hallazgo de que las disquinesias disminuyen contralateral pero no ipsilateralmente a la lesión reportado por Álvarez y cols. apoya la idea del papel directo del núcleo subtalámico en la génesis o modificación de las disquinesias inducidas por L-Dopa.³²

Lozano y cols. en el 2001 sugieren que el efecto antidisquinético de la lesión y de la estimulación puede deberse a la extensión dorsal de la lesión hacia los campos de Forel, comprometiendo las fibras palidofugales y produciendo un efecto similar a la palidotomía.⁴⁰ Este atractivo argumento no es sostenible al menos para la evidencia que importan casos con HCB y lesiones pequeñas (3 de 8 en nuestra serie) completamente confinadas al núcleo y viceversa, la

existencia de casos (5 de 8 en nuestra serie) con lesiones que interesan esa región y desarrollaron HCB.

Recientemente en un artículo de revisión sobre el tema de la cirugía y las disquinesias inducidas por L-Dopa, Guridi y cols. plantean que es probable que la lesión del NST tenga un efecto antidisquinético per se sobre las disquinesias inducidas por L-Dopa, aunque consideran que la información disponible sobre el tema aun es limitada y ambigua.⁴¹ A pesar del exhaustivo análisis, la seriedad y prudencia de estos expertos no les permiten definir un mecanismo, sino potenciales explicaciones muy bien fundamentadas pero no concluyentes por lo que claman por investigaciones bien diseñadas para aclararlo.

La explicación del efecto antidisquinético de la subtalamotomía resulta complicada y hasta controversial, pero bien sea por supresión de actividad oscilatoria patológica, por reversión de alteraciones sinápticas o por un efecto de inhibición presináptica del subtálamo sobre la innervación gabaérgica de la vía directa estriopallidal, consideramos que el efecto antidisquinético de la subtalamotomía es directo, más que relacionado a la disminución de la L-Dopa postoperatoriamente e igualmente reconocemos que se requieren estudios prospectivos y experimentales para aclarar definitivamente este efecto de la lesión del NST aparentemente contradictorio.

Las disquinesias inducidas por la subtalamotomía constituyen la principal complicación y limitación de esta técnica quirúrgica, aunque la literatura plantea que solo una pequeña proporción de los casos desarrolla hemiparesia y que en la mayoría de los pacientes que presentan disquinesias inducidas por la subtalamotomía estas son ligeras y transitorias.^{18;19;22;31;42}

En nuestra muestra, 8 pacientes desarrollaron hemiparesia y de los 42 restantes, cerca del 50% presentaron disquinesias de ligeras a moderadas. Sin embargo la evolución de estas disquinesias fue hacia la resolución espontánea, coincidiendo con lo planteado por otros autores.^{18;31;42}

La desaparición gradual de las disquinesias inducidas por la lesión subtalámica coincide con la reducción del área de edema perilesional. Este fenómeno también podría explicarse de la siguiente manera: La reducción drástica inicial de la estimulación glutamatérgica del GPi tras la lesión del NST es responsable de las disquinesias, a lo que sigue un periodo de restauración del balance de salida de los ganglios basales por adecuación de otras vías. Este planteamiento queda sustentado sobre la base de la normalización que ocurre de los niveles de expresión del ARNm y las enzimas citocromo oxidasa y succinato deshidrogenasa en el GPi varias semanas después de la lesión del NST, lo cual fue demostrado en monos parkinsonizados.⁴³

En cuanto a la distribución topográfica de las disquinesias inducidas por la subtalamotomía, se pudo apreciar un predominio de afectación de los miembros inferiores, lo que resultó estadísticamente significativo para

un valor de $P < 0.05$. Consideramos que este resultado está en estrecha relación con la técnica quirúrgica utilizada y la distribución somatotópica del núcleo. Nambu y cols. (1996) encontraron que el NST tiene una representación dual, que divide la región sensorimotora del mismo, en un área medial cuya información procede del área motora suplementaria (AMS) y un área lateral que recibe fibras desde la corteza motora primaria (M1).⁴⁴ En ambos lados se encuentran representadas de manera somatotópica las diferentes porciones del cuerpo, lo que origina una imagen en espejo,⁴⁵ cuya zona de confluencia corresponde con la representación de los miembros inferiores. Es en este sitio donde está protocolizado que se realice la lesión, por corresponder con el punto medio de la región sensorimotora, por tanto cabe esperar que ocurra mayor incidencia de disquinesias en los miembros inferiores.

Como podemos observar, en nuestra muestra, no se constató relación entre las disquinesias y el volumen de la lesión, aunque en la literatura se reportan casos de hemiparesia en pacientes cuyas lesiones tuvieron un volumen mayor que el de la media.³¹ Sin embargo hoy se sabe que lesiones muy pequeñas, incluso restringidas al 4 % del núcleo, son suficientes para inducir disquinesias severas.⁴⁶⁻⁴⁸

La variable distancia dorso ventral fue la única que mostró una relación lineal con las disquinesias, en este caso de tipo inversa. Esta distancia se evalúa en cortes coronales y se refiere al número de milímetros que separa al plano intercomisural del plano donde está localizado el centro del NST. Como se trata de una relación lineal inversa mientras más pequeña sea esta medida mayor será la intensidad de las disquinesias que genera la lesión. Desde el punto de vista anatómico en los pacientes donde la distancia dorso ventral fue menor, según el análisis previo, la lesión se ubicó más dorsal con respecto al núcleo y es probable que interese otras estructuras como la zona incerta y las fibras pálidas presentes en el fascículo lenticular o campo H2 de Forel. Esta topografía justifica la hemiparesia porque se interrumpe el circuito pálido-talámico. Estas evidencias sugieren que en la generación de las disquinesias inducidas por la Subtalamotomía la topografía de la lesión tiene una implicación mayor que el tamaño de la lesión propiamente dicha. Este resultado coincide con lo planteado en una revisión realizada sobre el tema por Guridi y cols.⁴¹

En nuestra serie encontramos que la única variable clínica relacionada con la generación de HCB fue la intensidad de las disquinesias inducidas por L Dopa, lo que coincide completamente con lo planteado por Álvarez y cols.³² Consideramos que este resultado está en consonancia con el hecho de que en los pacientes con severas disquinesias preoperatorias presentan mayor desbalance del funcionamiento de los ganglios basales con la presencia de severos cambios morfológicos y funcionales de los mismos.

Finalmente podemos plantear que en nuestra muestra el desarrollo de HCB se relacionó con la topografía lesional dorsal respecto al núcleo y con la intensidad de las disquinesias preoperatorias, elementos que podrían ser tomados como posibles factores de riesgos para el desarrollo de esta complicación.

Conclusiones

1. La lesión del NST disminuyó las disquinesias inducidas por L-Dopa, con mayor impacto sobre la distonía de off y las disquinesias bifásicas.
2. La subtalamotomía posee un potente efecto antiparkinsoniano.
3. Las disquinesias producidas por la Subtalamotomía dorso lateral son frecuentemente transitorias y tienden a mejorar espontáneamente.
4. Los miembros inferiores fueron los más afectados por las disquinesias inducidas por la cirugía.
5. El riesgo de desarrollar HCB por Subtalamotomía es relativamente bajo en EPI.
6. El desarrollo de HCB se asoció a severas disquinesias preoperatorias y a la localización más dorsal de las lesiones con respecto al NST.

Referencias

1. Gildenberg PL. The history of surgery for movement disorders. *Neurosurg Clin N Am* 1998 Apr;9(2):283-94.
2. Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Brain Res Rev* 1995 Jan;20(1):128-54.
3. Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *J Neurophysiol* 1994 Aug;72(2):494-506.
4. Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 1994 Aug;72(2):507-20.
5. Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 1994 Aug;72(2):521-30.
6. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Itez-Temino B, Blesa FJ, Guridi J, Marin C, et al. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23 Suppl 3:S548-S559.
7. Fager CA. Evaluation of thalamic and subthalamic surgical lesions in the alleviation of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1968 Feb;28(2):145-9.
8. DIERSSEN G, GIOINO G. [Anatomic correlation of hemiballism (on 116 cases published in the literature)]. *Rev Clin Esp* 1961 Sep 15;82:283-305.
9. Dierssen G, Bergmann LI, Gioino G, Cooper IS. Hemiballism following surgery for Parkinson's disease. A clinicoanatomical study of a case. *Arch Neurol* 1961 Dec;5:627-37.
10. Renard D, Le FA, Castelnovo G, Collombier L, Kotzki PO, Labauge P. Hemiballism due to an ipsilateral subthalamic nucleus lesion. *J Neurol* 2011 Mar;258(3):507-9.
11. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990 Sep 21;249(4975):1436-8.
12. Aziz TZ, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AR. Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primate. *Mov Disord* 1991;6(4):288-92.
13. Guridi J, Herrero MT, Luquin R, Guillen J, Obeso JA. Subthalamotomy improves MPTP-induced parkinsonism in monkeys. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994;62(1-4):98-102.
14. Hamada I, DeLong MR. Excitotoxic acid lesions of the primate subthalamic nucleus result in transient dyskinesias of the contralateral limbs. *J Neurophysiol* 1992 Nov;68(5):1850-8.
15. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995 Jan 14;345(8942):91-5.
16. Krack P, Pollak P, Limousin P, Benazzouz A, Benabid AL. Stimulation of subthalamic nucleus alleviates tremor in Parkinson's disease. *Lancet* 1997 Dec 6;350(9092):1675.
17. Krack P, Batir A, Van BN, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003 Nov 13;349(20):1925-34.
18. Su PC, Tseng HM, Liu HM, Yen RF, Liou HH. Treatment of advanced Parkinson's disease by subthalamotomy: one-year results. *Mov Disord* 2003 May;18(5):531-8.
19. Patel NK, Heywood P, O'Sullivan K, McCarter R, Love S, Gill SS. Unilateral subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Brain* 2003 May;126(Pt 5):1136-45.
20. Gill SS, Heywood P. Bilateral dorsolateral subthalamotomy for advanced Parkinson's disease. *Lancet* 1997 Oct 25;350(9086):1224.
21. Benabid AL, Benazzouz A, Limousin P, Koudsie A, Krack P, Piallat B, et al. Dyskinesias and the subthalamic nucleus. *Ann Neurol* 2000 Apr;47(4 Suppl 1):S189-S192.
22. Alvarez L, Macias R, Lopez G, Alvarez E, Pavon N, Rodriguez-Oroz MC, et al. Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: initial and long-term response. *Brain* 2005 Mar;128(Pt 3):570-83.

23. Starr PA, Christine CW, Theodosopoulos PV, Lindsey N, Byrd D, Mosley A, et al. Implantation of deep brain stimulators into the subthalamic nucleus: technical approach and magnetic resonance imaging-verified lead locations. *J Neurosurg* 2002 Aug;97(2):370-87.
24. Krack P, Poepping M, Weinert D, Schrader B, Deuschl G. Thalamic, pallidal, or subthalamic surgery for Parkinson's disease? *J Neurol* 2000 Apr;247 Suppl 2:III22-III34.
25. Vingerhoets FJ, Villemure JG, Temperli P, Pollo C, Pralong E, Ghika J. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up. *Neurology* 2002 Feb 12;58(3):396-401.
26. Thobois S, Mertens P, Guenot M, Hermier M, Mollion H, Bouvard M, et al. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: clinical evaluation of 18 patients. *J Neurol* 2002 May;249(5):529-34.
27. Krack P, Fraix V, Mendes A, Benabid AL, Pollak P. Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17 Suppl 3:S188-S197.
28. Mandat T, Tykocki T, Koziara H, Kozirowski D, Brodacki B, Rola R, et al. Subthalamic deep brain stimulation for the treatment of Parkinson disease. *Neurol Neurochir Pol* 2011 Jan;45(1):32-6.
29. Alvarez L, Macias R, Guridi J, Lopez G, Alvarez E, Maragoto C, et al. Dorsal subthalamotomy for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001 Jan;16(1):72-8.
30. Merely M, Tenca E, Perez LS, Martin ME, Bruno V, Cavanagh S, et al. Prospective randomized 1-year follow-up comparison of bilateral subthalamotomy versus bilateral subthalamic stimulation and the combination of both in Parkinson's disease patients: a pilot study. *Br J Neurosurg* 2008 Jun;22(3):415-22.
31. Su PC, Tseng HM, Liu HM, Yen RF, Liou HH. Subthalamotomy for advanced Parkinson disease. *J Neurosurg* 2002 Sep;97(3):598-606.
32. Alvarez L, Macias R, Pavon N, Lopez G, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez R, et al. Therapeutic efficacy of unilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: results in 89 patients followed for up to 36 months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009 Sep;80(9):979-85.
33. Bickel S, Alvarez L, Macias R, Pavon N, Leon M, Fernandez C, et al. Cognitive and neuropsychiatric effects of subthalamotomy for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010 Sep;16(8):535-9.
34. Komotar RJ, Starke RM, Connolly ES, Goodman RR. Pallidal vs subthalamic deep brain stimulation for Parkinson disease. *Neurosurgery* 2010 Oct;67(4):N25-N27.
35. Goetz CG, Leurgans S, Raman R. Placebo-associated improvements in motor function: comparison of subjective and objective sections of the UPDRS in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002 Mar;17(2):283-8.
36. Krack P. Subthalamic stimulation for Parkinson's disease: a new benchmark. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011 Apr;82(4):356-7.
37. Rodriguez-Oroz MC, Gorospe A, Guridi J, Ramos E, Linazasoro G, Rodriguez-Palmero M, et al. Bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;55(12 Suppl 6):S45-S51.
38. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehnrona S, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005 Oct;128(Pt 10):2240-9.
39. Bejjani BP, Gervais D, Arnulf I, Papadopoulos S, Demeret S, Bonnet AM, et al. Axial parkinsonian symptoms can be improved: the role of levodopa and bilateral subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 May;68(5):595-600.
40. Lozano AM. The subthalamic nucleus: myth and opportunities. *Mov Disord* 2001 Mar;16(2):183-4.
41. Guridi J, Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Lozano AA, Manrique M. L-dopa-induced dyskinesia and stereotactic surgery for Parkinson's disease. *Neurosurgery* 2008 Feb;62(2):311-23.
42. Tseng HM, Su PC, Liu HM, Liou HH, Yen RF. Bilateral subthalamotomy for advanced Parkinson disease. *Surg Neurol* 2007;68 Suppl 1:S43-S50.
43. Guridi J, Herrero MT, Luquin MR, Guillen J, Ruberg M, Laguna J, et al. Subthalamotomy in parkinsonian monkeys. Behavioural and biochemical analysis. *Brain* 1996 Oct;119 (Pt 5):1717-27.
44. Nambu A, Takada M, Inase M, Tokuno H. Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J Neurosci* 1996 Apr 15;16(8):2671-83.
45. Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Guridi J, Mewes K, Chockkman V, Vitek J, et al. The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain* 2001 Sep;124(Pt 9):1777-90.
46. Crossman AR. Primate models of dyskinesia: the experimental approach to the study of basal ganglia-related involuntary movement disorders. *Neuroscience* 1987 Apr;21(1):1-40.
47. Herzog J, Pinsker M, Wasner M, Steigerwald F, Wailke S, Deuschl G, et al. Stimulation of subthalamic fibre tracts reduces dyskinesias in STN-DBS. *Mov Disord* 2007 Apr 15;22(5):679-84.
48. Guridi J, Obeso JA. The subthalamic nucleus, hemiballismus and Parkinson's disease: reappraisal of a neurosurgical dogma. *Brain* 2001 Jan;124(Pt 1):5-19.