



Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo original

Subtalamiotomía bilateral diferida en enfermedad de Parkinson: evaluación motora, cognitiva y conductual[☆]

Darío Adamec^{a,b}, Fernando Leiguarda^{a,*}, Santiago Driollet Laspiur^a, Gastón Bartoli^a, Javier Ziliani^a, Stein Gustavo^{a,b,c,d}, Juan Pablo Travi^{a,b,c,d} y Sergio Pampin^a

^a Unidad de Movimientos Anormales y Neurocirugía Funcional Hospital Prof. Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina

^b Neurofisiología Clínica, Hospital Bernardino Rivadavia, C.A.B.A., Argentina

^c Unidad de Evaluación Neurocognitiva, Hospital Bernardino Rivadavia, C.A.B.A., Argentina

^d Secretaría de Ciencia, Tecnología y Posgrado, Programa de Bioingeniería e Ingeniería Clínica, Universidad Tecnológica Nacional, C.A.B.A., Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de junio de 2014

Aceptado el 26 de enero de 2015

On-line el 12 de marzo de 2015

Palabras clave:

Subtalamiotomía diferida

Calidad de vida

Síntomas cardinales

Fluctuaciones motoras

R E S U M E N

Las modernas técnicas quirúrgicas han demostrado ser un procedimiento efectivo para el control de síntomas parkinsonianos resistentes al tratamiento farmacológico. Las técnicas ablativas por radiofrecuencia representan una opción para casos adecuadamente seleccionados. Se seleccionó a 9 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson (EP) entre 2010 y 2013 con blanco en el núcleo subtalámico bilateral en 2 tiempos quirúrgicos. Los resultados, comparando antes y luego de 6 meses de la segunda subtalamiotomía (un año entre ambas evaluaciones), arrojaron los siguientes resultados: UPDRS II «off» 25,2 vs. 12,3 (51,2%); UPDRS III «off» 60,7 vs. 25 (58,89%); UPDRS IV 10,4 vs. 2,3 (77,8%); disminución de dosis total de L-dopa del 60% (1.439 vs. 505 mg); reducción del temblor, rigidez y bradicinesia (68, 67 y 60% respectivamente) y significativa mejoría en las escalas que cuantifican calidad de vida como PDQ-39 del 44% (41,37 vs. 23,10). En el plano cognitivo (n=8) ningún dominio mostró cambios significativos a excepción del razonamiento verbal. Los resultados indican un marcado beneficio de síntomas cardinales con reducción de las fluctuaciones motoras y tiempo en «off». También se evidenció un muy bajo índice de complicaciones generales.

© 2014 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Bilateral delayed subthalamotomy in Parkinson's disease: Evaluation motor, cognitive and behavioral

A B S T R A C T

Modern surgical techniques have proven to be an effective procedure for control of parkinsonian symptoms resistant to drug treatment. Radiofrequency ablation procedures represent

Keywords:

Delayed subthalamotomy

[☆] Trabajo presentado como póster en el Congreso Argentino de Neurología 2013, donde se obtuvo la mención de trabajo destacado.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Fleiguarda@hospitalposadas.gov.ar (F. Leiguarda).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2015.01.004>

1853-0028/© 2014 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Quality of life
Cardinal symptoms
Motor fluctuations

an option for properly selected cases. 9 patients were selected with a diagnosis of Parkinson's disease (PD) between 2010 and 2013 with white bilateral subthalamic nucleus in two-stage. The results, comparing before and after 6 months of the second subthalamotomy (one year between the 2 assessments), yielded the following results: UPDRS II «off» 25.2 vs. 12.3 (51.2%); UPDRS III «off» 60.7 vs. 25 (58.89%); UPDRS IV vs. 10.4 2.3 (77.8%); decreased total dose of L-dopa than 60% (vs. 1439 vs. 505 mg); reduction of tremor, rigidity and bradykinesia (68, 67 and 60% respectively) and significant improvement on scales that measure quality of life as PDQ-39 44% (41.37 vs. 23.10). At the cognitive level (n = 8) showed no significant changes domain except for verbal reasoning. The results suggest a marked benefit of cardinal symptoms with reduction of motor fluctuations in time and «off». A very low rate of overall complications was also evidenced.

© 2014 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción y objetivos

La observación clínica de la historia natural de la enfermedad de Parkinson (EP) indica que la expresión fenotípica es muy variable y que puede asociarse en algún momento de su evolución a severas fluctuaciones de la respuesta motora de muy difícil control, aun con el mejor tratamiento médico. Los factores involucrados son múltiples, incluyendo síntoma y edad de inicio, factores genéticos, tiempo de evolución, etc.¹⁻³. La introducción de la levodopa en la década del sesenta ha conseguido mejorar los síntomas cardinales de la enfermedad, pero luego de un período de tratamiento farmacológico estable, se inicia una progresiva reducción del tiempo en «on» que reduce drásticamente la calidad de vida⁴⁻⁶. Las técnicas quirúrgicas ablativas con gran desarrollo antes de la era L-dopa quedaron solo relegadas hasta el advenimiento de la estimulación cerebral profunda o *deep brain stimulation* (DBS) hacia finales de los 80, cuando se observa una fuerte tendencia al control de este tipo de desórdenes con el desarrollo de nuevos blancos quirúrgicos, con particular referencia al núcleo subtalámico⁷. Si bien las técnicas ablativas para el tratamiento de la EP tienen en la actualidad un desarrollo menos reconocido, las nuevas técnicas de imágenes y localización de blancos quirúrgicos por microrregistro nos permiten obtener un abordaje con mayor precisión⁸. El objetivo de este estudio está dirigido a evaluar resultados de aspectos motores, cognitivos y conductuales en pacientes con diagnóstico de EP avanzada antes y a los 6 meses de subthalamotomía bilateral en 2 tiempos quirúrgicos.

Material y métodos

Se selecciona a 10 pacientes que concurren a la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina con diagnóstico de EP avanzada desde enero de 2012 hasta diciembre de 2013. Los pacientes fueron seleccionados de acuerdo a los criterios de la UK Parkinson's Disease Brain Bank^{9,10}. Este grupo presentaba severas fluctuaciones de su respuesta motora, algunos de ellos con severas discinesias, bajo el mejor tratamiento farmacológico disponible (ver [tabla 1](#)). La [tabla 2](#) muestra las características generales del grupo seleccionado.

El procedimiento se decide según lineamientos del Core Assessment Program for Intracerebral Transplantation (CAPIT)¹¹, interviniendo en primer lugar el lado opuesto al hemisferio más afectado y completando el lado contralateral a los 6 meses aproximadamente. Se completa evaluación con Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) I-IV en condición «off» luego de 12 h de suspender L-dopa y 24 h para los agonistas dopaminérgicos. El test de L-dopa fue efectuado por un neurólogo experto en movimientos anormales debidamente acreditado (MDS-UPDRS Programa de capacitación). Para el test se utiliza L-dopa dispersable a una dosis 50% mayor a la primera dosis, según el siguiente esquema de equivalencias: 100 mg L-dopa = 1 mg pergolide = 10 mg bromocriptina = 6 mg ropinirol = 50 mg priribedilo = 10 mg apomorfina = 0,7 mg pramipexol (1 mg pramipexol = 3 mg ropinirol). En casos de retardo en el «on», se incrementa dosis de carga a un tiempo variable según respuesta clínica hasta

Tabla 1 – Dosis equivalentes L-dopa (mg)

Pacientes	Total	% Agonistas ^a
1	1.575	400
2	1.600	600
3	750	0
4	1.250	300
5	2.250	800
6	1.350	400
7	800	300
8	875	200
9	2.250	0

^a Ver dosis equivalentes en el texto.

Tabla 2 – Datos generales de pacientes operados (n = 9)

Edad (años)	55,44 ± 8,30
M/F	4/5
Duración de la enfermedad (años)	11,89 ± 3,140
Hoehn and Yahr	2,94 ± 0,72
Dosis equivalente L-dopa (mg/%)	1.438,89
UPDRS III «off»	60,78
UPDRS III «on»	17
Distonías «off» (n)	6
Discinesias (n)	6

la adecuada activación. Se completa filmación en ambas condiciones previa solicitud de consentimiento informado. Por razones geográficas solo fue posible completar evaluación cognitiva en 8 pacientes. Para este tipo de evaluaciones, y siempre considerando las dificultades motoras, las pruebas utilizadas fueron destinadas a evaluar las funciones más significativas tales como: 1) *Escala de eficiencia cognitiva global* de Mattis (MDRS) valor de corte de 129/144; 2) *atención y función ejecutiva (FE)*: Subtest de dígitos WAIS III; 3) *aprendizaje y memoria*: Test de aprendizaje serial de Signoret; 4) *lenguaje*: fluencia fonológica (letra p), fluencia semántica (animales), Test de denominación verbal de Boston; 5) *visuoespacialidad*: Test de orientación de líneas de Benton, 6) *razonamiento verbal*: Subtest de analogías del WAIS III.

La evaluación psiquiátrica se realizó mediante entrevista semiestructurada utilizando criterios del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-TR). Para la evaluación de calidad de vida se utilizó PDQ-39, donde el menor puntaje indica mejor calidad de vida. Se prestó especial atención en la evaluación de conductas suicidas con la escala de riesgo suicida de Plutchik (sensibilidad 74%, especificidad 95%) con punto de corte en 6. El estado de ánimo depresivo se evaluó por la Hamilton depresion rating scale (HDRS) con puntuación de 0 a 52 y los siguientes puntos de corte: No deprimido 0-7, ligera 8-13, moderada 14-18, severa 19-22 y muy severa >23. El Inventario neuropsiquiátrico (NPI) se administró en forma de entrevista semiestructurada, evaluando cualitativamente diferentes síntomas conductuales. Cada ítem fue puntuado de acuerdo con la frecuencia de su presencia (escala desde 0 hasta 4) y la severidad del trastorno (escala desde 0 a 3).

Todas las evaluaciones (motoras y cognitivo-conductuales) han sido realizadas un mes antes del primer procedimiento y a los 6 meses luego de completada la segunda subtalantomía. Con el objetivo de maximizar el período «on» en el caso de las evaluaciones cognitivo-conductuales se utiliza un rango horario establecido entre las 8 y 10 am.

El tratamiento farmacológico se ajusta según necesidad, sin realizar evaluaciones en el intervalo de ambos procedimientos.

Se trata de un estudio abierto no aleatorizado que cumple con la aprobación del Comité de Ética y el protocolo de Helsinki. Los pacientes fueron debidamente informados, y todos ellos aceptaron un consentimiento firmado.

Técnica quirúrgica

Bajo anestesia local, se efectúa colocación de marco estereotáxico (Estereoflex, La Habana, Cuba). Se realiza adquisición de imágenes de tomografía axial computarizada (Equipo de Tomografía Axial Computada, Toshiba Aquilon 64, Toshiba America Medical Systems, Inc., Tustin, CA, EE. UU.), según protocolo predeterminado (imágenes volumétricas de 1 mm con matriz de 512x512 píxeles y un campo de visión de 240 mm). Para la localización del núcleo subtalámico utilizamos el sistema STASSIS como software de planificación quirúrgica (Ciren, La Habana, Cuba). Empleamos referencias anatómicas para determinar la localización de la comisura anterior (AC) y posterior (PC) y poder fusionar una versión digitalizada del atlas de Schaltenbrand y Wahren. Este se ajusta a

la anatomía del paciente y se utiliza como guía para mostrar la ubicación y orientación espacial del núcleo (2-3 mm posterior al punto intermedio comisural, 4 mm inferior al plano intercomisural y entre 11 y 13 mm lateral a la línea media), trazándose la trayectoria adecuada para cada paciente.

Se realiza orificio de trépano (14 mm) con anestesia local en región precoronal y posteriormente se introduce cánula con semimicroelectrodo bipolar concéntrico (Unique Medical Co. Ltd, Tokyo, Japón) de Ø 0,3-0,4 mm, punta de 10-20, distancia interpolar 0,2-0,3 mm y 100 KΩ. La actividad neuronal multiunitaria se registra y visualiza con la ayuda del programa informático para registro y procesamiento digital Neurosurgical Deep Recording System (NDRS, CIREN, La Habana, Cuba)¹⁰⁻¹². Se avanza cuidadosamente bajo visión y audición de la actividad eléctrica desde un punto (25 mm) superior al blanco, intentando reconocer con ayuda del *micro-driver* las diferentes estructuras antes de su arribo al *target*. A 10 mm previos al blanco, el avance continúa cada 1 mm finalizando 5 mm por debajo. Se realizan subsecuentes trayectos con desplazamientos anteriores de 2 mm, buscando el borde anterior para luego, y según los mejores registros, desplazarlos 2 mm a 45° hacia el extremo lateral del núcleo.

La identificación del núcleo subtalámico se efectúa a partir de los siguientes parámetros:

1. Detección del blanco como resultado de la marcada actividad eléctrica caracterizada por gran amplitud de descarga, similar a la actividad del núcleo V.I.M del tálamo.
2. Registro secuencial comparativo de las siguientes estructuras según avanza el electrodo: tálamo anterior, zona inserta, NST y sustancia nigra reticulata basado en diferentes patrones de frecuencia.
3. Las variaciones de amplitud de las descargas tanto como la distancia en mm de la actividad eléctrica integrada son factores determinantes del límite de la estructura.

Microestimulación

La microestimulación eléctrica del NST no se efectúa de forma rutinaria y solo la reservamos para aquellos pacientes en los que el microrregistro ofrece dudas sobre la ubicación exacta del blanco. El objetivo es reconocer la posición de la cápsula interna así como otras estructuras circundantes, sin interés en la respuesta propia del blanco en lo que se refiere a síntomas cardinales de la enfermedad. Los parámetros de estimulación utilizados fueron pulsos de corriente bipolar por medio del mismo electrodo de registro entre 0,1 y 5 mA, con incrementos de 0,1 mA, frecuencias de 60-180 Hz, con pulsos de 1 s (Generador de radio frecuencia, Cosman G4 Versión 2, Cosman Medical, Inc., Burlington, MA, EE. UU.).

Macroestimulación

El fin es verificar la posición espacial exacta y su relación con las estructuras adyacentes, sin esperar efectos indeseables significativos, ya que en caso de que ello ocurriera deberíamos replantearnos en primer lugar las coordenadas de lesión. Lo mismo que para la microestimulación no tenemos como objetivo evaluar efectos positivos sobre los síntomas sino definir su relación con la cápsula interna. Nuestros parámetros de estimulación sensorial utilizados fueron de 50 Hz, 0,5 ms y

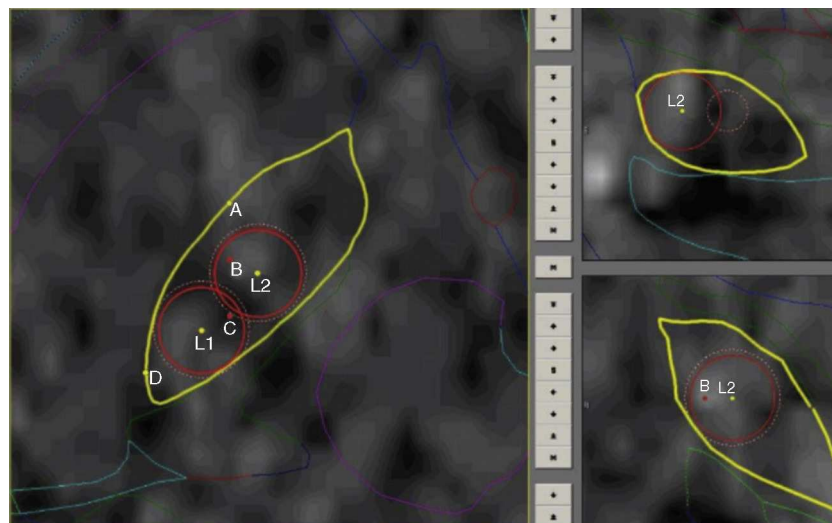


Figura 1 – Representación espacial de lesiones (L1-L2) círculos rojos, en los 3 planos del espacio. A, B, C y D) Puntos de microrregistro. A y D) En amarillo bordes del NST. B y C) En rojo centro del NST.

rangos escalonados de intensidad desde 0 mA hasta 4 mA. Basados en esto, la región lateral evocaría contracción muscular contralateral derivada de la estimulación del haz corticoespinal, la región medial y posterior movimientos oculares (blefaroptosis y blefarodistasis por cercanía al III par y síntomas sensoriales ante proximidad del lemnisco medio), la desviación conjugada de la mirada se interpreta por activación de fibras del haz corticoespinal. En algunas ocasiones se obtiene interrupción del temblor en clara relación temporal durante el estímulo.

Protocolo de ablación

Las coordenadas finales para la definición del área lesional se basan fundamentalmente en los hallazgos neurofisiológicos con mínimas correcciones ante efectos que sugieran proximidad a la cápsula por macroestimulación. Se completan 2 lesiones por radiofrecuencia con electrodo de 1,1 mm de diámetro y 2 mm de superficie activa (Stereotactic TC Electrodes, Cosman Medical Inc, Burlington, MA, EE.UU.) a fin de cubrir en la medida de lo posible los puntos de mayor actividad eléctrica, permitiendo ajustar el volumen final de la lesión que oscila entre 50 y 80 mm³. Las lesiones se llevan a cabo con una potencia de 8-16 W en 4 ciclos que van desde 50° a 70-80° dependiendo del volumen del núcleo, durante 60 s. Este procedimiento se lleva a cabo bajo estricto control clínico con paciente despierto y evaluando permanentemente respuestas positivas, tomando como base la rigidez así como efectos adversos principalmente motores. Durante la primera lesión (la más dorsolateral), observamos respuesta positiva con una distribución somatotópica representada por cara y miembro superior, mientras que en la segunda lesión (más medial) obtenemos efectos sobre el miembro inferior (fig. 1).

Análisis estadístico

Los datos continuos se expresan como media y desvío estándar, los datos categóricos como valores absolutos y

porcentajes. Para la comparación se utilizó el test T para datos apareados o test Wilcoxon según corresponda a su distribución. Se asumen como significativos los valores de p menores a 0,05 a 2 lados. Para el análisis se utilizó el software estadístico Infostat (versión 2013, Córdoba, Argentina).

Resultados

Aspectos motores

Evaluación en condición «off»

La evaluación en esta condición demuestra significativa mejoría, tanto en actividades de la vida diaria UPDRS II (25,2 vs. 12,3; 51,2%; $p=0,001$), como en los aspectos motores UPDRS III (60,7 vs. 25; 58,89%; $p=0,002$). Las mismas consideraciones se muestran, para síntomas cardinales tales como temblor, rigidez y bradicinesia 68, 67 y 60% respectivamente (ver tabla 3), con un marcado efecto antidistónico contralateral y axial, incluyendo beneficio transitorio de la marcha y fenómeno de *freezing*.

Evaluación en condición «on»

La significación estadística de la condición «on» también fue observada para las actividades de la vida diaria UPDRS II (10 vs. 4,4; 56%; $p=0,036$). Se destaca la práctica desaparición del fenómeno hiperkinético al igual que bloqueos de la respuesta motora UPDRS IV (10,4 vs. 2,3; 77,8%; $p=0,001$).

Sintomatología axial: De los síntomas axiales considerados (ítems 1, 19 y 20 de las escalas UPDRS III) solo se obtuvo significación para el lenguaje en condición «off».

Adaptación farmacológica

Paralelamente a la mejoría de los resultados motores fue posible disminuir la dosis total equivalente de L-dopa en alrededor del 60% (1.439 vs. 505 mg; $p=0,007$) adaptando el esquema de un modo particular, considerando que el procedimiento se llevó a cabo por etapas. Luego de la primera ablación, en

Tabla 3 – Efecto de subtalamotomía bilateral sobre distintos aspectos motores en pacientes parkinsonianos (n = 9)

Dominio	Score	Condición «off» ^a					Condición «on»				
		Preop. m	12 m m %	95%	IC	p	Preop. m	12 m m %	95%	IC	p
UPDRS II	(0-52)	25,22 (±7,5)	12,23 (±5,4) 51	6,795	18,98	0,001 [*]	10 (±6,2)	4,44 (±3,5) 55	0,45	10,65	0,036 [*]
UPDRS III	(0-136)	60,78 (±18,3)	25 (10,9) 59	18,09	53,46	0,002 [*]	17 (±7,7)	9,78 (5,7) 42	-1,09	15,53	0,080
UPDRS IV	(0-23)						10,4 (±3,7)	2,67 (±1,5) 74	4,01	11,53	0,001 [*]
Discinesias	(0-12)						5,5 (±4,3)	1,44 (±1,3) 74	0,69	7,54	0,036 [*]
Fluctuaciones clínicas	(0-7)						3,6 (±1,4)	1,33 (±0,8) 63	1,32	3,35	0,008 [*]
Periodos «off»	(0-4)						1,89 (±0,92)	0,78 (±0,44) 59	0,39	1,82	0,007 [*]
Temblor	(0-48)	16 (±10,7)	5,11 (±4,4) 68	3,38	18,39	0,010 [*]	0,33 (±1)	0,44 (±1,33)	-0,36	0,14	0,347
Rigidez	(0-20)	8,4 (±5,1)	2,78 (±2,3) 67	1,59	9,73	0,019 [*]	1,67 (±1,73)	0,78 (±1,09) 53	-0,85	2,63	0,691
Bradicinesia	(0-44)	24,78 (±6,8)	9,89 (±5,0) 60	8,28	21,49	0,001 [*]	9,78 (±5,21)	5 (±2,69) 49	0,80	8,74	0,024 [*]
Marcha	(0-4)	2 (±0,71)	1,56 (±1,24)	-0,79	1,01	0,703	2 (±0,7)	1,56 (±1,2) 22	-0,42	1,31	0,272
Estabilidad postural	(0-4)	1,67 (±1)	1,22 (±,48)	-0,11	1,0	0,80	1,11 (± 0,33)	0,44 (±0,73) 61	0,12	1,21	0,198
Lenguaje	(0-4)	1,89 (±0,92)	0,78 (±0,83) 59	0,39	1,82	0,007 [*]	1,11 (±0,60)	0,67 (±0,86) 40	-0,42	1,31	0,272
Hohen & Yhar	(0-5)	3,17 (±0,7)	2,28 (±0,5) 28	0,32	1,45	0,007 [*]	2 (±0,5)	1,28 (±0,4) 36	0,38	1,06	0,001 [*]
L-dopa ^b							1.438,89 (±619,7)	505,56 (±407,1) 65	330,75	1.535,90	0,007 [*]
PDQ-39	(0-39)						41,36 (±11,8)	23,10 (±2,5) 44	6,42	30,11	0,007 [*]

^a 12 h ayuno L-dopa, 24 h ayuno agonistas dopaminérgicos.^b Dosis equivalente de L-dopa (ver texto).^{*} p < 0,05.

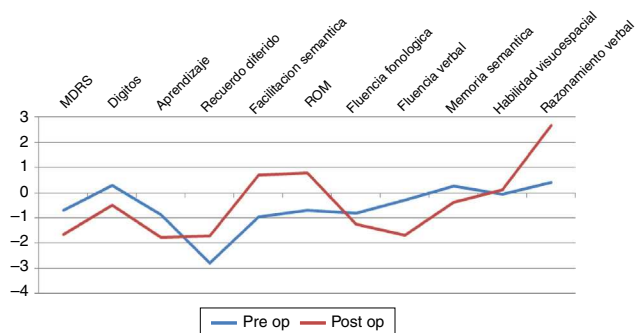


Figura 2 – Dominios cognitivos evaluados y sus variaciones antes y después de ambos procedimientos. n=8. MDRS: escala global de Mattis; ROM: recuerdo de opción múltiple.

líneas generales, se intenta mantener el esquema previo, lo que permitió la disminución de la dosis total de L-dopa en un porcentaje variable de pacientes. Una vez completado el segundo procedimiento, se modifica el esquema farmacológico, llegando en algunos casos a una marcada reducción de la dosis.

Discinesias

Luego del primer procedimiento, se observó un incremento en la sensibilidad al tratamiento dopaminérgico en 3 pacientes, manifestado por discinesias leves y transitorias (ausentes en condición de «off») referidas al miembro superior contralateral, grado 2 de Goetz¹². Completado el segundo procedimiento, 4 pacientes desarrollaron discinesias, de las cuales 3 fueron grado 2 y una grado 3, en el hemisferio contralateral. Todas cedieron de manera espontánea, alrededor de 3 semanas después, de manera gradual.

Aspectos cognitivos

Solo fue posible observar diferencia significativa entre grupos para la prueba de razonamiento lógico verbal ($p=0,0469$) con mejor rendimiento en el grupo posquirúrgico (ver fig. 2). Los demás dominios cognitivos evaluados no mostraron diferencias estadísticamente significativas, aunque cabe mencionar

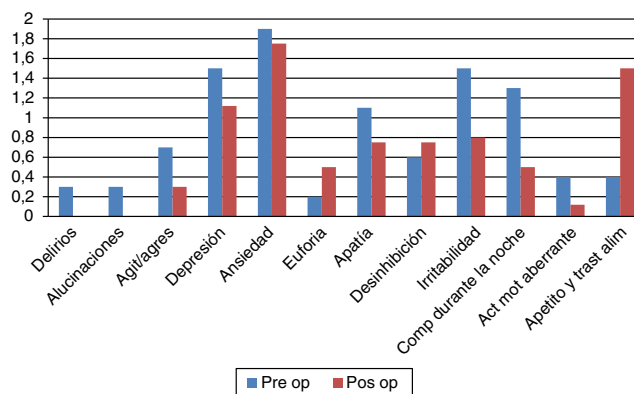


Figura 4 – Inventario Neuropsiquiátrico o NPI antes y después de ambos procedimientos. n=9.

que se objetivó un bajo rendimiento en pruebas de atención, función ejecutiva, aprendizaje y memoria en ambos grupos.

Aspectos conductuales

La escala de calidad de vida PDQ-39 (fig. 3) evidencia una significativa mejoría del 44% (41,37 vs. 23,10; $p=0,007$). En el plano depresivo ningún paciente mostró cifras comparables con cuadro de depresión grave en el examen basal y solo 2 presentaron depresión ligera/moderada tanto en el pre- como en el posquirúrgico. En el plano neuroconductual evaluados en el NPI los «comportamientos hiperactivos» estuvieron por encima del nivel esperado, con particular referencia a los trastornos alimentarios (ver fig. 4).

No se observaron síntomas ansiosos-depresivos en el posoperatorio. Ningún paciente presentó agresividad.

Complicaciones

Completando el segundo procedimiento, discinesias transitorias se observaron en 4 pacientes, 3 de ellas de carácter leve que cedieron con readaptación del esquema farmacológico. Un paciente desarrolló discinesias moderadas-severas que cedieron espontáneamente a los 20 días. Un paciente desarrolló absceso corticosubcortical, por lo que debió cumplir tratamiento antibiótico parenteral por 20 días. Lateropulsión

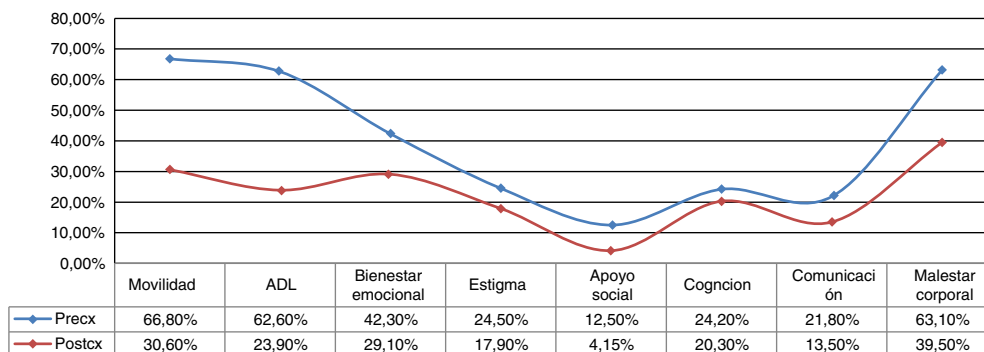


Figura 3 – Escala de calidad de vida PDQ-39 antes y después de ambos procedimientos. El mayor puntaje implica menor calidad de vida. n=9. ADL: actividades de la vida diaria.

ipsilateral al *target* fue observado en la mayoría de los casos con resolución espontánea en la primer semana del postoperatorio. Sin evidencia de compromiso de la vía piramidal. Ningún paciente presentó disartria.

Discusión

La subtalantomía bilateral por radiofrecuencia ha demostrado un marcado y sostenido efecto antiparkinsoniano sobre síntomas cardinales como rigidez, bradicinesia y temblor, asociado a un importante efecto antidistónico con prácticamente desaparición de hipercinesias inducidas por L-dopa. Se trata de un método bien tolerado con bajo índice de complicaciones con la precaución de proceder un lado a la vez, a partir de la sugerencia del grupo de La Habana¹³. Como la mayoría de los estudios abiertos, la consideración de un efecto placebo debería considerarse. El beneficio objetivado en los síntomas motores en más del 50% en la condición «off», sostenido en el tiempo, sumado a la disminución de la dosis total de L-dopa en pacientes con diagnóstico de EP avanzada, sugieren que el efecto placebo es poco probable.

El impacto sobre la condición de «off» posquirúrgica es un dato resaltante con una disminución próxima a la condición de «on» prequirúrgica, hallazgos similares a los encontrados en las publicaciones de Alvarez et al.¹³ (2005). Los beneficios obtenidos son inmediatos, con incremento del tiempo en «on», desaparición del fenómeno distónico doloroso y significativa mejoría de la calidad del sueño nocturno (evaluación UPDRS IV [ítem 4] y UPDRS I [ítem 7] respectivamente). De los síntomas axiales no fue posible demostrar, salvo el efecto sobre el lenguaje, cambios significativos en la marcha y estabilidad postural a pesar del marcado incremento observado en la movilidad y actividades de la vida diaria como lo demuestran las escalas que valoran calidad de vida (ver [fig. 3](#)). No obstante, consideramos que el adecuado control del temblor, sumado a la mejoría de síntomas axiales, incluyendo la estabilidad postural entre otros, justificarían la diferencia observada en más del 50% en la escala motora UPDRS III. Los estudios de largo plazo en ablación sugieren que los síntomas cardinales como rigidez, bradicinesia y temblor representan la respuesta más constante y sostenida^{13,14}, si bien es esperable un menor efecto sobre este último a lo largo del tiempo. En nuestro caso, el corto período de seguimiento no permite un análisis en esta etapa.

La condición «on» también demuestra significativa mejoría principalmente por el adecuado control del fenómeno hipercinético, particularmente discinesias inducidas por L-dopa, incluyendo tanto discinesias bifásicas como de pico de dosis. Este fenómeno se cree que estaría en relación directa con la disminución concomitante de L-dopa. No obstante, la ausencia de discinesias del lado contralateral, manteniendo el mismo esquema farmacológico durante la primer etapa, induciría a pensar que un efecto directo podría ser posible. Estos hallazgos fueron ya señalados por Alvarez et al. en 2005 y 2009^{13,14} probablemente como resultado del edema o «supresión» de los campos de forel/zona incerta (H2/ZI), donde discurrirían fibras palidotalámicas, logrando un efecto palidotomía like^{15,16}. Cabe aclarar aquí que, si bien nuestro método posiciona la lesión intranuclear (en la frontera del

borde dorso-lateral), no se descartan efectos sobre proyecciones palidotalámicas, dada la complejidad espacial de la estructura¹⁷. Otros grupos proponen expresamente ampliar la lesión a H2/ZI¹⁸⁻²⁰. La disminución de fluctuaciones de la respuesta motora sumada al control de discinesias, incrementa ostensiblemente el tiempo en «on», manifestándose como mejoría en las actividades de la vida diaria y calidad de vida particularmente por el incremento en la movilidad (ver [fig. 3](#)).

La probabilidad de desarrollar hipercinesias se incrementa luego del segundo procedimiento, pero una vez superado el período de readaptación de los circuitos ganglio-basales, el resultado final culmina en una paradójica respuesta, controlando de manera efectiva tanto el fenómeno hipocinético como el hipercinético, sin que esto implique en teoría liberación de L-dopa²¹. En ningún caso se observó balismo. No obstante, la presencia de discinesias que persisten aun en ausencia de L-dopa en un paciente con antecedentes de severas discinesias axiales y apendiculares sugerirían cautela. En este caso en particular, dichas discinesias cedieron espontáneamente en 3 semanas, permitiendo reintroducir la L-dopa de manera gradual. En ningún caso se observó pérdida de la dopasensibilidad en el postoperatorio.

Considerando el plano cognitivo conductual, podemos resumir que en coincidencia con otras publicaciones^{22,23}, observamos un patrón de compromiso cognitivo global de tipo fronto subcortical con déficit atencional, FE, y memoria (bajo rendimiento en aprendizaje y recuerdo libre con puntajes relativamente normales en tarea de reconocimiento). El único dominio que mostró diferencias significativas correspondió al razonamiento lógico verbal²⁴⁻²⁶. Por regla general, los mecanismos de razonamiento se hallan vinculados o asociados a procesos de manipulación mental y aplicación de recursos atencionales en un sistema de capacidad limitada que depende de la eficiencia del funcionamiento del sistema ejecutivo^{23,24,26-28}. Las dificultades conceptuales por patrones de errores perseverativos al momento de seleccionar el modo correcto de hallar una solución, suelen ser vinculadas con lesión de la corteza prefrontal dorsolateral por disfunción de circuitos prefrontocaudados con afectación estriatal primaria. La escasa muestra analizada no permite obtener mayores conclusiones por lo que un análisis que considere otras variables tales como síntoma de inicio, edad, condición social, etc. sería mandatorio.

En el plano afectivo (dentro del postoperatorio inmediato) no se observan mayores cambios más allá de lógicas variaciones que resuelven sin intervención a los pocos días, en referencia a modificaciones del esquema farmacológico, incluyendo edema de área de acceso, trayectoria y blanco quirúrgico. Finalmente, cabe destacar el impacto social en directa relación a la mejoría en la movilidad como lo demuestran las escalas de calidad de vida (ver [fig. 2](#)), permitiendo en muchos casos poder continuar desarrollando sus actividades cotidianas.

Los procedimientos quirúrgicos ablativos para la EP significaban una opción antes del advenimiento de la L-dopa. Desde hace más de 2 decenios, existe un renovado interés como resultado del avance tecnológico y el empleo de dispositivos electrónicos. No obstante, los procedimientos ablativos siguen siendo una opción, tal como lo sugieren estudios de validación

controlados que comparan ablación unilateral (GPi) versus el mejor tratamiento farmacológico (Vitek 2003)²⁹ donde se demuestra un efecto significativo a 6 meses y 2 años de *follow-up*, tanto sobre síntomas motores como complicaciones del tratamiento farmacológico. Si bien nuestro método utiliza un *target* diferente, quedaría pendiente la necesidad de definir la no inferioridad del núcleo subtalámico versus globo pálido.

Como resumen, podemos concluir que los procedimientos ablativos constituyen una alternativa para síntomas parkinsonianos de difícil control farmacológico, en pacientes adecuadamente seleccionados. Que los riesgos de complicaciones motoras en especial referencia a las hiperkinesias son de muy baja incidencia. Que desde el punto de vista económico representa una opción en nuestro medio, sumando la ventaja de no necesitar controles especializados en el postoperatorio. Por último, quedaría la necesidad de completar estudios adecuadamente controlados y con mayor número de pacientes con el objetivo de validar la técnica como una opción dentro del arsenal terapéutico.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology*. 1990;40:1529-34.
- Rajput AH, Sitte HH, Rajput A, Fenton ME, Pifl C, Hornykiewicz O. Globus pallidus dopamine and Parkinson motor subtypes: Clinical and brain biochemical correlation. *Neurology*. 2008;70:1403-10.
- Rajput AH, Voll A, Rajput ML, Robinson CA, Rajput A. Course in Parkinson disease subtypes: A 39-year clinic pathologic study. *Neurology*. 2009;73:206-12.
- Barbeau A. Dopamine and basal ganglia diseases. *Arch Neurol*. 1961;4:97-102.
- Birkmayer W, Hornykiewicz O. The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson-akinesia. *Wien Klin Wochenschr*. 1961;73:787-8.
- Cotzias GC, van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med*. 1967;276:374-9.
- Limusin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1998;339:1105-11.
- Guridi J, Rodríguez-Oroz MC, Lozano AM, Moro E, Albanese A, Nuttin B, et al. Targeting the basal ganglia for deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Neurology*. 2000;55 12 Suppl 6:S21-8.
- Huges AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:181-4.
- Daniel SE, Lees AJ. Parkinson's Disease Society Brain Bank, London: Overview and research. *J Neural Transm Suppl*. 1993;39:165-72.
- Langston JW, Widner H, Goetz CG, Brooks D, Fahn S, Freeman T, et al. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Mov Disord*. 1992;7:2-13.
- Goetz CG, Stebbins GT, Shale HM, Lang AE, Chernik DA, Chmura TA, et al. Utility of an objective dyskinesia rating scale for Parkinson's disease: Inter and intrarater reliability assessment. *Mov Disord*. 1994;9:390-4.
- Alvarez L, Macias R, Lopez G, Alvarez E, Pavon N, Rodríguez-Oroz C, et al. Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: Initial and long-term response. *Brain*. 2005;128:570-83.
- Alvarez L, Macias R, Pavon N, Lopez G, Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez R, et al. Therapeutic efficacy of unilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: Results in 89 patients followed for up to 36 months. *JNNP*. 2009;80:979-85.
- Krauss JK, Munding F. Functional stereotactic surgery for hemiballism. *J Neurosurg*. 1996;85:278-86.
- Lozano AM. The subthalamic nucleus: Myth and opportunities. *Mov Disord*. 2001;16:183-4.
- Hamani C, Saint Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M, Lozano AM. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain*. 2004;127:4-20.
- Vilela Filho O, da Silva D. Unilateral subthalamic nucleus lesioning a safe and effective treatment for Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60:935-48.
- Patel N, Heywood P, O'Sullivan K, McCarter R, Love S, Gill SS. Unilateral subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Brain*. 2003;126:1136-45.
- Tseng HM, Su PC, Liu HM, Liou HH, Yen RF. Bilateral subthalamotomy for advanced Parkinson disease. *Surg Neurol*. 2007;68 Suppl 1:S43-50, discussion S50-51.
- Hilker R, Voges J, Ghaemi M, Lehrke R, Rudolf J, Koulousakis A, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus does not increase the striatal dopamine concentration in parkinsonian humans. *Mov Disord*. 2003;18:41-8.
- Lees A, Smith E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain*. 1983;106:257-70.
- Taylor A, Saint-Cyr J, Lang A. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. *Brain*. 1986;109:845-83.
- Brown R, Marsden C. Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease. *Brain*. 1988;111:323-45.
- Beatty WW, Staton RD, Weir WS, Monson N, Whitaker HA. Cognitive disturbances in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1989;2:22-33.
- Dubois B, Boller F, Pillon B, Agid Y. Cognitive deficits in Parkinson's disease. En: Boller F, Grafman J, editors. *Handbook*

-
- of Neuropsychology, 5. Amsterdam: Elsevier Science; 1991. p. 195–240.
27. Vingerhoets G, Verleden S, Santens P, Miatton M, de Reuck J. Predictors of cognitive impairment in advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:793–7.
28. Dubois B, Defontaines B, Deweer B, Malapani C, Pillon B, et al. Cognitive and behavioral changes in patients with focal lesions of the basal ganglia. En: Weiner W, Lang A, editors. *Advances in Neurology, Behavioral neurology of movement disorders*, 65. New York: Raven Press; 1995. p. 29–41.
29. Vitek JL, Bakay RA, Freeman A, Evatt M, Green J, McDonald W, et al. Randomized trial of pallidotomy versus medical therapy form Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2003;53: 558–69.