

REVISTA ESPAÑOLA DE

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Volumen I – Número 11 – Septiembre de 2008

Síndrome de piernas inquietas

Juan Carlos Martínez Castrillo,
José López-Sendón Moreno,
*María Díaz Sánchez,
Nuria García Barragán
Servicio de Neurología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
**Hospital Doce de Octubre. Madrid.*

Hemicorea-hemibalismo de origen vascular

I. Navas Vinagre, O. Duran Forteza
Servicio de Neurología.
Hospital Mútua de Terrassa.
Terrassa (Barcelona).

Estimulación del globo pálido interno en la distonía

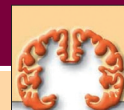
Ossama Morsi
Servicio de Neurología.
Unidad de Trastornos del Movimiento.
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Murcia.

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

AGENDA DE CONGRESOS



Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento



Sociedad Española de Neurología

EDITA:
Línea
de Comunicación

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Director

Luis Javier López del Val
Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Comité editorial

Miquel Aguilar Barberà
Juan Andrés Burguera Hernández
Alfonso Castro García
Víctor Campos Arillo
José Chacón Peña
Carmen Durán Herrera
Rosario Luquin Puidó
Gurutz Linazasoro Cristóbal
Juan Carlos Martínez Castrillo
Luis Menéndez Guisasola
Carlos Salvador Aguilar

Hospital Mútua de Terrassa
Hospital La Fe
Hospital Universitario
Hospital Universitario
Hospital Universitario Virgen Macarena
Hospital Infanta Cristina
Clínica Universitaria de Navarra
Policlínica Guipúzcoa
Hospital Ramón y Cajal
Hospital Central de Asturias
Hospital Central de Asturias

Barcelona
Valencia
Santiago de Compostela (La Coruña)
Málaga
Sevilla
Badajoz
Pamplona
San Sebastián
Madrid
Oviedo
Oviedo

Comité asesor

José Ramón Ara Callizo
Manuel Arias Gómez
José Matías Arbelo González
Ernest Balaguer Martínez
Alberto Bergareche Yarza
Matilde Calopa Garriga
José María Errea Abad
Ignacio Fernández Manchola
Pedro García Ruiz Espiga
Santiago Giménez Roldán
Juan Gómez Alonso
José María Grau Veciana
Francisco Grandas Pérez
Antonio Koukoulis Fernández
Jaime Kulisevsky Bojarski
Carlos Leiva Santana
Elena Lezcano García
Hugo Liaño Martínez
Elena López García
José Félix Martí Massó
Pablo Mir Rivera
Adolfo Mínguez Castellanos
Elena Muñoz Farjas
José Obeso Inchausti
Javier Pagonabarraga Mora
José María Prats Viñas
Isabel Pérez López-Fraile
René Ribacoba Montero
Ana Rojo Sebastián
Ángel Sesar Ignacio
Julia Vaamonde Gamo
Lydia Vela Desojo
Francesc Valldeoriola Serra
Rosa Yáñez Baña

Hospital Universitario Miguel Servet
Hospital Universitario
Hospital Universitario
Hospital General de Cataluña
Hospital Bidasoa
Hospital de Bellbitge
Hospital de Barbastro
Hospital Aránzazu
Fundación Jiménez Díaz
Hospital Gregorio Marañón
Hospital Xeral
Hospital San Pau
Hospital Gregorio Marañón
Hospital Xeral
Hospital San Pablo
Hospital General
Hospital de Cruces
Hospital Clínico Universitario
Hospital Universitario Lozano Blesa
Hospital Nuestra Señora de Aránzazu
Hospital Virgen del Rocío
Hospital Virgen de las Nieves
Hospital de Tortosa
Clínica Universitaria de Navarra
Hospital Sant Pau
Hospital de Cruces
Hospital Universitario Miguel Servet
Hospital Álvarez Buylla
Hospital Mútua de Terrassa
Hospital Universitario
Hospital Clínico
Fundación Hospital Alcorcón
Hospital Clínico
Hospital Cristal-Piñor

Zaragoza
Santiago de Compostela (La Coruña)
Las Palmas de Gran Canaria
Barcelona
Hondarribia (Guipúzcoa)
Barcelona
Huesca
San Sebastián
Madrid
Madrid
Vigo (Pontevedra)
Barcelona
Madrid
Vigo (Pontevedra)
Barcelona
Alicante
Bilbao
Madrid
Zaragoza
San Sebastián
Sevilla
Granada
Tarragona
Pamplona
Barcelona
Bilbao
Zaragoza
Mieres (Asturias)
Barcelona
Santiago de Compostela (La Coruña)
Ciudad Real
Madrid
Barcelona
Orense

EDITA



C/ Concha Espina, 8 - 1º Dcha. 28036 Madrid. Teléfono: 91 411 00 32 - Fax: 91 411 01 46

E-mail: informacion@lineadecomunicacion.com

Depósito Legal: M-13448-2006 - ISSN: 1886-2268 - © 2008

REVISTA ESPAÑOLA DE TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS

Juan Carlos Martínez Castrillo,
José López-Sendón Moreno,
*María Díaz Sánchez,
Nuria García Barragán
Servicio de Neurología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
**Hospital Doce de Octubre. Madrid.*

6

HEMICOREA-HEMIBALISMO DE ORIGEN VASCULAR

I. Navas Vinagre, O. Duran Forteza
Servicio de Neurología.
Hospital Mútua de Terrassa.
Terrassa (Barcelona).

14

ESTIMULACIÓN DEL GLOBO PÁLIDO INTERNO EN LA DISTONÍA

Ossama Morsi
Servicio de Neurología.
Unidad de Trastornos del Movimiento.
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Murcia.

18

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

29

AGENDA DE CONGRESOS

32

NORMAS DE PUBLICACIÓN

34

Otro paso hacia la derrota de la enfermedad

Luis Javier López del Val

Queridos amigos: Casi se agradece volver de nuevo a las actividades laborales después de las que creíamos iban a ser unas tranquilas y relajantes vacaciones de verano, que posteriormente se convirtieron en un continuo bullir entre miles de personas durante la celebración de la Expo 2008, en un continuo sudar en todas partes con un calor insoportable y en un continuo tránsito doméstico de familiares y amigos que te hacen el favor de acompañarte unos días durante el verano. Pero bueno, todo acabó y reanudamos nuestras actividades.

Este próximo trimestre se acerca lleno de actividad científica: la reunión del grupo de expertos en cirugía de la EP (ACTIVA FORUM Vº) en Montbrió del Camp (Tarragona) los días 24-25 de octubre de 2008. El XVº Curso Nacional Anual de Trastornos del Movimiento, que se celebrará en Zaragoza los días 3 y 4 de octubre, la reunión "Mariano Pastor" dirigida por el Dr. Chacón, los días 6-8 de noviembre en Sevilla. Y finalmente, antes de las próximas Navidades, de nuevo estaremos en Barcelona en la Reunión anual de la SEN.

Fijaros, casi sin quererlo ha pasado un nuevo año y seguimos manteniendo una constante actividad en el Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la SEN.

¡Que buena noticia! Ya se conocen los resultados del estudio ADAGIO, confirmando que la Rasagilina puede retrasar la evolución de la enfermedad de Parkinson en los pacientes. Éstos se presentaron oficialmente en la reunión de la EFNS en Madrid los días 26 y 27 del pasado mes de agosto. Cuando recibáis este ejemplar en vuestros domicilios, con toda seguridad ya dispondremos todos de los datos definitivos del estudio, que repercutirán seguro en un mejor control y seguimiento de nuestros pacientes. Otro pasito hacia la derrota de la enfermedad.

Y para finalizar, desde estas líneas os invito a participar desde vuestras respectivas ciudades y contribuir al crecimiento de la Revista Española de Trastornos del Movimiento, a través de vuestros artículos, comentarios, casos clínicos, imágenes espectaculares, etc... Muchos de vosotros me habéis comentado en privado que tenéis este o el otro caso, o tal imagen, pero que no os atrevéis a enviarla porque os parece pobre. Nunca nada es pobre en el ámbito científico, todo lo que mandéis será bienvenido y seguro que servirá para que otros miembros del GETM u otros neurólogos en general amplíen su experiencia y conocimientos enriqueciéndose con vuestros comentarios. Adelante.

Un saludo.

Síndrome de piernas inquietas

Juan Carlos Martínez Castrillo,
José López-Sendón Moreno,
*María Díaz Sánchez,
Nuria García Barragán

Servicio de Neurología. Hospital Ramón y Cajal.
Madrid.

*Hospital Doce de Octubre.
Madrid.

RESUMEN. El síndrome de piernas inquietas es una entidad frecuente que puede producir una merma en la calidad de vida de los pacientes. Puede ser idiopático o secundario a diversas causas. Es importante reconocerlo para evitar pruebas diagnósticas innecesarias. Cuando requiere tratamiento, los agentes dopaminérgicos controlan la mayoría de los síntomas.

Palabras clave: *síndrome de piernas inquietas, movimientos periódicos de las piernas durante el sueño, calidad de vida, trastornos del sueño, agonistas dopaminérgicos.*

ABSTRACT. The restless legs syndrome is a common disorder that can reduce the quality of life in these patients. It may be idiopathic or symptomatic, associated with many causes. It is important to recognize it to avoid unnecessary diagnostic tests. When therapy is needed, dopaminergic agents control most of the symptoms.

Key words: *restless legs syndrome, periodic limb movements during sleep, quality of life, sleep disturbances, dopamine agonist.*

Los pacientes con síndrome de piernas inquietas (SPI) presentan una necesidad perentoria de mover las piernas, impulsados por un malestar que les brota en lo más profundo de las mismas, habitualmente entre las rodillas y los tobillos. Este malestar aparece en reposo y se mitiga con el movimiento, el estiramiento o el masaje. El curso clínico es variable: puede aparecer en rachas de algún día aislado, unos pocos días al mes, con periodos de remisión, o ser continuo. La prevalencia de este síndrome es del 3 al 10% de la población, con predominio en las mujeres¹⁻⁵. Puede aparecer a cualquier edad, sin embargo con la edad aumenta la prevalencia, así como la severidad de los síntomas, y por tanto la necesidad de tratamiento. Hay dos formas de SPI: una idiopática, de causa genética o desconocida, y otra secundaria; pueden concurrir ambos tipos. Las causas secundarias más comunes son el embarazo, el déficit de hierro, la uremia, las polineuropatías, las mielopatías, la fibromialgia, la hemocromatosis y la artritis reumatoide.

Epidemiología

El SPI fue descrito en 1945 por el neurólogo sueco Karl-Axel Ekbom, quien ya entonces estimó la prevalencia en el 5% de la población, y resaltó su carácter familiar⁶. En la actualidad, la prevalencia se estima entre 3 y 15%; algunos estudios poblacionales de medicina primaria dan hasta el 24%¹⁻⁵. Parece que el síndrome es dos veces más frecuente en mujeres que en hombres. El diagnóstico de SPI suele hacerse en la edad media de la vida. En un estudio la edad media de diagnóstico correcto fue 50 años, mientras que el inicio de los síntomas había sido a los 34 + 20 años^{7,8}.

Fisiopatología

No es bien conocida, pero parece que la deficiencia de hierro y el sistema dopaminérgico central pueden jugar un papel en la aparición de los síntomas. Las formas primarias o idiopáticas de SPI son heterogéneas, no parecen tener un sustrato fisiopatológico común. Entre el 50 y el 92% de los enfermos tienen antecedentes familiares, con una alta concordancia entre gemelos univitelinos^{9,10}. Los antecedentes familiares son más frecuentes en aquellos enfermos en los que los síntomas comienzan antes de los 40 años. Para

Correspondencia

Juan Carlos Martínez Castrillo
Servicio de Neurología – Hospital Ramón y Cajal
Carretera de Colmenar, Km 9,100 – 28034 Madrid
E-mail: jmartinez.hrc@salud.madrid.org

las formas hereditarias, se han reportado al menos tres loci, localizados en cromosomas 12, 14, 9, 20 y 2 hasta ahora¹¹.

Los estudios que hacen pensar que haya una disfunción dopaminérgica han encontrado una hipofunción dopaminérgica presináptica nigroestriatal con una reducción de la unión a receptores D2 en PET y SPECT^{12, 13}. Se postula una reducción en el número o en la afinidad de los receptores dopaminérgicos D2¹⁴. Otros autores, a la vista de que los estudios de dopamina nigroestriatal son normales¹⁵⁻¹⁸, sugieren que el trastorno dopaminérgico está en el grupo celular A11, único grupo celular desde el que parten axones dopaminérgicos a la médula espinal¹⁹. La respuesta al tratamiento dopaminérgico avalaría y hace necesaria una mayor profundización en esta hipótesis dopaminérgica.

El otro argumento fisiopatológico es la deficiencia de hierro. Diversos estudios han mostrado una relación entre las concentraciones bajas de ferritina y los síntomas del SPI, particularmente cuando se ha medido la ferritina del LCR²⁰⁻²³. En un estudio neuropatológico de cuatro enfermos con SPI se ha encontrado una reducción de la ferritina y un transportador de metales divalentes en las células melatoninérgicas, con un incremento de la transferrina, comparado con los controles²⁴. Conjugando ambos mecanismos, parece que un almacenamiento inadecuado o un metabolismo anómalo del hierro puede reducir la producción de dopamina en el cerebro, puesto que la dopamina necesita para su síntesis de la ferritina como cofactor de la tirosina hidroxilasa^{22, 25}. Las zonas del cerebro más deficitarias en hierro serían la sustancia negra y el putamen. Los síntomas del SPI tienen una clara distribución circadiana. Parece que hay cambios en la secreción de melatonina, un conocido marcador del ritmo circadiano, que preceden a la aparición de los síntomas sensoriales y motores del SPI²⁶⁻²⁹.

En cuanto a las formas secundarias de SPI, suelen asociarse a situaciones deficitarias en hierro, como el embarazo o la insuficiencia renal. Aproximadamente, el 5% de los pacientes con SPI tiene anemia ferropénica, y los síntomas revierten al reponer el hierro. En otras enfermedades asociadas con el SPI como trastornos primarios del sueño, enfermedad de Parkinson, neuropatías, artritis reumatoide, enfermedades metabólicas, la causa fisiopatológica no está clara. Diversos fármacos pueden empeorar o provocar un SPI: antidepresivos, antihistamínicos, neurolépticos y bloqueantes dopaminérgicos, antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la recaptación de serotonina.

Clinica y diagnóstico

La principal característica del SPI es la necesidad imperiosa, irresistible, de mover las piernas, habitualmente precedida de una sensación desagradable, a veces dolorosa, que emerge de lo más profundo de las piernas. Esta sensación la describen como una especie de tensión muscular, a veces tirones del músculo, incluso dolor muscular; otras veces es como si tuvieran hormigas o gaseosa o como si quemaran o bulleran las piernas. Esta sensación acostumbra a ser bilateral, y suele localizarse entre los tobillos y las rodillas, pero puede afectar también la tronco y a los brazos. La clínica aparece en reposo, sentado o tumbado; cuanto más cómoda sea la posición más rápido suele aparecer. El movimiento -también el estiramiento o el masaje- alivia de forma inmediata la sensación desagradable, y no reaparece hasta

TABLA I Criterios diagnósticos del Grupo Internacional de Estudio del Síndrome de Piernas Inquietas^{30, 31}

Criterios esenciales, deben cumplirse los cuatro:

- 1.- Necesidad de mover las piernas, habitualmente asociada con una sensación desagradable o de malestar en las piernas.
- 2.- Las sensaciones desagradables o la necesidad de moverse comienzan o empeoran con el reposo o la inactividad como estando tumbado o sentado
- 3.- Las sensaciones desagradables o la necesidad de moverse revierten total o parcialmente con la actividad, como caminar, retorcerse, estirarse, etc, al menos mientras dura esta actividad.
- 4.- Las sensaciones desagradables o la necesidad de moverse empeoran o aparecen exclusivamente a última hora del día y por la noche, más que durante el resto del día.

Criterios de apoyo:

- 1.- Respuesta positiva al tratamiento dopaminérgico.
- 2.- Movimientos periódicos de las piernas (durante la vigilia o el sueño).
- 3.- Historia familiar de síndrome de pierna inquietas, sugerente de una herencia autosómica dominante.

Rasgos clínicos adicionales:

Curso clínico de la enfermedad:

- Puede empezar a cualquier edad, pero la mayoría de los enfermos que se ven en la práctica clínica están en la edad media de la vida o más mayores.
- La mayoría de los enfermos tiene un curso clínico progresivo, si bien se pueden ver formas estables. Puede haber remisiones de un mes o más.

Trastornos del sueño:

- Las molestias en las piernas y la necesidad de moverse pueden ocasionar insomnio.

Exploración neurológica y exploraciones complementarias:

- La exploración neurológica es normal en las formas idiopáticas y familiares.
- A veces pueden encontrarse datos de polineuropatía o radiculopatía en las formas no familiares.
- Pueden encontrarse niveles de ferritina bajos (< 50 microg/L) en este síndrome.

TABLA II

Escala de Evaluación del Síndrome de Piernas Inquietas³⁹

Cada ítem se evalúa: (4) Muy severo. (3) Severo. (2) Moderado. (1) Leve. (0) Ausente

- 1.- ¿Cómo evaluaría el malestar que le produce el RLS en sus piernas o brazos?
- 2.- ¿Cómo evaluaría la necesidad de moverse como consecuencia del SPI?
- 3.- ¿Cuánto alivio encuentra en el malestar de sus piernas o de sus brazos cuando se mueve?
- 4.- ¿Cuál es el grado de severidad de los trastornos del sueño que le produce el SPI?
- 5.- ¿Cuál es la severidad del cansancio o la somnolencia debidos a los síntomas del SPI?
- 6.- ¿Cuál es la severidad del SPI en general?
- 7.- ¿Con qué frecuencia tiene síntomas de SPI?
- 8.- ¿Cuando tiene síntomas de SPI, ¿cuál es la severidad en un día normal?
- 9.- ¿Cuál es el impacto de sus síntomas de SPI en su capacidad para llevar a cabo las tareas cotidianas, como por ejemplo hacer una vida familiar, en la casa, escolar, social o laboral satisfactorias?
- 10.- ¿Cuál es la severidad de los trastornos del humor debidos al SPI, p.e. enfado, depresión, tristeza, ansiedad, o irritabilidad?

Muy severo = 31-40 puntos. Severo = 21-30 puntos. Moderado = 11-20 puntos. Leve = 1-10 puntos. Ninguno = 0 puntos.

que no se vuelve a estar en reposo. El tiempo de reaparición de los síntomas es variable. Si el paciente ignora la necesidad de movimiento, los síntomas se van magnificando progresivamente hasta que se mueven las piernas de forma voluntaria o aparecen sacudidas involuntarias de las piernas. Hay una clara relación de los síntomas con el ritmo circadiano. Suelen aparecer al caer la tarde, empeorar a medida que avanza la noche, para en muchos casos desaparecer entre las tres y las cuatro de la mañana. Incluso en los enfermos que tienen los síntomas durante todo el día hay un claro empeoramiento a medida que el día avanza. El SPI puede debutar desde la infancia hasta la senectud. Los criterios diagnósticos del SPI se establecieron en 1995 por el Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG), y se revisaron en 2003^{30, 31}. En la Tabla I pueden verse los criterios clínicos de esta enfermedad: deben cumplirse los cuatro criterios para el diagnóstico de SPI.

Alrededor del 80% de los pacientes con SPI tienen movimientos periódicos de las piernas durante el sueño³². Estos movimientos son similares al reflejo de triple flexión o al signo de Babinski³³. Se miden con EMG de superficie en el músculo tibial anterior y se definen como secuencias de al menos cuatro contracciones musculares, de 0,5-5 s de duración, de al menos el 25% de la amplitud del movimiento voluntario del músculo, y que recurren cada 5-90 s³⁴. Estos movimientos periódicos durante el sueño pueden ir o no acompañados de despertar. En este segundo caso, el sueño suele ser fragmentado y de mala calidad, siendo responsable de muchos de los síntomas de falta de concentración, irritabilidad, pérdida de memoria, ansiedad, depresión y bajo rendimiento que pueden presentar estos enfermos. Habitualmente el paciente no es consciente de estos movimientos, pero sí su

pareja. Los movimientos periódicos durante el sueño no son exclusivos del SPI; pueden verse en la apnea del sueño, mielopatías, enfermedades neurodegenerativas, ictus, narcolepsia, así como en pacientes tratados con antidepresivos o neurolépticos, e incluso en personas sin ninguna otra patología.

En el SPI puede haber también movimientos durante la vigilia. Estos movimientos se han clasificado como periódicos y aperiódicos^{35, 36} y hay quien prefiere clasificarlos como discinesias relacionadas con el SPI. Tiene un carácter más rápido, incluso como una sacudida mioclónica. Sólo el 15% de los enfermos se quejan de ellos³⁰; sin embargo, cuando se realiza un test de inmovilización son mucho más frecuentes. Este test consiste en que el paciente permanezca cómodamente tumbado, sin moverse, durante 30-60 min con un electrodo de EMG de superficie en el tibial anterior³⁶. Dependiendo de la severidad del cuadro, los enfermos tienen necesidad de moverse entre los 15-30 min, y aparecen estos movimientos periódicos durante la vigilia. Este test de inmovilización sirve para el diagnóstico, cuantificar la severidad del cuadro y monitorizar el tratamiento. Otra opción es emplear un actígrafo³⁷⁻³⁸.

Hay una escala de gravedad del SPI desarrollada por el Restless Legs Syndrome Study Group, que es útil para evaluar la necesidad y la respuesta al tratamiento (Tabla II)³⁹.

Exploraciones complementarias

Si la anamnesis sugiriera alguna causa secundaria, habría que investigarla, particularmente las neuropatías y radiculopatías⁴⁰⁻⁴². Por lo demás, la única prueba que habría que solicitar a todos los enfermos sería una determinación de hierro y ferritina.

Diagnóstico diferencial

Incluye prácticamente todos los síndromes dolorosos que puedan afectar a los miembros inferiores, desde los "dolores de crecimiento" en los niños a la patología degenerativa osteoarticular del anciano. Las parestesias y disestesias de diversas etiologías son también diferentes, y falta esa necesidad de mover las piernas. A veces no es fácil distinguir del síndrome de dolor en las piernas y movimientos de los dedos de los pies^{3,5}. Debe distinguirse de la acatisia inducida por neurolépticos, donde tienen la necesidad de moverse por una sensación de intranquilidad interior, de desasosiego, más que una necesidad de mover específicamente las piernas³⁸. Una entidad poco frecuente es la acatisia por hipotensión, en la que el enfermo refiere molestias en las piernas mientras está sentado, pero a diferencia del SPI, no cuando está acostado.

Tratamiento

Medidas no farmacológicas

Considerar en todos los casos la mejoría de normas de higiene del sueño, mantener ciclos de sueño-vigilia regulares, evitar el alcohol y estimulantes como el café, así como realizar ejercicio físico moderado a diario^{44,45}. El ejercicio físico intenso puede empeorar el SPI. Las técnicas de relajación, masajes con diversas modalidades,

biofeedback, acupuntura, baños termales o de barro, están insuficientemente estudiadas o con resultados anecdóticos.

Tratamiento farmacológico (Tabla III)

Los pacientes con síntomas moderados o graves van a necesitar tratamiento farmacológico. La terapia dopaminérgica es la de elección, bien con levodopa, bien con agonistas. En segunda línea estaría la gabapentina, y los opioides en tercer escalón. Las benzodiacepinas podrían ser de utilidad en cualquier escalón. Normalmente, la medicación se pauta una vez al día, por la tarde-noche, cuando aparecen los síntomas. Hay dos conceptos interesantes que hay que discutir en este punto: la anticipación de los síntomas y el fenómeno de rebote. La anticipación aparece en los enfermos con SPI tratados con terapia dopaminérgica. Consiste en una aparición más temprana del SPI en el día, e incluso la extensión a otras partes del cuerpo⁴⁶: los síntomas que inicialmente eran sólo por la noche, o tarde-noche, una vez iniciado el tratamiento van apareciendo antes. Este fenómeno suele observarse más en los enfermos con un SPI más grave. El manejo es bien reducir o suspender la medicación, o en algunos casos más severos añadir más dosis de medicación⁴⁷. El fenómeno de rebote tiene que ver más con la vida media del fármaco, y sería equivalente al fenómeno de fin de dosis de la enfermedad de Parkinson. Los

TABLA III Fármacos para el tratamiento del síndrome de piernas inquietas				
Fármacos	Dosis inicial	Dosis máxima diaria	Vida media	Efectos adversos de clase
Agentes dopaminérgicos				Náuseas, vómitos, ortostatismo, alucinaciones, anticipación, rebote, tolerancia
Levodopa (con carbidopa o benserazide)	50 mg	200 mg, al acostarse	1,5-2 h	
Cabergolina*	0,5 mg	2 mg, al acostarse	40-60 h	
Pramipexol	0,125 mg	1,5 mg, en 2-3 dosis	8-10 h	
Ropinirol	0,25 mg	3,0 mg, en 2-3 dosis	6-8 h	
Rotigotina	1 mg	4,5 mg, en parche	5-7 h	
Benzodiacepinas				Tolerancia, sedación
Clonacepam	0,25 mg	2 mg, al acostarse	30-40 h	
Oxacepam	10 mg	40 mg, al acostarse	5-10 h	
Zolpidem	5 mg	20 mg, al acostarse	1,6 h	
Triazolam	0,125 mg	0,5 mg, al acostarse	2-4 h	
Antiepilépticos				Sedación, mareo, somnolencia, ataxia
Gabapentina	300 mg	3600 mg, en 3 dosis	5-7 h	
Opiáceos				Sedación, estreñimiento, prurito, náuseas, vómitos, sequedad de boca, dependencia
Dextropropoxifeno	100 mg	600 mg, en 2-3 dosis	6-12 h	
Oxicodéina	5 mg	20-30 mg, en 2-3 dosis	3 h	
Codeína	30 mg	180 mg, en 2-3 dosis	2,5-3 h	
Tramadol	50 mg	300 mg, en 2-3 dosis	5-8 h	

* Agonista dopaminérgico ergolíneo.

síntomas aparecen habitualmente por la mañana, con una intensidad mayor a la que había antes de iniciar el tratamiento⁴⁸.

Levodopa

Es eficaz para tratar SPI de aparición nocturna, con dosis entre 50 y 200 mg al acostarse. Su empleo está avalado en diversos ensayos clínicos⁴⁹⁻⁵². Su principal limitación son los fenómenos de anticipación, que aparecen hasta en el 80% de los enfermos, y de rebote, en el 25%, así como que desarrollan tolerancia.

Agonistas dopaminérgicos

Son actualmente el tratamiento de elección. Tanto los ergóticos (bromocriptina⁵³, pergolide^{54, 55}, cabergolina⁵⁶), como los no ergóticos (pramipexol^{57, 58}, ropinirol⁵⁹⁻⁶⁰, rotigotina⁶¹, han mostrado su eficacia en ensayos clínicos. En términos generales, una vida media larga es más favorable para el tratamiento; en este sentido, cabergolina es superior al resto. No obstante, muchos neurólogos prefieren emplear agonistas no ergolínicos como primera opción. Se ha descrito fibrosis de las válvulas cardíacas en relación con la dosis acumulada de pergolide⁶², y una fibrosis valvular severa en relación idiosincrásica con cabergolina⁶³. Otros estudios de seguridad con cabergolina a dosis altas parecen apoyar la seguridad de este fármaco⁶⁴. Ropinirol y pramipexol han mostrado una mejora en los parámetros de gravedad del SPI, en la mejora del sueño, y una reducción de los movimientos periódicos durante el sueño. Los resultados con el parche de rotigotina son prometedores. Los agonistas producen menos síntomas de anticipación que la levodopa, es raro el fenómeno de rebote, sin embargo pueden desarrollar tolerancia antes.

Gabapentina

Es la siguiente opción terapéutica tras los agentes dopaminérgicos. Su mecanismo de acción es desconocido. Ha mostrado su utilidad en diversos estudios abiertos y aleatorizados, incluso con la misma eficacia que ropinirol cuando se les ha comparado⁶⁵⁻⁶⁷. Carbamacepina (100-300 mg/día) es eficaz, pero con peor perfil de efectos adversos⁶⁸⁻⁶⁹. Valproato de liberación prolongada 600

mg/día es tan eficaz como levodopa, incluso más en cuanto a control de los movimientos periódicos en algún estudio abierto⁷⁰.

Benzodiacepinas

Clonacepam mejora la calidad del sueño en el SPI⁷¹⁻⁷⁴, posiblemente en relación con su efecto sedante, sin reducir los movimientos periódicos^{72, 75}.

Opiáceos

El dextropropoxifeno⁵² y la oxicodeína⁷⁶ han mostrado eficacia en estudios cerrados.

Formas de SPI sintomáticas

El tratamiento debe ir dirigido a la causa cuando sea posible.

Hierro

Cuando la ferritina sea inferior a 50 microg/l debe tratarse con sulfato ferroso (200-300 mg al día)^{77, 78}. No estaría indicado tratar a los enfermos con ferritina normal⁷⁹.

En los casos de SPI relacionado con la insuficiencia renal la prevalencia es alta, afecta casi al 60% de los enfermos⁸⁰. En estos casos la respuesta a la terapia dopaminérgica es algo peor^{50, 51, 81}. Gabapentina 200-300 mg tras cada sesión de hemodiálisis o clonacepam 2 mg al acostarse son útiles en estos enfermos.

Recomendaciones de clase A⁸²⁻⁸⁴

Levodopa, ropinirol, pramipexol, pergolida, cabergolina, rotigotina y gabapentina son útiles para el tratamiento del SPI. Los parches de estradiol son ineficaces para el tratamiento del SPI.

Recomendaciones de clase B

Clonacepam, triazolam, valproato, carbamacepina, oxicodona, clonidina son probablemente eficaces en el tratamiento del SPI. Gabapentina, levodopa y ropinirol pueden ser útiles en el tratamiento del SPI en paciente en hemodiálisis. Levodopa y clonacepam son probablemente eficaces para el tratamiento de los movimientos periódicos de piernas durante el sueño, mientras que triazolam, propoxifeno, modafinil son probablemente ineficaces.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2137-2141.
- 2.- Rothdach AJ, Trenkwalder C, Habershtock J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. Memory and

- Morbidity in Augsburg Elderly. *Neurology* 2000; 54: 1064-1068.
- 3.- Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med* 2004; 164: 196-202.
- 4.- Ulfberg J, Nystrom B, Carter N, Edling C. Restless legs syndrome among working-aged women. *Eur Neurol* 2001; 46: 17-19.
- 5.- Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, et al. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 2003; 61: 1562-1569.
- 6.- Ekblom K. Restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 1945; 158 (suppl): 4-124.
- 7.- Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology* 1996; 47: 1435-1441.
- 8.- Walters AS, Hickey K, Maltzman J, et al. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey. *Neurology* 1996; 46: 92-95.
- 9.- Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, et al. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 2000; 23: 597-602.
- 10.- Ondo WG, Vuong KD, Wang Q. Restless legs syndrome in monozygotic twins: clinical correlates. *Neurology* 2000; 55: 1404-1406.
- 11.- Winkelmann J, Muller-Myhsok B, Wittchen HU, et al. Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides evidence for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families. *Ann Neurol* 2002; 52: 297-302.
- 12.- Ruottinen HM, Partinen M, Hublin C, et al. An FDOPA PET study with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. *Neurology* 2000; 54: 502-504.
- 13.- Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neurology* 1999; 52: 932-937.
- 14.- Michaud M, Soucy JP, Chabli A, Laigne G, Montplaisir J. SPECT imaging of striatal pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *J Neurol* 2002; 249: 164-170.
- 15.- Trenkwalder C, Walters AS, Hening WA, et al. Positron emission tomographic studies in restless legs syndrome. *Mov Disord* 1999; 14: 141-145.
- 16.- Ruottinen HM, Partinen M, Hublin C, et al. An FDOPA PET study in patients with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. *Neurology* 2000; 54: 502-504.
- 17.- Linke R, Eisensehr I, Wetter TC, et al. Presynaptic dopaminergic function in patients with restless legs syndrome: are there common features with early Parkinson's disease? *Mov Disord* 2004; 19: 1158-1162.
- 18.- Eisensehr I, Wetter TC, Linke R, et al. Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naive and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology* 2001; 57: 1307-1309.
- 19.- Ondo WG, He Y, Rajasekaran S, Le WD. Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000; 15: 154-158.
- 20.- Kryger MH, Otake K, Foerster J. Low body stores of iron and restless legs syndrome: a correctable cause of insomnia in adolescents and teenagers. *Sleep Med* 2002; 3: 127-132.
- 21.- Earley CJ, Heckler D, Allen RP. The treatment of restless legs syndrome with intravenous iron dextran. *Sleep Med* 2004; 5: 231-235.
- 22.- Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 2000; 54: 1698-1700.
- 23.- Mizuno S, Mihara T, Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J. CSF iron, ferritin, and transferrin levels in restless legs syndrome. *J Sleep Res* 2005; 14: 43-47.
- 24.- Connor JR, Wang XS, Patton SM, et al. Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome. *Neurology* 2004; 62: 1563-67.
- 25.- Allen RP, Barker PB, Wehrli F, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001; 56: 263-265.
- 26.- Trenkwalder C, Hening WA, Walters AS, Campbell SS, Rahman K, Chokroverty S. Circadian rhythm of periodic limb movements and sensory symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord* 1999; 14: 102-110.
- 27.- Hening WA, Walters AS, Wagner M, et al. Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 1999; 22: 901-912.
- 28.- Wetter TC, Collado-Seidel V, Oertel H, Uhr M, Yassouridis A, Trenkwalder C. Endocrine rhythms in patients with restless legs syndrome. *J Neurol* 2002; 249: 146-151.
- 29.- Michaud M, Dumont M, Selmaoui B, Paquet J, Fantini ML, Montplaisir J. Circadian rhythm of restless legs syndrome: relationship with biological markers. *Ann Neurol* 2004; 55: 372-380.
- 30.- Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995; 10: 634-642.
- 31.- Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and

- epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003; 4: 101-119.
- 32.- Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lesperance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997; 12: 61-65.
- 33.- Smith RC. The Babinski response and periodic limb movement disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992; 4: 233-234.
- 34.- American Sleep Disorders Association Task Force. Recording and scoring leg movements. *Sleep* 1993; 16: 748-759.
- 35.- Hening WA, Walters A, Kavey N, Gidro-Frank S, Cote L, Fahn S. Dyskinesias while awake and periodic movements in sleep in restless legs syndrome: treatment with opioids. *Neurology* 1986; 36: 1363-1366.
- 36.- Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, et al. Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord* 1998; 13: 324-329.
- 37.- Littner MR, Shepard JW. Recommendations for research into measurement and classification of sleep disordered breathing: gazing into the crystal ball. *Sleep* 1999; 22: 665-666.
- 38.- Kazenwadel J, Pollmacher T, Trenkwalder C, et al. New actigraphic assessment method for periodic leg movements (PLM). *Sleep* 1995; 18: 689-697.
- 39.- Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003; 4: 121-132.
- 40.- Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, Earley CJ, Griffin JW, McArthur JC. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology* 2000; 55: 1115-1121.
- 41.- Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology* 1996; 47: 1435-1441.
- 42.- Walters AS, Wagner M, Hening WA. Periodic limb movements as the initial manifestation of restless legs syndrome triggered by lumbosacral radiculopathy. *Sleep* 1996; 19: 825-826.
- 43.- Walters AS, Hening W, Rubinstein M, Chokroverty S. A clinical and polysomnographic comparison of neuroleptic-induced akathisia and the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 1991; 14: 339-345.
- 44.- Hening W, Allen R, Earley C, Kushda C, Picchietti D, Silber M. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep* 1999; 22: 970-998.
- 45.- Thorpy MJ. New paradigms in the treatment of restless legs syndrome. *Neurology* 2005; 64(suppl 3): s28-s33.
- 46.- Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996; 19: 205-213.
- 47.- Winkelman JW, Johnston L. Augmentation and tolerance with long-term pramipexole treatment of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2004; 5: 9-14.
- 48.- Guilleminault C, Cetel M, Philip P. Dopaminergic treatment of restless legs and rebound phenomenon. *Neurology* 1993; 43: 445.
- 49.- Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R, Marinier R. Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-dopa: a double-blind, controlled study. *Neurology* 1988; 38: 1845-1848.
- 50.- Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmacher T, et al. L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial. *Sleep* 1995; 18: 681-688.
- 51.- Walker SL, Fine A, Kryger MH. L-DOPA/carbidopa for nocturnal movement disorders in uremia. *Sleep* 1996; 19: 214-218.
- 52.- Kaplan PW, Allen RP, Buchholz DW, Walters JK. A double-blind, placebo-controlled study of the treatment of periodic limb movements in sleep using carbidopa/levodopa and propoxyphene. *Sleep* 1993; 16: 717-723.
- 53.- Walters AS, Hening WA, Kavey N, Chokroverty S, Gidro-Frank S. A double-blind randomized crossover trial of bromocriptine and placebo in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1988; 24: 455-458.
- 54.- Earley CJ, Yaffee JB, Allen RP. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pergolide in restless legs syndrome. *Neurology* 1998; 51: 1599-1602.
- 55.- Wetter TC, Stiasny K, Winkelman J, et al. A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999; 52: 944-950.
- 56.- Stiasny-Kolster K, Benes H, Peglau I, et al. Effective cabergoline treatment in idiopathic restless legs syndrome. *Neurology* 2004; 63: 2272-2279.
- 57.- Silber MH, Girish M, Izurieta R. Pramipexole in the management of restless legs syndrome: an extended study. *Sleep* 2003; 26: 819-821.
- 58.- Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, Gomez-Mancilla B. Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial. *Neurology* 1999; 52: 938-943.
- 59.- Adler CH, Hauser RA, Sethi K, et al. Ropinirole for restless legs syndrome: a placebo-controlled crossover trial. *Neurology* 2004; 62: 1405-1407.
- 60.- Allen R, Becker PM, Bogan R, et al. Ropinirole decreases periodic leg movements and improves

- sleep parameters in patients with restless legs syndrome. *Sleep* 2004; 27: 907-914.
- 61.- Stiasny-Kolster K, Kohnen R, Schollmayer E, Moller JC, Oertel WH. Patch application of the dopamine agonist rotigotine to patients with moderate to advanced stages of restless legs syndrome: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mov Disord* 2004; 19: 1432-1438.
- 62.- Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 2004; 363:1179-1183.
- 63.- Pinero A, Marcos-Alberca P, Fortes J. Cabergoline-Related Severe Restrictive Mitral Regurgitation. *NEJM* 2005; 353: 1976-1977.
- 64.- Odin P, Oehlwein, Storch A, et al. Efficacy and safety of high dose cabergoline in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 18-24.
- 65.- Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002; 59: 1573-1579.
- 66.- Happe S, Sauter C, Klosch G, Saletu B, Zeitlhofer J. Gabapentin versus ropinirole in the treatment of idiopathic restless legs syndrome. *Neuropsychobiology* 2003; 48: 82-86.
- 67.- Thorp ML, Morris CD, Bagby SP. A crossover study of gabapentin in treatment of restless legs syndrome among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 104-108.
- 68.- Lundvall O, Abom PE, Holm R. Carbamazepine in restless legs: a controlled pilot study. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25: 323-324.
- 69.- Telstad W, Sorensen O, Larsen S, Lillevold PE, Stensrud P, Nyberg-Hansen R. Treatment of the restless legs syndrome with carbamazepine: a double blind study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288: 444-446.
- 70.- Eisensehr I, Ehrenberg BL, Rogge Solti S, Noachtar S. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with slow-release valproic acid compared with slow-release levodopa/benserazid. *J Neurol* 2004; 251: 579-583.
- 71.- Montagna P, Sassoli de Bianchi L, Zucconi M, Cirignotta F, Lugaresi E. Clonazepam and vibration in restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 1984; 69: 428-430.
- 72.- Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, et al. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 153-161.
- 73.- Peled R, Lavie P. Double-blind evaluation of clonazepam on periodic leg movements in sleep. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 1679-1681.
- 74.- Horiguchi J, Inami Y, Sasaki A, Nishimatsu O, Sugawara T. Periodic leg movements in sleep with restless legs syndrome: effect of clonazepam treatment. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1992; 46: 727-732.
- 75.- Mitler MM, Browman CP, Menn SJ, Gujavarty K, Timms RM. Nocturnal myoclonus: treatment efficacy of clonazepam and temazepam. *Sleep* 1986; 9: 385-392.
- 76.- Walters AS, Wagner ML, Hening WA, et al. Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized doubleblind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 1993; 16: 327-332.
- 77.- Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998; 21: 371-377.
- 78.- O'Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 1994; 23: 200-203.
- 79.- Davis BJ, Rajput A, Rajput ML, Aul EA, Eichhorn GR. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of iron in restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2000; 43: 70-75.
- 80.- Kavanagh D, Siddiqui S, Geddes CC. Restless legs syndrome in patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:763-771.
- 81.- Sandyk R, Bernick C, Lee SM, Stern LZ, Iacono RP, Bamford CR. L-dopa in uremic patients with the restless legs syndrome. *Int J Neurosci* 1987; 35: 233-235.
- 82.- Vignatelli L, Billiard M, Clarenbach P, Garcia-Borreguero D, Kaynak D, Liesiene V, Trenkwalder C, Montagna P. EFNS guidelines on management of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in sleep. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1049-1065.
- 83.- Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, et al. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 916-922.
- 84.- Oertel WH, Stiasny-Kolster K, Bergtholdt B, Hallström Y, Albo J, Leissner L, Schindler T, Koester J, Reess J; Pramipexole RLS Study Group. Efficacy of pramipexole in restless legs syndrome: a six-week, multicenter, randomized, double-blind study (effect-RLS study). *Mov Disord* 2007; 22: 213-219.

Hemicorea-hemibalismo de origen vascular

I. Navas Vinagre, O. Duran Forteza

Servicio de Neurología. Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa (Barcelona).

RESUMEN. Los trastornos motores hipercinéticos son una manifestación clínica poco frecuente de la patología vascular cerebral. Dentro de ellos, uno de los síndromes más típicos es la hemicorea-hemibalismo, causado generalmente por pequeñas lesiones de los ganglios basales (núcleos talámico y subtalámico). Excepcionalmente, la presencia de hemorragias profundas ligadas a enfermedad de vaso pequeño y/o hipertensión arterial pueden reproducir esta sintomatología. Presentamos un caso clínico a propósito del tema y revisamos la literatura al respecto.

Palabras clave: hemicorea-hemibalismo, patología vascular cerebral, ictus, infarto cerebral, hemorragia cerebral, trastorno motor hipercinético, hipertensión arterial.

ABSTRACT. Hyperkinetic motor disorders are an unusual clinical manifestation of cerebro-vascular pathology. Among them, one of the most typical syndromes is the hemichorea-hemiballism, generally caused by little lesions in the basal ganglia (thalamic and subthalamic nuclei). Exceptionally, the presence of deep bleedings related to small vessel disease and/or arterial hypertension, can reproduce this symptomatology. We present a clinical case about the topic and review the related literature.

Key words: hemichorea-hemiballism, cerebro-vascular pathology, stroke, cerebral infarct, cerebral haemorrhage, hyperkinetic motor disorder, arterial hypertension.

Los trastornos motores hipercinéticos son una manifestación clínica inusual de la patología vascular cerebral. No obstante, desde hace ya más de un siglo, se reconoce la existencia de este tipo de sintomatología como expresión ocasional de la presencia de ictus, sobre todo cuando éste sucede en los ganglios basales del cerebro, en especial en los núcleos talámicos y subtalámicos¹.

En 1906, Dejerine describió la presencia de movimientos coreoatetósicos en un contexto sindrómico atribuible a la existencia de lesiones afectando el núcleo externo, interno y medio talámico, así como a las fibras de la parte posterior de la cápsula interna². Posteriormente, en 1923, Foix y Masson indicaban como causa más frecuente los síndromes de arteria cerebral posterior³. Con el desarrollo posterior de las técnicas de neuroimagen, hemos podido comprobar cómo muchos trastornos motores de inicio agudo o subagudo son atribuibles a lesiones vasculares del sistema nervioso central (fundamentalmente ganglios basales, pero también núcleo estriado o incluso sustancia blanca supratentorial), y en este sentido han sido frecuentes las aportaciones individuales⁴⁻¹⁴, así como la existencia de registros o series que sitúan esta expresión clínica dentro del contexto de la patología vascular cerebral aguda¹⁵⁻¹⁹.

Gracias a los estudios señalados, podemos inferir que la frecuencia del trastorno motor hipercinético después de un ictus se sitúa entre el 1,2% y el 3,7%, dependiendo fundamentalmente del periodo de seguimiento, de tal modo que en estudios con periodo de seguimiento mayor se incluyen pacientes que empiezan con trastornos motores de inicio más tardío después del evento cerebro-vascular agudo^{15, 17}. La hemicorea-hemibalismo se sitúa dentro de los síndromes hipercinéticos más frecuentes atribuibles a un ictus. La causa más habitual es la presencia de pequeñas lesiones isquémicas de los ganglios basales, fundamentalmente del tálamo-subtálamo, por patología de vaso pequeño cerebral^{16, 17, 19}. No obstante, también se han descrito casos ocasionados por hemorragias, de tal modo que incluso se ha relacionado la presencia de pequeñas hemorragias profundas con aumento de riesgo de padecer un trastorno motor hipercinético, en vez de un típico síndrome deficitario^{17, 18}. Comparando pacientes con ictus talámico y trastorno motor involuntario

Correspondencia

Inmaculada Navas Vinagre
Servicio de Neurología – Hospital Mútua de Terrassa
Plaza Dr. Robert – 08221 Terrassa (Barcelona)
E-mail: inmanavas@gmail.com

con un grupo control formado por pacientes con ictus talámico sin trastorno motor involuntario, sólo se ha encontrado como factor predisponente la presencia de mayor afectación sensitiva, de ataxia y la naturaleza hemorrágica de la lesión¹⁸.

Describimos el caso de un paciente de 73 años que tras una pequeña hemorragia afectando al tálamo-subtálamo derecho debutó con un síndrome de hemicorea-hemibalismo de inicio agudo en extremidades izquierdas. Revisamos la literatura al respecto, especialmente las distintas opciones terapéuticas.

Caso clínico

Hombre de 73 años, hipertenso, con arritmia cardíaca por fibrilación auricular y valvulopatía aórtica y mitral en tratamiento crónico con antihipertensivos y warfarina como anticoagulación oral. Desde hacía un año, presentaba un síndrome parkinsoniano ligeramente asimétrico (predominio izquierdo), en el que destacaba la rigidez e hipocinesia, atribuible a patología vascular cerebral crónica (infarto lacunar en corona radiata derecha y leucoaraiosis vascular moderada) (Figura 1). Recibía tratamiento con 100 miligramos de levo-dopa diarios. De forma súbita empezó a presentar movimientos involuntarios coreo-balísticos de gran amplitud en extremidades izquierdas, de claro predominio braquial. No asoció cefalea, afectación del estado general, alteración de la motórica ocular, déficit sensitivos o motores u otros síntomas neurológicos focales. Ante la persistencia de la sintomatología al cabo de unas horas consultan en nuestro centro, objetivándose cifras de presión arterial elevadas (sistólica: 150, diastólica: 87 mmHg), preservación del estado general, movimientos coreo-balísticos en extremidades izquierdas que se exageraban con la contracción muscular activa sin intencionalidad y con la distracción. No presentaba claros signos piramidales. En una TAC cerebral convencional (Figura 2) se comprobó la existencia de una hemorragia intraparenquimatosa de 14 mm de diámetro con afectación medial y pósterio-inferior del tálamo derecho, subtálamo y parte superior del hemimesencéfalo derecho. El INR de protrombina era de 3,75 y el fibrinógeno de 4,4 gr/l. El resto de estudio analítico básico no mostraba alteraciones significativas.

Dada la presencia de una hemorragia intracerebral atribuible a hipertensión arterial, patología vascular cerebral de vaso pequeño y exceso de anticoagulación (INR >2,5), se procedió a la corrección de las cifras de anticoagulación con vitamina K y a control estricto de la presión arterial, con resolución del contenido hemorrágico

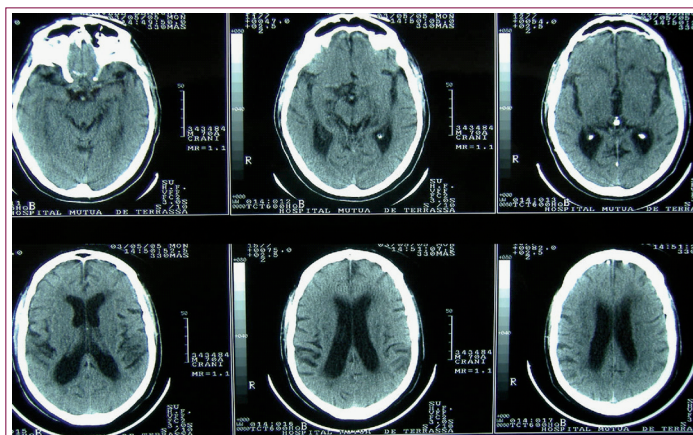


Figura 1.- TAC cerebral basal del paciente en el que se aprecian signos de leucoencefalopatía vascular moderada, así como pequeñas lesiones isquémicas en corona radiata derecha.

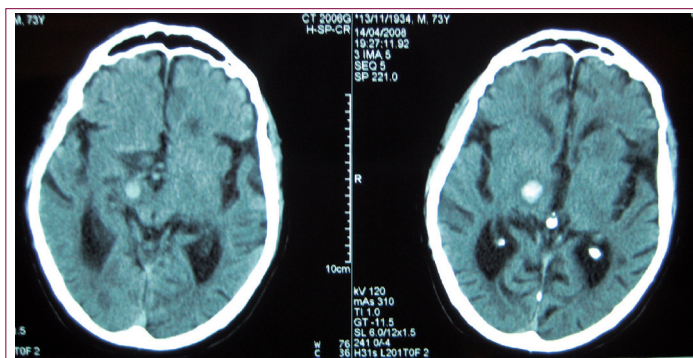


Figura 2.- TAC cerebral convencional tras el ictus en el que se aprecia imagen hiperdensa nodular afectando a núcleo talámico, subtálamo y hemimesencéfalo derecho, compatible con pequeña hemorragia profunda.

objetivado por neuroimagen al cabo de 9 días. Para controlar el trastorno motor, se administraron fármacos antidopaminérgicos (haloperidol 2 mgr/d y posteriormente risperidona 1 mgr/d) y gabaérgicos (amantadina 100 mgr/d y clonazepam 1,5 mgr/d). A las 72 horas del inicio de tratamiento con haloperidol se agravó notablemente el síndrome parkinsoniano que ya presentaba el paciente, con afectación sobre todo de extremidades derechas, persistiendo parcialmente los movimientos coreo-balísticos en las izquierdas. Se hizo una sustitución progresiva de este fármaco por risperidona, con resolución progresiva pero parcial del parkinsonismo a los 2 meses. Dada la clara predisposición al desarrollo de parkinsonismo y la persistencia de movimientos coreo-balísticos discapacitantes en extremidad superior izquierda, se procedió a la infiltración selectiva de toxina botulínica en musculatura abductora y elevadora del brazo, infiltrándose un total de 130 UI de toxina de tipo A (Botox) en 6

puntos. El tratamiento fue bien tolerado, hubo una reducción de la amplitud y de la frecuencia de los movimientos del 60% a los 15 días y no se produjeron efectos secundarios ni precoces ni tardíos. A las 10 semanas del inicio del cuadro persiste síndrome parkinsoniano de predominio hipocinético, bilateral pero con afectación preferentemente en extremidades derechas. En las extremidades izquierdas persisten movimientos coreo-balísticos de moderada amplitud, de claro predominio braquial. La limitación funcional y de calidad de vida subjetiva percibida por el paciente es atribuible a la presencia de síntomas parkinsonianos, más que al síndrome hemicoreico (alteración de la marcha, hipofonía, lentitud generalizada).

Discusión

No es infrecuente el hallazgo de lesiones isquémicas crónicas de vaso pequeño en pacientes mayores hipertensos, ni que éstas se manifiesten clínicamente como un trastorno motor parkinsoniano crónico. La patología de vaso pequeño cerebral se ha asociado también a la presencia de microhemorragias, y la presencia de pequeñas lesiones hemorrágicas en los ganglios basales se ha asociado a la aparición de trastornos motores hiperkinéticos, sobre todo en personas mayores^{17,18}. En este sentido, el caso que presentamos pone de manifiesto con claridad cómo la patología vascular cerebral puede manifestarse de forma exclusiva con la afectación del control motor, ya sea a través de un parkinsonismo crónico, de un trastorno motor hiperkinético agudo, o una combinación de ambos agravado por el efecto farmacológico de los fármacos antidopaminérgicos.

El manejo terapéutico de los trastornos motores hiperkinéticos de origen vascular es complejo, siempre que no se produzca una resolución espontánea de los síntomas. En las descripciones de casos aislados, y en las distintas series de casos^{9, 10, 15, 17}, se ha objetivado una tendencia a la mejoría total o parcial en una alta proporción de pacientes (85-89% según las series revisadas), de tal modo que sólo en alrededor de un 11-15% de los casos existe la necesidad de establecer un tratamiento específico prolongado. Clásicamente se han indicado los mismos fármacos que se indican para los trastornos motores hiperkinéticos de otro origen, como son los fármacos antagonistas dopaminérgicos, agentes depletores de dopamina o los agentes gabaérgicos. El problema fundamental del uso de estos fármacos es la inducción de parkinsonismo secundario, discinesias u otras complicaciones tardías, sobre todo con el uso de los dos primeros grupos farmaco-

lógicos. De este modo, se impone la valoración objetiva de la afectación funcional y de calidad de vida del paciente atribuible a los síntomas hiperkinéticos frente a la afectación que puede ser secundaria a los efectos indeseables farmacológicos. La intención final, por lo tanto, debe ser optimizar el tratamiento en función del bienestar del paciente aunque esto suponga la no eliminación total del exceso de movimiento.

En el contexto que se acaba de describir, se sitúa el papel de la toxina botulínica, potente neurotoxina que actúa inhibiendo la liberación de acetilcolina en la placa neuromuscular y, por tanto, genera un bloqueo de la transmisión nerviosa y la parálisis del músculo, evitando el exceso de movimiento. En el año 2000, Dressler publicó el caso de un paciente con hemibalismo persistente que fue tratado con dicho tratamiento, obteniendo una reducción de los movimientos involuntarios a los 5 días y un efecto terapéutico completo a las dos semanas, sin efectos secundarios sistémicos significativos²⁰. A pesar de no estar todavía establecida la indicación de dicho tratamiento para esta sintomatología y aunque no abunda la literatura al respecto, cada vez más se asume la utilidad de la toxina en los distintos tipos de trastornos motores hiperkinéticos por sus pocos efectos adversos y sus buenos resultados^{21, 22}. En nuestro caso concreto, consideramos que ha sido un tratamiento de clara utilidad, por permitir parcialmente el control del trastorno motor sin agravar significativamente el parkinsonismo que ya presentaba el paciente.

Por último, destacar las recientes aportaciones sobre el beneficio de la cirugía estereotáxica mediante ablación cerebral o estimulación cerebral profunda en pacientes con trastorno motor hiperkinético persistente (más de 6 meses) después de un ictus. En general, el resultado de estas técnicas está siendo positivo, con un perfil aceptable de efectos secundarios y mejoría del trastorno motor y de la discapacidad funcional que se prolonga a largo plazo²³⁻²⁵.

En resumen, los trastornos motores hiperkinéticos tras un ictus son una sintomatología inusual pero que puede ser muy discapacitante, sobre todo en el contexto de personas mayores con otras patologías asociadas. En general, el pronóstico es favorable con un alto porcentaje de pacientes que mejora espontáneamente a los 6 meses. No obstante, en una minoría no despreciable de casos el trastorno motor es persistente, siendo necesario identificar un tratamiento sintomático óptimo, evaluando cuidadosamente el balance riesgo-beneficio de cada opción terapéutica para mejorar la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Lee MS, Marsden CD. Movement disorders following lesions of the thalamus or subthalamic region. *Mov Disord* 1994; 9 (5): 493-507.
- 2.- Dejerine J, Roussy G. Le syndrome thalamique. *Rev Neurol (Paris)* 1906; 14: 521-532.
- 3.- Foix C, Masson A. Le syndrome de l'artère cérébrale postérieure. *Presse Med* 1923; 31: 361-365.
- 4.- Crozier S, Lehericy S, Verstichel P, Masson C, Masson M. Transient hemiballism/hemichorea due to an ipsilateral subthalamic nucleus infarction. *Neurology* 1996; 46 (1): 267-268.
- 5.- Nakata K, Kataoka K, Nakagawa Y, Hojo H, Sato N, Sato H. A case of hemichorea presenting caudate infarction by CT scan. *No To Hattatsu* 1985; 17 (1): 76-80.
- 6.- Morigaki R, Uno M, Matsubara S, Satoh K, Nagahiro S. Choreoathetosis due to rupture of a distal accessory anterior cerebral artery aneurysm. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25 (3): 285-287.
- 7.- Srivastava T, Singh S, Goyal V, Shukla G, Behari M. Hemichorea-hemiballism associated with frontoparietal bleed. *J Neurol* 2006; 253 (5): 653-654.
- 8.- Jones HR Jr, Baker RA, Kotts HS. Hypertensive putaminal hemorrhage presenting with hemichorea. *Stroke* 1985; 16 (1): 130-131.
- 9.- Ceccotti C, Comberiati A, Cappelletti C, Faillace F, Turra M. Hemiballism as a result of a focal hemorrhagic lesion of the subthalamic nucleus documented by CT. *Riv Neurol* 1986; 56 (2): 113-120.
- 10.- Mochizuki H, Miwa H, Imai H, Muzuno Y. Hemiballism-hemichorea caused by a putaminal hemorrhage with worsening after smoking- a case report. *Rinsho Shikeigaku* 1993; 33 (5): 562-564.
- 11.- Gille M, Van den Bergh P, Ghariani S, Guettat L, Delbecq J, Depre A. Delayed-onset hemidystonia and chorea following contralateral infarction of the posterolateral thalamus. A case report. *Acta Neuro Bel* 1996; 96 (4): 307-311.
- 12.- Maruyama T, Hashimoto T, Miyasaka M, Yanagisawa N. A case of thalamo-subthalamic hemorrhage presenting monoballism in the contralateral lower extremity. *Rinsho Shinkeigaku* 1992; 32 (9): 1022-1027.
- 13.- Karsidag S, Ozer F, Sen A, Arpacı B. Lesion localization in developing poststroke hand dystonia. *Eur Neurol* 1998; 40 (2): 99-104.
- 14.- Fukui T, Hasegawa Y, Seriyama S, Takeuchi T, Sugita K, Tsukagoshi H. Hemiballism-hemichorea induced by subcortical ischemia. *Can J Neuro Sci* 1993; 20 (4): 324-328.
- 15.- Ghika-Schmid F, Ghika J, Regli F, Bogousslavsky J. Hyperkinetic movement disorders during and after acute stroke: the Lausanne Stroke Registry. *J Neurol Sci* 1997; Mar 10; 146 (2): 109-116.
- 16.- Lee MS, Marsden CD. Movement disorders following lesions of the thalamus or subthalamic region. *Mov Disord* 1994; 9 (5): 493-507.
- 17.- Alarcón F, Zijlmans JCM, Dueñas G, Cevallos N. Post-stroke movement disorders: report of 56 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1568-1574.
- 18.- Kim JS. Delayed onset mixed involuntary movements after thalamic stroke: clinical, radiological and pathophysiological findings. *Brain* 2001; 124 (2): 299-309.
- 19.- Milandre L, Brosset C, Gabriel B, Khalil R. Transient involuntary movement disorders and thalamic infarction. *Rev Neuro (Paris)* 1993; 149 (6-7): 402-406.
- 20.- Dressler D, Wittstock M, Benecke R. Treatment of persistent hemiballism with botulinum toxin type A. *Mov Disord* 2000; 15: 1281-1282.
- 21.- Adam OR, Jankovic J. Symptomatic treatment of Huntington disease. *Neurotherapeutics* 2008; 5 (2): 181-197.
- 22.- O'Suilleabhain P, Dewey RB Jr. Movement disorders after head injury: diagnosis and management. *J Head Trauma Rehabil* 2004; 19(4): 305-313.
- 23.- Krauss JK, Mundinger F. Functional stereotactic surgery for hemiballism. *J Neurosurg* 1996; 85: 278-286.
- 24.- Yamamoto T, Katayama Y, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C. Deep brain stimulation for the treatment of parkinsonian, essential, and post-stroke tremor: a suitable stimulation method and changes in effective stimulation intensity. *J Neurosurg* 2004; 101 (2): 201-209.
- 25.- Katayama Y, Fukaya C, Yamamoto T. Control of poststroke involuntary and voluntary movement disorders with deep brain or epidural cortical stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997; 69 (1-4 Pt 2): 73-79.

Estimulación del globo pálido interno en la distonía

Ossama Morsi

Servicio de Neurología.

Unidad de Trastornos del Movimiento.

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.

Murcia.

RESUMEN. La estimulación del globo pálido interno es una opción terapéutica eficaz en algunos casos de distonía incapacitante refractaria a tratamiento médico. Debido a su gran heterogeneidad, los resultados son variables, siendo más consistentes y homogéneos en las distonías primarias que en las secundarias. En esta revisión se pretende tener una visión global de esta terapia aplicada a la distonía, con enfoque especial a los resultados más relevantes obtenidos hasta el momento.

Palabras clave: estimulación cerebral profunda, globo pálido, resultados, distonía primaria, distonía secundaria.

ABSTRACT. Internal globus pallidus stimulation is an efficacious therapeutic option in some cases of disabling dystonia refractory to medical treatment. Due to its high heterogeneity, results are variable, being more consistent and homogeneous in primary than in secondary dystonia. In this review, we aim to a global vision of this therapy applied to dystonia, with special interest in the most important results available to date.

Key words: deep brain stimulation, globus pallidus, outcome, primary dystonia, secondary dystonia.

La estimulación cerebral profunda del globo pálido interno (ECP-GPi) es una opción terapéutica establecida en algunos pacientes con distonía refractaria a tratamiento médico. El mecanismo por el cual esta terapia mejora la distonía todavía no está totalmente comprendido. En la distonía primaria generalizada (DPG) la respuesta es variable, pero suele ser satisfactoria, aunque todavía faltan por identificar factores predictivos. En algunos subgrupos de pacientes con otras distonías primarias como la distonía cervical o segmentaria, refractarias a toxina botulínica, así como algunas distonías secundarias (DS), como la distonía tardía y otras, se han encontrado resultados, a menudo positivos, pero en su mayoría no muy bien documentados. Las principales complicaciones de esta terapia son la hemorragia cerebral, la infección del sistema y la migración y/o fractura de los electrodos. Todos tienen una tasa relativamente baja en manos de equipos con experiencia en la ECP. En un futuro, se espera comprender mejor el mecanismo de actuación de la ECP sobre la distonía, encontrar factores predictivos que ayuden a establecer mejor las indicaciones en los distintos subgrupos de pacientes distónicos y explorar otras dianas quirúrgicas que podrían resultar beneficiosas. Aquí, presentamos una revisión de la situación actual en la literatura de la ECP-GPi, principalmente de los resultados obtenidos.

Introducción

La distonía es un término fenomenológicamente polivalente en la literatura de los trastornos del movimiento. Fue utilizado por primera vez por Oppenheim en 1911 para describir un caso de un trastorno del movimiento de inicio en la infancia¹. Actualmente se denomina distonía a un síndrome caracterizado por contracciones musculares involuntarias, mantenidas, sujetas a un patrón determinado y habitualmente repetitivas de músculos antagonistas, que originan movimientos de torsión o posturas anormales².

El manejo de la distonía a menudo es un reto para el neurólogo y habitualmente requiere una experiencia específica en el campo de los trastornos del movimiento.

Una primera aproximación requiere una filiación de la distonía, que podría resultar en ocasio-

Correspondencia

Ossama Morsi

Servicio de Neurología – Hospital Virgen de la Arrixaca

Crtra. Madrid-Cartagena s/n – El Palmar – 30120 Murcia

E-mail: osmorsi@yahoo.es

nes complicada. A lo largo del siglo XX han surgido multitudes de clasificaciones de la distonía. Habitualmente se requiere el uso de más de una de estas clasificaciones para designar la distonía de un paciente en concreto. La distonía debe al menos clasificarse según la edad de inicio, la distribución y la etiología.

A grandes rasgos y de cara al tema que nos ocupa, abordaremos las distonías según una clasificación básica y simplificada de distonías primarias y un segundo grupo más heterogéneo que incluye las distonías secundarias.

La distonía primaria (DP), o también llamada distonía primaria de torsión, se divide fundamentalmente en generalizada (DPG), focal (DPF) o segmentaria (DPS), según la/s zona/s corporal/es implicada/s. En estos casos, la distonía es el único rasgo clínico, no se encuentran anomalías analíticas o de neuroimagen, no se halla respuesta a la levodopa y no existe historia de posible causa de la distonía.

La distonía secundaria (DS), también llamada sintomática, se origina por un factor estructural o metabólico específico y suele cursar con síntomas neurológicos adicionales. Los orígenes pueden ser muy variados; puede aparecer tras un evento específico como encefalitis, traumatismo craneoencefálico, exposición a fármacos o toxinas; en otros casos la DS forma parte de trastornos sistémicos o neurodegenerativos.

Tratamientos en la distonía

En algunos casos de distonía el tratamiento es específico y suele ser eficaz para su control, como en la distonía sensible a la dopa, la enfermedad de Wilson, la discinesia cinesigénica paroxística y otras distonías poco comunes. Exceptuando estos pocos casos, el tratamiento en la distonía en su gran mayoría es sintomático.

A grandes rasgos, la terapia farmacológica oral (anticolinérgicos, tetrabenazina, algunos antiepilépticos, benzodiacepinas y otros) representa el tratamiento principal en la gran mayoría de pacientes con DPG o DPS de inicio en la infancia, mientras en las DPF o DPS de inicio en la edad adulta, el tratamiento de elección suele ser la toxina botulínica.

Un tratamiento eficaz de la distonía no siempre es fácil. Muchos pacientes precisan múltiples cambios y/o combinaciones de estrategias terapéuticas para el control de sus síntomas. Algunos no tienen respuesta satisfactoria tras agotar estas posibilidades. La discapacidad ocasionada por la distonía puede llegar a mermar de forma significativa la calidad de vida de los pacientes, causando limitaciones físicas y/o sociales variables,

incluso en algunos casos una dependencia sub-total o total de terceras personas. En este grupo de pacientes y dependiendo de las características clínicas y posibles etiologías de la distonía y tras el fracaso de las terapias conservadoras, se puede considerar otras alternativas terapéuticas, entre ellas la cirugía cerebral funcional.

¿En qué paciente con distonía se puede plantear la ECP?

Actualmente un paciente podría considerarse como posible candidato a ECP-GPi si cumple los siguientes criterios:

1.- Diagnóstico inequívoco de distonía primaria o secundaria, realizado por un neurólogo experto en trastornos del movimiento.

2.- Fracaso de controlar la distonía con tratamiento farmacológico oral (anticolinérgicos, antiepilépticos, benzodiacepinas, baclofeno, etc.); en caso de distonía focal o segmentaria fracaso de infiltración con toxina botulínica en músculos adecuados y a dosis correctas.

3.- Discapacidad significativa por alteración del movimiento, dolor o aislamiento social o una combinación de todos, ésta debe ser causado fundamentalmente por la distonía objetivo del tratamiento^{3,4}.

Diana y técnica quirúrgica

La historia de las intervenciones neuroquirúrgicas en la distonía es amplia e interesante desde los primeros experimentos sobre animales de Hess y Hassler a mediados del siglo XX. En la práctica clínica, el tratamiento quirúrgico de la distonía se limitó a las talamotomías durante varias décadas⁵. En la década de los 90, el interés en el globo pálido interno (GPi) para el tratamiento de la distonía fue debido básicamente al éxito que tuvo la palidotomía en mejorar las discinesias y la distonía en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada. La observación de frecuentes problemas permanentes del lenguaje, de la deglución y ocasionalmente de la cognición en pacientes con palidotomía bilateral⁶ causó un abandono gradual de esta técnica. En los últimos años la cirugía ablativa ha sido sustituida paulatinamente por la estimulación cerebral profunda en la mayoría de los centros, debido a las ventajas principales de esta última, al ser no-destructiva, reversible y ajustable. Esto es de especial interés en el caso de la distonía, ya que una proporción importante de pacientes candidatos a ECP son niños y adolescentes.

Desde finales de los años noventa se han multiplicado las publicaciones acerca de la ECP

en la distonía, siendo la mayoría del GPi, aunque una pequeña parte de esta literatura es de la estimulación talámica y subtalámica. En la actualidad, la ECP-GPi, habitualmente bilateral, pero en algunos casos unilateral, es la técnica quirúrgica más utilizada para los pacientes con distonía candidatos a tratamiento con neurocirugía funcional. El tálamo es otra diana que fue ensayada en algunos pacientes con distonía, pero los resultados no han sido lo suficientemente esperanzadores en la mayoría de los casos, exceptuando la distonía ocupacional que si parece responder solamente a la cirugía talámica^{7, 8}. Pero existen otras dianas que no han sido lo suficientemente explorados, como el núcleo subtalámico, del que todavía no se dispone de suficientes datos en la cirugía de la distonía⁹⁻¹⁴.

La localización más óptima recomendada por la mayoría de los autores en la distonía es la parte más ventral de la porción pósterolateral del GPi. La zona de estimulación del GPi que ha mostrado los mejores resultados clínicos hasta el momento ha sido en la parte posterior del GPi, a 3-5 mm del borde cápsulo-palidal y 2-5 mm dorsal al tracto óptico^{3, 15-18}.

Mecanismo de ECP en la distonía

Los mecanismos mediante los cuales la ECP mejora la distonía siguen sin ser completamente descubiertos. La base sobre la cual se ha desarrollado la ECP-GPi en el tratamiento de la distonía se puede considerar empírica, basada sobre los trabajos antiguos de la palidotomía en la distonía y los efectos positivos observados en los pacientes parkinsonianos sometidos a palidotomía y ECP-GPi. Existe una evidencia de que la actividad neuronal del GP es anormal en la distonía¹⁹⁻²⁴. Por otro lado, se ha demostrado mediante un estudio de PET que la ECP-GPi corrige un hipermetabolismo anormal en las áreas motoras suplementarias²⁵. Esto podría ser posible mediante una mejoría de la influencia anormal del GPi sobre las vías tálamo-corticales. No se sabe con exactitud si estos cambios que transcurren bajo una influencia directa de la corriente eléctrica son debidos a una inhibición de los cuerpos neuronales, una estimulación de las axonas, a ambos, o tienen algún otro mecanismo todavía no revelado.

Resultados

Existe una evidencia creciente y sólida acerca de la eficacia a corto y largo plazo de la ECP del GPi en la distonía primaria. En cambio, todavía más controvertidos son los resultados en las múltiples entidades de la distonía secundaria.

A. Distonía Primaria (DP)

En la Tabla I se muestran los resultados de la ECP-GPi en distintos estudios con diferentes subtipos de distonía primaria, en series con 10 pacientes o más y un seguimiento mínimo de un año.

1.- Distonía Primaria Generalizada (DPG) y Segmentaria (DPS)

Los pacientes con DPG refractarios a tratamiento médico es el grupo de distonía más ampliamente tratado con ECP-GPi. Desde finales de la década de los noventa hasta la actualidad se han realizado múltiples comunicaciones y estudios para DPG, sin y con mutaciones genéticas, específicamente pacientes portadores de una mutación en el locus TOR1A (antiguamente DYT1) del cromosoma 9, también conocida como distonía DYT1 postiva (DYT1+). Esta mutación es responsable de aproximadamente el 30% de la DPG de inicio juvenil²⁶. Los pacientes con DPG en los que no se halla mutación se han llamado distonía DYT 1 negativa (DYT1-).

La escala más utilizada para estudiar estos pacientes es la de Burke-Fahn-Marsden (BFMDRS), compuesta por una primera parte de una escala de movimiento (o motora), a través de un examen clínico que valora la distonía según la distribución, factor provocativo y severidad de los movimientos; la puntuación es de 0 a 120, siendo más severa la distonía cuanto más alto se puntúa^{27, 28}. La segunda parte es una escala de discapacidad basada sobre una entrevista del paciente, valorando sus actividades de la vida diaria (AVDs); la puntuación es de 0 a 30.

El grupo de Montpellier fue el primero en describir resultados de ECP-GPi, con 90% de mejoría al año en la escala motora de BFMDRS, en 7 pacientes con DGP DYT1+, con una media de edad de 14 años²⁹. Posteriormente, y en un grupo más numeroso, se vio una mejoría del 71% en 15 pacientes con DYT1+ y del 74% en 17 pacientes con DGP DYT1-³⁰.

Más recientemente, las primeras evidencias de clase I para el uso de ECP-GPi bilateral en la distonía primaria fueron encontradas con dos estudios europeos prospectivos, randomizados, multicéntricos, a doble ciego. El primero de Vidailhet et al.¹⁷ demostró la eficacia de esta terapia al año de la intervención, en 22 pacientes con DGP, con una mejoría en ambas escalas de BFMDRS, de 54% en la motora y de 44% en la de discapacidad. El segundo de Kupsch et al.³¹ describió los resultados de la ECP-GPi bilateral en 40 pacientes con DPG y DPS. Durante los primeros 3 meses los pacientes fueron randomizados a

TABLA I Resultados ECP-GPi en distonía primaria en series con 10 pacientes o más y seguimiento mínimo de un año

Tipo de distonía	N	Escala (subescala)	Puntuación basal	Seguimiento (meses)	Puntuación seguimiento	Porcentaje de mejoría
<i>Yianni, et al.⁷⁹</i>						
DYT1 ⁺	2	BFMDRS (m)	ND	12	ND	85
DYT1 ⁻	11	BFMDRS (m)	ND		ND	46
Cervical	7	TWSTRS (s/dis/d)	21.3/21.7/15.1		10/14/8.3	50/38/43
<i>Cif et al.³⁰</i>						
DYT1 ⁺	15	BFMDRS (m/dis)	60.8/16.7	24-36>	14.2/5.7	71/63
DYT1 ⁻	17	BFMDRS (m/dis)	56.5/16.4	24-36	15.1/9.5	74/49
<i>Coubes et al.³²</i>						
DTY1 ⁺	17	BFMDRS (m)	62.6	24	12.4	83
DYT1 ⁻	14	BFMDRS (m)	56.3	24	13.4	75
<i>Krause et al.³⁴</i>						
DYT1 ⁺	4	BFMDRS (m)	72	12-66	34	53
DYT1 ⁻	6	BFMDRS (m)	73.9		50	32
Cervical	1	BFMDRS (m)	6		6	0
<i>Vidailhet et al.¹⁷</i>						
DYT1⁺	7	BFMDRS (m/dis)	55.1/14.72	12	26.1/85	53/45.6
DYT1⁻	15	BFMDRS (m/dis)	41.96/10.2		18.7/5.5	55.4/45
<i>Bittar et al.⁴⁴</i>						
DYT1 ⁺	2	BMFDRS (t)	103.8	24	55.8	46
DYT1 ⁻	4					
Cervical	6	TWSTRS (t)	57.8	24	23.7	59
<i>Diamond et al.⁸⁰</i>						
DYT1 ⁺	5	UDRS	44.6	27.5	4.8	15.3
DYT1 ⁻	5					
<i>Starr et al.³</i>						
DYT1 ⁺	6	BFMDRS (m)	59.6	13.2	24.2	59
DYT1 ⁻	1	BFMDRS (m)	94	ND	ND	ND
Segmentaria	3	BFMDRS (m)	22.6	21.7	12	47
Cráneo-cervical (SM)	1	BFMDRS (m)	30.0	9	3	90
Generalizada [*]	2	BFMDRS (m)	83	10.5	72.8	12
<i>Hung et al.⁵¹</i>						
Cervical	10	TWSTRS (s/dis/d)	21.9/18/11.7	12-67	9.9/7.4/5.8	54.8/52.1/50.5
<i>Alterman et al.³⁸</i>						
DYT1 ⁺	12	BFMDRS (m/dis)	35/8	12	4/2	89/75
DYT1 ⁻	3					
<i>Kiss et al.⁵⁰</i>						
Cervical	10	TWSTRS (s/dis/d)	14.7/14.9/26.6	12	8.4/5.4/9.2	43/64/65
<i>Vidailhet et al.³³</i>						
DTY1 ⁺	7					
DYT1 ⁻	15	BFMDRS (m/dis)	46.3/11.6	36	19.3/6.3	58/46

Series con evidencia Clase I están en negrita. BFMDRS = Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale; DYT1⁺ = positivo para mutación en TOR1A (DYT1); DYT1⁻ = Negativo para mutación TOR1A; GDS = Global Dystonia Scale; ND = no disponible; TWSTRS = Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale; UDRS = Unified Dystonia Rating Scale. Subescalas y puntuación: dis = discapacidad; m = movimiento; d = dolor; SM: Síndrome de Meige; s = severidad; t = puntuación total.

neuroestimulados (grupo 1) o falsamente estimulados (grupo 2). Cuando se compararon los dos grupos al cabo de 3 meses, la mejoría en la escala motora fue del 39,9% para el grupo 1 y del 4,9% para el grupo 2 y en la de discapacidad del 38% y del 11% respectivamente. A los 6 meses, con todos los pacientes estimulados, hubo una mejoría media del 45% en la escala motora y del 41% en la de discapacidad.

En un estudio a más largo plazo de Coubes *et al.*³², en 31 pacientes, se encontró una mejoría media mantenida del 79% en la escala motora de BFMDRS al cabo de 2 años tras la cirugía; siendo la duración media de seguimiento de este grupo de pacientes de $42 \pm 14,8$ meses. En otro a 3 años hubo una mejoría del 58% y del 46% en la escala motora y de discapacidad respectivamente en 22 pacientes³³.

La eficacia de la ECP-GPi suele continuar más allá del 1º año en la mayoría de las series publicadas, aunque en pocos casos de encontró pérdida de eficacia³⁴. Algunos subgrupos de pacientes no presentan mejoría significativa o solamente una modesta mejoría. Esto, supuestamente, podría ser debido a una colocación subóptima de los electrodos, una estimulación post-operatoria inadecuada o un diagnóstico pre-operatorio incorrecto¹⁷. Pero estos posibles motivos podrían no justificar el poco éxito de algunas intervenciones, que puede ser debido a razones no descubiertas todavía.

Algunos estudios describen específicamente una mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes que obtuvieron una mejoría motora y de discapacidad. Esto se mantuvo hasta 3 años tras la intervención^{17, 31, 33, 35, 36}.

Factores predictivos

De capital importancia sería poder identificar factores predictivos de la ECP-GPi en la DPG. Desafortunadamente, no se han podido determinar de forma clara hasta el momento. Aunque se pensó tras los primeros resultados descritos que los pacientes DYT1⁺ podrían tener mejor respuesta que los DYT1⁻^{34, 37}, esto ha sido puesto en duda con los últimos estudios mejor diseñados que demuestran una eficacia similar en ambos grupos^{17, 31, 32}. La edad de inicio de la enfermedad no parece influir el resultado final; por otro lado, los pacientes con una duración más larga de la enfermedad podrían no beneficiarse tanto como otros con menor duración sobre todo en el aspecto más funcional, debido fundamentalmente al riesgo más elevado de desarrollar contracturas y malformaciones fijas secundarias³⁸. Por ello, se recomienda un tratamiento precoz, antes de desarrollar esta clase de complicaciones³.

En definitiva, para este grupo de pacientes, la ECP-GPi es una terapia de gran importancia que, hasta el momento, ha demostrado su eficacia, con mejorías aunque leves en algunos casos, suele oscilar de moderadas a dramáticas en la mayoría. Por lo tanto debería valorarse en los pacientes con DGP, con una discapacidad relevante y en los que han fracasado otras terapias más conservadoras.

2.- Distonía Primaria Cervical (DPC)

Es el trastorno del movimiento distónico más frecuente. El tratamiento de elección es la infiltración con toxina botulínica (TB), que suele tener una respuesta favorable. En algunos pacientes que no se benefician de entrada o que pierden esta respuesta de la TB se podría plantear un tratamiento quirúrgico funcional^{39, 40}. La práctica quirúrgica más utilizada es la cirugía periférica selectiva seriada⁴¹. Pero en algunos de estos pacientes esta clase de cirugía no está indicada: los que asocian temblor cefálico, mioclonia, movimientos fásicos severos, anterocolis, desplazamiento lateral y sagital y algunas otras formas complejas de DC. Una opción válida en algunos casos con gran discapacidad podría ser la ECP.

La escala más utilizada en estos pacientes es la de Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS), con 3 subescalas de severidad, discapacidad funcional y dolor y una puntuación total de 0 a 85; con una puntuación más alta reflejando una mayor severidad⁴¹.

Aunque la DPC podría tratarse con ECP-GPi unilateral, tal como se describe en uno de los primeros estudios, en todos los demás trabajos acerca de esta terapia se aplica una implantación bilateral. Desde 1999, se han publicado múltiples estudios, la mayoría de ellos son pequeñas series y casos aislados, con resultados variables de mejorías entre el 43% al 76% en la escala TWSTRS^{15, 37, 43, 44-51}.

Uno de los últimos trabajos y con mejor diseño, con evaluador ciego en 10 pacientes describe una mejoría del 44, 64 y 65% en la subescala de severidad, discapacidad y dolor de la TWSTRS respectivamente, al cabo de un año de la intervención⁵⁰. Un estudio a más largo plazo describe una mejoría mantenida hasta 3 años de la cirugía⁵¹.

Anecdóticamente, en dos casos, uno en un paciente con DPC y otro de distonía craneal, la mejoría continuaba después de una interrupción de la estimulación durante 6 meses^{52, 53}. Esto podría suscitar la posibilidad de una corrección prolongada de los circuitos motores anormales. Aun así, la regla en estos pacientes, como en los de la DPG es una dependencia continua de la estimulación.

En este grupo de pacientes, a falta de datos que ayuden a una mejor definición de la selección de candidatos y de la programación más óptima y unos estudios a más largo plazo, la ECP-GPi representa una opción terapéutica válida en algunos casos individuales bien seleccionados.

3.- *Distonía Primaria Cráneo-cervical (DPC) o síndrome de Meige*

El conjunto de trabajos de ECP-GPi en pacientes con síndrome de Meige es pequeño. Los resultados descritos son a corto plazo, la mayoría de 6 meses o menos, pero con mejorías del 45% al 80% en la escala BFMDRS^{15, 50, 55-59}. La serie más grande publicada de 6 pacientes describe una mejoría del 71% en la escala motora de BFMDRS⁵⁴.

Distonía Secundaria

1.- *Distonía Tardía (DT)*

Un estudio multicéntrico, doble ciego sobre 10 pacientes con DT refractaria a tratamiento médico describe una mejoría media del 50% en la escala de evaluación de los síntomas extrapiramidales⁶⁰ a los 6 meses post-operatoriamente⁶¹. Los demás casos publicados en los últimos 8 años muestran mejorías variables del 35% al 73% en la escala motora de BFMDRS^{3, 34, 37, 45, 62}. La mayoría de estos estudios mencionan una mejoría relativamente rápida, a los pocos días, tras la estimulación.

2.- *Síndromes heredodegenerativos*

Pocos pacientes con distonía severa en el contexto de neurodegeneración asociada a pantotinato kinasa, previamente conocida como síndrome de Hallervorden-Spatz tratados con ECP-GPi fueron documentados en pequeñas series o casos aislados. La mejoría obtenida en la serie más grande conocida (6 pacientes) fue de 75% en la escala motora de BFMDRS, con un seguimiento variable de 6 a 42 meses⁶³. En los demás casos, los resultados fueron similares⁶⁴⁻⁶⁶. En estos pacientes, con condiciones neurológicas complejas, altamente incapacitados, con poca respuesta a fármacos, se puede considerar esta terapia para mejorar la distonía y el dolor; secundariamente pueden experimentar mejorías funcionales variables, aunque habitualmente algo menores que en la distonía primaria, pero no por ello menos impactantes en la calidad de vida del paciente y sus familiares.

En un caso publicado de síndrome de Lesch-Nyhan, se vio una mejoría moderada de las posturas distónicas e inesperadamente de la conducta de auto-mutilación⁶⁷.

3.- *Síndromes distonía-plus*

Ambos componentes de la distonía-mioclonia mejoraron en los pocos pacientes publicados que recibieron ECP-GPi^{45, 68, 69}. Otro caso de distonía y parkinsonismo ligado a cromosoma X también halló mejoría⁷⁰. Sin embargo, un caso de distonía-parkinsonismo de inicio rápido no respondió a la cirugía⁷¹.

4.- *Otras distonías secundarias*

En este grupo se puede incluir gran número de entidades como la distonía post-traumática, post-encefálica, post-ictus, post-anóxica o asociada a parálisis cerebral, asociada a esclerosis múltiple, a enfermedad de Huntington o a calcificación de ganglios basales y otras entidades. La gran heterogeneidad etiológica y fenotípica intrínseca en estas entidades, el pequeño número de estudios publicados, junto con la importante variabilidad en los resultados de la ECP en estos pacientes y la dificultad para valorarlos debido a la coexistencia de otros déficits neurológicos, todo ello impide en gran medida tener una visión lo suficientemente analítica y clara del conjunto de resultados.

Un punto relevante en la valoración de los resultados de la cirugía en algunos pacientes distónicos, quizás más en los pacientes con DS, es la poca concordancia que se encuentra en algunos casos en los que mínimas o leves mejorías fueron descritas desde el punto de vista médico que contrastaban con una mejoría subjetiva más significativa por parte del paciente⁷¹. La interpretación es difícil. Esto podría ser debido, al menos en parte, a factores emocionales y de motivación; pero cabe la posibilidad de que una mejoría leve desde el punto de vista médico puede significar mucho más para un paciente profundamente incapacitado.

En un trabajo comparativo entre el efecto de la ECP-GPi o la palidotomía sobre la distonía primaria vs. secundaria, se concluye que un cerebro sin lesiones en ganglios basales en la RM es un indicador de buena respuesta a la cirugía³⁷. Esta afirmación debe ser interpretada con cautela, en el contexto individualizado de cada paciente.

Manejo post-operatorio

La mejoría obtenida con la estimulación en la distonía difiere de la obtenida en el caso del temblor o de los síntomas parkinsonianos clásicos en que a menudo es más lenta. Aunque se pueden observar efectos terapéuticos tras minutos u horas de iniciar la estimulación, se suele tardar de días a varias semanas en obtener mejorías significativas. La mayoría de los pacientes experimen-

tan una progresión lenta de estas mejoras a lo largo de varios meses. Esta lentitud de respuesta dificulta la toma de decisiones en la tarea de programación del neuroestimulador, sea esto eligiendo otro contacto o haciendo otros cambios de parámetros eléctricos.

En general, los parámetros eléctricos (voltaje, anchura de pulso y frecuencia) de estimulación del GPi utilizados en la distonía suelen ser algo mayores que los que se emplean en el GPi en pacientes parkinsonianos y sensiblemente más altos que en la estimulación subtalámica. La anchura de pulso (AP) que se ha empleado habitualmente por los centros más pioneros y que clásicamente se ha recomendado solía ser mayor de 180 μ s. Pero esto se está poniendo en duda actualmente, ya que se han encontrado resultados excelentes empleando APs más reducidas^{51, 73}. Además, en un estudio comparando APs de rangos amplio, intermedio y corto se encontraron resultados similares en pacientes con DPG⁷⁴. Igualmente, las frecuencias más utilizadas suelen ser entre 130 y 185 Hz, con buenos resultados. Tras mostrarse eficaz un uso de 60 Hz en DPG³⁸ y de 50-60 Hz en DPC⁴³, se puede cuestionar la necesidad de frecuencias más altas. Estas consideraciones son de especial importancia en distonía, ya que en su mayoría son pacientes mucho más jóvenes que los parkinsonianos y tienen una esperanza de vida más larga. Un ahorro de energía y por lo tanto una reducción de la frecuencia de recambio del generador de impulsos podría ser de cierta importancia de cara a una relación coste-eficacia más favorable a medio y largo plazo. A esto también pueden contribuir en un futuro innovaciones técnicas del sistema, como un generador de impulsos con batería recargable.

Efectos adversos

Relacionados con la cirugía

Debido al relativo pequeño número de pacientes distónicos que recibieron ECP-GPi, muchas de los porcentajes de las complicaciones descritas procede de poblaciones mixtas de pacientes (con enfermedad de Parkinson idiopática, temblor esencial y distonía) que recibieron ECP. Se puede decir, en general, que en los pacientes que se someten a ECP el riesgo de hemorragia, el más temido, es del 1% por cada hemisferio, el de infección relacionada con el sistema que requiera una cirugía de retirada o recambio de parte del sistema es de 5% y el de migración y/o fractura de electrodo es del 1%.

Si nos limitamos a algunos estudios^{31, 33} ciegos, exclusivos de la distonía primaria generalizada y

segmentaria, junto con el estudio de la serie de mayor seguimiento publicada de pacientes³², nos encontramos con 93 pacientes distónicos, con un seguimiento de 6 a 36 meses. En ellos no se describió hemorragia, seis pacientes (6,4%) tuvieron infección de al menos parte del sistema, por lo que se retiró en 4 de ellos. Otros 4 pacientes (4,3%) tuvieron una migración y/o fractura del electrodo.

En una serie de 70 pacientes distónicos intervenidos en el mismo centro⁴, tres (4,3%) tuvieron hemorragia cerebral (2 con pequeños sangrados asintomáticos y un paciente presentó una hemorragia venosa sintomática), a 2 pacientes (3%) se les retiró parcial o completamente el sistema debido a una infección y otros 2 (3%) tuvieron una fractura del electrodo.

Una excepción de estas cifras fue lo publicado en un estudio de Yianni *et al.*, en el que se encontró un riesgo significativamente mayor de migración y/o fractura del electrodo en la subpoblación de distónicos intervenidos con ECP (18,4%) comparada con la totalidad de la población que recibió ECP (5,3%)⁷⁵. Este porcentaje alto de esta precisa complicación del sistema en distónicos podría explicarse por los movimientos cervicales fásicos severos en algunos pacientes, que podría aumentar la tensión sobre el sistema implantado subcutáneamente.

En general se considera que, en manos de equipos multidisciplinares con experiencia en este tipo de intervenciones, el riesgo de complicaciones graves es relativamente bajo.

Otros efectos adversos

1.- Relacionados con la estimulación

Disartria, disfagia, contracciones tónicas, disestesias y otros pueden encontrarse durante el proceso de programación del neuroestimulador. La mayoría de los efectos adversos secundarios a estimulación son evitables con cambios de parámetros eléctricos.

2.- Cognición

No se han encontrado alteraciones relevantes en las funciones cognitivas en general^{17, 31, 33, 35} pero en algún estudio se encontró una mejora leve, aunque significativa de las funciones ejecutivas⁷⁶. Esto podría ser debido, al menos en parte, a un efecto de la retirada de la medicación anticolinérgica.

3.- Aspectos neuropsiquiátricos

La mayoría de los estudios no revela cambios en el humor ni el comportamiento de los pacientes^{17, 33, 76}. Sin embargo, en algunos se encontró una leve mejora del estado de ánimo^{31, 35}. Esto

podría atribuirse a la mejoría de los síntomas distónicos.

Se describieron 2 casos de suicidio en un grupo de 16 pacientes con distonía que recibieron ECP-GPi bilateral⁷⁷. Uno tenía DPG y el otro DPC. En otro estudio se describen 6 casos de suicidio en un grupo mixto de 140 pacientes (parkinsonianos, distónicos y tremóricos) que recibieron ECP en distintas dianas (subtálamo, GPi y tálamo)⁷⁸; sólo uno de los que se suicidaron tenía distonía, que era generalizada post-anóxica. Estos casos llamaron la atención sobre el posible aumento de riesgo de suicidio en pacientes con ECP en general. Dada la heterogeneidad de la población de los pacientes estudiados y de las distintas metodologías, es difícil llegar a conclusiones definitivas. Pero es de suma importancia una evaluación neuropsicológica y psiquiátrica exhaustiva en la valoración previa a la ECP. Los pacientes con historia de depresión, de intentos de suicidio previos y los que tienen expectativas no realistas de la cirugía deben ser considerados un subgrupo de riesgo más elevado.

Conclusiones

En definitiva, se puede concluir que la ECP del GPi, habitualmente bilateral, es una alternativa

terapéutica válida en algunos casos de distonía refractaria a tratamiento médico. Se piensa que la colocación más óptima de cara al resultado final podría ser la parte más ventral de la zona pósterio-lateral del GPi. Los resultados son variables, dependiendo de múltiples factores. En la DPG y la DPS, la mayoría de los pacientes tienen algún grado de mejoría, de leve a dramática. Todavía no se han encontrado factores predictivos claros. Quedan múltiples aspectos por aclarar en la ECP aplicada a la distonía. Uno de los más interesantes es una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en las distintas entidades de distonía. Posibles nuevas indicaciones para la ECP están emergiendo. En la DPC se han descrito resultados variables, pero en general positivos, aunque todavía faltan datos más sólidos para llegar a conclusiones más definitivas. En muchas subentidades de la DS la situación está todavía por definir. Los resultados obtenidos en la DT y la distonía asociada a Hallervorden-Spatz son esperanzadores. Todavía existe un debate acerca de los parámetros más adecuados de la estimulación en estos pacientes. Otras dianas como el subtálamo podrían ofrecer alternativas al GPi en un futuro.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Oppenheim H. Disbasia lordotica progresiva, distonía muscularum deformans. *Neurol Centrabl* 1911; 30: 1090-1107.
- 2.- Fahn S. Concept and classification of dystonia. *Adv Neurol* 1988; 50: 1-8.
- 3.- Starr PA, Turner RS, Rau G, et al. Microelectrode-guided implantation of deep brain stimulators into the globus pallidus internus for dystonia: techniques, electrode locations, and outcomes. *J Neurosurg* 2006; 104: 488-501.
- 4.- Ostrem JL, Starr PA. Treatment of dystonia with deep brain stimulation. *Neurotherapeutics* 2008; 5: 320-330.
- 5.- Ondo WG, Desaloms JM, Krauss JK, Jankovic J, Grossman RG. Pallidotomy and thalamotomy for dystonia. In: Krauss JK, Jankovic J, Grossman RG, Surgery for Parkinson's disease and movement disorders. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 299-306.
- 6.- Cooper IS. 20-year follow-up study of the neurosurgical treatment of dystonia musculorum deformans. *Adv Neurol* 1976; 14: 423-452.
- 7.- Fukaya C, Katayama Y, Kano T, et al. Thalamic deep brain stimulation for writer's cramp. *J Neurosurg* 2007; 107: 977-982.
- 8.- Taira T, Hori T. Stereotactic ventrooralis thalamotomy for taskspecific focal hand dystonia (writer's cramp). *Stereotact Funct Neurosurg* 2003; 80: 88-91.
- 9.- Kleiner-Fisman G, Liang GS, Moberg PJ, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for severe idiopathic dystonia: impact on severity, neuropsychological status, and quality of life. *J Neurosurg* 2007; 107: 29-36.
- 10.- Chou KL, Hurtig HI, Jaggi JL, Baltuch GH. Bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in a patient with cervical distonía and essential tremor. *Mov Disord* 2005; 20: 377-380.
- 11.- Pastor-Gómez J, Hernando-Requejo V, Luengo Dos Santos A, Pedrosa-Sánchez M, Sola RG. Treatment of a case of generalized dystonia using subthalamic stimulation [In Spanish]. *Rev Neurol* 2003; 37: 529-531.
- 12.- Detante O, Vercueil L, Krack P, Chabardes S, Benabid AL, Pollak P. Off-period dystonia in Parkinson's disease but not generalized dystonia is improved by high-frequency stimulation of the

- subthalamic nucleus. *Adv Neurol* 2004; 94: 309-314.
- 13.- Sun B, Chen S, Zhan S, Le W, Kral S. Subthalamic nucleus stimulation for primary dystonia and tardive dystonia. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97: 207-214.
- 14.- Novak KE, Nenonen EK, Bernstein LP, Vergenz S, Cozzens JW, Rezak M. Successful bilateral subthalamic nucleus stimulation for segmental dystonia after unilateral pallidotomy. *Stereotact Funct Neurosurg* 2007; 86: 80-86.
- 15.- Bereznoi B, Steude U, Seelos K, Bötzel K. Chronic high frequency globus pallidus internus stimulation in different types of dystonia: a clinical, video, and MRI report of six patients presenting with segmental, cervical, and generalized dystonia. *Mov Disord* 2002; 17: 138-144.
- 16.- Vayssiere N, van der Gaag N, Cif L, et al. Deep brain stimulation for dystonia confirming a somatotopic organization in the globus pallidus internus. *J Neurosurg* 2004; 101: 181-188.
- 17.- Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 2005; 352: 459-467.
- 18.- Houeto JL, Yelnik J, Bardinet E, et al. Acute deep-brain stimulation of the internal and external globus pallidus in primary dystonia: functional mapping of the pallidum. *Arch Neurol* 2007; 64: 1281-1286.
- 19.- Starr PA, Rau GM, Davis V, et al. Spontaneous pallidal neuronal activity in human dystonia: comparison with Parkinson's disease and normal macaque. *J Neurophysiol* 2005; 93: 3165-3176.
- 20.- Silberstein P, Kühn AA, Kupsch A, et al. Patterning of globus pallidus local field potentials differs between Parkinson's disease and dystonia. *Brain* 2003; 126: 2597-2608.
- 21.- Vitek JL, Chockkan V, Zhang JY, et al. Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus. *Ann Neurol* 1999; 46: 22-35.
- 22.- Merello M, Cerquetti D, Cammarota A, et al. Neuronal globus pallidus activity in patients with generalised dystonia. *Mov Disord* 2004; 19: 548-554.
- 23.- Sanghera MK, Grossman RG, Kalhorn CG, Hamilton WJ, Ondo WG, Jankovic J. Basal ganglia neuronal discharge in primary and secondary dystonia in patients undergoing pallidotomy. *Neurosurgery* 2003; 52: 1358-1373.
- 24.- Tang JK, Moro E, Mahant N, et al. Neuronal firing rates and patterns in the globus pallidus internus of patients with cervical dystonia differ from those with Parkinson's disease. *J Neurophysiol* 2007; 98: 720-729.
- 25.- Detante O, Vercueil L, Thobois S, et al. Globus pallidus internus stimulation in primary generalized dystonia: a H215O PET study. *Brain* 2004; 127: 1899-908.
- 26.- Ozelius LJ, Hewett JW, Page CE, et al. The early-onset torsion dystonia gene (*DYT1*) encodes an ATP-binding protein. *Nat Genet* 1997; 17: 40-48.
- 27.- Comella CL, Leurgans S, Wu J, Stebbins GT, Chmura T; Dystonia Study Group. Rating scales for dystonia: a multicenter assessment. *Mov Disord* 2003; 18: 303-312.
- 28.- Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 1985; 35: 73-77.
- 29.- Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N, et al. Treatment of *DYT1*-generalized dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet* 2000; 355: 2220-2221.
- 30.- Cif L, El Fertit H, Vayssiere N, et al. Treatment of dystonic syndromes by chronic electrical stimulation of the internal globus pallidus. *J Neurosurg Sci* 2003; 47: 52-55.
- 31.- Kupsch A, Benecke R, Müller J, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 2006; 355: 1978-1990.
- 32.- Coubes P, Cif L, El Fertit H, et al. Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. *J Neurosurg* 2004; 101: 189-194.
- 33.- Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, et al. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 223-229.
- 34.- Krause M, Fogel W, Kloss M, Rasche D, Volkmann J, Tronnier V. Pallidal stimulation for dystonia. *Neurosurgery* 2004; 55: 1361-1368.
- 35.- Hälbig TD, Gruber D, Kopp UA, Schneider GH, Trottenberg T, Kupsch A. Pallidal stimulation in dystonia: effects on cognition, mood, and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1713-1716.
- 36.- Mueller J, Skogseid IM, Benecke R, et al. Pallidal deep brain stimulation improves quality of life in segmental and generalized dystonia: results from a prospective, randomized sham-controlled trial. *Mov Disord* 2008; 23 (1): 131-134.
- 37.- Eltahawy HA, Saint-Cyr J, Giladi N, Lang AE, Lozano AM. Primary dystonia is more responsive than secondary dystonia to pallidal interventions: outcome after pallidotomy or pallidal deep brain stimulation. *Neurosurgery* 2004; 54: 613-619.
- 38.- Alterman RL, Shils JL, Miravite J, Tagliati M. Lower stimulation frequency can enhance tolerability and efficacy of pallidal deep brain stimulation for dystonia. *Mov Disord* 2007; 22: 366-368.
- 39.- Brin MF, Jankovic J, Comella C, et al. Treatment

- of cervical dystonia using botulinum toxin. In Kurlan R, Treatment of movement disorders. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1995: 183-246.
- 40.- Jankovic J, Schwartz K. Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology* 1995; 45: 1743-1746.
- 41.- Ondo WG, Krauss JK. Surgical therapies for dystonia. In: Brin MF, Comella C, Jankovic J, Dystonia monograph, 2003. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- 42.- Comella CL, Stebbins GT, Goetz CG, Chmura TA, Bressman SB, Lang AE. Teaching tape for the motor section of the Toronto Western Spasmodic Torticollis Scale. *Mov Disord* 1997; 12: 570-575.
- 43.- Goto S, Mita S, Ushio Y. Bilateral pallidal stimulation for cervical dystonia: an optimal paradigm from our experiences. *Stereotact Funct Neurosurg* 2002; 79: 221-227.
- 44.- Bittar RG, Yianni J, Wang S, et al. Deep brain stimulation for generalised dystonia and spasmodic torticollis. *J Clin Neurosci* 2005; 12: 12-16.
- 45.- Yianni J, Bain P, Giladi N, et al. Globus pallidus internus deep brain stimulation for dystonic conditions: a prospective audit. *Mov Disord* 2003; 18: 436-442.
- 46.- İşlekel S, Zileli M, Zileli B. Unilateral pallidal stimulation in cervical dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999; 72: 248-252.
- 47.- Kulisevsky J, Lleó A, Gironell A, Molet J, Pascual-Sedano B, Parés P. Bilateral pallidal stimulation for cervical dystonia: dissociated pain and motor improvement. *Neurology* 2000; 55: 1754-1755.
- 48.- Krauss JK, Loher TJ, Pohle T, et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with cervical dystonia and severe cervical dyskinesias with cervical myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 249-256.
- 49.- Kiss ZH, Doig K, Eliasziw M, Ranawaya R, Suchowersky O. The Canadian multicenter trial of pallidal deep brain stimulation for cervical dystonia: preliminary results in three patients. *Neurosurg Focus* 2004; 17 (1): E5.
- 50.- Kiss ZH, Doig-Beyaert K, Eliasziw M, Tsui J, Haffenden A, Suchowersky O; Functional and Stereotactic Section of the Canadian Neurosurgical Society; Canadian Movement Disorders Group. The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. *Brain* 2007; 130: 2879-2886.
- 51.- Hung SW, Hamani C, Lozano AM, Poon YY, Piboolnurak P, Miyasaki JM, Lang AE, Dostrovsky JO, Hutchison WD, Moro E. Long-term outcome of bilateral pallidal deep brain stimulation for primary cervical dystonia. *Neurology* 2007 6; 68: 457-459.
- 52.- Goto S, Yamada K. Long term continuous bilateral pallidal stimulation produces stimulation independent relief of cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1506-1507.
- 53.- Hebb MO, Chiasson P, Lang AE, Brownstone RM, Mendez I. Sustained relief of dystonia following cessation of deep brain stimulation. *Mov Disord* 2007; 22: 1958-1962.
- 54.- Ostrem JL, Marks WJ Jr, Volz MM, Heath SL, Starr PA. Pallidal deep brain stimulation in patients with cranial- cervical dystonia (Meige syndrome). *Mov Disord* 2007; 22: 1885-1891.
- 55.- Vercueil L, Pollak P, Fraix V, et al. Deep brain stimulation in the treatment of severe dystonia. *J Neurol* 2001; 248: 695-700.
- 56.- Muta D, Goto S, Nishikawa S, et al. Bilateral pallidal stimulation for idiopathic segmental axial dystonia advanced from Meige syndrome refractory to bilateral thalamotomy. *Mov Disord* 2001; 16: 774-777.
- 57.- Houser M, Waltz T. Meige syndrome and pallidal deep brain stimulation. *Mov Disord* 2005; 20: 1203-1205.
- 58.- Foote KD, Sanchez JC, Okun MS. Staged deep brain stimulation for refractory craniofacial dystonia with blepharospasm: case report and physiology. *Neurosurgery* 2005; 56: E415; discussion E415.
- 59.- Opherk C, Gruber C, Steude U, Dichgans M, Bötzel K. Successful bilateral pallidal stimulation for Meige syndrome and spasmodic torticollis. *Neurology* 2006; 66: E14.
- 60.- Chouinard G, Margoese H. Manual for the Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS) [Erratum in: *Schizophr Res* 2006;85:305]. *Schizophr Res* 2005;76:247-265.
- 61.- Damier P, Thobois S, Witjas T, et al. Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus to treat tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:170-176.
- 62.- Trottenberg T, Volkmann J, Deuschl G, Kühn AA, Schneider GH, Müller J, Alesch F, Kupsch A. Treatment of severe tardive dystonia with pallidal deep brain stimulation. *Neurology* 2005; 64: 344-346.
- 63.- Castelnau P, Cif L, Valente EM, Vayssiere N, Hemm S, Gannau A, Digorgio A, Coubes P. Pallidal stimulation improves pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Ann Neurol* 2005; 57: 738-41.
- 64.- Umemura A, Jaggi JL, Dolinskas CA, Stern MB, Baltuch GH. Pallidal deep brain stimulation for longstanding severe generalized dystonia in Hallervorden-Spatz syndrome. Case report. *J Neurosurg.* 2004; 100: 706-709.
- 65.- Krause M, Fogel W, Tronnier D, et al. Long term benefit to pallidal deep brain stimulation in a case of dystonia secondary to pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Mov Disord* 2006; 21: 2255-2257.
- 66.- Isaac C, Wright I, Bhattacharyya D, Baxter P, Rowe

- J. Pallidal stimulation for pantothenate kinase-associated neurodegeneration dystonia. *Arch Dis Child* 2008; 93: 239-240.
- 67.- Taira T, Kobayashi T, Hori T. Disappearance of self-mutilating behavior in a patient with lesch-nyhan syndrome after bilateral chronic stimulation of the globus pallidus internus. Case report. *J Neurosurg* 2003; 98: 414-416.
 - 68.- Magariños-Ascone CM, Regidor I, Martínez-Castrillo JC, Gómez-Galán M, Figueiras-Méndez R. Pallidal stimulation relieves myoclonus-dystonia syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 989-991.
 - 69.- Cif L, Valente EM, Hemm S, et al. Deep brain stimulation in myoclonus-dystonia syndrome. *Mov Disord* 2004; 19: 724-727.
 - 70.- Evidente VG, Lyons MK, Wheeler M, et al. First case of Xlinked dystonia-parkinsonism ("Lubag") to demonstrate a response to bilateral pallidal stimulation. *Mov Disord* 2007; 22: 1790-1793.
 - 71.- Deutschlander A, Asmus F, Gasser T, Steude U, Bötzel K. Sporadic rapid-onset dystonia-parkinsonism syndrome: failure of bilateral pallidal stimulation. *Mov Disord* 2005; 20: 254-257.
 - 72.- Krauss JK, Loher TJ, Weigel R, Capelle HH, Weber S, Burgunder JM. Chronic stimulation of the globus pallidus internus for treatment of non-dYT1 generalized dystonia and choreoathetosis: 2-year follow up. *J Neurosurg* 2003; 98: 785-792.
 - 73.- Tisch S, Zrinzo L, Limousin P, et al. Effect of electrode contact location on clinical efficacy of pallidal deep brain stimulation in primary generalised dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1314-1319.
 - 74.- Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, et al. Effects of pulse width variations in pallidal stimulation for primary generalized dystonia. *J Neurol* 2007; 254: 1533-1537.
 - 75.- Yianni J, Nandi D, Shad A, Bain P, Gregory R, Aziz T. Increased risk of lead fracture and migration in dystonia compared with other movement disorders following deep brain stimulation. *J Clin Neurosci* 2004; 11: 243-245.
 - 76.- Pillon B, Ardouin C, Dujardin K, Vittini P, Pelissolo A, Cottencin O, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Agid Y, Destée A, Pollak P, Vidailhet M; French SPIDY Study Group. Preservation of cognitive function in dystonia treated by pallidal stimulation. *Neurology* 2006; 66: 1556-1558.
 - 77.- Foncke EMJ, Schuurman PR, Speelman JD. Suicide after deep brain stimulation of the internal globus pallidus. *Neurology* 2006; 66: 142-143.
 - 78.- Burkhard PR, Vingerhoets FJG, Berney A, et al. Suicide after successful deep brain stimulation for movement disorders. *Neurology* 2004; 63: 2170-2172.
 - 79.- Yianni J, Bain PG, Gregory RP, et al. Post-operative progress of dystonia patients following globus pallidus internus deep brain stimulation. *Eur J Neurol* 2003; 10:239 -247.
 - 80.- Diamond A, Shahed J, Azher S, Dat-Vuong K, Jankovic J. Globus pallidus deep brain stimulation in dystonia. *Mov Disord* 2006; 2: 692-695.

Comentarios bibliográficos

► **Sarizotan en el tratamiento de las discinesias en la enfermedad de Parkinson. Ensayo a doble ciego controlado con placebo**

Goetz CG, Damier P, Hicking C, et al.

Mov Disord 2007; 22 (2): 179-186.

En este artículo se comunican los resultados de un ensayo Fase IIB realizado con sarizotan en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) para evaluar su seguridad y eficacia en el tratamiento de las discinesias. Ésta es una molécula con actividad agonista 5HT1A y agonista D3-D4 que en un ensayo previo de tipo IIA había demostrado eficacia en incrementar el tiempo *on* sin discinesias entre 3,7 y 6 horas.

En este nuevo ensayo, multicéntrico, randomizado, paralelo, se evaluaron finalmente por intención de tratamiento 381 pacientes repartidos en 4 grupos que recibieron 2 mg/día, 4 mg/día, 10 mg/día o placebo en dos dosis diarias durante 12 semanas. Eran personas con una EP de una duración media de 13 años y que presentaban discinesias de media desde hacía 5 años. Todos recibían levodopa a una dosis media de 791 mg/día, un 76% estaban en tratamiento con agonistas y un 33% recibían amantadine. Se encontraban en un estado óptimo de tratamiento, pero presentaban discinesias moderadamente incapacitantes como mínimo un 25% del día.

Durante el estudio no se podía modificar la dosis de levodopa. Como objetivo primario se evaluó el tiempo *on* sin discinesias a través de diarios. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Como objetivos secundarios se analizaron el cambio en la escala AIMS (escala de movimientos anormales), el sumatorio de los ítems 32 y 33 de la UPDRS (discinesias y su incapacidad) y la UPDRS total. Sarizotan, a dosis de 2 mg/día, mostró eficacia significativa únicamente en disminuir el sumatorio de los ítems 32 y 33 de la UPDRS. No se obtuvieron cambios significativos en ninguna de las medidas obtenidas a través del diario ni en la escala AIMS.

Hubo pocos abandonos del tratamiento y los efectos adversos no fueron estadísticamente diferentes entre pacientes tratados con sarizotan o con placebo salvo que con la dosis de 10 mg/día (y también con 4 mg, aunque no alcanzando la significación estadística) hubo un empeoramiento en el tiempo *off*. Con la dosis de 4 mg emporó la puntuación en la parte III de la UPDRS. Otros efectos secundarios fueron: empeoramiento en discinesias, náuseas,

caídas... No hubo efectos secundarios graves atribuidos a la mediación ni cambios en los parámetros de seguridad. Se realizó un test de estimulación con ACTH antes y después de la fase de tratamiento para evaluar la posible toxicidad adrenal de sarizotan descrita en ratas y no hubo alteraciones.

Se aportan datos no conocidos previamente sobre el efecto placebo en discinesias: las personas bajo efecto placebo mejoraron de media 1,6 horas en tiempo *on* sin discinesias. Este efecto placebo fue mayor en países del este europeo que en EEUU, Sudáfrica o países de Europa occidental.

Plantean que el mejor objetivo primario a evaluar en ensayos centrados en eficacia en discinesias es el sumatorio de los ítems 32 y 33 de la UPDRS porque opinan que tiene relevancia clínica, es fácil de obtener y no encuentran que existan diferencias entre los diferentes países participantes. Aventuran que se desarrollarán dos estudios fase III testando la dosis de 2 mg y planteando como objetivo primario los cambios en este sumatorio.

► **Controlled study of decision-making and cognitive impairment in PD**

Pagonabarraga J, García Sánchez C, Llebaria G,

Pascual Sedano B, Gironell A, Kulisevski J.

Movement Disorders 2007; 22 (10): 1430-1435.

La EP asocia al cuadro motor, con frecuencia precozmente, síntomas cognitivos o psiquiátricos, como apatía, depresión o psicosis. Se dan también alteraciones conductuales menos conocidas (ludopatía, adicción a levodopa, *punding* o hipersexualidad), que son trastornos por alteración del control de impulsos (ICD) íntimamente relacionados con la disfunción del procesamiento de los mecanismos de recompensa por desregulación de los circuitos fronto-límbico-ganglios basales (FLBGC). Esta disfunción podría ser causada por desequilibrio dopaminérgico en dicho circuito, alteración intrínseca del sistema límbico secundaria al proceso neuropatológico o a causa de cambios plásticos postsinápticos secundarios a la estimulación dopaminérgica pulsátil, como sucede con la adicción. Estos aspectos han sido poco estudiados y se conoce poco sobre la alteración límbica en estos pacientes y la influencia que la medicación ejerce.

El objetivo de este trabajo es determinar la relación existente entre las posibles alteraciones límbicas (estadios de Braak) y el estado cognitivo en pacientes con EP sin demencia ni antecedente de

ICD mediante una completa batería neuropsicológica y un test de riesgo asumido en toma de decisiones (Iowa Gambling Task, IGT), que mide la capacidad de sopesar recompensa a corto plazo frente a riesgos a mayor plazo basado en el aprendizaje por reforzamiento. Un IGT patológico se ha relacionado con disfunción del córtex prefrontal ventromedial y sistema límbico.

Se estudiaron 35 casos de EP sin demencia y 31 controles sanos mediante el IGT, la escala Mattis y fluencia verbal para demencia, el test de Stroop y el de dígitos para función ejecutiva y el test auditivo verbal de Rey para memoria.

Los EP hicieron significativamente peor el IGT. No se encontró relación alguna con aspectos demográficos, tratamiento farmacológico o respuesta motora a la levodopa (fluctuantes y no fluctuantes). Tampoco con función ejecutiva. Sin embargo, se observó una relación inversa con memoria, fluencia verbal y estado cognitivo global. Aquellos con mejor memoria y mejor puntuación en la escala Mattis puntuaron peor en el IGT.

Estos hallazgos confirman una disfunción límbica subclínica sin relación con algunos aspectos de función ejecutiva y sí con otros (fluencia verbal, circunvolución frontal inferior), lo que sugiere que existen diferentes áreas prefrontales para diferentes funciones atencionales y control inhibitorio afectivo.

Se descarta una relación causal entre la ICD y las dosis o tipo de fármaco, y el trastorno límbico tampoco parece progresar en paralelo con los trastornos motores dada la falta de correlación con edad de inicio o duración-gravedad de la enfermedad.

La disfunción del FLBGC (pruebas de imagen) o cambios plásticos postsinápticos secundarios a la pulsatilidad del tratamiento o la combinación pondría a estos enfermos en situación de presentar una ICD. El diseño del estudio no permite establecer la relación de la pulsatilidad del tratamiento con este trastorno.

La curva en "U" invertida del efecto de la dopamina en la función cognitiva y conducta de los EP podría explicar la relación inversa observada entre estado cognitivo y resultados IGT, no presente en el grupo control.

► The effect of age of onset of PD on risk of dementia

Aarsland D, Kvaloy J, Andersen K, Larsen J, et al. *J Neurol* 2007; 254: 38-45.

El inicio tardío de la EP se ha asociado, en algunos estudios, a un mayor riesgo de padecer demencia. Sin embargo, la edad basal y la edad de inicio de los síntomas en los pacientes con EP generalmente están correlacionadas.

El objetivo del estudio fue valorar si la edad de

inicio de los síntomas de la EP era un factor de riesgo de padecer demencia independientemente del efecto de la edad en sí misma.

Se estudiaron 2 grupos comunitarios de pacientes con EP en Nueva York (n: 260) y en el Condado de Rogaland (Noruega) (n: 227) frente a dos grupos control de pacientes sanos de Nueva York (n: 180) y Odense (Dinamarca) (n: 2414), que fueron seguidos prospectivamente durante 3-4 años, y se valoró si padecían demencia de acuerdo con los criterios de la DSM-III-R. A todos los pacientes con EP y controles se les realizó una exploración neurológica y fueron seguidos neuropsicológicamente. Se usó la regresión Cox basada en 3 escalas diferentes de tiempo para explorar el efecto de la edad de inicio en la EP y el riesgo de padecer demencia, ajustado por la edad y otras variables demográficas y clínicas.

Resultados

Se estudió el tiempo de desarrollo de demencia en 2 grupos prospectivos de pacientes con EP y 2 grupos controles, usando 3 escalas de tiempo distintas:

1.- A partir de la escala de tiempo de inclusión de los pacientes se observó que era la edad basal, la UPDRS-III y el sexo, las que se asociaban a un riesgo significativo de demencia y no la edad de inicio de los síntomas.

2.- Usando la duración de la enfermedad como escala de tiempo, y comparando los pacientes con EP y controles, se apreció que había 3,4 (2,7-4,2) veces más demencia en los controles respecto a los pacientes con EP. Esto indicaba que el efecto relativo de la edad de inicio de los síntomas era menor que la edad en sí misma como factor de riesgo para demencia.

3.- Y el último análisis estudió el desarrollo de demencia a partir de una cierta edad, viéndose que en ningún rango de edad había un efecto significativo de la edad de inicio de los síntomas. Además, se observó que el riesgo de demencia era mayor en los pacientes varones entre 65 y 70 años y no en edades mayores o menores, lo que nos indicó que la demencia en EP no está asociada al sexo.

Conclusiones

Este estudio prospectivo de dos grandes cohortes comunitarias demuestra que es la edad de base más que la edad de inicio de los síntomas la que determina el riesgo de desarrollar demencia en los pacientes con EP.

Por tanto, se concluyó que el incremento del riesgo de demencia en los pacientes con EP con edad de inicio mayor está relacionado con la edad en sí misma, más que el efecto específico de la edad de inicio de los síntomas.

► **Atrofia de sustancia gris en demencia asociada a enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy**

Beyer MK, Larsen JP, Aarsland D, et al.
Neurology 2007; 747-754.

Estudio de resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral con morfometría basada en Voxel (MBV), comparando entre cuatro grupos de pacientes. Grupo 1 (N 15): pacientes con demencia asociada a enfermedad de Parkinson (DEP). Se aplicaron los criterios DSM-IV de demencia en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP). Se excluyeron pacientes con deterioro cognitivo en el año siguiente al inicio de la enfermedad de Parkinson. Grupo 2 (N 21): pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA). Grupo 3 (N 18): pacientes con demencia con cuerpos de Lewy (DCL), según criterios sugeridos por el 3º informe del consorcio DCL. Grupo 4 (N 20): control, con MMSE de 28.

Se excluyeron pacientes con trastorno neurológico o psiquiátrico diferente a EP, EA o DCL; también pacientes cuyos RM presentaban anomalías estructurales afectando sustancia gris, y aquellos con un temblor importante por interferir con la RM.

Clínicamente, los pacientes fueron valorados motor, cognitiva y psiquiátricamente.

Se estudia el patrón de atrofia en sustancia gris en los 4 grupos. Se realiza estudio RM cerebral T1, con RM de 1,5 T, cuyas imágenes fueron la base del análisis. Se utilizó FLAIR para excluir pacientes con lesiones focales.

Resultados principales

1.- El hallazgo principal del estudio fue evidenciar una mayor atrofia de sustancia gris del lóbulo temporal, parietal y occipital en pacientes DCL que en los DEP. Algunas diferencias fueron encontradas bilateralmente, otras sólo en hemisferio derecho, y otras sólo en el izquierdo. No se encontraron zonas

donde los pacientes con DEP tuvieran más atrofia que los de DCL.

2.- Se halló mayor atrofia de sustancia gris bilateralmente de amígdalas y circunvolución temporal media en pacientes EA que en los DEP. Algunas otras diferencias sólo en hemisferio derecho, y otras sólo en el izquierdo. No se encontraron zonas donde los pacientes con DEP tuvieran más atrofia que los de EA.

3.- Se halló más atrofia de sustancia gris en pacientes EA que en los DCL. Algunas diferencias fueron encontradas bilateralmente, en hemisferio derecho, y otras sólo en el izquierdo.

4.- Se encontraron otros hallazgos de menor relevancia.

Discusión

El hallazgo número 1 fue el más relevante de este estudio, ya que contrasta con el único estudio de RMN con MBV disponible hasta la actualidad, que compara la atrofia cortical entre DEP y DCL. Estudios clínicos y patológicos recientes informan de diferencias entre estos 2 tipos de demencia: DEP y DCL. En la DCL, los síntomas psicóticos son más frecuentes; la disfunción ejecutiva, visual y espacial son más evidentes. Algunos estudios patológicos describen mas cambios tipo Alzheimer y mayor densidad de cuerpos de Lewy en DCL que en DEP, y alguno no halla diferencia. Todo ello, junto con los hallazgos del presente estudio, resucitan la teoría de vías fisiopatológicas diferentes para DEP y DCL.

Limitaciones

El pequeño número de pacientes de cada grupo, junto a la gran heterogeneidad clínica en la DEP y DCL, hace difícil generalizar los resultados a la totalidad de la población de pacientes. La principal herramienta para medir la demencia fue MMSE, en ausencia de otra más aceptada.

Agenda

OCTUBRE

- **National Parkinson's Conference 2008**
Ciudad: Sydney (Australia).
Fecha: 16-17 octubre 2008.
Más información: www.epda.eu.com/events
- **6th International Congress on Mental Dysfunction & Other Non-Motor features in Parkinson's Disease.**
Ciudad: Dresden (Alemania).
Fecha: 16-19 octubre 2008.
Más información: www2.kenes.com/pdment/Pages/Home.aspx
- **Dystonia Europe**
Ciudad: Hamburg (Alemania).
Fecha: 17-19 octubre 2008.
Más información: www.mdvu.org/meetings
- **The Science and Practice of LOUD for People with Parkinson's**
Ciudad: Melbourne (Australia).
Fecha: 18 octubre 2008.
Más información: www.epda.eu.com/events
- **2nd Marburg Symposium on REM Sleep Behavior Disorder: From Early Diagnosis to Therapeutic Intervention**
Ciudad: Marburg (Alemania).
Fecha: 19-20 octubre 2008.
Más información: neurologie.med.uni-marburg.de
- **Second International Symposium on Neuroimaging in Parkinson's Disease and Related Disorders**
Ciudad: Chatham (USA).
Fecha: 21-22 octubre 2008.
Más información: <http://www.neuroimaging-symposium.com/scientific.htm>
- **The 2nd World Congress on Controversies in Neurology (CONy)**
Ciudad: Atenas (Grecia).
Fecha: 23-26 octubre 2008.
Más información: comtecmed.com/cony/2008
- **Curso de Formación Anual de Neuro-Oftalmología para residentes**
Ciudad: Madrid (España).
Fecha: 24-25 octubre 2008.
Más información: www.sen.es/pdf/2008/neurooftalmologia_2008.pdf

- **The 19th International Symposium on the Autonomic Nervous System**
Ciudad: Kauai, Hawaii (USA).
Fecha: 29 octubre - 1 noviembre 2008.
Más información: www.americanautonomicsociety.org
- **Reunión de la Sociedad Española de Neurorradiología**
Ciudad: Oviedo (España).
Fecha: 30 octubre - 1 noviembre 2008.
Más información: www.senr.org
- **13ª Reunión Anual Europea de Neurofibromatosis. La Neurofibromatosis en el siglo 21**
Ciudad: Killarney (Irlanda).
Fecha: 30 octubre - 2 noviembre 2008.
Más información: www.nfaireland.ie
- **Máster de Electrodiagnóstico Neurológico de la Universidad de Barcelona**
Ciudad: Barcelona (España).
Fecha: 30 octubre - 8 noviembre 2008.
Más información: www.sen.es/pdf/2008/master_ub_2008.pdf
- **Workshop sobre "Dopamine Transporter Imaging in Neurological Practice"**
Ciudad: Madrid (España).
Fecha: 31 octubre 2008.
Más información: www.movementdisorders.org/education/dti/madrid

NOVIEMBRE

- **The World of Health IT 2008**
Ciudad: Copenhagen (Dinamarca).
Fecha: 4-6 noviembre 2008.
Más información: www.touchneurology.com/events.cfm?level=2&event_id=5253
- **5º Congreso Latinoamericano de Epilepsia**
Ciudad: Montevideo (Uruguay).
Fecha: 5-8 noviembre 2008.
Más información: www.epilepsymontevideo2008.org
- **37th Annual Meeting of the Child Neurology Society**
Ciudad: Santa Clara (USA).
Fecha: 5-8 noviembre 2008.
Más información: www.childneurologysociety.org

- **VIII Reunión Dr. Mariano Pastor sobre Actualización en Trastornos del Movimiento**
Ciudad: Sevilla (España).
Fecha: 7-8 noviembre 2008.
Más información: www.getm.info/inicio.html

- **I Semana de las Enfermedades Neuromusculares**
XXV Congreso ASEM
Ciudad: Barcelona (España).
Fecha: 10-16 noviembre 2008.
Más información: www.xxvcongresodeasem.org

- **LSVT LOUD Workshops**
Voice treatment for adults and children with neurological disorders, with a specialty in Parkinson's
Ciudad: Sheffield (Reino Unido).
Fecha: 13-14 noviembre 2008.
Más información: www.epda.eu.com/events

- **European Charcot Foundation Symposium 2008. Multiple Sclerosis and Gender**
Ciudad: Sicilia (Italia).
Fecha: 13-15 noviembre 2008.
Más información: www.charcot-ms.eu/Symposium_2008-pages-id-197-sid-128.htm

- **International Symposium on Rare Diseases. Inherited Neuromuscular Diseases: Translation from Pathomechanism to Therapies"**
Ciudad: Valencia (España).
Fecha: 16-18 noviembre 2008.
Más información: www.fundacioncac.es/eng/fundacion/actividades/actividadesficha.jsp?idActividad=77

- **American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation (AAPM&R) Annual Assembly**
Ciudad: San Diego (USA).
Fecha: 20-23 noviembre 2008.
Más información: www.aapmr.org

- **LX Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología**
Ciudad: Barcelona (España).

Fecha: 25-29 noviembre 2008.
Más información: www.sen.es/reunion2008/index.htm

- **Segundo Simposio Internacional sobre Biotecnología: nuevas herramientas para una nueva era. Fundación Ramón Areces**
Ciudad: Santiago de Compostela (España).
Fecha: 27-28 noviembre 2008.
Más información: www.fundacionareces.es/fundacionareces/portal.do?IDM=35&NM=1

- **Treatment of Parkinson's Disease.**
Ciudad: Río de Janeiro (Brasil).
Fecha: 29 noviembre 2008.
Más información: www.movementdisorders.org

DICIEMBRE

- **8th World Drug Discovery & Development Summit 2008**
Ciudad: Praga (República Checa).
Fecha: 2-3 diciembre 2008.
Más información: www.touchneurology.com/events.cfm?level=2&event_id=5398

- **7th International Congress of Neuropsychiatry**
Ciudad: Cancún (México).
Fecha: 2-6 diciembre 2008.
Más información: www.btcamericas.com/inacongress2008/#main%20page

- **ICCA 2008. International Course on Carotid Angioplasty and other Cerebrovascular Intervention**
Ciudad: Frankfurt (Alemania).
Fecha: 3-6 diciembre 2008.
Más información: www.iccaonline.org

- **Dopamine Transporter Imaging in Neurological Practice**
Ciudad: Toulouse (Francia).
Fecha: 5 diciembre 2008.
Más información: www.movementdisorders.org/education/dti/toulouse/

ENVÍO DE MANUSCRITOS

Se ruega a los autores una observación detenida de las normas de publicación previa a la preparación de los trabajos, a fin de evitar retrasos en la aparición de los artículos.

1.- Los trabajos deberán ser enviados para su publicación a Revista Española de Trastornos del Movimiento. Editorial Línea de Comunicación, calle Concha Espina, 8º, 1º derecha, 28036 Madrid. Los trabajos se remitirán por correo electrónico (informacion@lineadecomunicacion.com) o en soporte digital junto con una copia impresa, indicando el procesador de textos utilizado.

2.- Los trabajos serán evaluados para su publicación siempre en el supuesto de no haber sido ya publicados, aceptados para publicación o simultáneamente sometidos para su evaluación en otra revista. Los originales aceptados quedarán en propiedad de la revista y no podrán ser reimpresos sin permiso de Revista Española de Trastornos del Movimiento.

3.- La Secretaría acusará recibo de los originales e informará de su aceptación. Asimismo, y cuando lo estime oportuno el Consejo Editorial, serán propuestas modificaciones, debiendo los autores remitir el original corregido en un plazo de 15 días a partir de la recepción del citado informe.

SECCIONES DE LA REVISTA

REVISIONES:

Trabajos amplios sobre un tema de actualidad, donde el autor estudia el tema y revisa la bibliografía escrita hasta la fecha sobre éste.

ORIGINALES:

Trabajos de tipo prospectivo, de investigación clínica, farmacológica o microbiológica, y las contribuciones originales sobre etiología, fisiopatología, anatomía patológica, epidemiología, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. La extensión máxima del texto será de 15 folios y se admitirán 8 figuras y/o tablas, equivalente a 6 páginas de revista incluyendo figuras, tablas, fotos y bibliografía.

ORIGINALES BREVES (NOTAS CLÍNICAS):

Trabajos originales de experiencias o estudios clínicos, ensayos terapéuticos o casos clínicos de particular interés, cuya extensión no debe superar 5 folios y 4 figuras y/o tablas.

CARTAS AL DIRECTOR:

Comentarios relativos a artículos recientes de la revista, así como observaciones o experiencias que, por su extensión o características, puedan ser resumidas en un texto breve; se admite una tabla y/o figura y un máximo de 10 citas bibliográficas.

OTRAS SECCIONES:

Crítica de libros: textos breves (una página de 2.000 espacios) de críticas de libros para su publicación. Asimismo, se publicarán en la sección agenda los congresos, cursos y reuniones relacionados que se remitan.

**PRESENTACIÓN
Y ESTRUCTURA
DE LOS TRABAJOS**

Los originales deberán ser mecanografiados a doble espacio (30 líneas, 60 pulsaciones), en DIN-A4 por una sola cara, con un margen no inferior a 25 mm, y con las páginas numeradas correlativamente.

ESTRUCTURA:

El trabajo, en general, deberá estar estructurado en diversos apartados: Introducción, Material y métodos, Resultados y Discusión. En trabajos especialmente complejos podrán existir subapartados que ayuden a la comprensión del estudio.

PRIMERA PÁGINA:

En la primera página figurarán en el orden que se citan:

- 1.- Título: debe ser conciso e informativo.
- 2.- Nombre completo - sin abreviaturas- y apellidos del autor o autores.
- 3.- Centro y Departamento en que se realizó el trabajo.
- 4.- Nombre del autor y dirección para correspondencia.
- 5.- Título corto, inferior a 40 caracteres.

RESUMEN CON PALABRAS CLAVE:

Se acompañará un resumen en castellano de unas cuatro líneas y el mismo traducido al inglés, con palabras clave (10 máximo) también en ambos idiomas.

BIBLIOGRAFÍA:

Las citas se presentarán según el orden de aparición en el texto, con numeración correlativa en superíndices, vaya o no acompañada del nombre de los autores en el texto.

Las citas se comprobarán sobre los originales y se ordenarán según las normas de Vancouver disponibles en <http://www.icm-je.org>

ILUSTRACIONES:

Se podrán publicar en blanco y negro, o a dos colores; si se utilizan fotografías de personas identificables, es necesario tener la autorización para su publicación. Las microfotografías deben incluir escala de medidas.

Si las ilustraciones son originales sobre papel o transparencia, las fotos han de ser de buena calidad, bien contrastadas. No remita fotocopias.

ILUSTRACIONES DIGITALES:

Si puede aportar las ilustraciones en formato digital, es recomendable utilizar formato bmp, jpg o tiff, con un mínimo de 300 puntos por pulgada.

Si las figuras no son originales, aun cuando cite la procedencia o las modifique, debe obtener permiso de reproducción del autor o de la editorial donde se publicó originalmente.



Unidos con la ciencia

“UCB está unida a la ciencia de forma innovadora tanto en los campos de la química y la biología, como esclareciendo los procesos biológicos involucrados en las enfermedades graves.”

UCB tiene un compromiso entusiasta, ferviente y duradero para encontrar tratamientos más efectivos para varias enfermedades neurológicas, desórdenes inmunológicos y cánceres. Nuestro reto es ayudar a pacientes y familias que viven con la carga física y social de una enfermedad grave. UCB ofrece la promesa de una nueva generación de terapias que les permitirá disfrutar su vida diaria de una forma más normal.

www.ucb-group.com



El líder biofarmacéutico de la **próxima generación**