



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

TÍTULO

**EVALUACIÓN DEL POTENCIAL CNV AL ESTÍMULO VISUAL Y AUDITIVO
EN PACIENTES BRADICINÉTICOS CON ENFERMEDAD DE PARKINSON
SOMETIDOS A PALIDOTOMÍA UNILATERAL**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS
(NEUROCIRUGIA)**

PRESENTA

LIZBETH ITZEL SANDOVAL OLIVARES

**Tutor(es): DR. FIACRO JIMÉNEZ PONCE
DR. JOSE DAMIAN CARRILLO RUÍZ
DR. MIGUEL ANTONIO SANDOVAL BALANZARIO**

México, D.F. agosto de 2012.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A mis padres

Por su apoyo incondicional y motivación constante, pero sobre todo por su amor infinito hacia sus hijos.

A mis hermanos

Por quererme y apoyarme siempre, espero que vean en mí su ejemplo a seguir.

A Diana

Tu recuerdo siempre me acompañará.

A Mario y Mario Jr.

Por estar ahí, esta tesis también es para ustedes.

A Rosita y Humberto

Por estar conmigo y ser parte de mi estructura familiar, parte fundamental de cualquier persona.

A María del Carmen y María del Pilar

Por ser incondicionales en su amor. Mi vida personal y académica siempre serán guiadas por sus consejos.

A Armando

Por su cariño, paciencia y comprensión.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Daniel Santana

Por el diseño del paradigma usado en este trabajo de tesis. Pero sobre todo, por tu amistad y apoyo en todo momento, no tengo palabras para agradecerte. Me siento honrada de haber formado parte de este grupo, del cual tú eres parte fundamental.

Al Dr. Fiacro Jiménez Ponce

Mi tutor, quien con su entusiasmo me incluyó en el mundo de la investigación. Sin su guía y dedicación, este trabajo no hubiera sido posible.

A mis compañeros del curso

Muchas gracias por su amistad que espero perdure de aquí en adelante.

A mis sinodales, el Dr. Ignacio Madrazo, Dr. Juan Garduño, Dr. Francisco Velasco y Dr. José Grijalva

Mi más sincero agradecimiento por tomarse el tiempo de evaluar esta tesis.

A mis profesores

Por sus enseñanzas que verán reflejadas en todo trabajo que realice de aquí en adelante.

A mis amigos

No puedo mencionarlos a todos, pero ustedes saben cuanto agradezco su apoyo.

A los pacientes

Que amablemente aceptaron participar en este proyecto con el fin de contribuir al estudio de esta terrible enfermedad.

Finalmente a las Instituciones **Conacyt** y la **Secretaría de Salud** por las becas otorgadas (No. 240246)

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	3
MARCO TEÓRICO.....	3
Epidemiología de la enfermedad de Parkinson.....	3
Diagnóstico y Fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson.....	4
Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson.....	11
Bradicinesia.....	13
Fisiopatología de la bradicinesia.....	15
Palidotomía y Bradicinesia.....	17
Evaluación de movimientos voluntarios.....	20
Potencial de preparación temprana.....	20
Potenciales relacionados a evento.....	21
Estudio piloto de pinza y prensa para manos.....	26
JUSTIFICACIÓN.....	29
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	30
HIPÓTESIS.....	30
OBJETIVOS.....	31
Objetivo principal	
Objetivos secundarios	
MÉTODOS.....	33
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	33
MÉTODOS DE RECLUTAMIENTO.....	33

CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS PACIENTES.....	33
CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.....	34
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	35
TAMAÑO DE MUESTRA.....	35
VARIABLES.....	43
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	45
ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	45
RESULTADOS.....	47
DISCUSIÓN.....	59
CONCLUSIONES.....	67
REFERENCIAS.....	69
ANEXOS.....	77

INDICE DE GRÁFICAS, FIGURAS Y TABLAS

TABLAS

TABLA 1. Genes y locus de la enfermedad de Parkinson.....	5
TABLA 2. Datos demográficos de la población estudiada.....	47
TABLA 3. Tabla con la calificación de Hoehn y Yahr y valores basales de repetición de la prueba de pinza y prensa.....	48
TABLA 4. Valores de la prueba de pinza y prensa en el pre y postoperatorio.....	49
TABLA 5. Valores de tendencia central y dispersiones entre el sitio planeado y observado de la palidotomía.....	49
TABLA 6. Resultados de las pruebas neuropsicológicas en el pre y postoperatorio.....	51
TABLA 7. Tiempos de reacción de CNV sencilla.....	52
TABLA 8. Tiempos de reacción de CNV auditiva.....	53
TABLA 9. Tiempos de reacción de CNV auditiva ipsilateral.....	53
TABLA 10. Tiempos de reacción de CNV visual ipsilateral.....	53
TABLA 11. Tiempos de reacción de CNV visual.....	54
TABLA 12. Análisis de los componentes temprano y tardío de la CNV auditiva binaural.....	54
TABLA 13. Análisis de los componentes temprano y tardío de la CNV auditiva monoaural.....	55
TABLA 14. Análisis de los componentes temprano y tardío de la CNV visual.....	55

FIGURAS

FIGURA 1. Esquema de de Long, Gabriels y Alexander del circuito de los núcleos de la base y su alteración en la enfermedad de Parkinson.....	8
FIGURA 2. Sitios de cirugía en el esquema de la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson.....	13
FIGURA 3. Potencial de preparación temprana.....	21
FIGURA 4. Variación contingente negativa.....	24
FIGURA 5. Paradigma CNV auditiva.....	40
FIGURA 6. Paradigma CNV visual.....	41
FIGURA 7. Componentes temprano y tardío de la CNV.....	42
FIGURA 8. Mapeo de las palidotomías.....	50
FIGURA 9. Ejemplo de una planeación estereotáctica para una palidotomía izquierda y una imagen de resonancia magnética de una palidotomía derecha.....	50
FIGURA 10. CNV biaural sencilla.....	56
FIGURA 11. CNV monoaural modificada.....	57
FIGURA 12. CNV visual modificada.....	58

GRÁFICOS

GRÁFICO 1. Diagrama de barras de la prueba de pinza y prensa en sujetos sanos y sujetos con enfermedad de Parkinson.....	27
GRÁFICO 2. Diagrama de caja y bigote mostrando la calificación de UPDRS III Enelpre y postoperatorio a los 6 meses.....	52

RESUMEN

Introducción: Aparentemente la bradicinesia no sólo es un síntoma motor, sino también un síntoma sensorial. La variación contingente negativa (CNV) es un potencial cortical relacionado a la preparación de una respuesta, que evalúa las funciones sensitivas y motoras. Existe poca información acerca del efecto del tratamiento quirúrgico sobre la CNV en pacientes con EP. Objetivo: cuantificar los cambios de la latencia y amplitud de la CNV a estímulo visual y auditivo en pacientes bradicinéticos con EP sometidos a palidotomía unilateral. Metodología: Se reclutaron a pacientes con EP cuyos síntomas principales fueran bradicinesia y rigidez. Realizamos las evaluaciones con el UPDRS III, pruebas neuropsicológicas y la CNV go/no-go a estímulos visuales y auditivos, en el preoperatorio y seis meses después de la palidotomía; dicho procedimiento se realizó con el sistema Riechter-Mundinger (Inomed, Alemania) y la lesión por radiofrecuencia con el equipo N50 (Inomed, Alemania) durante 90 segundos a 80 grados centígrados. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS V 17.0 a través de pruebas de T de student pareadas. Resultados: Se realizó palidotomía unilateral a 10 pacientes (5 hombres) de 57.7 ± 3.16 años de edad, con UPDRS III 30.90 ± 2.74 . Con el estímulo visual se evidenció una diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$) entre el componente temprano y tardío de la CN en el pre y postoperatorio. Conclusiones: la CNV es una herramienta útil para estudiar las funciones sensoriales y motoras, pero en los pacientes con EP su papel es dudoso, particularmente en los casos en que la bradicinesia es el síntoma más incapacitante.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, bradicinesia, variación negativa contingente, potenciales relacionados a evento, palidotomía.

ABSTRACT

Introduction: According to numerous authors apparently bradykinesia is not only a motor but also a perception symptom. The contingent negative variation (CNV), a slow negative potential shift related to preparation of a response has been studied as non-clinical test regarding motor and perceptual functions in patients with Parkinson's disease (PD) exhibiting bradykinesia. Nevertheless the effect of surgical treatment for PD on CNV is limited. Objective: to evaluate the CNV through visual and auditory tasks on bradykinetic patients with PD. Methods: Patients, whose predominant symptoms were unilateral bradykinesia and rigidity, were evaluated in OFF periods with the UPDRS III, neuropsychological tests, and CNV go/no-go recordings to visual and auditory tasks, at the preoperative stage and six months after pallidotomy. The later was performed with stereotactic Riechter-Munding (Inomed, Germany) at GPi. The radiofrequency lesion was performed using N50 equipment (Inomed, Germany) for 90 seconds at 80 degrees Celsius. Statistical analysis was performed with SPSS V. 17 through T student tests. Results: Ten patients (5 male) 57.7 ± 3.16 years, scoring UPDRS III 30.90 ± 2.74 underwent unilateral pallidotomy. Visual CNV showed statistical difference ($p \leq 0.05$) for the early and late components at both, baseline and postoperative evaluations.

Conclusions: Pallidotomy is a safe procedure and still an option to improve PD symptoms. The CNV potential is a reliable tool to investigate sensorial and motor functions. Although, CNV usefulness to investigate motor symptoms in PD patients is questioned, particularly in cases where bradykinesia complaint is the primary motor function impaired.

Key words: Parkinson's disease, bradykinesia, contingent negative variation, event-related potential, pallidotomy.

INTRODUCCIÓN

MARCO TEÓRICO

Epidemiología de la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) descrita por James Parkinson en 1817¹ en el clásico “Essay on the Shaking Palsy”, es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente, después de la enfermedad de Alzheimer. Los síntomas cardinales son temblor de reposo, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural, aunque existen otros síntomas psiquiátricos como ansiedad y depresión, y síntomas autonómicos como estreñimiento, alteraciones en la función cardiovascular, hipotensión y trastornos en la regulación vesical, así como trastornos del sueño que también pueden formar parte de su cuadro clínico.

La incidencia de la EP varía con la región geográfica estudiada, así como por el grupo de edad. De tal manera que la incidencia general es de 1.5-22 por 100,000 personas/año, pero en el grupo de edad de 55 a 65 años, la incidencia aumenta, especialmente en Europa hasta 410-529 por 100,000 personas/año^{2,3,4}.

En California, Estados Unidos de América, se realizó un estudio por grupos étnicos, encontrado que la incidencia más alta estaba entre los latinos, seguida por los blancos-no latinos, de los asiáticos y de los negros⁵. En un metanálisis publicado por Wooten GF et al, se encontró que la tasa de incidencia hombre- mujer fue de 1.49 (IC 95% 1.24- 1.95)⁶

La prevalencia de la EP varía según el tipo de estudio realizado. La mayoría de los reportes hablan de una prevalencia de 100-300 por cada 100,000 habitantes⁷, pero algunos han estimado hasta 5,703 por 100,000 habitantes⁸. En México, Otero estimó 14 pacientes por cada 100,000 habitantes⁹.

En 6 estudios europeos se reportó la mortalidad en la EP. Todos concluyen que existe una disminución en la expectativa de vida, más evidente en la EP de inicio temprano (menores de 40 años). Los pacientes diagnosticados entre 25 y 39 años, el promedio de vida esperada fue de 13 años versus 10 años para la población general; los pacientes con inicio entre 40 y 64 años, la expectativa de vida fue de 21 años versus 31 años de la población general, y para los pacientes con EP de inicio posterior a los 65 años, 5 años versus 9 años¹⁰. También se han estudiado las causas que llevan a que un paciente con EP fallezca y la más común es la neumonía, seguida de otras como la caquexia y la demencia¹¹.

Diagnóstico y Fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno del sistema nervioso central, el cual se desarrolla debido a la pérdida paulatina de las células dopaminérgicas de la *pars compacta* de la sustancia negra¹².

A lo largo de muchos años, se ha investigado acerca de las posibles causas de la enfermedad y dentro de éstas se han mencionado a las genéticas y las exposiciones ambientales como algunas de las principales, sin que ninguna

muestra una absoluta relación de causalidad. Dentro de los estudios genéticos, hasta la fecha se han descrito 11 genes y 3 locus asociados a la enfermedad y están dos más por confirmar¹³. No es el objetivo de esta tesis hablar de cada uno, sin embargo se presenta una tabla a continuación a manera de resumen para hacer más sencilla la explicación. (Ver Tabla 1).

Tabla 1 Genes y locus de la enfermedad de Parkinson

Gen/Locus	Localización cromosómica	Patrón de herencia	Hallazgos clínicos distintivos
SNCA (PARK1/ PARK4)	4q21	Dominante	Inicio temprano relativo, menos temblor, progresión rápida
Parkin (PARK2/	6q25	Recesivo	Inicio temprano juvenil,disquinesia, distonía, progresión lenta
PARK3	2p13	Dominante	Demencia
UCH-L1 (PARK5)	4p14	Dominante	Ninguno
PINK1 (PARK6)	1p35-36	Recesivo	Inicio temprano, progresión lenta
DJ-1 (PARK7)	1p36	Recesivo	Inicio temprano, distonia, signos psiquiátricos
LRRK2 (PARK8)	12q12	Dominante	Ninguno
ATP13A2 (PARK9)	1p36	Recesivo	Inicio temprano, progresión rápida, signos piramidales, demencia
PARK10	1p32	-	Ninguno
GGYF2 (PARK11)	2q36-37	-	Ninguno
PARK12	Xq21-25	-	Ninguno
Omi/HtrA2 (PARK13)	2p12	Dominante	Ninguno
PLA2G6 (PARK14)	22q12-13	Recesivo	Inicio temprano, distonia, signos piramidales
FBXO7 (PARK15)	22q12-13	Recesivo	Inicio temprano, signos piramidales
PARK16	1q32	-	Ninguno

En cuanto a los estudios familiares, Thacker y Ascherio estimaron que el RR de EP al tener un familiar en primer grado con EP fue de 2.9 (IC 95% 2.2-2.38), en estudios con una metodología estricta¹⁴. Pero aquéllos estudios de casos y controles (no de cohortes) presentaron un RR más elevado¹⁴. Sin duda, a pesar de

los problemas metodológicos, el antecedente familiar es un factor de riesgo para padecer EP, lo cual indica que existen factores genéticos, ambientales o ambos involucrados.

Dentro de las causas ambientales están la exposición a pesticidas y de estos, el principal es el paraquat que es un herbicida. Liou et al¹⁵ reportó un estudio basado en población hospitalaria, en donde encontró que existía un riesgo incrementado de padecer EP con el uso de pesticidas o herbicidas (OR 2.89 IC 95% 2.28-3.66), el cual aumentaba si el tiempo de exposición era de 20 años o más, comparado con ninguna exposición (OR 6.72, IC 95% 2.62-12.21). Algunos otros reportes no han encontrado asociación¹⁶. Puede decirse que en general, parece haber un riesgo incrementado de EP con la exposición a pesticidas, sin embargo no se ha determinado causalidad debido principalmente, a que no se ha podido identificar cual o cuales componentes específicos de los pesticidas son los involucrados.

La exposición a metales pesados, principalmente plomo, cobre o manganeso, así como a campos magnéticos también ha sido estudiada, sin embargo no hay evidencia clara de asociación entre éstos y la EP¹⁷.

Por el contrario, el tabaquismo se ha propuesto como efecto protector. En los estudios prospectivos más recientes, los RR van desde 0.2 hasta 0.9^{18,19}. Hablar de este tópico puede ser muy complicado, ya que no se conocen los mecanismos moleculares exactos que expliquen esta asociación y por otro lado, también se han propuesto hasta aspectos psicológicos de los pacientes implicados, por lo cual este factor parecería ser anecdótico.

La edad de presentación usualmente es después de los 45 años, sin embargo algunos pacientes la desarrollan a edades más tempranas. La edad es el factor de riesgo único más importante para desarrollar EP. El envejecimiento afecta muchos procesos celulares que predisponen a la neurodegeneración que influye en la fisiopatología de la EP y se piensa que ésta es el resultado de una falla de los mecanismos compensatorios fisiológicos cerebrales en ciertas regiones cerebrales vulnerables que conlleva a la alteración de los sistemas dopaminérgicos⁵⁰.

Para entender cómo es que la falta de dopamina afecta el funcionamiento el sistema extrapiramidal, recurriremos al esquema más conocido aunque no perfecto, hasta la fecha. De Long y colaboradores describieron un circuito que involucra a los núcleos de la base, el tálamo, la corteza motora y al tallo cerebral. Los núcleos de la base incluyen al estriado (núcleo caudado y putamen), el globo pálido con sus segmentos interno (GPi) y externo (GPe), el núcleo subtalámico (STN, por sus siglas en inglés) y la sustancia nigra, pars compacta (SNc) y su pars reticulata (SNr). Así mismo participa el tálamo y la corteza motora, con los cuales se forman circuitos que ejecutan funciones motoras, asociativas y límbicas. El estriado y el STN reciben aferencias desde la corteza, la cual es enviada al GPi y la SNr²⁰. Ambos proyectan la información al tálamo, específicamente el núcleo ventral anterior (VA) y ventrolateral (VL), los cuales envían aferencias a la corteza cerebral, principalmente a las cortezas motoras. Las eferencias del estriado llegan al GPi y SNr por dos vías: la directa y la indirecta. La vía indirecta llega a través del Gpe y el STN y la activación de dicha vía aumenta la actividad del GPi y de la

SNr, lo cual resulta en una inhibición mayor del sistema tálamo-cortical y por lo tanto, en menos movimiento²⁰.

La activación de la vía directa disminuye la salida inhibitoria del Gpi y de la SNr, lo cual a su vez, desinhibe las neuronas tálamo-corticales y por lo tanto el movimiento se facilita. Ver figura 1.

FIGURA 1A

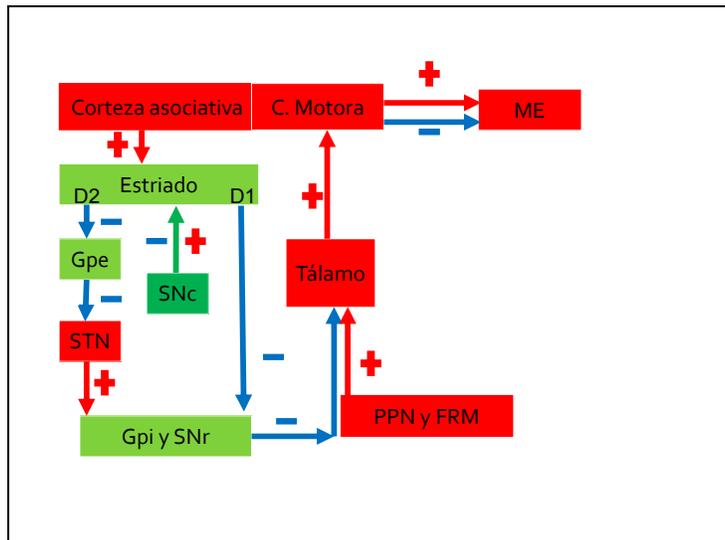
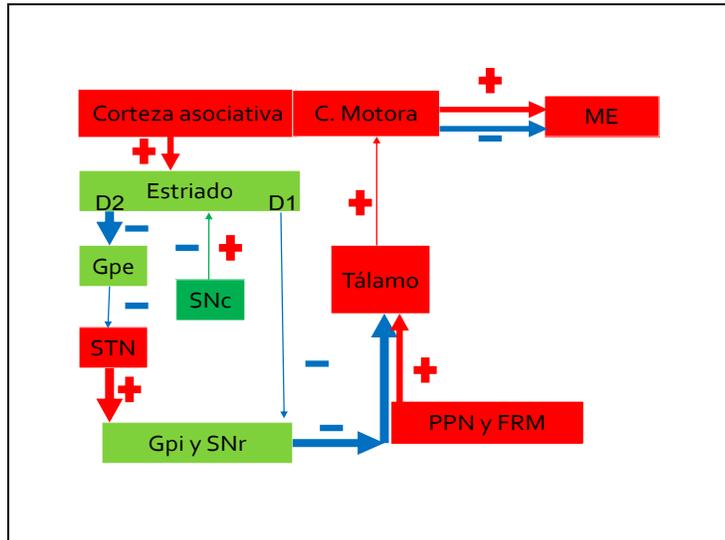


Figura 1. A. En este esquema propuesto por De Long, Gabriels y Alexander explican como existe una vía directa inhibitoria desde el estriado hacia los núcleos de salida de los ganglios basales (Gpi y SNr) que compite de manera natural contra la vía indirecta desde el estriado y donde el Gpe y el STN juegan un papel finalmente excitatorio. En esta figura, en color verde se ejemplifican los núcleos de la base. Las flechas rojas indican estimulación o activación (es decir, están mediadas por glutamato) y las flechas azules indican inhibición, ya que son vías llamadas GABAérgicas (por GABA, neurotransmisor inhibitorio). El grosor de la flecha indica su “intensidad de actividad”.

FIGURA 1B



1 B. Nótese que las flechas han disminuido su calibre indicando menor actividad del GPe y por lo tanto hiperactividad del Gpi y SNr, y consecuentemente disminución de los movimientos. Glu=glutamato, D2 y D1=receptores dopaminérgicos 2 y 1, GPe = globo pálido externo, GPi = globo pálido interno, SNr= sustancia nigra pars reticulata, ME= médula espinal, PPN= núcleo pedúnculo pontino, FRM= formación reticular mesencefálica.

Hasta aquí brevemente hemos explicado lo que sucede en el estado “normal” del circuito. Cuando se pierde la actividad dopaminérgica hay una alteración en el balance de neurotransmisión de la vía directa e indirecta, lo cual resulta en inhibición del movimiento. Es decir, cuando la pérdida de dopamina en el estriado resulta en una activación excesiva de la vía indirecta al disminuir la inhibición mediada por receptores D2 y una disminución de la activación mediada por receptores D1 de la vía directa. El resultado es inhibición de la actividad del GPe, desinhibición de las neuronas del STN, actividad aumentada en el GPi y SNr y mayor inhibición de las conexiones tálamo-corticales. Figuras 1A y 1B.

Entender este circuito nos ayuda a dilucidar la relación que pueda tener un registro cortical de potenciales (que se explican más adelante) con nuestro tema de estudio: la bradicinesia. Es decir, los síntomas provienen de una disfunción primariamente originada en los núcleos de la base, pero debido a sus conexiones con las áreas precentrales y gracias a que podemos registrar su actividad en la superficie craneal es que podemos plasmarla de forma cuantitativa para su análisis.

Hasta el momento, no hay ninguna prueba diagnóstica que distinga la EP de otros trastornos del movimiento similares, por lo tanto el diagnóstico es clínico y se basa en cuatro síntomas principales: el temblor de reposo, la rigidez, la bradicinesia y la inestabilidad postural²¹.

El inicio es unilateral y progresivamente se involucran el resto de las extremidades o la musculatura axial. La respuesta a la levodopa debe ser mayor al 30% de acuerdo a las escala de la Unified Parkinson Disease Scale (UPDRS, anexo 1) para establecer el diagnóstico. Los estudios de imagen, es decir, la Imagen por Resonancia Magnética (IRM) cerebral, nos ayudan a descartar otras patologías, principalmente isquémicas o bien tumorales.

Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson

El tratamiento actual de la EP tiene dos opciones: la médica y la quirúrgica. La levodopa se considera la “piedra angular” en el manejo farmacológico de estos pacientes. Sin embargo, existen otros medicamentos muy efectivos entre los que se incluyen, los agonistas dopaminérgicos, los anticolinérgicos, la amantadina, los inhibidores de la catecol-O-aminotransferasa y los inhibidores de la monoaminoxidasa principalmente, siendo éstos dos últimos inhibidores de enzimas que degradan la dopamina a nivel periférico²². Usualmente un paciente requiere más de uno o dos medicamentos para lograr un control adecuado. No es parte de este escrito considerar más detalles del manejo médico, ya que se considera un reto dentro del tratamiento.

Dentro del manejo quirúrgico, existen diferentes dos grandes opciones a considerar. Por un lado está la estimulación cerebral profunda (ECP) que ha sido utilizada ampliamente²⁴, y por otro se encuentran los procedimientos ablativos. De manera similar a como se considera la levodopa el estándar de tratamiento médico, la ECP del STN es considerado como la mejor opción de tratamiento quirúrgico. Desafortunadamente, la elección de esta terapia implica de antemano una inversión superior a los 4000 USD en instrumentación lo que limita sobremanera su aplicación.

Los procedimientos ablativos a los cuales nos referiremos como lesión, se realizan en la actualidad con equipos de radiofrecuencia. La lesión por termocoagulación se produce con calor mediante un equipo de radiofrecuencia, la cual se transmite

a un electrodo cerebral, previamente colocado en el “blanco quirúrgico” con técnica estereotáxica. El objetivo es producir coagulación limitada en las proteínas del “blanco”, con diámetros que van de 3 a 6 mm de diámetro. Los equipos para generar radiofrecuencia también incluyen un módulo, para realizar estimulación eléctrica con el mismo electrodo, permitiendo con ello antes de realizar la lesión, estimular el “blanco” y observar tanto los efectos clínicos como indeseables.²³

Las complicaciones de los procedimientos de lesión cerebral por termocoagulación por radiofrecuencia (TRF), son por lo general debidos a errores en la planeación del sitio a tratar y/o por la introducción del electrodo cerebral pudiendo ocasionar una hemorragia en el “blanco” o en el trayecto del electrodo.

También pudiera producirse un hematoma subdural, un neumoencéfalo, una fístula de líquido cerebro-espinal o una neuroinfección. Los sangrados ya sean en el tálamo, el Gpi o el STN usualmente dejan secuelas funcionales muy graves como la hemiplejia o cuadriplejia espásticas, oftalmoplejia, alteraciones en el lenguaje, disfagia y trastornos conductuales-cognitivos profundos⁴³.

La tasa de mortalidad en procedimientos estereotáxicos relacionados con la introducción de una aguja para biopsia o un electrodo cerebral para lesión o estimulación, es del 2% en manos expertas^{24,25}. La neurocirugía estereotáxica es altamente segura, si se respetan los criterios de selección de pacientes y se domina la técnica quirúrgica.

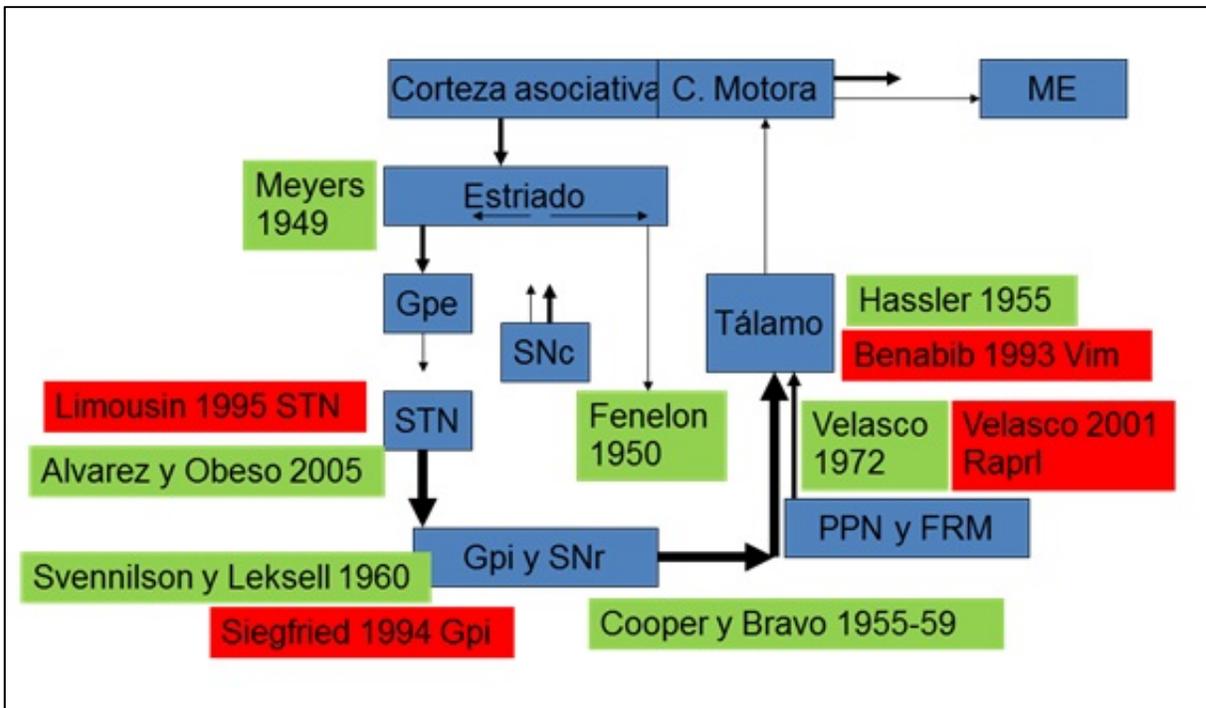


Figura 2. En este esquema se muestra además de la teoría propuesta por De Long, Gabriels y Alexander sobre la fisiopatología de la EP, los sitios donde diferentes autores han propuesto efectuar un cambio quirúrgico como lesión (cajas verdes) o como estimulación (cajas rojas) para mejorar las condiciones clínicas de este trastorno. En él se aprecia una disminución de la función de la vía directa con predominio de la vía indirecta mediada por el núcleo subtalámico (STN).

Bradicinesia

No obstante que la bradicinesia fue ligada casi exclusivamente a la EP, hoy se reconoce que la bradicinesia puede ser parte de la disfunción motora en muchos trastornos del movimiento³².

La bradicinesia, es también usada como sinónimo de otros dos términos: Acinesia e hipocinesia; pero estrictamente la bradicinesia se describe como lentitud para el inicio de los movimientos voluntarios que puede ser considerada como un

aumento en la latencia de respuesta a estímulos somatosensoriales, visuales o auditivos²⁶. La lentitud del movimiento de músculos pequeños es una de las primeras manifestaciones, los individuos normales pueden chasquear sus dedos a 4 o 5 Hz, alguien afectado con bradicinesia usualmente puede hacerlo solo a 1 Hz. Acinesia se refiere a pobreza de movimientos espontáneos (por ejemplo en la expresión facial) o movimientos asociados (por ejemplo braceo durante la marcha).

Otra manifestación de la acinesia es el “congelamiento”, en este fenómeno de la marcha el cuerpo entero se paraliza y la persona es literalmente “atrapada” en su propio cuerpo, incapaz de moverse por si misma. El fenómeno de congelamiento puede ser abolido al aplicar un estímulo novedoso al paciente como pedir introduzca un ritmo en sus pasos. También sucede cuando el paciente que habitualmente se “congela” logra subir unas escaleras con gran facilidad.

Hipocinesia se refiere al hecho de que además de ser lentos los movimientos son más pequeños que lo deseado, como se observa en la micrografia de los pacientes con EP²⁶.

En este trabajo hemos propuesto referirnos a bradicinesia como el conjunto de todos estos problemas de “lentitud” o ausencia de los movimientos en los pacientes con EP, ya que la fisiopatología es común con los tres términos.

Clínicamente la bradicinesia se puede manifestar de formas diferentes incluyendo:

- Tiempo de reacción prolongado para iniciar un movimiento.
- Tiempo prolongado para terminar un movimiento equivocado.
- Tiempo prolongado para cambiar un patrón motor.
- Debilidad, en forma de fatiga rápida en tareas prolongadas¹².

Fisiopatología de la bradicinesia

Normalmente, las personas son capaces de mover sus extremidades en un espectro de velocidades. Los movimientos más rápidos son los llamados balísticos, y tienen un patrón electromiográfico trifásico. Esto es, una ráfaga o contracción agonista primero, que provee de la suficiente fuerza para el impulso del movimiento, luego los músculos antagonistas dan una actividad frenadora y la extremidad se detiene. Hallet y cols²⁷ sugirieron que la bradicinesia en los pacientes con EP se debe a que la primera fuerza impulsiva dada por los músculos agonistas carecía de suficiente “energía” y que esto se debía a que el mecanismo responsable de la contracción o ráfaga se saturaba.

Sin embargo, en otro estudio Berardelli y cols²⁶ demostraron que tanto en las personas normales como los portadores de EP sí existía una primera fuerza impulsora y que en términos generales, era igual en ambos grupos, y que además los pacientes con EP eran capaces de producir ráfagas de energía tan grandes como los sujetos normales cuando se les pidió que hicieran el movimiento pero con cierta carga y con más amplitud. Ellos sugirieron que el problema de la lentitud

no es a nivel muscular, sino probablemente en las vías que llevan la información hacia la corteza motora y luego su ejecución por la médula espinal, aunque ya está demostrado que esta conexión es normal en los pacientes con EP²⁸.

Entonces, en base a esto, Berardelli en su publicación en 2001, nos habla acerca del origen de la bradicinesia en dos puntos. El primero, en el cual hay lentitud en la programación de los movimientos o bien el segundo en el que se deba a la lentitud en la ejecución de dichos movimientos. Se ha demostrado que a pesar de que los pacientes con EP, tienen una respuesta de ráfaga igual a los pacientes normales en la electromiografía, esta actividad no es lo suficientemente fuerte como para desencadenar un potencial de acción que llevará al movimiento; dando como resultado que el paciente logre el objetivo pero en pequeños pasos. Por otro lado, la evidencia de que la bradicinesia mejore con ayudas externas, por ejemplo visuales o auditivas²², nos lleva a deducir que los núcleos de la base tienen una eferencia preferencial motora hacia las áreas motoras mediales, mismas que se activan durante este tipo de movimiento.

Debido a esto, parece que la explicación de la bradicinesia no se encuentra propiamente en el músculo y su función, sino en una falla para transmitir la orden hacia la corteza motora y que ésta se comunique con la médula espinal para mover el músculo.

Se sabe que los pacientes con EP presentan un déficit cognitivo leve al momento del diagnóstico. Dicho déficit consiste en general, en alteraciones de la función ejecutiva, velocidad psicomotora, habilidades visoespaciales, lenguaje y memoria.

Sin embargo, a pesar de esto, los pacientes con EP, siempre y cuando no presenten demencia, entienden lo que se les pregunta y además son capaces de reconocer cuando no han realizado una tarea solicitada⁵¹.

Por otro lado, se ha demostrado que los pacientes con EP tienen un procesamiento anormal sensitivo el cual es necesario para la generación y ejecución del movimiento²⁸. A este respecto, podemos suponer que una falla en la aferencia sensitiva puede favorecer la planeación y/o ejecución del movimiento.

Existe evidencia de que el área motora suplementaria tiene un papel fundamental en la preparación del movimiento, en parte por la información obtenida por la generación del componente temprano de un potencial tardío denominado *Bereischaftpotential* (BP)³⁰. Asociado al BP se ha registrado la CNV (por sus siglas en inglés, Contingent Negative Variation). CNV es un potencial relacionado a eventos el cual refleja la función de la corteza frontal durante las etapas tempranas de la preparación de una respuesta, y del cual detallaremos posteriormente³¹.

Palidotomía y Bradicinesia

Como se ha demostrado previamente, la palidotomía puede producir una mejoría de los síntomas hasta en un 30% en estado *off* (sin efecto de levodopa) en el lado contralateral del cuerpo³³. En general, la principal observación positiva que se ha adjudicado a la palidotomía es en la ejecución de los movimientos y no en la preparación de los mismos, por lo tanto esta técnica quirúrgica acelera los

movimientos simples y complejos y mejora el reclutamiento de la fuerza motora máxima²⁶. Se ha propuesto que la corrección de la sobreactividad en las neuronas palidales (consecuencia de la disminución de dopamina en el estriado en los pacientes con EP) es la principal causa de la mejoría de la bradicinesia en pacientes sometidos a palidotomía²⁴. Es decir, se piensa que la lesión del globo pálido interno en el circuito motor de los núcleos de la base, libera al tálamo y la corteza motora, principalmente el área motora suplementaria, de la inhibición palidal excesiva.

En consecuencia se consideraría a un paciente candidato a palidotomía si cumple con los siguientes criterios:

- 1.- Diagnóstico de EP.
- 2.- Predominio de rigidez y bradicinesia en un lado del cuerpo.
- 3.- Edad menor a 80 años.
- 4.- No presentar enfermedades concomitantes con secuelas graves o que contraindiquen la cirugía.
- 5.- Tener una calificación Hoehn & Yahr de III o IV (ver anexo de Escalas clinimétricas).
- 6.- Responde a la levodopa considerando al menos con 30% de mejoría evaluando la calificación UPDRS con y sin este fármaco (ver anexo de escalas clinimétricas).
- 7.- Calificación por el examen Mini-Mental más de 24 puntos³².

Es así como la lesión de las fibras de salida de los núcleos basales desde el Gpi hacía el tálamo continúan estando vigentes dentro de los procedimientos neuroquirúrgicos para el tratamiento de la EP. Pero la pregunta aun no resuelta es si la disminución de la bradicinesia está en función de la disminución del tiempo de respuesta motora o en otras palabras del tiempo de reacción motor. Así mismo, existe la duda si la palidotomía disminuye la latencia de presentación de los potenciales preparatorios BP y CNV.

Actualmente existen varias pruebas diseñadas para medir la bradicinesia. Dos de las principales y actualmente estandarizadas son la prueba del Tiempo de Reacción Simple y la prueba de Tiempo de Reacción Complejo²⁸. Es aceptado que ambas son índices de medición de bradicinesia.

También es importante señalar que no obstante que la EP se ha considerado un trastorno motor, los pacientes con este desorden emplean diferentes trucos externos y propioceptivos para mejorar su desempeño.

Por observación clínica sabemos que:

- Un estímulo visual como el subir una escalera o caminar sobre líneas mejora la marcha en un paciente bradicinético.
- Un estímulo auditivo ya sea, el escuchar un sonido para iniciar la marcha o seguir un ritmo con los pies mejora esta función.
- Un estímulo somatosensorial, por ejemplo, ejercitar las extremidades antes de iniciar la marcha mejora dicha función.

Entonces el aplicar diferentes modalidades de estímulo exteroceptivo pudieran tener un efecto benéfico y diferencial sobre la bradicinesia EP definida como tiempo de reacción o latencia a potenciales preparatorios motores.

Evaluación de movimientos voluntarios

Potencial de preparación temprana

En 1965, dos neurólogos investigadores de la Universidad de Freiburg en Alemania publicaron un artículo que ahora se considera un clásico dentro de la Neurofisiología³⁴. Ellos describieron un potencial eléctrico registrado en la corteza cerebral el cual se desencadena antes de realizar un movimiento voluntario. Se le conoce como *bereitschaftspotential* (por su nombre alemán, BP) o potencial de preparación. Tiene las siguientes características:

- Ser una onda negativa con un inicio entre 1000-1500 ms previo al primer movimiento registrado por EMG.
- Mostrar una pendiente máxima desde los 500 ms previos al movimiento.
- Presentar el potencial motor (MP) de máxima negatividad a los 150-50 ms antes del movimiento.
- Presentar un potencial de monitoreo del movimiento (MMP) negatividad durante el movimiento.

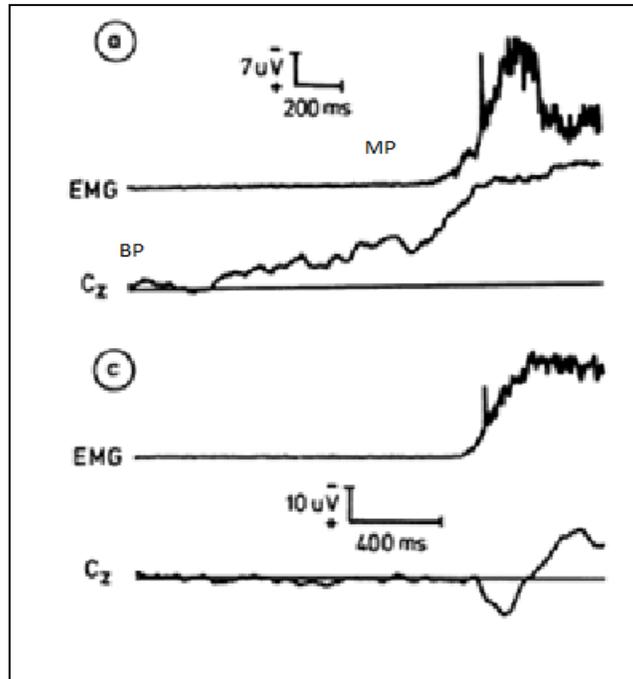


Figura 3. Potencial de preparación o *bereitschaftspotential*.

Potenciales relacionados a evento

Los potenciales relacionados a eventos (PRE) son cambios eléctricos en la actividad de base del electroencefalograma (EEG), que ocurren en el cerebro en respuesta al procesamiento de un evento o estímulo ya sea interno o externo. El tipo de estímulos que evocan este tipo de respuestas pueden ser visuales, auditivos o somatosensoriales. Estos PRE se extraen del EEG mediante la promediación de los segmentos que están pareados con el tiempo de presentación del estímulo que los evoca y se observan como “picos” o “crestas” que se analizan de acuerdo a su polaridad (positivo-negativo), a su amplitud, al tiempo (latencia) en que aparecen luego de la presentación del estímulo y a su distribución en el registro electroencefalográfico sobre la piel cabelluda.

La polaridad se determina por convención hacia abajo de la línea base como positiva y al contrario negativa, la amplitud se mide en microvoltios (μV) a partir de la línea de base, la latencia en milisegundos (ms) y la distribución de acuerdo a la topografía que sigue el sistema internacional 10-20, en el cual se distribuyen los sitios de medición de forma estandarizada considerando distancias del 10 y 20 % entre cada derivación.

La nomenclatura se asigna de acuerdo a su polaridad-latencia; P para ondas positivas y N para las negativas, y un número que indica los ms a los cuales se observa. Por ejemplo: P100, P200, P300, significan deflexiones positivas a que ocurren a los 100, 200 y 300 ms, de forma análoga N100, N200 y N400 representan deflexiones negativas a los 100, 200 y 400 ms. Si la variación del registro se obtiene mediante una operación o no tienen una deflexión bien definida se les puede asignar una letra como la SW (onda lenta), o un nombre propio que la caracterice como a la CNV (variación contingente negativa ó *contingent negative variation*) o la MMN (negatividad de disparidad ó *mismatch negativity*)³⁵.

A cada deflexión también se les conoce como componentes de acuerdo a los procesos a los que estén relacionados. Por ejemplo en la atención selectiva los componentes más representativos son el N100, P100 y la CNV y para la atención no selectiva los componentes característicos son el P50 y la MMN.

Los PRE son sensibles a variaciones debidas a la edad, estado fisiológico, la integridad del cerebro, a la presencia de ciertas enfermedades y a los efectos

causados por medicamentos. Principalmente en adultos se pueden observar rangos estables de variaciones de una condición a otra, lo cual ha permitido que su uso en la clínica sea cada vez mayor.

Los potenciales exógenos o sensoriales son controlados por las características físicas del estímulo (intensidad, luminosidad, frecuencia, etc.), y se consideran respuestas obligatorias, los cuales no se encuentran influenciados por procesos cognitivos y ocurren dentro de los primeros 100 ms después de la presentación del estímulo. Dichos potenciales son provocados por la presentación de estímulos, visuales, auditivos o somatosensoriales y se pueden generar ya sea por entrenamiento, estimulación presentada a una relativa alta frecuencia o por estímulos transitorios. Sus deflexiones están asociadas a la transmisión de información sensorial del sistema sensorial periférico hacia la corteza y/o el arribo de información a la corteza. Estos potenciales son respuestas obligatorias del sistema nervioso ante un estímulo externo y se les denomina potenciales tempranos. Sus componentes dependen de la modalidad específica, por lo que difieren en su forma y distribución topográfica en función de la ruta o modalidad sensorial involucrada.

Para la pregunta de investigación de esta tesis nos enfocamos a la CNV como paradigma de atención selectiva y preparatoria del movimiento. Este potencial eléctrico fue descrito en 1964³¹ y su importancia radica en que se ha relacionado con la expectancia motora, es decir, es un potencial que se registra cuando el individuo se encuentra esperando a que se le indique la ejecución de un movimiento. (Figura 4).

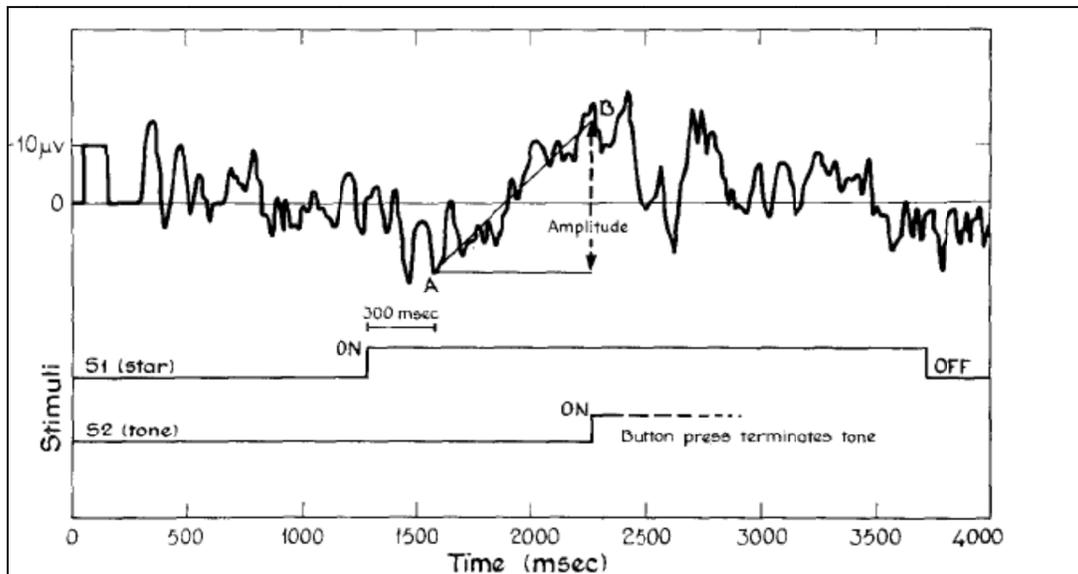


Figura 4. Variación contingente negativa (CNV, por sus siglas en inglés). En la escala de las X se aprecia la línea del tiempo, en 0 msec se presenta el estímulo externo que previene al sujeto de que aparecerá otra señal antes de dar una respuesta motora específica. Hacia los 1200 msec aparece esta nueva orden y la CNV hace su aparición en el punto A desde un valor positivo hasta el punto máximo negativo B cuando se dá la respuesta motora y la CNV desaparece. Es claro el cambio del nivel de registro de este potencial relacionado a evento como una expectativa motora.

La CNV es un potencial registrado en la corteza cerebral durante el tiempo entre dos estímulos definidos. Tiene dos componentes: temprano y tardío, los cuales pueden ser registrados si el tiempo entre el estímulo 1 (S1) y el estímulo 2 (S2) es mayor a 2 segundos. El componente temprano tiene su mayor amplitud entre 550 ms y 750 ms posterior a S1. El componente tardío con una latencia máxima 200 ms antes de S2³⁶. Este potencial está relacionado a funciones corticales superiores involucradas en el procesamiento de estímulos sensoriales aferentes. La CNV representa la excitabilidad de ramificaciones dendríticas de neuronas piramidales e indica la extensión y la disposición espacial de recursos en el tejido neural subyacente. El componente temprano indica la parte atencional del proceso

y el componente tardío es el reflejo de las actividades neuronales preparatorias para ejecutar un movimiento dirigido. Posterior al S2 se registra el tiempo de reacción (TR o también llamado tiempo de respuesta motora en nuestro trabajo), el cual es la latencia de aparición del movimiento en sí. Estas características de la CNV han hecho que sea un potencial que se haya estudiado en enfermedades neurológicas diversas, principalmente las degenerativas, aunque también en migraña, entre otras.

La amplitud de la CNV es de especial atención, ya que se ha estudiado como una función cerebral de procesamiento cognitivo, que a su vez, refleja una gran cantidad de influencias psicológicas, neuronales y de neurotransmisores en la misma³⁷.

Se ha evaluado a la CNV en sujetos sanos en diferentes estudios y se ha demostrado que a pesar, de que existen cambios en la amplitud de cada paciente, dichos cambios se deben a verdaderos cambios en la función cerebral y no a inestabilidad de la prueba³⁶.

Hemos mencionado anteriormente que la bradicinesia puede ser mejorada por estímulos auditivos o visuales. Siendo la CNV una “traducción” del procesamiento sensorial cortical y de cognición, nosotros especulamos que la bradicinesia es probablemente más que un problema motor, un trastorno de este proceso y que a su vez, podrá ser estudiado mediante pruebas como la CNV.

Estudio piloto de pinza y prensa para manos

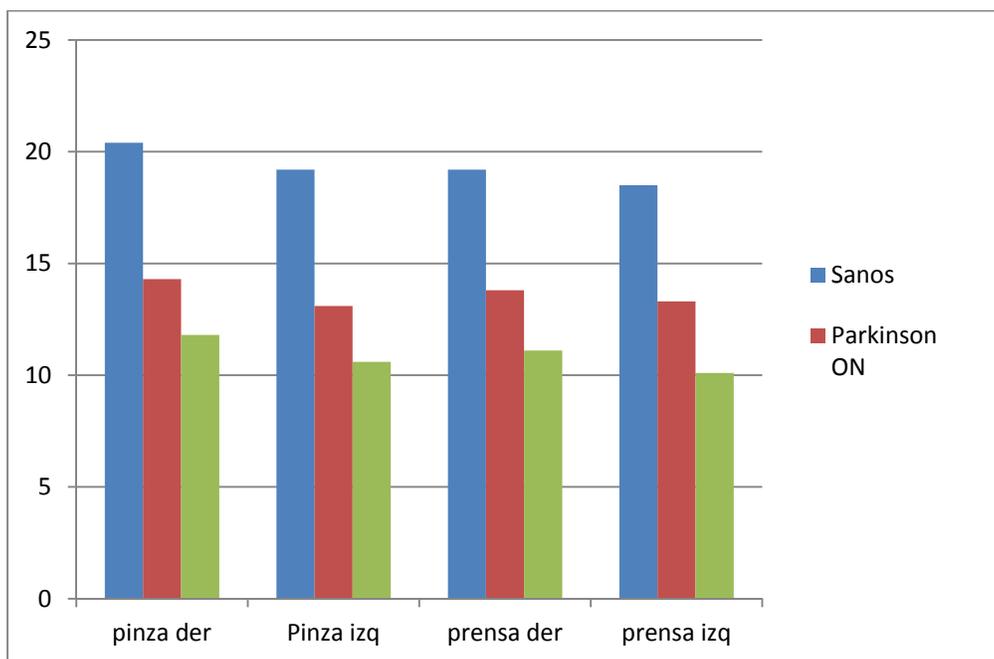
Debido a la falta de un criterio clínico objetivo para definir bradicinesia, diseñamos un estudio piloto el cual consistió en reclutar a 100 sujetos sin EP y 60 con EP. Se excluyeron a todos aquellos pacientes que tuvieran alguna condición que modificara su desempeño en la prueba; tal es el caso de consumo de medicamentos que provocaran relativa lentitud al realizar los movimientos (neurolépticos, inhibidores de la recaptura de serotonina, benzodiazepinas, betabloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, metoclopramida, cinarizina y flunarizina); con antecedente de artritis, traumatismo o lesión incapacitante en manos.

La prueba de pinza de dedos consiste en el ítem 3.6 de la UPDRS, la cual se basa en movimientos repetitivos de apertura y cierre de dedos con pulgar e índice. La prueba se realizó ante dos observadores, en tiempo cronometrado de 10 segundos, en dos mediciones para cada mano.

La prueba prensa de mano corresponde al ítem 3.7 de la UPDRS y consiste en la apertura y cierre repetitivos de la mano a explorar. Se realiza ante tiempo cronometrado de 10 segundos, ante dos observadores, dos mediciones para cada mano.

En base a esto, para los pacientes sin EP obtuvimos que la prueba de pinza de dedos derecha arrojó una media de 20.46 repeticiones/10 s; pinza de dedos izquierda 19.23 repeticiones/10 s; prensa de mano derecha 19.2 repeticiones/10 s;

y prensa de mano izquierda 18.52 repeticiones/10 s; todos analizados con una prueba de Wilcoxon ($p < 0.05$). Para los pacientes con EP los resultados que encontramos fueron: pinza de dedos derecha 11.25 repeticiones/10; pinza de dedos izquierda 10.5 repeticiones/10; prensa de mano derecha 10.75 y prensa de mano izquierda 10 (Gómez P, et al, resultados no publicados) (Gráfica 1).



Gráfica 1. Se observa la diferencia en el número de repeticiones en las pruebas de pinza y prensa para cada lado entre sujetos sanos y pacientes con EP en condición ON y OFF medicamento con levodopa.

JUSTIFICACIÓN

La EP es un trastorno muy frecuente que afecta aproximadamente al 1% de las personas mayores de 50 años. Dependiendo de la región geográfica tiene una prevalencia entre 84 a 270 personas por cada 100,000 habitantes. En México, Otero-Siliceo reportó una prevalencia de 14 x 100,000 habitantes. Específicamente una de sus manifestaciones clínicas es la lentitud del movimiento que es altamente deteriorante; como antes discutimos la bradicinesia pudiera ser considerada no solamente como un síntoma motor, ya que la respuesta quirúrgica no es tan buena como la que se obtiene con el temblor o con la rigidez, los cuales son considerados síntomas clásicamente motores de aumento en la función. Si tenemos esto en consideración es lógico suponer que hay otros mecanismos implicados en la bradicinesia, muy probablemente cognitivos y por lo tanto la investigación que se realice al respecto debe ir encaminada en este sentido.

Por otro lado, sabemos que la terapia quirúrgica es una excelente opción para el paciente, pero si su síntoma principal es la bradicinesia, las probabilidades de mejoría son menores que para otros síntomas, por lo cual el paciente no tendrá una calidad de vida aceptable, independientemente de la progresión de la enfermedad. Es entonces necesario analizar el por qué este signo se presenta y como la palidotomía lo modifica.

Dado que la EP es un problema de salud pública, los estudios sobre el tema deben ir dirigidos además de su terapéutica hacia la terapia física y rehabilitación, por lo cual es indispensable tratar de conocer los mecanismos cerebrales subyacentes que puedan explicar las manifestaciones clínicas así como optimizar su respuesta a los tratamientos actuales.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe diferencia en la amplitud y/o latencia del tiempo de respuesta motora de la CNV a estímulo visual, auditivo o somatosensorial en los pacientes bradicinéticos con Enfermedad de Parkinson sometidos a palidotomía unilateral?

HIPÓTESIS

La palidotomía unilateral disminuirá la latencia de respuesta motora y aumentará la amplitud del potencial CNV al estímulo visual o auditivo en pacientes bradicinéticos con enfermedad de Parkinson.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Cuantificar los cambios de la latencia (ms) y de amplitud (mv) de la CNV a estímulos auditivos y visuales antes y después del tratamiento quirúrgico con una palidotomía unilateral.

Objetivos secundarios:

- Evaluar los potenciales evocados primarios a estímulo visual y auditivo en cada paciente.
- Cuantificar los cambios en la calificación UPDRS III estímulos visuales o auditivos en pacientes bradicinéticos con EP antes y después del tratamiento con palidotomía unilateral.
- Establecer por medio de una imagen de resonancia magnética postoperatoria la diferencia entre el blanco planeado y el blanco efectuado en cada paciente sometido a palidotomía.
- Cuantificar el tiempo de respuesta motora secundario a estímulos visuales o auditivos en pacientes bradicinéticos con EP antes y después del tratamiento con palidotomía unilateral.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de tipo Cuasi-Experimental, de la categoría antes-después autocontrolado⁴⁵. Es un estudio prolectivo, prospectivo, longitudinal y de asignación directa.

Métodos de reclutamiento

Se invitó a participar a todo paciente que cumpliera con los criterios de inclusión, los cuales se mencionan a continuación, que asistieran a la Clínica de Movimientos Involuntarios de la Unidad de Neurocirugía Funcional, Estereotaxia y Radiocirugía del Hospital General de México, de agosto de 2010 a septiembre de 2011.

Criterios de inclusión de los pacientes

Criterios de inclusión:

- Enfermedad de Parkinson idiopática (de acuerdo al Consenso Nacional e Internacional)
- Entre 40 y 80 años de edad.
- Puntuación igual o mayor de 2 en el ítem 13 del capítulo III del UPDRS (correspondiente a bradicinesia).
- Encontrase en estadio Hoehn - Yarh III o IV.

- Que haya recibido tratamiento estable con antiparkinsónicos por lo menos tres meses antes con al menos una respuesta al uso de levodopa.
- Que en la prueba de pinza realizaran menos de 12 repeticiones en 10 segundos. De acuerdo a los resultados mostrados en el estudio piloto de Gómez P, et. al.
- Que en la prueba de prensa realizaran menos de 10 repeticiones durante 10 segundos. De acuerdo a los resultados mostrados en el estudio piloto de Gómez P, et. al.
- Que supieran leer y sus funciones cognitivas fueran normales de acuerdo a la prueba Mini-Mental Folstein.

Criterios de no inclusión

- Pacientes con riesgo quirúrgico ASA III o IV.
- Pacientes quienes padecieran enfermedad neurológica agregada.
- Pacientes quienes hubieran recibido tratamiento neuroquirúrgico previo.
- Pacientes con discrasias sanguíneas.
- Pacientes quienes tuvieran una contraindicación para realizar Imagen por Resonancia Magnética.

Criterios de eliminación

- Pacientes seleccionados para participar en este estudio pero por cualquier razón no se sometan al procedimiento quirúrgico.
- Pacientes quienes no deseen continuar en el estudio.
- Pacientes quienes no cumplan 6 meses de seguimiento.

Tamaño de muestra

Cálculo del tamaño de la muestra para un solo grupo con variables cuantitativas continuas:

$$N = \frac{2(Z_{\alpha}+Z_{\beta})^2 S^2}{d^2} = \frac{2(1.96+0.842)^2 0.5^2}{0.2^2} = \frac{2(2.802)^2 0.025}{0.04} = \frac{(2)0.1962}{0.04} = 9.8$$

N= Número de pacientes de la muestra.

Z_{α} = Riesgo alfa= 0.05 = 1.96

Z_{β} = Riesgo beta= 0.2 = 0.842

*S= Variación de la variable cuantitativa en grupo de referencia = 0.5 μ V

d= Valor mínimo de la referencia que se desea detectar= 0.2 μ V

*Varianza tomada de Lukhanina et.al. (2006)

De acuerdo al cálculo de tamaño de la muestra consideramos que debían ser incluidos 10 pacientes en el proyecto.

PROCEDIMIENTOS

1.- Reclutamiento de los pacientes.

Se captaron a los pacientes en la consulta externa del Servicio de Neurocirugía del Hospital General de México. Aquellos pacientes con EP, quienes dentro de su sintomatología principal presentaban bradicinesia, con una rigidez de leve a moderada, resistentes al tratamiento con levodopa, que no padecieran una enfermedad neurológica agregada y sin haber recibido tratamiento quirúrgico previo, fueron identificados e informados ampliamente sobre su patología y sobre cómo la cirugía (Palidotomía) puede beneficiarlo además de explicar las posibles complicaciones y efectos adversos que pudieron presentarse. Una vez informado, se le invitó a participar en el proyecto de investigación y se solicitó la firma del Consentimiento Informado. Los pacientes fueron evaluados antes del procedimiento quirúrgico y en el posoperatorio a los 6 meses después de haberse realizado la cirugía. La evaluación clínica de cada paciente se realizó en el hospital a la semana, dos y cuatro semanas y posteriormente a los 3 y 6 meses, con el fin de observar la herida quirúrgica, retirar puntos y en su caso ajustar dosis de medicamentos. Debido a que el consumo de levodopa podría influenciar la respuesta, decidimos mantener lo más posible a los pacientes con la misma dosis durante el seguimiento hasta 6 meses, sin que esto condicionara ninguna complicación para el paciente.

La evaluación de las condiciones clínicas de la enfermedad de Parkinson se realizó utilizando la escala de Hoehn-Yahr y la escala Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), y particularmente la bradicinesia con las pruebas previamente descritas, además de cuantificar el periodo de latencia que se produzca entre la aplicación de un estímulo (auditivo y visual) y el inicio del movimiento voluntario.

2.- Procedimiento Quirúrgico.

Bajo anestesia local a base de lidocaína simple al 21%, se coloca el anillo Leibinger (Freiburg, Alemania) mediante fijación al cráneo con cuatro pinchos, alineándolo con la línea orbitomeatal.

Se realiza tomografía computada helicoidal con medio de contraste. Se obtienen cortes axiales para identificar el nivel comisura anterior (AC)-comisura posterior (PC); cortes de 2 mm de grosor con 2mm de espacio paralelo al nivel AC-PC. Una vez que el objetivo se determina, el paciente se lleva a quirófano, bajo anestesia local, se realiza un trépano inmediatamente anterior a la sutura coronal, 25-35 mm lateral a la línea media, para obtener una trayectoria oblicua del electrodo en la dirección anteroposterior 60-70° de la línea AP-PC y 10-20° del plano medio sagital para la dirección mediolateral.

Se usó el sistema Riechter-Mundinger (Inomed, Alemania) y se calcularon las coordenadas con el software Praezis Plus V 3.0. (Inomed, Alemania). La evaluación intraoperatoria fue clínica mediante la observación de efectos adversos y de disminución de rigidez y bradicinesia contralateral al sitio operado. Una vez identificado éstos, se realizó la lesión de el área cerebral diana seleccionada (globo pálido interno) mediante termocoagulación por radiofrecuencia a 85°C durante 90 segundos (Equipo N50, Freiburg, Alemania). Se concluyó el procedimiento y los pacientes fueron trasladados a su habitación., siendo egresados dos días después de la cirugía. Tres meses después, se realizó estudio de resonancia magnética cerebral de control.

3.- Adquisición de la CNV y descripción de los paradigmas.

CNV Go/ No-Go

Mediante el programa de estimulación e-prime V.1.0 y audífonos especiales, se presentaron de forma auditiva binaural a 80 dB, doscientos cuarenta estímulos por sesión, de los cuales la mitad correspondieron a estímulos de aviso y la segunda mitad a los estímulos de respuesta. De esta forma en el paradigma el estímulo de aviso (S1) siempre fue idéntico y consistió en tonos puros de 1000 Hz con 200 ms de duración, con 10 ms de subida, 180 ms de meseta y 10 ms de bajada. El tono de respuesta se dividió en 50 % de respuesta y 50 % de no respuesta (Go/no-Go). El tono de respuesta (S2) consistió en tonos puros de 1500 Hz con duración e

intervalos de subida y bajada idénticos al tono S1. El tono de no respuesta fue idéntico al tono S1. La ventana de respuesta fue de 1000 ms posterior a la presentación de S2, con un intervalo inter-estímulo de 2000 ms entre S1 y S2 y un intervalo inter-ensayo variable entre 2500 y 3500 ms.

La tarea consistió en observar la pantalla de la computadora en donde se presentó un punto de fijación en forma de una cruz con 1° de ángulo visual. Al tiempo de escuchar el tono de aviso S1, apareció la palabra “Listo” y el participante debió preparar su respuesta para ejecutarla al escuchar el tono S2 en el que aparecía en la pantalla la palabra “responda”. La respuesta consistió en presionar con la mano derecha lo más rápido posible un botón localizado en el extremo de la codera derecha o izquierda según el lado más afectado. Para fines de esta tesis nos referiremos a este paradigma como CNV sencilla.

CNV Go/ No-Go monoaural, espacial.

Se empleó el mismo paradigma de la condición anterior S1-S2. Con la variante de que el estímulo S2 se presentó en el oído izquierdo en el 50% de las veces y el restante 50 % en el oído derecho. Las condiciones de respuesta y no respuesta no se modificaron salvo que se debía presionar el botón correspondiente al oído en que se presentara el tono S2 en la condición de respuesta y no responder independientemente del oído en el que se presentara en la condición de no respuesta. La diferencia con la CNV binaural consiste en el incremento de atención por la demanda de la tarea. Ver figura 5.

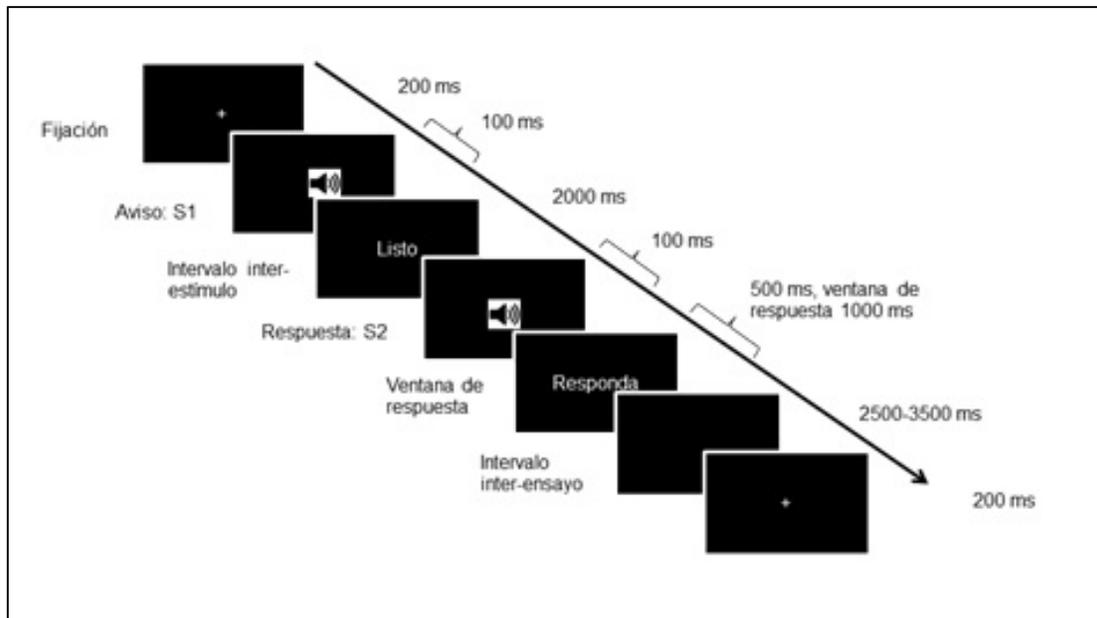


Figura 5. Paradigma CNV auditiva. Paradigma S1-S2. Se presentaron 120 ensayos en una proporción de 50% de respuesta y 50% de no respuesta. Los tonos se presentaron de forma biaural a 80 dB SPL como se ejemplifica aquí: tono de aviso 100 Hz, tono de respuesta 1500 Hz, tono de no respuesta 1000 Hz.

CNV Go/ No-Go viso-espacial

Se empleó un paradigma tipo S1-S2. Los estímulos consistieron en círculos blancos y rojos de 3 cm de diámetro con un ángulo visual de 3°. El estímulo S1 consistió en un círculo blanco que apareció al centro de la pantalla por 500 ms como aviso preparatorio de respuesta para el círculo rojo o amarillo S2, localizado en el campo visual izquierdo o derecho, el cual permaneció por 500 ms o hasta obtener la respuesta. La condición de respuesta consistió en responder al círculo rojo con la mano correspondiente al campo en el que aparecía. La condición de no-respuesta consistió en evitar responder al círculo amarillo independientemente del campo visual en el que se presentara. Los intervalos inter-estímulo e inter-ensayo permanecieron constantes. Ver figura 6.

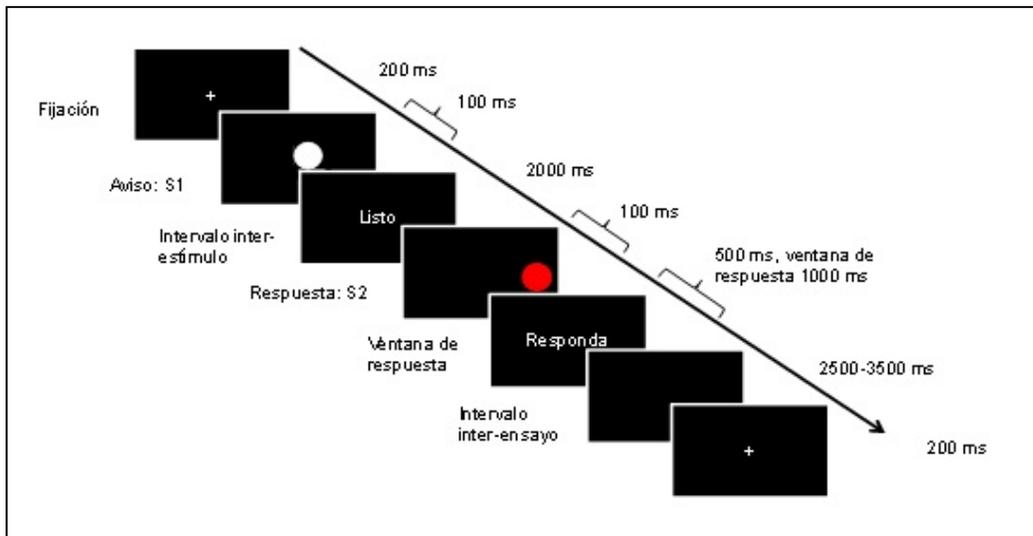


Figura 6. Paradigma de la CNV visual. En este caso, el S1 corresponde al círculo blanco al centro y S2 se muestra en rojo. El paciente contestó con la mano correspondiente al lado donde apareciera este círculo rojo. En el caso de no respuesta se presentaba un círculo amarillo en cualquier lado de la pantalla.

Registro del EEG y obtención de los PRE

Se colocaron diecinueve electrodos monopares de Ag/AgCl de acuerdo al sistema internacional 10-20 (Fp1/2, F3/4, C3/4, P3/4, O1/2, F7/8, T3/4, T5/6, Fz, Cz y Pz), dos electrodos bipolares adicionales para registrar el electro-oculograma (EOG) situados por debajo y sobre el canto del ojo izquierdo y dos electrodos bipolares más para registrar el electro-miograma (EMG) y constatar las respuestas, situados a 2 cm de distancia sobre el músculo radial del brazo derecho. Todos los electrodos se referenciaron a ambos mastoides cortocircuitados y se empleó una tierra común situada 2 cm por delante de la posición Fz. Durante todo el registro las impedancias de todos los electrodos se mantuvieron por debajo de los 5 K Ω . La actividad EEG, EOG y EMG se amplificó y registró mediante el sistema Synamps y el programa Neuroscan V 4.3.

Se emplearon filtros entre 0.05-30 Hz con una tasa de muestreo de 1 KHz y ganancia de 500. Posterior al registro el EEG se dividió en segmentos de 3.5 s, divididos en 500 ms de pre-estímulo y 3000 ms de estímulo.

El análisis de los PRE y de sus componentes se realizó en todos los segmentos, tanto los de respuesta como los de no respuesta, dado que la expectancia se generó en preparación a la respuesta independientemente si ésta debía efectuarse o no.

Se rechazaron todos los segmentos con actividad mayor a 100 μ V y con artefactos provenientes de los movimientos oculares y musculares. Para el análisis de las latencias y amplitudes de los componentes se consideraron a los electrodos Fz, Cz y Pz.

Para todas las tareas se calcularon el componente temprano y el componente tardío comprendido entre el periodo de expectancia entre los estímulos S1 y S2 independientemente a la modalidad o a la respuesta o no respuesta.

La CNV se dividió en el componente temprano el cual se determinó como la amplitud promedio \pm 100 ms al valor más negativo de amplitud entre los 550 y 750 ms posterior al estímulo de aviso S1. El componente tardío se calculó como la amplitud promedio de los 200 ms previos al estímulo de respuesta S2. (Figura 6).

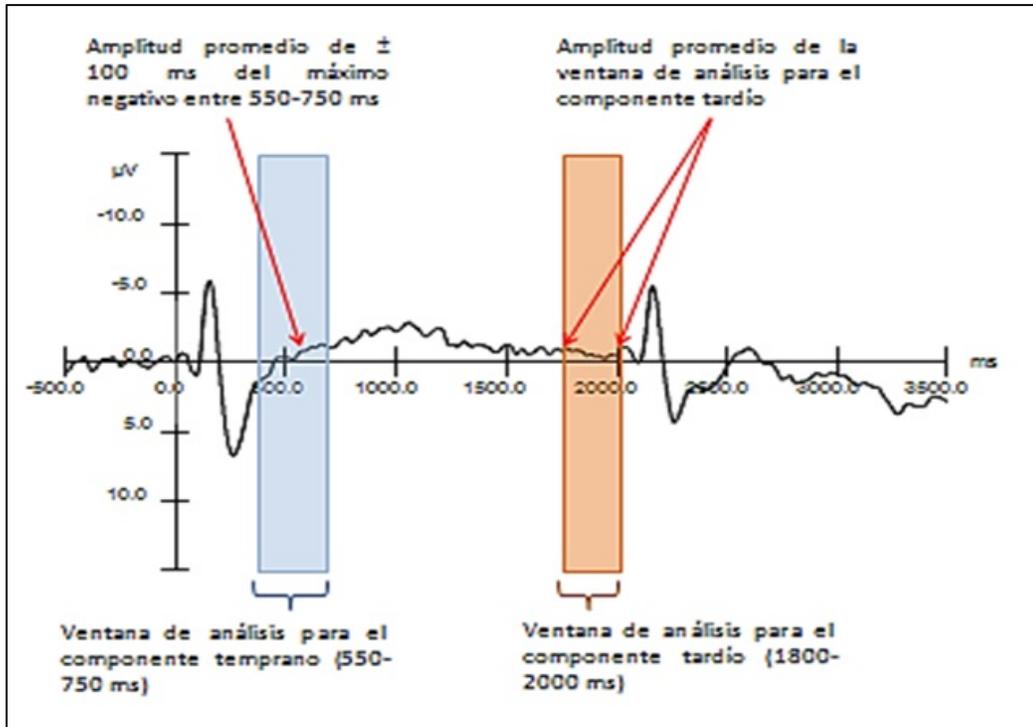


Figura 7. Se ejemplifica las regiones de ambos componentes indicando su tiempo de medición.

VARIABLES

Descripción de las variables:

- *Variable independiente:*

Palidotomía.

Tipo: Nominal.

Unidad: Si/No

- *Variables dependientes:*

UPDRS

Tipo: Cualitativa ordinal.

Unidad: Calificación en puntos en la escala.

CNV sencilla

Tipo: Cuantitativa continua.

Unidades: milivolts.

CNV Visual

Tipo: Cuantitativa continua.

Unidad: milivolts.

CNV auditiva

Tipo: Cuantitativa continua.

Tiempo de reacción sencillo

Tipo: Cuantitativa continua.

Unidades: milisegundos.

Tiempo de reacción visual

Tipo: Cuantitativa continua.

Unidades: milisegundos.

Tiempo de reacción auditivo

Tipo: Cuantitativa continua.

Unidades: milisegundos.

- *Variable de confusión:*
Tratamiento médico con levodopa.
Tipo: Cuantitativa continua.
Unidad: miligramos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó mediante el software SPSS V 17.0. Se aplicó estadística descriptiva y medidas de tendencia central. Para las variables de distribución normal se aplicó prueba T de Student pareada y prueba de rangos de Wilcoxon para las variables que no mostraron distribución normal.

Se tomaron como significativos los valores con una $p < 0.05$.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

El presente estudio esta dentro de los principios contenidos en la declaración de Helsinki. Se ha elaborado un Consentimiento Informado que deberá ser leído y entendido por el paciente y por sus familiares. El proyecto fue sometido a evaluación por los Comités de ética y de Investigación del Hospital General de México, siendo aprobado.

RESULTADOS

Se incluyeron 10 pacientes (6 mujeres) con una edad promedio de 57.7 EE \pm 3.17 años, los sujetos de estudio tuvieron una media de edad de 6.6 EE \pm 0.72 años. El uso de levodopa o de los agonistas dopaminérgicos (dosis media 607.7 EE \pm 96.42 mg) les confería una mejoría marginal de aproximadamente 3 puntos en la evaluación de la escala UPDRS III (Tabla 1).

Paciente	Edad (años)	Sexo	Evolución (años)	L-dopa (mg/d)	UPDRSIII ON	UPDRSIII OFF	Comorbilidad
1	66	Masc	8	950	38	40	DM/HAS
2	64	Masc	6	300	31	34	HAS
3	70	Masc	11	1050	32	36	NR
4	60	Fem	5	651	29	32	DM/HAS
5	51	Fem	5	1000	35	40	NR
6	49	Fem	8	699	20	22	NR
7	49	Masc	8	300.7	16	22	NR
8	40	Fem	5	300	37	41	NR
9	69	Masc	7	425.7	21	24	HAS
10	59	Fem	3	400	16	18	NR
Media	57.7	-----	6.6	607.7	27.5	30.9	-----
Mediana	59.5	-----	6.5	538.4	30.0	33.0	-----
EE	3.17	-----	0.72	96.42	2.69	2.74	-----

Tabla 2. Datos demográficos de los 10 pacientes con EP sometidos a palidotomía unilateral por radiofrecuencia. UPDRSIII (Unified Parkinson Disease Rating Scale capítulo III), DM (diabetes mellitus), HAS (hipertensión arterial sistémica), NR (no reportada) y EE (error estándar).

Se incluyeron diez pacientes, de los cuales en seis, el lado más afectado fue el izquierdo. Se encontraban equitativamente distribuidos en estadio III y IV de la escala de Hoehn – Yahr. No siempre hubo congruencia entre el lado predominantemente afectado y las pruebas de pinza de mano o prensa de mano (Tabla 3). Estas pruebas fueron tomadas de los ítems específicos de la escala UPDRS III para bradicinesia.

Paciente	Lado mas afectado	Hoehn-Yahr OFF	Pinza mano Der (ejecuciones/ 10 seg)	Pinza mano lzq (ejecuciones/ 10 seg)	Prensa mano Der (ejecuciones/ 10 seg)	Prensa mano Der (ejecuciones/ 10 seg)
1	lzq	4	7	4	6	5
2	lzq	3	11	10	12	9
3	Der	4	10	8	7	6
4	lzq	4	6	6	5	4
5	Der	3	5	8	4	6
6	Der	3	7	6	6	4
7	Der	4	11	12	9	14
8	lzq	3	9	6	5	7
9	lzq	4	9	8	6	8
10	lzq	3	17	14	11	10
Media	-----	3.5	9.2	8.2	7.1	7.3
Mediana	-----	3.5	9.0	8.0	6.0	6.5
EE	-----	-----	1.08	0.96	0.85	0.98

Tabla 3. Se muestran los datos de la escala Hoehn –Yahr de acuerdo a la evolución natural de la enfermedad así como los valores de repetición de las pruebas de pinza y prensa de mano.

El análisis pre-postoperatorio de las pruebas de pinza y prensa mostró una diferencia estadísticamente significativa, es decir, los pacientes aumentaron el número de repeticiones de cada prueba posterior a la cirugía. Ver tabla 4.

Prueba	Preoperatorio Media DE (repeticiones/10s)	Postoperatorio Media DE (repeticiones/10s)	Delta Media (repeticiones/10s)	Valor de p (t- pareada)
Pinza	8.10 ± 3.10	11.0 ± 2.44	2.9	0.011
Prensa	6.8 ± 2.15	9.4 ± 3.02	2.6	0.010

Tabla 4.

De acuerdo al análisis de las resonancias magnéticas postoperatorias efectuadas, la variación entre el sitio planeado para la palidotomía y el sitio observado no fue estadísticamente significativa. Se apreció una mayor variación en la coordenada antero-posterior (0.83 mm) (Tabla 5).

Coordenada	Planeada Media DE (mm)	Efectuada Media DE (mm)	Delta Media (mm)	Valor de p (t- pareada)
X	20.23 ± 1.07	20.83 ± 1.78	0.60	0.410
Y	2.78 ± 0.89	3.61 ± 2.17	0.83	0.320
Z	-2.66 ± 1.22	-3.40 ± 2.01	-0.74	0.244

Tabla 5. Se aprecian los valores de tendencia central y sus dispersiones entre el sitio planeado y observado para la palidotomía.

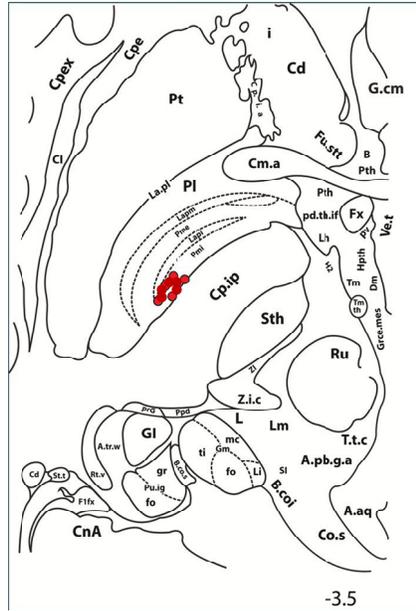


Figura 8. Mapeo basado en el atlas de Schaltenbrand-Warren, (H=-3.5) Mostrando la localización de la palidotomías

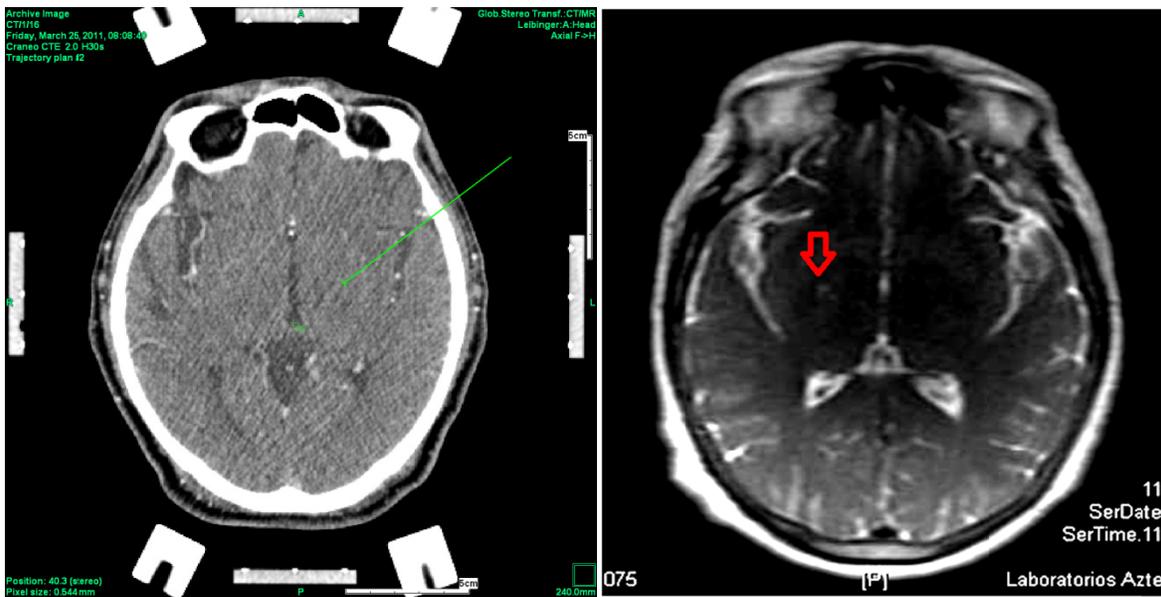


Figura 9 A.

B.

Figura 9 A. Se muestra una imagen de la planeación estereotáctica de una palidotomía izquierda. B. Imagen de IRM obtenida 3 meses después de la cirugía en donde se observa la lesión señalada con una flecha, del lado derecho.

En cuanto a la evaluación neuropsicológica, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el pre y postoperatorio al comparar los datos mediante una prueba de Wilcoxon. De tal manera que no se reconocen diferencias estadísticamente significativas entre el desempeño cognitivo previo y posterior a la cirugía en los procesos de: Orientación Temporal, Orientación Espacial, Memoria Visual (codificación), Memoria de Trabajo (cálculo), Fluidez Verbal (animales), Memoria Visual (recobro diferido), Flexibilidad (cambio de Set), Abstracción. Tabla 6.

Tabla 6. Tabla en donde se muestran los resultados de las pruebas neuropsicológicas en el pre y postoperatorio, así como sus valores de significancia estadística.

	Pre-Cirugía					Post-Cirugía					Wilcoxon	
	N	X	DE	Mín.	Máx.	N	X	DE	Mín.	Máx.	Z	p
Orientación Temporal	10.00	4.30	0.82	3.00	5.00	10.00	4.60	0.70	3.00	5.00	-1.13	0.26
Orientación Espacial	10.00	4.60	0.84	3.00	5.00	10.00	4.80	0.42	4.00	5.00	-0.82	0.41
Memoria Visual (codificación)	10.00	2.10	1.10	0.00	3.00	10.00	2.20	1.03	0.00	3.00	-0.26	0.79
Memoria de Trabajo (cálculo)	10.00	4.10	0.99	2.00	5.00	10.00	4.30	0.67	3.00	5.00	-0.45	0.65
Fluidez Verbal (animales)	10.00	2.40	0.97	0.00	3.00	10.00	2.60	0.97	0.00	3.00	-1.41	0.16
Memoria Visual (recobro diferido)	10.00	2.10	0.88	0.00	3.00	10.00	2.40	1.07	0.00	3.00	-0.52	0.60
Flexibilidad (cambio de Set)	10.00	2.80	0.92	1.00	4.00	10.00	3.50	0.85	2.00	4.00	-1.47	0.14
Abstracción	10.00	2.80	1.23	0.00	4.00	10.00	3.33	1.00	1.00	4.00	-1.63	0.10
Funcionamiento Cognitivo Global (Total)	10.00	25.60	5.38	15.00	32.00	10.00	27.70	4.00	20.00	31.00	-1.96	0.05

El efecto de la palidotomía unilateral sobre la calificación del UPDRS III mostró un cambio estadísticamente significativo de acuerdo a una prueba de Wilcoxon ($p=0.028$). (Gráfico 2).

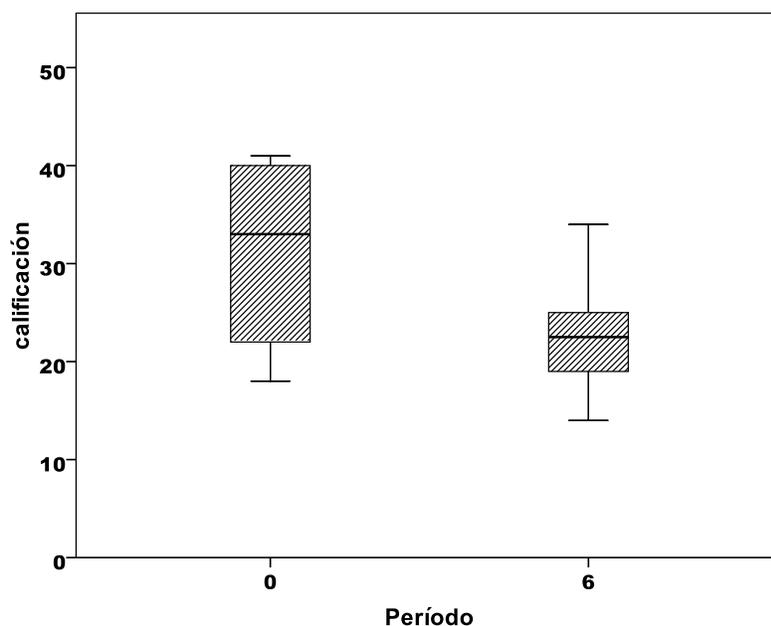


Gráfico 2. Muestra la diferencia entre las calificaciones basal (0) y el seguimiento a los 6 meses (6). Hubo una disminución de las medias estadísticamente significativa de 33.0 a 22.5 puntos ($p=0.028$) de acuerdo a la prueba de Wilcoxon.

Al evaluar los tiempos de reacción típicos se observó un cambio estadísticamente significativo entre la evaluación basal binaural entre el período basal y el seguimiento a los seis meses con un aumento del tiempo de respuesta de 34.85 ms (Tabla 7).

Tiempos de Reacción a CNV sencillo	Media (ms)±DE	Mediana (ms)	IC al 95%	Valor de p (Wilcoxon)
Basal	559.10±167.24	526.50	543.48 – 574.89	
Seguimiento a 6 meses	593.95±152.24	563.00	579.65 – 608.25	
Diferencia basal –6meses				0.0001

Tabla 7.

Para los tiempos de reacción monoaurales los resultados muestran una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.012$), aumento del tiempo de respuesta de 71.85 ms (Tabla 8).

Tiempos de Reacción a CNV auditivo	Media (ms) \pm DE	Mediana (ms)	IC al 95%	Valor de p (Wilcoxon)
Basal	830.08 \pm 406.32	709.00	774.53 – 885.62	
Seguimiento a 6 meses	901.93 \pm 425.26	786.50	843.80 – 960.06	
Diferencia basal – 6 meses				0.012

Tabla 8.

Tiempos de Reacción a CNV auditivo Ipsilateral	Media (ms) \pm DE	Mediana (ms)	IC al 95%	Valor de p (t-pareada)
Basal	608.65 \pm 159.12	588.00	578.99 – 638.31	
Seguimiento a 6 meses	901.93 \pm 425.26	786.50	654.63 – 719.25	
Diferencia basal – 6 meses				0.000

Tabla 9. Se muestran los datos ipsilateral a la palidotomía. Obsérvese que se mostró un cambio significativo, presentando un aumento del tiempo de reacción.

Tiempos de Reacción a CNV visual Ipsilateral	Media (ms) \pm DE	Mediana (ms)	IC al 95%	Valor de p (t-pareada)
Basal	682.98 \pm 150.17	661.00	659.76 – 706.21	
Seguimiento a 6 meses	763.25 \pm 139.12	775.00	741.73 – 784.76	
Diferencia basal – 6 meses				0.000

Tabla 10. Se puede observar que los tiempos de reacción posterior a estímulo visual mostraron una diferencia significativa entre el pre y postoperatorio, ipsilateral a la lesión. De forma similar se observó en el lado contralateral (tablas 7 y 11).

En cuanto a los tiempos de reacción visuales los datos mostraron nuevamente un cambio estadísticamente significativo ($p=0.0001$), Se encontró un aumento en el tiempo de respuesta a estímulo visual de 91.27 ms entre la condición basal y el seguimiento postquirúrgico (tabla 11).

Tiempos de Reacción a CNV visual	Media (ms) \pm DE	Mediana (ms)	IC al 95%	Valor de p (Wilcoxon)
Basal	755.87 \pm 212.74	713.00	728.77 – 782.98	
Seguimiento a 6 meses	847.14 \pm 218.42	823.00	819.31 – 874.97	
Diferencia basal – 6 meses				0.0001

Tabla 11. Tiempos de reacción CNV visual contralateral a la palidotomía.

El análisis de la amplitud de los componentes temprano y tardío de la CNV auditiva binaural no mostró cambios significativos (Tabla 12).

CNV tempranos sencillos	Media (μ V) \pm DE	Mediana (μ V)	IC al 95%	Valor de p (t-pareada)
Basal	0.60 \pm 2.47	-0.41	--2.50 – 1.29	
Seguimiento a 6 meses	0.51 \pm 1.32	-0.91	-1.51 - 0.50	
Diferencia basal – 6 meses				0.70
CNV tardíos sencillos	Media (μ V) \pm DE	Mediana (μ V)	IC al 95%	Valor de p (t-pareada)
Basal	2.42 \pm 2.30	-2.32	-4.19 – -0.65	
Seguimiento a 6 meses	1.36 \pm 2.41	-1.65	-3.21 – 0.49	
Diferencia basal – 6 meses				0.11

Tabla 12.

CNV sencillo tempranos vs tardíos	Delta (μ V)	Valor de p (t-pareada)
Basal	1.82	0.163
Seguimiento a 6 meses	0.533	0.533

Tampoco en el análisis de la amplitud del potencial CNV auditivo monoaural y visual se encontró un cambio estadísticamente significativo (Tabla 13 y 14).

CNV tempranos auditivos	Media (mV) \pm DE	Mediana (mV)	IC al 95%	Valor de p (t-pareada)
Basal	4.91 \pm 3.14	4.88	2.67 – 7.16	
Seguimiento a 6 meses	4.97 \pm 3.62	4.60	2.38 – 7.57	
Diferencia basal – 6 meses				0.95
CNV tardíos auditivos	Media (mV) \pm DE	Mediana (mV)	IC al 95%	Valor de p (t-pareada)
Basal	3.51 \pm 3.90	2.18	0.72 – 6.30	
Seguimiento a 6 meses	2.71 \pm 3.57	1.33	0.16 – 5.27	
Diferencia basal – 6 meses				0.45

Tabla 13.

CNV auditivo tempranos vs tardíos	Delta (μ V)	Valor de p (t-pareada)
Basal	1.4	0.08
Seguimiento a 6 meses	2.6	0.07

CNV tempranos visuales	Media (mV)	Mediana (mV)	IC al 95%	Valor de p (t-pareada)
Basal	6.45	5.68	3.52 – 9.38	
Seguimiento a 6 meses	5.09	4.71	2.48 – 7.71	
Diferencia basal – 6 meses				0.22
CNV tardíos visuales	Media (mV)	Mediana (mV)	IC al 95%	Valor de p (t-pareada)
Basal	2.90	2.96	0.82 – 4.99	
Seguimiento a 6 meses	2.37	2.43	0.57 – 4.17	
Diferencia basal – 6 meses				0.64

Tabla 14.

CNV visuales tempranos vs tardíos	Delta (μ V)	Valor de p (t-pareada)
Basal	3.55	0.001
Seguimiento a 6 meses	2.72	0.026

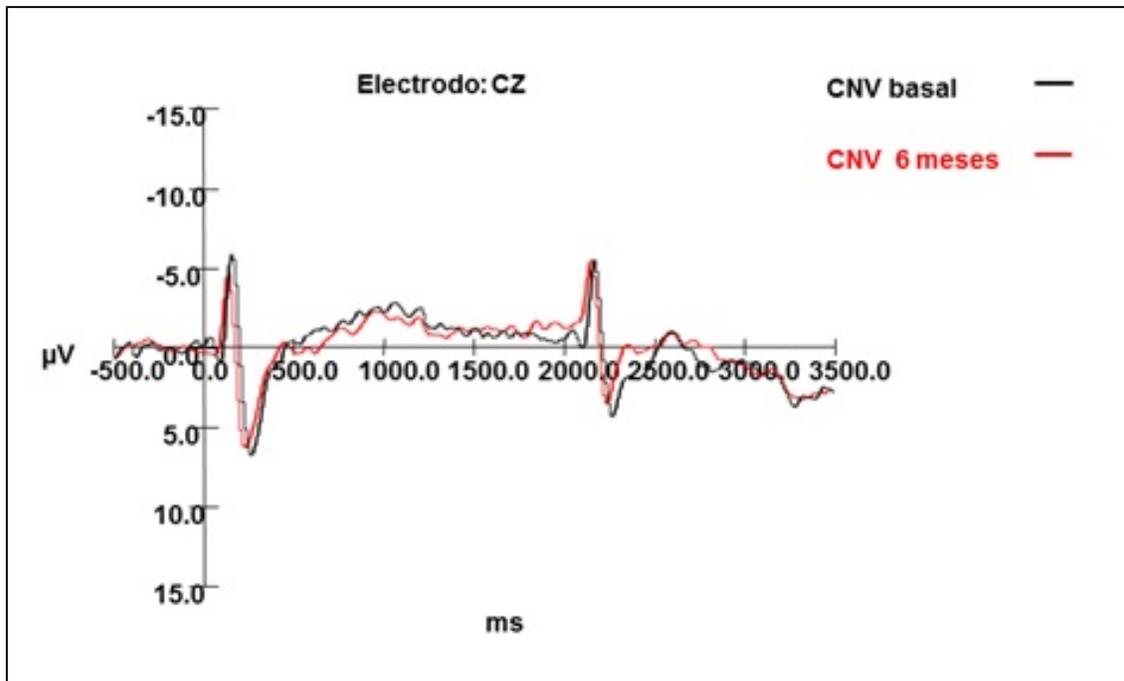


Figura 10. Este gráfico muestra el registro de la CNV biaural sencilla promedio de los sujetos sometidos a palidotomía unilateral antes (negro) y después (rojo) de la maniobra. Se aprecia que desde el inicio existe una diferencia sustancial con el registró normal (Fig. 4) y que no existe un cambio significativo por el procedimiento quirúrgico.

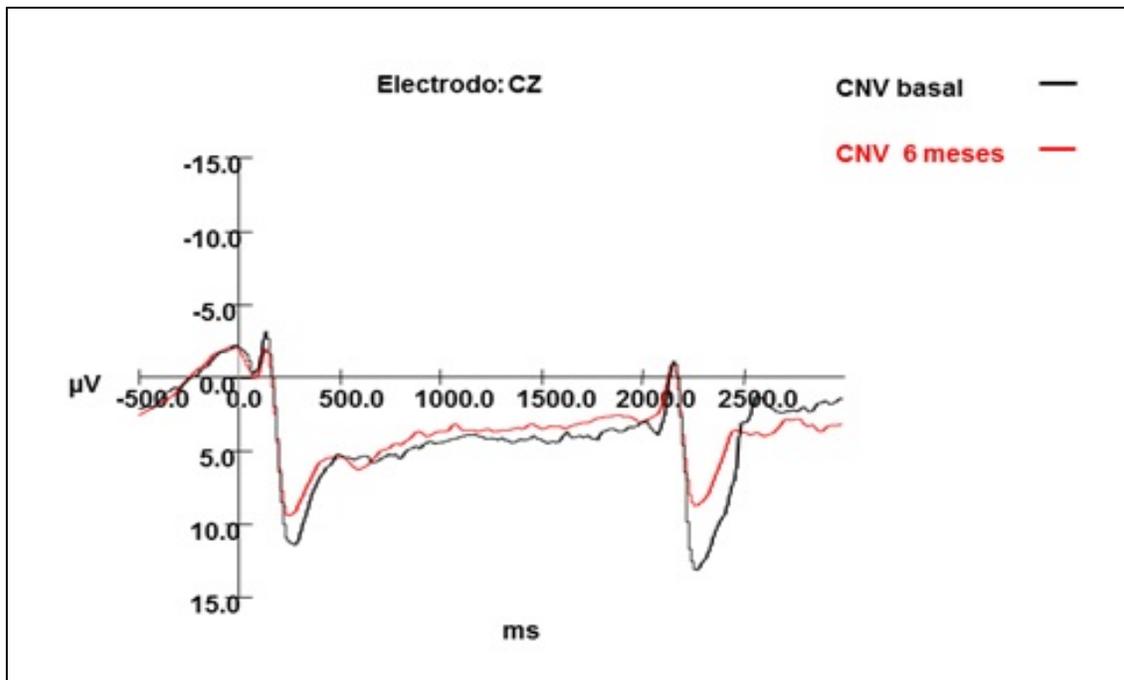


Figura 11. Este gráfico muestra el registro de la CNV monoaural modificada promedio de los sujetos sometidos a palidotomía unilateral antes (negro) y después (rojo) de la maniobra. Se aprecia que desde el inicio existe una diferencia sustancial con el registró normal (Fig. 4) y al igual que en el paradigma típico sencillo no existe un cambio significativo por el procedimiento quirúrgico. Se puede apreciar una ligera tendencia a incrementar el número de neuronas reclutadas por la diferencia en amplitudes pero como se mostró en la tabla 8 no es significativa.

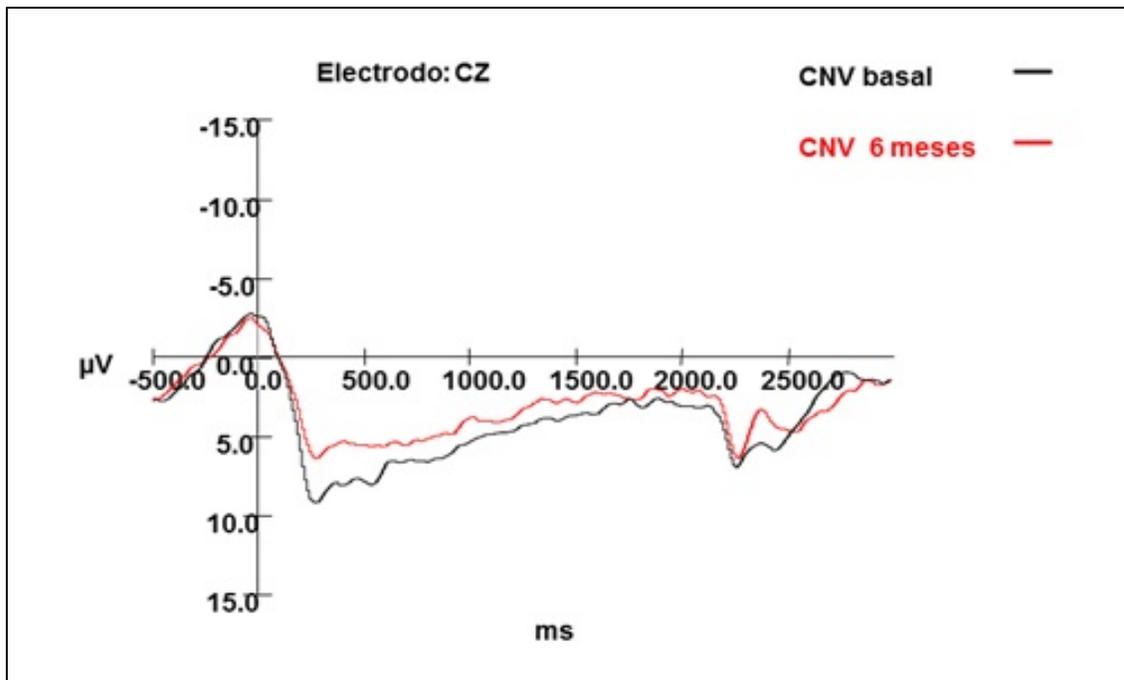


Figura 12. Este gráfico muestra el registro de la CNV visual modificada promedio de los sujetos sometidos a palidotomía unilateral antes (negro) y después (rojo) de la maniobra. Se aprecia que desde el inicio existe una diferencia sustancial con el registro normal (Fig. 4). De manera similar a los datos encontrados en los paradigmas previos no existe un cambio estadísticamente significativo entre el antes y el después de la maniobra. Se mantiene la diferencia entre el componente temprano y tardío lo que se aprecia en la tendencia del potencial.

DISCUSIÓN

En nuestro trabajo, no fue posible corroborar nuestra hipótesis en cuanto a la mejoría en los tiempos o aumento en la amplitud de respuesta de la CNV. Es relevante que a pesar de encontrar una mejoría en la condición clínica de los pacientes evaluada por medio la UPDRS III, no se encontró una disminución del tiempo de respuesta motora ni tampoco una disminución de la aparición de la CNV o de sus componentes temprano y tardío. Tampoco hubo un cambio en la amplitud del potencial señalado entre la condición antes y después. Contrariamente se encontró un aumento del tiempo de respuesta motora que aunque no alcanzó en ninguna de las modalidades de estudio más de 100 ms, refuta la hipótesis sobre el efecto de la palidotomía sobre el potencial CNV. Es sabido que el potencial CNV representa a la actividad cortical del área motora suplementaria y de su proyección a estructuras efectoras como la corteza motora primaria y el estriado³⁵ De tal forma que los datos de esta tesis parecen sustentar que una palidotomía ubicada en el Gpi posteroventral no parece modificar el tiempo de reclutamiento de las neuronas corticales ni el número de las mismas. Esto tampoco se ve influido por la naturaleza del estímulo, ya sea un estímulo auditivo (biaural o monoaural) ó visual. Esto se puede explicar por diferentes causas:

1. La cantidad de neuronas y fibras destruidas por la palidotomía podría no ser suficiente para modificar sustancialmente la aferencia palido-talámica y a su vez la vía tálamo-cortical de manera que modifique los PRE. La evidencia actual señala que una palidotomía unilateral puede mejorar el

desempeño general bilateral medido por medio de la UPDRS³³. El efecto motor podría estar mediado por una vía subcortical que el modelo actual descrito por De Long²⁰ no explica del todo. Contarino en 2011⁴⁸ reportó que la palidotomía unilateral disminuye la actividad del STN ipsilateral circunstancia que contrarrestaría la hiperactividad de este núcleo en el mismo modelo de De Long. Sin embargo, significaría que la disminución de la actividad del Gpi podría ser un factor modulador o “bloqueador” de la actividad de los núcleos basales en los pacientes con EP. Este hecho se adiciona al efecto ya observado en que la palidotomía puede disminuir el temblor de reposo en la EP. De que otra forma la destrucción de neuronas y sus fibras palidófugas podrían suprimir la dificultad del inicio del movimiento sino a través de una potenciación de estructuras corticales o como nuestros datos señalan de estructuras subcorticales que serían los mismos núcleos basales y/o estructuras mesencefálicas subtalámicas. Kühn AA en 2006 reportó de una correlación positiva entre el efecto benéfico de la levodopa y la reducción de la frecuencia de disparo sincrónico de las neuronas del STN (<35Hz)⁵¹. Obviamente será necesario aportar mayor evidencia al respecto.

2. Otra probable explicación de la ausencia de cambios estadísticamente significativos en la CNV podría ser que el paradigma actual no es suficiente para registrar los fenómenos corticales que se suscitan antes de la ejecución motora porque realiza un estudio sobre las derivadas centrales y no hace un análisis de la distribución regional cortical y lateral. En datos no

publicados por nuestro grupo hemos observado una redistribución de otra potencial preparatorio del movimiento (BP) después de una palidotomía unilateral. Es muy probable que la bradicinesia pudiera estar explicada en parte por un “bloqueo” de las señales a la salida de los núcleos basales y que la lesión parcial de esta “salida” (Gpi) podría redistribuir la aferencia cortical. Sin embargo, el paradigma actual de estudio de la CNV no permite tales alcances.

3. Adicionalmente, el paradigma de estudio de la CNV podría no ser suficientemente sensible para estudiar los cambios neurofisiológicos que subyacen en la bradicinesia. De manera regular el mencionado paradigma utiliza como vía de salida de la respuesta motora solamente la mano dominante sin tomar en cuenta el lado predominantemente afectado en la EP. Es así como en esta tesis se planteó el modificarlo y agregar después de S1 un estímulo auditivo lateralizado monoaural, de tal forma que el paciente con EP bradicinético enfrentara el reto además de la expectancia al estímulo S2 la tarea de seleccionar diferencialmente si la respuesta debía ser efectuada con la mano contralateral o ipsilateral al sitio palidotomizado. Consideramos que en un sujeto con estas características el tiempo requerido para seleccionar adecuadamente el lado de la respuesta representaría la velocidad de respuesta o en este caso la bradicinesia. Sorprendentemente la palidotomía no mostró cambios estadísticamente significativos en la amplitud o latencia de la CNV al

aplicar un estímulo auditivo binaural (paradigma típico) o monoaural (paradigma modificado) o cuando se aplicó un estímulo visual.

Por otro lado, como ya mencionamos anteriormente los parámetros para medir la CNV no son específicos para determinar la distribución cortical. Gironell y su grupo⁴⁷ han sido los únicos autores con un estudio enfocado a evaluar los cambios en la CNV posterior a palidotomía unilateral. Sin embargo, esta publicación no explica adecuadamente el estado basal de sus pacientes, tampoco tomó como principal síntoma, la bradicinesia. Sus resultados mostraron que la CNV no se modifica en los pacientes después de la cirugía⁵² Nuestro trabajo corrobora parcialmente estos hallazgos. Los tiempos de respuesta motora mostraron un ligero enlentecimiento y no hubo un cambio de la amplitud de la CNV desde el período basal hasta el seguimiento. Hubo una diferencia en la amplitud entre los componentes temprano y tardío que dependió de la naturaleza del estímulo; se encontró una mayor sumación de neuronas en el componente tardío cuando se aplicó un estímulo visual en comparación al auditivo. Este dato haría pensar en una ligera predominancia de la vía visual sobre la auditiva en sus aferencias a la corteza motora suplementaria. Sin embargo, la CNV en los pacientes bradicinéticos aparece disminuida en su amplitud en comparación con sujetos normales.

Otro factor que pudiera influir en nuestros resultados, es el hecho de que el componente “sensorial” de la bradicinesia podría no influir de manera importante sobre el circuito motor cortico-estriato-talamo-cortical que es actualmente el

paradigma de la enfermedad de Parkinson²⁰. Es en este circuito donde la palidotomía tiene un efecto, se esperaría que este procedimiento produjera un cambio en los estímulos aferentes del tálamo sobre la corteza frontal, esto se reflejaría en la medición de la CNV a través de la influencia de los núcleos de la base en la corteza motora y la corteza motora suplementaria.

Finalmente, el paradigma de estudio de la CNV debe ahora ser modificado para determinar si otros componentes como el atencional o de distribución pueden explicar la mejoría clínica observada en este y otros estudios.

Este trabajo de investigación se deberá completar las observaciones en varios sentidos como el efecto que la ingesta de levodopa tiene sobre la CNV en el caso de pacientes sometidos a palidotomía unilateral. Ya ha sido reportado que la medicación por si sola mejora los tiempos de reacción motora y optimiza el efecto de la estimulación cerebral profunda^{49, 50}. Es sabido que un efecto benéfico se observa cuando un paciente posterior a palidotomía recibe levodopa pero poco sabemos sobre el efecto en la CNV. Ya se mencionó que la levodopa puede disminuir el efecto de disparo sincrónico observado en el STN de los pacientes con EP rígido-acinéticos y esto correlaciona fuertemente con un mejor desempeño motor evaluado por medio del UPDRS⁵¹. Los estudios del potencial CNV antes y después de la palidotomía y con y sin el efecto de la levodopa deberán ser efectuados.

Es también necesario contrastar los resultados de esta tesis con el efecto que la estimulación cerebral profunda tiene sobre el mismo Gpi y sobre otras estructuras utilizadas para mejorar la bradicinesia y los signos motores de la EP como lo son el STN, las radiaciones prelemniscas, el núcleo pedúnculo pontino, la zona incerta y la misma corteza motora primaria y suplementaria. Cada una de estas estructuras anatómicas ha sido propuesta para mejorar de alguna forma a los pacientes rígido-acinéticos.

Es llamativo encontrar que los tiempos de reacción motora evaluados como respuesta motora en esta tesis (tablas 4, 5 y 6) estuvieron significativamente más largos posterior a la maniobra, dado que los datos reportados previamente por otros autores señalan un disminución muy importante. Esta circunstancia tiene dos aspectos, por un lado la forma de evaluación de la respuesta motora (latencia a respuesta motora después de una señal) podría estar siendo evaluada de manera diferente en cada grupo, Jankovic en 1999 y Hayashi en 2003 evaluaron la respuesta motora como traducción de latencia aplicando el paradigma de movimientos repetidos simples y rápidos sobre una “botonera” conocido como “*finger-tapping*”. Este modelo de evaluación de latencia motora es ampliamente usado y de alguna manera permite evaluar de manera cuantitativa armada el movimiento simple, en donde un patrón motor es señalado de antemano, no hay expectacia, no hay cambio de indicaciones y el paciente rígido-acinético usualmente se “congela” y no concluye su tarea. Desafortunadamente, no permite hacer una clara diferencia entre rigidez y acinesia y no permite evaluar los eventos que anticipan una respuesta motora lentificada como lo es la bradicinesia. Los

fenómenos relacionados a tareas más complejas pudieran representar mejor un signo motor como la bradicinesia. Otra manera de ver estos resultados es que la diferencia en los sujetos estudiados de un grupo a otro permite sostener una validez interna que pudiera no tener validez externa. En otras palabras, cada grupo define su paradigma de acuerdo a las condiciones propias de su entorno y de su constructo teórico de bradicinesia.

CONCLUSIONES

1. La hipótesis planteada se refuta en vista de que la amplitud de los potenciales evocados sencillos, auditivos y visuales no aumentó en pacientes bradicinéticos con enfermedad de Parkinson antes y después del tratamiento con palidotomía unilateral.
2. La palidotomía unilateral mejoró significativamente la calificación obtenida por medio de la escala UPDRS III antes y después del tratamiento.
3. La desviación entre el blanco quirúrgico planeado y el efectuado no fue estadísticamente significativa.
4. Se encontró un aumento en los tiempos de respuesta motora para estímulos auditivos y visuales estadísticamente significativo pero siempre menor a 100 milisegundos.
5. Se aprecia una diferencia en la amplitud entre el componente temprano y tardío de la CNV en los pacientes de la muestra sometidos a palidotomía unilateral antes y después del tratamiento.

REFERENCIAS

- 1.- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817 Classic article. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002 Spring;14(2):223-36
- 2.- Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca W A, Vanni P, Maggi S, Perissinotto E, et al. Parkinson's disease and Parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology*. 2000;55:1358–63.
- 3.- Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Morales-Gonzalez JM, Porta-Etessam J, Trincado R, Vega S, et al. Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology*. 2004;62:734–41.
- 4.- de Lau LM, Giesbergen PC, de Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology*. 2004;63: 1240–4.
- 5.- Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol*. 2003;157:1015–22.
- 6.- Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE, Lee JK, Patrie J. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:637–9.

7.- De Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62:10–5.

8.- De Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology*. 2000;54:S21–3.

9.- Otero-Siliceo E, Lester J. Parkinson's disease and genetics. *Neurologist*. 2006 Sep;12(5):240-4

10.- Ishihara LS, Cheesbrough A, Brayne C, Schrag A. Estimated life expectancy of Parkinson's patients compared with the UK population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:1304–9.

11.- Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA. Parkinson's disease and its comorbid disorders: an analysis of Michigan mortality data, 1970 to 1990. *Neurology*. 1994;44:1865–8.

12.- Jankovic J. Pathophysiology and Clinical Assessment en: *Handbook of Parkinson Disease*. Ed Rajesh Pahwa y Kelly Lyons: Informa Healthcare USA Inc; 2007:49-76.

13.- Wirdefeldt K, Haans-Olov A, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J, Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: A review of the evidence. *Eur J epidemiol.*2011(26):S1-S58

14.- Thacker EL, Ascherio A. Familial aggregation of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Mov Disord.* 2008;23:1174–83.

15.- Liou HH, Tsai MC, Chen CJ, Jeng JS, Chang YC, Chen SY, et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a casecontrol study in Taiwan. *Neurology.* 1997;48:1583–8.

16.- Koller W, Vetere-Overfield B, Gray C, Alexander C, Chin T, Dolezal J, et al. Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Neurology.* 1990;40:1218–21.

17.- Dick FD, De Palma G, Ahmadi A, Scott NW, Prescott GJ, Bennett J, et al. Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occup Environ Med.* 2007;64:666–72.

18.- Sasco AJ, Paffenbarger RS Jr. Smoking and Parkinson's disease. *Epidemiology.* 1990;1:460–5.

19.- Paganini-Hill A. Risk factors for parkinson's disease: the leisure world cohort study. *Neuroepidemiology.* 2001;20:118–24.

20- DeLong M R y Wickman T Pathophysiology of Parkinson's disease en: Lozano A M, Guildenberg editores Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery. 2009:1487-96.

21. Parkinson's Disease National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. 2006 Royal College of Physicians of London.

22.- Rezak Michael Current Pharmacotherapeutic Treatment Options in Parkinson's Disease. Motor Aspects of Parkinson's Disease 2007; 53(4): 214-22.

23.- Cossman ER y Cossman ER Jr.Radiofrequency lesions En: Lozano AM, Guildenberg editores Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery.2009 1359-82.

24.- Jankovic J. Surgery for Parkinson disease and other movement disorders: benefits and limitations of ablation, stimulation, restoration and radiation. Arch Neurol. 2001 Dec;58(12):1970-2.

25.- Massager N. Surgical treatment of movement disorders. Rev Med Brux. 2008 Sep;29(4):248-51.

26.- Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. Brain. 2001 Nov;124(Pt 11):2131-46.

27.- Hallett y Khoshbin S A physiological mechanism of bradykinesia. *Brain* (1980);103: 301-14.

28.- Agostino R et al Clinical impairment of sequential finger movements in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 1998;13:418-21.

29.- Kolb, B.; Whishaw, I. 1999. *Fundamentals of Human Neuropsychology*. 5ª. Edición. Freeman and Company: USA.

30.- Deecke et al. L Bereitschaftspotential in patients with unilateral lesions of the Supplementary Motor Area. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry*. (1987); 50:1430-1434

31.- Walter WG. et al. Contingent Negative Variation: an electric sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain". *Nature* (1964) 203 (4943): 380–384.

32.- Alkhani A y Lozano A Movement Disorders:Indications for surgery en: *Handbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery* Schulder M y Gandhi editores. Marcel Dekker Inc. 2003; 270-280.

33.- Jiménez F, Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, García L, Madrigal A, Velasco AL, Márquez I. Comparative evaluation of the effects of unilateral lesion versus electrical stimulation of the globus pallidus internus in advanced Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2006;84(2-3):64-71. Epub 2006 Jun 20.

34.- Kornhuber, H.H.; Deecke, L. (1990). Readiness for movement – The Bereitschaftspotential-Story, *Current Contents Life Sciences* **33**, 4 Citation Classics January 22: 14.

35.- Ikeda A, Luders HO, Burgess RC, Shibasaki H. Movement related potentials records from supplementary motor area and primary motor area: role of supplementary motor area in voluntary movements. *Brain* 1992, 115:1017-1043.

36.- Kropp P, Kiewitt A, Göbel H, Vetter P, Wolf-Dieter G, Reliability and stability of contingent negative variation. *Applied Psychophysiology and biofeedback* 2000, 25(1):33-41

37.- Amabile G, Fattaposta F, Pozzessere G, Albani G, Sanarelli L, Rizzo PA. Parkinson disease: electrophysiological (CNV) analysis related to pharmacological treatment. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986, 64:521-524.

38.- Del Sorbo F, Albanese A. Levodopa-induced dyskinesias and their management. *J Neurol.* 2008 Aug;255 Suppl 4:32-41. Review.

39.- Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Dreetz Gjerstad M, Larsen JP. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2008 Sep;255 Suppl 5:18-32.

40.- Flores JC, Ostrosky-Solis F, Lozano A. Bateria de funciones frontales y ejecutivas. *Rev Neuropsicol Neuropsiq Neuroc* 2008, 8:141-158.

41.- Flores, J.C. et. al. (2008) Batería de Funciones Ejecutivas. Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias. 8 (1): 141-158.

42.- Miller, Bruce; Cummings, Jeffrey. 2007. The human Frontal Lobes. USA: Guildford Press.

43.- Kulisevsky, Jaime; Pascual, Berta. 2003. Trastornos Cognitivos y Neuropsiquiátricos en la Enfermedad de Parkinson. España: ArsMédica

44.- Argimon, P y Jimenez J Cálculo de tamaño de muestra en : Metodología de la investigación clínica y epidemiológica. 3ª edición Elsevier: 355-57.

45.- Cook T D y Campbell D T. Quasi-Experiments: Nonequivalent control Group Designs en: Quasi-Experimentation: Design & Analysis Issues for Field Settings. Houghton Mifflin. 1979. 95-146.

46.- Lukhanina EP, Karaban' IN, Burenok YA, Mel'nik NA, Beresetskaya NM Two phases of the contingent negative variation in humans: association with motor and mental functions. Neurosci Behav Physiol. 2006 May;36(4):359-65.

47.- Gironell A, Rodríguez-Fornells A, Kulisevsky J, Pascual B, Barbanj M, Oterin P. Motor circuitry re-organization after pallidotomy in Parkinson disease: a neurophysiological study of the Bereitschaftspotential, contingent negative variation, and N30. J Clin Neurophysiol. **2002** Dec;19(6):553-61.

48.- Contarino MF, Bour LJ, Bot M, Van Den Munckhof P, Speelman JD, Schuurman PR, De Bie RM. Pallidotomy suppresses beta power in the subthalamic nucleus of Parkinson's disease patients. *Eur J Neurosci.* 2011; 33: 1275-80.

49.- Vaillancourt DE, Prodoehl J, Sturman MM, Bakay AE, Metman LV, Corcos DM. Effects of deep brain stimulation and medication on strength, bradykinesia and electromyographic patterns of ankle joint in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006; 21:50-58.

50.- Hindle, J Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease *Age Ageing.* 2010 Mar;39(2):156-61.

51.- Goldman JG, Litvan I. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Minerva Med.* 2011 Dec;102(6):441-59. Review.

52.- Kimber TE, Tsai CS, Semmler J, Brophy BP, Thompson PD. Voluntary movement after pallidotomy in severe Parkinson's disease. *Brain.* 1999 May;122 (Pt 5):895-906.

ANEXOS

ANEXO 1

Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)

El UPDRS es un sistema de clasificación para seguir el curso longitudinal de la enfermedad del Parkinson. Consta de las siguientes secciones: 1) Estado mental, Conducta, y Humor, 2) AVD y 3) Sección Motora. Estas son evaluadas mediante una entrevista. Algunas secciones requieren múltiples grados asignados a cada extremidad. La cantidad total de puntos puede ser 199, donde 199 representa incapacidad total y 0 ninguna incapacidad.

I. Estado mental, Conducta, Humor

o Afectación Intelectual

0-Ninguna.

1-Leve (olvido con recuerdo parcial de algunos hechos sin otras dificultades)

2-Moderada pérdida de memoria con desorientación y moderada dificultad manejando problemas complejos.

3-Severa pérdida de memoria con desorientación temporal y a menudo espacial, severa dificultad con los problemas.

4-Severa pérdida de memoria con orientación sólo para personas, incapaz de juzgar o resolver problemas.

o Trastorno del pensamiento

0-Ninguno.

1-Sueño intenso.

2-Alucinaciones "benignas" con retención de las mismas.

3-Alucinaciones mas frecuentes sin retención, pueden interferir con la actividad diaria.

4-alucinaciones persistentes, ilusiones, o psicosis floridas.

o Depresión

0-No presente.

1-Periodos de tristeza o culpabilidad superiores a lo normal, nunca presentes durante más de unos días o una semana.

2-Depresión persistente durante más de 1 semana.

3-Síntomas vegetativos (insomnio, anorexia, abulia, pérdida de peso).

4-Síntomas vegetativos con tendencias suicidas.

- **Motivación/Iniciativa**

0-Normal.

1-Menos afirmativo, más pasivo.

2-Pérdida de iniciativa o desinterés en actitudes electivas.

3-Pérdida de iniciativa o desinterés en la rutina diaria.

4-Abandono, pérdida completa de motivación.

II. **Actividades de la Vida Diaria**

- **Lenguaje**

0-Normal.

1-Levemente afectado, sin dificultad para ser entendido.

2-Moderadamente afectado, puede ser preguntado para repetir las cosas.

3-Severamente afectado, se le pide frecuentemente que repita las cosas.

4-Inteligible la mayor parte del tiempo.

- **Salivación**

0-Normal.

1-Leve.

2-Moderada excesiva salivación, babeo nocturno.

3-Marcado babeo.

- **Deglución**

0-Normal.

1-Obstrucción rara.

2-Obstrucción ocasional.

3-Requiere comida blanda.

4-Requiere intubación (sonda).

- **Escritura**

0-Normal.

1-Levemente pequeña o lenta.

2-Todas las palabras pequeñas pero legibles.

3-Severamente afectada, no son legibles todas las palabras.

4-mayoritariamente ilegibles

- **Cortar alimentos/Manejar Utensilios**

0-Normal.

1-Lento y poco hábil pero se vale solo.

2-Puede cortar la mayoría de alimentos, para algunos necesita ayuda.

3-Le deben cortar la comida, pero puede alimentarse solo.

4-Necesita que lo alimenten

- **Vestir**

0-Normal.

1-Lento, pero sin ayuda.

2-Ocasionalmente necesita ayuda

3-Necesita considerable ayuda aunque puede hacer algunas cosas solo

4-Necesita ayuda completa

- **Higiene**

0-Normal

1-Lento pero sin ayuda

2-Necesita ayuda con la ducha o el baño o es muy lento en el cuidado de la higiene.

3-Necesita ayuda para lavarse, cepillarse los dientes, ir al baño.

4-Necesita ayuda completa.

- **Volverse en la Cama/ Ajustar las sábanas**

0-Normal.

1-Lento pero sin ayuda.

2-Puede volverse o ajustar las sábanas pero con gran dificultad.

3-No puede volverse o ajustarse las sábanas solo.

4-Necesita ayuda completa.

- **Caídas-Sin relación al 'Freezing'**

0-Ninguna.

1-Raras.

2-Ocasionales, menos de una por día.

3-Una por día de media.

4-Más de 1 por día.

- **'Freezing' al caminar**

0-Normal.

1-Raro, puede haber duda.

2-Caidas ocasionales por 'freezing'.

- 3-Frecuente freezing, caídas ocasionales.
- 4-Frecuentes caídas por 'freezing'.

- **Andar**

- 0-Normal.
- 1-Leve dificultad, arrastra las piernas o disminuye el balanceo de los brazos.
- 2-Moderada dificultad sin requerir ayuda.
- 3-Severa afectación que requiere asistencia.
- 4-No puede andar incluso con ayuda.

- **Temblor**

- 0-Ausente.
- 1-Leve e infrecuente, no molesta al paciente.
- 2-Moderado, molesto para el paciente.
- 3-Severo, interfiere con muchas actividades.
- 4-Marcado, interfiere con muchas actividades.

- **Molestias sensoriales relacionadas con el Parkinsonismo**

- 0-Ninguna.
- 1-Ocasionalmente tiene insensibilidad, hormigueo, y leve dolor.
- 2-Frecuente pero no estresante.
- 3-Sensación de dolor frecuente.
- 4-Dolor insoportable.

III. **Examen Motor**

- **Lenguaje**

- 0-Normal
- 1-Leve pérdida de expresión, dicción, volumen.
- 2-Monotono, mal articulado pero comprensible.
- 3-Marcada dificultad, difícil de entender.
- 4-Ininteligible.

- **Expresión Facial**

- 0-Normal.
- 1-Leve hipomimia.
- 2-Leve pero definida disminución anormal de la expresión.
- 3-Moderada hipomimia, labios separados parte del tiempo.
- 4-Cara fija, labios separados 1/2 cm o más con pérdida completa de expresión.

- **Temblor de Reposo**

- **Cara**

- 0-Ausente.

- 1-Leve e infrecuente.

- 2-Leve y presente la mayor parte del tiempo.

- 3-Moderado y presente la mayor parte del tiempo.

- 4-Marcado y presente la mayor parte del tiempo.

- **Extremidad Superior Derecha (ESD)**

- 0-Ausente.

- 1-Leve e infrecuente.

- 2-Leve y presente la mayor parte del tiempo.

- 3-Moderado y presente la mayor parte del tiempo.

- 4-Marcado y presente la mayor parte del tiempo.

- **ESI**

- 0-Ausente.

- 1-Leve e infrecuente.

- 2-Leve y presente la mayor parte del tiempo.

- 3-Moderado y presente la mayor parte del tiempo.

- 4-Marcado y presente la mayor parte del tiempo.

- **EID**

- 0-Ausente.

- 1-Leve e infrecuente.

- 2-Leve y presente la mayor parte del tiempo.

- 3-Moderado y presente la mayor parte del tiempo.

- 4-Marcado y presente la mayor parte del tiempo.

- **EII**

- 0-Ausente.

- 1-Leve e infrecuente.

- 2-Leve y presente la mayor parte del tiempo.

- 3-Moderado y presente la mayor parte del tiempo.

- 4-Marcado y presente la mayor parte del tiempo.

- **Temblor Postural o de Acción**

- **ESD**

- 0-Ausente.

- 1-Leve, presente con acción.

- 2-Moderado, presente con acción.
- 3-Moderado, presente con acción y manteniendo la postura.
- 4-Marcado, interfiere con la alimentación.

- **ESI**

- 0-Ausente.
- 1-Leve, presente con acción.
- 2-Moderado, presente con acción.
- 3-Moderado, presente con acción y manteniendo la postura.
- 4-Marcado, interfiere con la alimentación.

- **Rigidez**

- **Cuello**

- 0-Ausente.
- 1-Leve o sólo con actividad.
- 2-Leve/moderada.
- 3-Marcada, en todo el rango de movimiento.
- 4-Severa

- **ESD**

- 0-Ausente.
- 1-Leve o sólo con actividad.
- 2-Leve/moderada.
- 3-Marcada, en todo el rango de movimiento.
- 4-Severa

- **ESI**

- 0-Ausente.
- 1-Leve o sólo con actividad.
- 2-Leve/moderada.
- 3-Marcada, en todo el rango de movimiento.
- 4-Severa

- **EID**

- 0-Ausente.
- 1-Leve o sólo con actividad.
- 2-Leve/moderada.
- 3-Marcada, en todo el rango de movimiento.
- 4-Severa

- **EII**

- 0-Ausente.
- 1-Leve o sólo con actividad.
- 2-Leve/moderada.
- 3-Marcada, en todo el rango de movimiento.
- 4-Severa

- **Tocarse la Punta de los Dedos**

- **Derechos**

- 0-Normal.
- 1-Leve lentitud, y/o reducción en amplitud.
- 2-Moderada dificultad.
- 3-Severa dificultad.
- 4-Puede apenas realizarlos.

- **Izquierdos**

- 0-Normal.
- 1-Leve lentitud, y/o reducción en amplitud.
- 2-Moderada dificultad.
- 3-Severa dificultad.
- 4-Puede apenas realizarlos.

- **Movimientos de la mano (abrir y cerrar las manos en rápida sucesión)**

- **Derecha**

- 0-Normal.
- 1-Leve lentitud, y/o reducción en amplitud.
- 2-Moderada dificultad.
- 3-Severa dificultad.
- 4-Puede apenas realizarlos.

- **Izquierda**

- 0-Normal.
- 1-Leve lentitud, y/o reducción en amplitud.
- 2-Moderada dificultad.
- 3-Severa dificultad.
- 4-Puede apenas realizarlos.

- **Movimientos Alternativos Rápidos (pronación y supinación de las manos)**

- **Derecha**

0-Normal.

1-Leve lentitud, y/o reducción en amplitud.

2-Moderada dificultad.

3-Severa dificultad.

4-Puede apenas realizarlos.

- **Izquierda**

0-Normal.

1-Leve lentitud, y/o reducción en amplitud.

2-Moderada dificultad.

3-Severa dificultad.

4-Puede apenas realizarlos.

- **Agilidad en la pierna (movimientos con el talón sobre el suelo, amplitud debería ser de 8 cm)**

- **Derecha**

0-Normal.

1-Leve lentitud, y/o reducción en amplitud.

2-Moderada dificultad.

3-Severa dificultad.

4-Puede apenas realizarlos.

- **Izquierda**

0-Normal.

1-Leve lentitud, y/o reducción en amplitud.

2-Moderada dificultad.

3-Severa dificultad.

4-Puede apenas realizarlos.

- **Levantarse de una silla (con brazos cruzados)**

0-Normal.

1-Lento, puede necesitar más de un intento.

2-Se empuja hacia arriba con los brazos o la silla.

3-Tiende a caer hacia atrás, puede necesitar muchos intentos pero puede levantarse sin ayuda.

4-Incapaz de levantarse sin ayuda.

- **Postura**

0-Normal erecto.

1-Levemente inclinado, podría ser normal para una persona mayor.

2-Anormal. Inclinado, puede que hacia algún lado.

3-Severa inclinación con escoliosis.

4-Marcada flexión con postura muy anormal.

- **Marcha**

0-Normal.

1-Anda lentamente.

2-Anda con dificultad, con poca o sin ayuda, algún balanceo, pasos cortos o propulsión.

3-Afectación severa, necesita ayuda frecuente.

4-No puede andar.

- **Estabilidad Postural (test de retropulsion)**

0-Normal.

1-Se recupera sin ayuda.

2-Caería si no se coge.

3-Se cae espontáneamente.

4-Imposible mantenerse de pie.

- **Bradicinesia/ Hipocinesia**

0-Nada.

1-Minima lentitud, podría ser normal.

2-Leve lentitud y excasez de movimientos, definitivamente anormales, o disminuye la amplitud de movimientos.

3-Moderada lentitud, excasez de movimientos, o disminuye la amplitud de movimientos.

4-Marcada lentitud, excasez de movimientos, o disminuye la amplitud de movimientos.

Actividades de la Vida Diaria de Schwab y England

Gillingham FJ, Donaldson MC, eds., Third Symp. of Parkinson's Disease, Edinburgh, Scotland, E&S Livingstone, 1969, pp.152-7.

El estadio puede ser asignado por el neurólogo o por el paciente.

- **100%**-Completamente independiente. Capaz de realizar cualquier tarea con/sin lentitud o dificultad.
- **90%**-Completamente independiente. Capaz de realizar cualquier tarea con/sin lentitud o dificultad. Puede tardar el doble de lo normal.
- **80%**-Independiente en la mayoría de tareas. Tarda el doble. Consciente de la dificultad y enlentecimiento.
- **70%**-No completamente independiente. En algunas tareas tarda 3 o 4 veces más de lo normal, pudiéndole tomar gran parte del día.
- **60%**-Alguna dependencia. Puede hacer la mayoría de tareas, pero muy lentamente y con mucho esfuerzo.
- **50%**-Más dependiente. Necesita ayuda en la mitad de tareas cotidianas. Dificultad para todo.
- **40%**-Muy dependiente. Sólo puede realizar algunas tareas sin ayuda.
- **30%**-Con mucho esfuerzo puede realizar alguna tarea. Necesita mucha ayuda.
- **20%**-Ninguna tarea solo. Severa invalidez.
- **10%**-Totalmente dependiente.
- **0%**-Funciones vegetativas como la deglución, función urinaria e intestinal no funcionan. Postrado en cama.

Estadios de Hoehn y Yahr

1. **Estadio 1**
 1. Signos y síntomas en un solo lado.
 2. Síntomas leves.
 3. Síntomas molestos pero no incapacitantes.
 4. Presencia de síntomas con temblor en alguna extremidad.
 5. Amigos notan cambios en la postura, expresión facial y marcha.
2. **Estadio 2**
 1. Síntomas bilaterales.
 2. Mínima discapacidad.
 3. La marcha y la postura están afectadas.
3. **Estadio 3**
 1. Significante enlentecimiento de los movimientos corporales.
 2. Dificultad para mantener el equilibrio tanto de pie como al andar.
 3. Disfunción generalizada moderadamente severa.
4. **Estadio 4**
 1. Síntomas severos.
 2. Todavía puede andar cierto recorrido.
 3. Rigidez y bradicinesia.
 4. No puede vivir solo.
 5. El temblor puede ser menor que en los estadios anteriores.
5. **Estadio 5**
 1. Estadio caquético
 2. Invalidez total.
 3. No puede andar ni mantenerse de pie.
 4. Requiere cuidados de una enfermera.

Consentimiento informado



**NEUROCIRUGÍA FUNCIONAL
ESTEREOTAXIA Y RADIOCIRUGÍA**



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
UNIDAD DE NEUROCIRUGÍA FUNCIONAL, ESTEREOTAXIA Y RADIOCIRUGÍA.**

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

México, D.F. a de 2009.

**TÍTULO: EVALUACIÓN DE LA LATENCIA AL ESTIMULO VISUAL, CON
ENFERMEDAD DE PARKINSON SOMETIDOS A PALIDOTOMIA UNILATERAL
AUDITIVO Y SOMATOSENSORIAL EN PACIENTES BRADICINÉTICOS.**

Lo/la estamos invitando a participar en un estudio de Investigación, con la finalidad de establecer cómo la palidotomía unilateral mejora la bradicinesia en pacientes con Enfermedad de Parkinson Idiopática, específicamente nos interesa conocer si los estímulos visuales, auditivos y somatosensoriales modifican o contribuyen de alguna manera en la mejoría de los pacientes después de este procedimiento, con el fin de ofrecer otra alternativa quirúrgica en los pacientes en los que predomine este síntoma, y a su vez conocer si existe algún efecto en la función cognitiva de los pacientes que también contribuya a este efecto. Así mismo los resultados que podamos obtener contribuirán como marco de referencia para otros centros a nivel mundial que se dediquen a este tipo de tratamiento.

Usted ha sido invitado debido a que tiene este diagnóstico: Enfermedad de Parkinson idiopática y con los siguientes resultados de UPDRS: igual o mayor a 2 en el ítem 13 del capítulo III, Hoehn-Yahr III y además ha recibido tratamiento antiparkinsoniano por lo menos durante tres meses.

Si usted decide participar, nosotros realizaremos una palidotomía unilateral, la cual se realizará bajo anestesia con el paciente despierto, y cuyas complicaciones y efectos secundarios se muestran a continuación:

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores Deleg. Cuauhtemoc C. P. 06726 México D. F. Tel 27-89-20-00 Ext. 1332



NEUROCIROGÍA FUNCIONAL ESTEREOTAXIA Y RADIOCIRUGÍA



EFFECTOS NO DESEADOS PERSISTENTES DE LA PALIDOTOMÍA

	Proporción en porcentaje
Escotoma del campo visual	0.72
ACV retardado	1.44
Paresia facial leve*	0.72
Paresia leve de M. Inferior*	0.72
Disartria*	2.17
Afonía	0.72
Depresión	0.72
Empeoramiento de la memoria	2.89
Fatiga y somnolencia	1.44
Total	10.14%

* ocurre en común con otros efectos no deseados, lo que explica que la suma total sea menor.

EFFECTOS NO DESEADOS TRANSITORIOS (< 3meses) DE LA PALIDOTOMIA

	Proporción en porcentaje
Hematoma subcortical *	1.44
Meningitis*	0.72
Paresia facial*	2.17
Paresia miembro inferior*	1.44
Disartria*	3.62
Dispraxia del pie	1.44
Menor efecto de L-DOPA	2.17
Crisis epilépticas	1.44
Babeo*	2.89
Cansancio extremo*	2.17
Confusión*	3.62
Total	18.11%

* ocurre en común con otros efectos no deseados.

Posteriormente evaluaremos su respuesta mediante las escalas clínicas de UPDRS, Hoehn-Yahr, pruebas neuropsicológicas y la respuesta a estímulos visuales, auditivos y somatosensoriales cuando se realiza un movimiento, en el postoperatorio inmediato, a los 3, 6, 9 y 12 meses. PREGUNTAR DE CUANDO SE REALIZARA LA IRM
Cualquier información que obtengamos de usted será confidencial. Si publicamos los resultados de la investigación en una revista científica o un libro no lo/la identificaremos de manera alguna.

Su decisión de participar en la Investigación debe ser voluntaria. Tiene la libertad de decidir no participar o dejar de participar en cualquier momento en que usted decida. Su usted elige no participar o dejar de participar en cualquier momento su decisión no determinará la atención que le ofrezca el Hospital General de México.

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores Deleg. Cuauhtemoc C. P. 06726 México D. F. Tel. 27-89-20-00 Ext. 1312



NEUROCIRUGÍA FUNCIONAL ESTEREOTAXIA Y RADIOCIRUGÍA



SALUD

Cabe mencionar, que su servidor, responsable de este proyecto cuenta con la experiencia suficiente para llevar a cabo una Investigación de este tipo, ya que ha sido autor y coautor de diversas publicaciones sobre la Enfermedad de Parkinson y su tratamiento quirúrgico y a su vez, tiene la experiencia como Investigador reconocido del Sistema Nacional de Investigadores.

Si usted tiene alguna pregunta en ese momento, por favor siéntase con la libertad de preguntar, si usted tiene más tarde otras preguntas o desea reportar algún problema puede llamar al **Dr. Fiacro Jiménez Ponce y/o a la Dra. Lizbeth Itzel Sandoval Olivares al teléfono 2789 2000, extensión 1332.**

FALTA NOMBRE Y TELÉFONO DE LA PRESIDENTA DEL COMITÉ DE ETICA.

Fecha y hora

Firma del paciente o representante legal, dirección y teléfono

Firma de un testigo

Firma de un testigo