

Efecto de la palidotomía unilateral sobre el P300 en la enfermedad de Parkinson

Daniel Santana¹, Lizbeth Sandoval¹, Guadalupe González¹, Reyes Haro², Ylián Ramírez¹ y Fiacro Jiménez Ponce^{1*}

¹Departamento de Neurología y Neurocirugía, Laboratorio de Neurocirugía Experimental, Hospital General de México, México, D.F.;

²Departamento de Medicina Experimental, Clínica de Trastornos del Sueño, Universidad Nacional Autónoma de México, Hospital General de México, México, D.F.

Resumen

Antecedentes: Los procedimientos ablativos continúan siendo frecuentes en nuestro medio para el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson (EP). Pese a que el componente P300 se ha empleado para evaluar la presencia de cambios cognitivos ocasionados por la levodopa y la estimulación cerebral profunda (ECP), se desconocen todavía los efectos resultantes de la palidotomía unilateral. **Material y métodos:** Se compararon la amplitud y latencia del P300 en 10 pacientes con EP sometidos a palidotomía unilateral con y sin tratamiento con levodopa y en 10 controles sanos. Las mediciones a los pacientes se realizaron 6 meses previos y posteriores a la cirugía y solo se efectuaron una vez en los controles, en el transcurso de los 6 meses entre las dos mediciones de comparación de los pacientes. **Resultados:** Se encontraron diferencias estadísticas en la amplitud y latencia del P300 entre el grupo control y los de EP ($p < 0.001$). Por otra parte, no hubo diferencias intragrupalas cuando se recurrió al tratamiento con levodopa o a cirugía. **Conclusiones:** La ausencia de cambios estadísticamente significativos a los 6 meses consecutivos a la cirugía indica que no hubo alteraciones cognitivas causadas por la palidotomía ni por efecto de la levodopa. Los resultados obtenidos con P300 en los que se ha valorado la seguridad de procedimientos quirúrgicos en la EP, son equivalentes a los de otros tratamientos, como la ECP.

PALABRAS CLAVE: P300. Palidotomía. Enfermedad de Parkinson.

Abstract

Background: Ablative procedures are still frequent for the surgical treatment of Parkinson's disease (PD). Although the P300 component has been used to assess cognitive changes induced by levodopa and deep brain stimulation (DBS), the effects caused by unilateral pallidotomy remain unknown. **Material and methods:** P300 amplitude and latency in 10 PD patients who underwent unilateral pallidotomy with and without levodopa treatment were compared with 10 healthy controls. Measurements in patients were performed 6 months before and after surgery while only once in controls, throughout the 6-month lapse between the comparative measurements performed in patients. **Results:** Statistical differences in P300 amplitude and latency were found between the control and PD groups ($p < 0.001$). On the other hand, there were no differences between the groups with the use of the levodopa treatment or surgery. **Discussion:** Lack of statistically significant results after six months of pallidotomy or treatment with levodopa suggests an absence of cognitive impairment. Our results obtained with P300 in which safety of surgical treatment has been assessed in PD are consistent with those of other procedures, such as DBS. (Gac Med Mex. 2013;149:486-91)

Corresponding autor: Fiacro Jiménez Ponce, fiacroj@yahoo.com

KEY WORDS: P300. Pallidotomy. Parkinson's disease.

Correspondencia:

*Fiacro Jiménez Ponce

Dirección de Investigación

Hospital General de México

Dr. Balmis, 148

Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, C.P. 06726, México, D.F.

E-mail: fiacroj@yahoo.com

Este estudio recibió apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), número de proyecto 115,525, y por el Hospital General de México

Fecha de recepción: 22-02-2013

Fecha de aceptación: 22-03-2013

Introducción

La palidotomía posteroventral unilateral es un procedimiento neuroquirúrgico seguro y efectivo para el tratamiento de síntomas motores en etapas avanzadas de la EP. En México, los procedimientos ablativos se practican de forma rutinaria para el tratamiento de los síntomas motores, aun cuando el tratamiento de elección suele ser la ECP. Sin embargo, el elevado costo de los equipos, las condiciones necesarias y la experiencia para realizar el procedimiento han hecho difícil la implementación de la ECP en muchas instituciones de salud pública¹.

El mejoramiento de las funciones motoras, principalmente en el lado contralateral de la lesión, con poca o nula complicación en otras funciones motoras, ha sido el principal resultado de la palidotomía. No obstante, durante mucho tiempo se ha cuestionado la seguridad en términos de complicaciones no motoras, como las funciones mentales, sin que se haya llegado a resultados concluyentes^{2,3}. La valoración neuropsicológica es la evaluación más común para determinar si una persona sometida a un procedimiento neuroquirúrgico ha sufrido daño en sus funciones cognitivas. Por otra parte, la evaluación neuropsicológica en los pacientes con EP tiene la gran desventaja de que las pruebas pueden sesgarse por el desempeño motor y este, a su vez, por la efectividad de la medicación que recibe el paciente³, lo cual contribuye a variabilidad en los resultados. Para evaluar las funciones cognitivas, en estos casos es recomendable una medición que sea independiente de la respuesta motora y que además no se vea afectada por el uso de los medicamentos. Los potenciales relacionados a eventos (PRE) son una herramienta útil para la valoración de algunas funciones cognitivas fundamentales. El componente más ampliamente utilizado de los PRE es el P300, el cual se obtiene a partir del electroencefalograma (EEG) cuando se presentan dos clases de estímulos (uno en menor proporción que el otro) que se asocian a una tarea, como presionar un botón cada vez que se distingue el estímulo de menor proporción. De esta manera, el estímulo asociado a la tarea se vuelve relevante. Los cambios de voltaje que se observan en el EEG en respuesta al estímulo relevante corresponden a la actividad de las neuronas que participan en el procesamiento de ese estímulo, la cual se observa como una onda positiva alrededor de los 300 ms (P300) después de presentarse el estímulo. La presión del botón no influye en la generación del P300, puesto que se ejecuta después

de que se ha procesado el estímulo relevante. La amplitud (distancia medida en microvoltios [μ V] desde la línea base hasta un máximo de alrededor de 300 ms) y la latencia (tiempo en ms en el que se observa el máximo de amplitud) son los parámetros que se consideran como índices de los recursos neuronales y de la velocidad con la que se procesa la información asociada al estímulo relevante, y se relacionan con procesos básicos como la actualización del contexto, la memoria de trabajo y la atención selectiva. El P300 también es sensible a los cambios en la cantidad y función de poblaciones grandes de neuronas, ya que sus generadores, aunque inespecíficos, se encuentran distribuidos formando circuitos en todo el cerebro⁴. El P300 se ha empleado en la EP para evaluar la seguridad de la cirugía, en términos de los posibles cambios cognitivos causados por la ECP⁸⁻¹¹. Bajo el efecto de esta última, se ha informado disminución en la latencia, sugiriendo mejoramiento en la discriminación y clasificación de la información y poco efecto sobre la amplitud, lo cual significa que se conserva la integridad en las poblaciones de neuronas que participan en la generación del P300. Debido a que en la configuración del P300 participan circuitos corticosubcorticales dependientes de la dopamina, se ha observado un aumento de la amplitud posterior a la administración de levodopa^{5,6}.

En cuanto a la palidotomía unilateral, es poco lo que se ha reportado sobre sus efectos en el componente P300; de hecho, solo se han descrito efectos cognitivos evaluados con el P300 de forma aislada en reportes de caso. Por otra parte, dado que aún resta tiempo para que se sustituya completamente por la ECP, consideramos pertinente evaluar los efectos cognitivos de un grupo de pacientes con EP sometidos a palidotomía unilateral, utilizando el P300 como una técnica confiable que se ha empleado en otros estudios, como la ECP, para evaluar los efectos no motores del tratamiento quirúrgico de la EP.

El objetivo del presente estudio fue evaluar el impacto de la palidotomía posteroventral unilateral y el efecto de la levodopa sobre la amplitud y la latencia del componente P300, como una medida de seguridad del procedimiento en términos de cambios posibles en los procesos cognitivos.

Material y métodos

Participantes

Se incluyeron en el estudio 10 pacientes con EP del Servicio de Neurocirugía Funcional, Estereotaxia y

Radiocirugía del Hospital General de México (edad: 57.7 ± 10.0 años, 5 varones y 5 mujeres, y duración de la enfermedad de 6.6 ± 2.3 años) y 10 voluntarios sanos pareados por edad y sexo (58.6 ± 3.4 años), sin alteraciones psiquiátricas o neurológicas. Los pacientes con EP tuvieron como síntomas predominantes rigidez y bradicinesia con poco temblor. Exhibían así mismo importantes discinesias y fluctuaciones por el efecto de su tratamiento y tenían un lado del cuerpo más afectado que el otro. Su puntuación en la escala unificada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson (UPDRS) fue de 30.9 ± 8.7 , y la calificación en la escala Hoehn & Yahr sin tratamiento se encontró entre III-IV. Ninguno de los pacientes mostró lesiones previas, de acuerdo con la resonancia magnética (RM), misma que se utilizó para la planeación de la cirugía. Todos los participantes tuvieron desempeño normal en la escala Mini-mental ($\leq 28 \pm 2$).

El protocolo de investigación fue aprobado por los comités de investigación y de ética del Hospital General de México, y todos los participantes firmaron la carta correspondiente de consentimiento informado. En todos los casos de EP se realizó la palidotomía unilateral en el lado contralateral al lado más afectado mediante un equipo de radiofrecuencia N50 (Inomed, Alemania), siguiendo el procedimiento estándar. El sitio de la lesión se confirmó con RM 3 meses posteriores a la cirugía. Se realizaron seis ablaciones en el lado derecho del cerebro de los pacientes, y las cuatro restantes en el lado izquierdo.

El P300 se registró en dos sesiones separadas (que sumaron un total de cuatro por paciente) 2 semanas antes de la cirugía y 6 meses después en el caso de los pacientes con EP, y una sola medición en el transcurso de los 6 meses entre las dos mediciones para el grupo de comparación. El tratamiento para la EP se consideró equivalente a la dosis de levodopa, ya que no fue parte de los objetivos del estudio evaluar el efecto individual de cada grupo de medicamentos, en virtud de que los tratamientos no fueron homogéneos.

Registro del P300

Los pacientes acudieron por la mañana bajo el efecto de su tratamiento para la EP, o bien con un mínimo de 12 h posteriores a la última toma del medicamento, lo cual permitió definir las condiciones con y sin efecto de la levodopa. Los controles acudieron con su tratamiento habitual, si lo había. Las sesiones con o sin levodopa se realizaron con 1 o 2 días de diferencia y se contrabalancearon entre los participantes.

Se registró el electroencefalograma mediante 19 electrodos monopolares de Ag/AgCl dispuestos de acuerdo con el sistema 10-20 (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, T3, T4, P3, P4, T5, T6, O1, O2, Fz, Cz y Pz). Adicionalmente, se colocaron dos electrodos bipolares en el borde superior y en el canto exterior del ojo izquierdo para monitorear los movimientos oculares. Todos los electrodos se mantuvieron con impedancias inferiores a $10 \text{ k}\Omega$ y se referenciaron a ambos lóbulos auriculares, utilizándose un electrodo frontocentral como tierra. Se emplearon amplificadores Synamps y el programa Neuroscan (Neuroscan Inc, El Paso, USA) para la adquisición y la edición del EEG y la obtención de los P300s. La señal amplificada se filtró entre 0.1-30 Hz, con 500 de ganancia y una tasa de muestreo de 1 kHz.

Estímulos y procedimiento

Los PRE se generaron mediante estímulos auditivos en un orden semialeatorio que consistió en 400 tonos puros de 1,000 y 2,000 Hz, en una proporción de 80:20. Para evitar habituación, los tonos se presentaron a intervalos de 800-1,300 ms mediante audífonos de forma binaural a 60 dB SPL con duración de 100 ms (10 ms de subida/bajada y 80 ms *plateau*). Los participantes estuvieron sentados en una silla cómoda, en un sitio bien iluminado y ventilado, con poco ruido. Al frente tenían una pantalla de computadora que mostraba un punto de fijación visual en el centro para evitar distracciones y movimientos oculares. En una sesión de práctica de unos minutos, se familiarizó a los participantes con la prueba, que consistió en presionar un botón cada vez que escuchaban el tono de 2,000 Hz, el cual, si se presentaba en menor proporción, se consideraba relevante o infrecuente, al tiempo que debían ignorar el tono más frecuente o estándar. A continuación se registró el EEG de los 400 tonos, mientras los participantes respondían solo a los tonos infrecuentes.

Análisis de datos y análisis estadístico

El EEG se dividió en segmentos de 100 ms antes de cada estímulo y 900 ms después de este. Todos los segmentos con $\pm 50 \mu\text{V}$ se eliminaron mediante inspección visual y con un algoritmo. Los estímulos correspondientes a cada tipo se agruparon en frecuentes e infrecuentes; se corrigieron a línea base utilizando los 100 ms previos al estímulo, y los 25 primeros segmentos libres de artefactos se promediaron para cada

Tabla 1. Amplitud y latencia del P300 en los participantes

		Media	Desviación típica	Error típico
Latencia (ms)	Control	389	24.1	8.5
	Pre sin L-DOPA	323	48.4	17.1
	Pre con L-DOPA	335	59.9	21.2
	Post sin L-DOPA	398	46.9	16.6
	Post con L-DOPA	372	67.9	24.0
Amplitud (μ V)	Control	9.9	1.6	0.6
	Pre sin L-DOPA	5.1	2.5	0.9
	Pre con L-DOPA	6.6	2.6	0.9
	Post sin L-DOPA	3.9	2.5	0.9
	Post con L-DOPA	3.7	2.1	0.7

condición a fin de obtener los PRE. El P300 se identificó únicamente en el PRE correspondiente a los tonos infrecuentes de 2,000 Hz, como el pico más positivo en una ventana de análisis entre los 300-500 ms. La amplitud se midió en μ V y la latencia, en ms del electrodo Pz, el cual mostró la mayor respuesta de acuerdo con las condiciones sugeridas para este tipo de prueba⁷.

La información se procesó con el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales SPSS versión 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). Se utilizó un análisis de varianza (ANOVA) de dos vías para hacer comparaciones intragrupal de la intervención (amplitud y latencia del P300) previa y posterior a la cirugía, por efecto de la levodopa, con y sin tratamiento, y a nivel intergrupar contra el grupo control, utilizando los mismos factores. Se consideró un nivel de significancia α de 0.05.

Resultados

Ninguno de los pacientes con EP sufrió complicaciones derivadas de la cirugía.

Debido a que el P300 no fue detectable en dos casos, las comparaciones se realizaron con los ocho participantes restantes y se eliminaron dos controles para equilibrar el análisis.

En la tabla 1 se muestran las medias, las desviaciones y los errores estándar de la amplitud y latencia de cada grupo. El ANOVA intragrupal no mostró ningún efecto significativo importante o de interacción para las condiciones previas y posteriores a la cirugía, ni en sus dos niveles con y sin levodopa. Solo fueron

significativas las amplitudes al comparar el grupo de controles sanos contra el grupo de EP en todas las condiciones F (4.35 = 9,875; $p < 0.000$). El análisis *post hoc* de Tukey mostró que las diferencias se dieron en todas las condiciones: control *versus* previo (Pre) a cirugía con levodopa (L-DOPA) ($p < 0.002$), Pre sin L-DOPA ($p < 0.005$), posterior (Post) con L-DOPA ($p < 0.000$), Post sin L-DOPA ($p < 0.000$).

La figura 1 muestra las diferencias en las amplitudes del P300 en los controles y en los pacientes con EP.

Discusión

En el presente estudio se evaluó el efecto de la palidotomía unilateral sobre un índice de procesamiento cognitivo que es independiente de la actividad motora, así como del posible sesgo por el efecto de la medicación y de la interpretación en pruebas tradicionalmente usadas en la valoración del estado mental y cognitivo en pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos.

Cuando una persona es candidata a tratamiento quirúrgico en caso de EP, la respuesta hacia su tratamiento con L-DOPA u otros medicamentos ya no resulta totalmente efectiva en muchas instancias. En nuestro estudio, esto se vio reflejado desde antes de la cirugía en la amplitud y latencia del P300 (Tabla 1). En estados iniciales de la enfermedad se han efectuado incrementos en la amplitud de este componente, que han sido reportados en pacientes con EP¹²⁻¹⁴. Nosotros no observamos cambios entre las condiciones con y sin medicamento, posiblemente a causa del

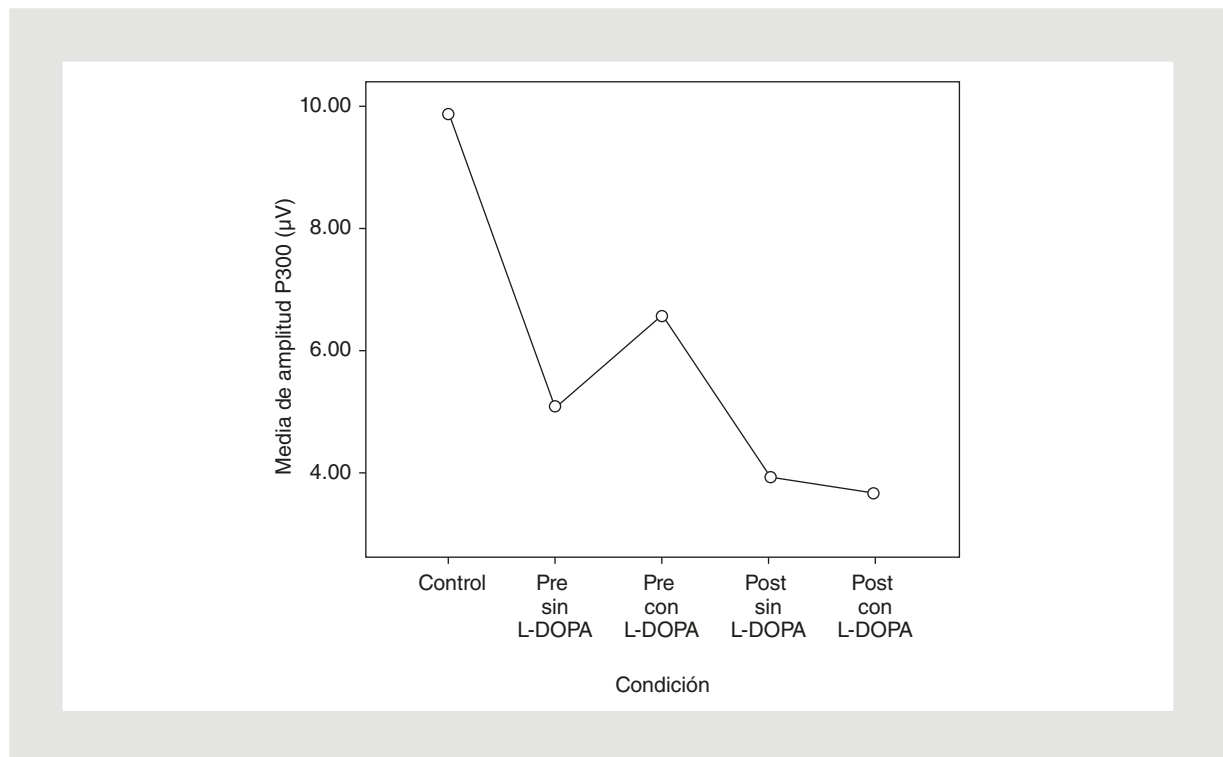


Figura 1. Valores de la amplitud en µV con y sin levodopa (L-DOPA) Pre y Post a la cirugía.

estado avanzado en que se encontraban los pacientes (escala H-Y, III y IV) y debido al poco efecto resultante de la menor efectividad farmacológica sobre el P300. Esta condición se mantuvo sin cambios posteriormente a la cirugía, si bien hubo una ligera tendencia que la amplitud y la latencia se incrementaran (Fig. 1). El aumento en la amplitud puede significar un incremento en la cantidad de recursos empleados para clasificar y procesar los estímulos¹⁵ y, como se mencionó, esto quizá fue ocasionado antes bien por el efecto fluctuante de los medicamentos.

El sutil aumento en la latencia del P300 se puede explicar de manera distinta. Un aumento de latencia significa dificultad para procesar la información, lo cual implica un deterioro en la velocidad con la que se realiza este tipo de procesos¹⁵. Aun cuando esta tendencia no fue significativa, requiere de una observación más minuciosa para descartarse o confirmarse en un seguimiento a largo plazo. Esta tendencia es contraria a la observada por Kovacs, et al. (2008) en pacientes con ECP que reportaron mejoría, aunque sin alcanzar significancia estadística.

En otros estudios en pacientes con ECP, como el de Gerschlager, et al. (2001), se evaluaron otros componentes que se generan junto con el P300 dentro de las mismas condiciones experimentales. Cada uno

de estos componentes refleja diferentes estados de procesamiento, desde la percepción del estímulo dado por los primeros componentes N100 y P100, seguido de los componentes N200 y P200 relacionados con la clasificación de los estímulos por sus características sensoriales, hasta llegar al P300, que se genera solo cuando el estímulo tiene atributos cognitivos. Se ha reportado que el N200 y el P300 están relacionados y forman un complejo.

En el presente estudio ninguno de los componentes tuvo modificaciones y solo se observó una mejoría en los tiempos de reacción en la tarea para generar el P300. Sin embargo, este hallazgo nos remite al análisis de la contraparte motora de la prueba, la cual es independiente de la generación del P300. En todo caso se ha propuesto que los cambios en los componentes anteriores al P300 son producto más bien del envejecimiento que de un deterioro cognitivo^{12,13}.

Naskar, et al. (2010) tampoco encontraron cambios en el P300 con y sin la ECP bilateral del núcleo subtalámico (NST). Sin embargo, detectaron un incremento en la latencia del N100, sin influencia sobre el P300. En este y en los otros estudios con ECP no se vieron afectados los parámetros del P300, sugiriendo estabilidad de las estructuras estimuladas, las cuales también participan en la generación del P300¹⁶⁻²⁰.

Nuestra conclusión sobre la palidotomía unilateral fue la misma en cuanto a si la cirugía causa deterioro o no: mostramos evidencia de que, transcurridos 6 meses, no se presentaron alteraciones en el procesamiento de la información dada por los cambios en los valores del componente P300. Resta igualmente observar la estabilidad de estos resultados a largo plazo.

Bibliografía

1. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. Movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(Suppl):3.
2. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement disorder society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008;15:2129-70.
3. Smeding HM, Esselink RA, Schmand B, et al. Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in PD. A comparison of neuropsychological effects. *J Neurol.* 2005;252(2):176-82.
4. Matsui H, Nishinaka K, Oda M, Kubori T, Udaka F. Auditory event-related potential in Parkinson's disease: prominent correlation with attention. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13:394-8.
5. Chen KJ, Lin RT, Liu CK, Tai CT, Lai CL. Relationship between event-related potentials and frontal-subcortical dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006;12:453-8.
6. Morita K, Shoji H, Yamamoto H, et al. Characteristics of cognitive function in patients with Parkinson's disease: a comparison with healthy subjects. *Int Congr Ser.* 2005;1278:344-7.
7. Polich J, Alexander JE, Bauer LO, et al. P300 topography of amplitude/latency correlations. *Brain Topogr.* 1997;9(4):275-82.
8. Naskar S, Sood SK, Goyal V. Effect of acute deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on auditory event-related potentials in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16:256-60.
9. Kovacs N, Balas I, Kellenyi L, et al. The impact of bilateral subthalamic deep brain stimulation on long-latency even-related potentials. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14:476-80.
10. Gerschlagel W, Bloem BR, Alexh F, Lang W, Deecke L, Cunnington R. Bilateral subthalamic nucleus stimulation does not improve prolonged P300 latencies in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2001;248:285-9.
11. Kok A. Age-related changes in involuntary and voluntary attention as reflected in components of the even-related potential (ERP). *Biol Psychol.* 2000;54:107-43.
12. Czigler I, Csibra G, Ambro A. Aging, stimulus identification and the effect of probability: an event-related potential study. *Biol Psychol.* 1996;46:27-40.
13. Wang L, Kuroiwa Y, Kamitani T. Visual event-related potential changes at two different tasks in nondemented Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 1999;164(2):139-47.
14. Polich J. Clinical applications of the P300 event-related brain potential. *Phys Med Rehab Clin N Am.* 2004;15:133-61.
15. Rektor I, Bares M, Kanovsky P, et al. Cognitive potentials in the basal ganglia-frontocortical circuits. An intracerebral recording study. *Exp Brain Res.* 2004;158:289-301.
16. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P300a and P300b. *Clin Neurophysiol.* 2007;118:2128-48.
17. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci.* 1986;9:357-81.
18. Graybiel AM. The basal ganglia and cognitive pattern generators. *Schizophr Bull.* 1997;23(3):459-69.
19. Joel DJ. Open interconnected model of basal ganglia-thalamocortical circuitry and its relevance to clinical syndrome of Huntington's disease. *Mov Disord.* 2001;16(3):407-23.
20. Middleton F, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Rev.* 2000;31:236-50.