

Palidotomía Posteroventral Selectiva Guiada por Semimicroregistro en el Tratamiento de los Estadios Avanzados de la Enfermedad de Parkinson Idiopática

Dr. Lázaro M. Alvarez González, Dr. Raúl J. Macías González, Dr. Gerardo López Flores, Dr. Eduardo Alvarez González, Dr. Carlos Maragoto Rizo, Dr. Ivan Garcia Maeso, Dra. Ivon Pedroso, Dr. Sc Juan Teijeiro, Dra Nancy Pavon, DrSc Eduardo Fermin, Lic Deymis Reconde, Lic Miraida Leon, Lic. Gilda Martinez Achin, Dr Arnoldo Padron.
Centro CIREN, La Habana, Cuba

RESUMEN

Introducción. El desarrollo tecnológico contemporáneo y una mejor comprensión de funcionamiento de los ganglios basales obtenido en las dos últimas décadas, unido a la necesidad de buscar alternativas terapéuticas para los estadios avanzados y complicados de la enfermedad de Parkinson, han condicionado un resurgimiento de la cirugía funcional de los ganglios basales como opción terapéutica.

Método. 103 pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada fueron evaluados con la escala UPDRS y se sometieron a lesión de la porción interna del globus pallidus. Durante la cirugía, todos los pacientes fueron sometidos a técnicas de semimicroregistro con el fin de localizar y definir el área sensorimotora del globus pallidus, utilizando un recurso tecnológico propio.

Resultados. Más del 93% de los pacientes se benefició con la cirugía, con promedios de mejoría del 40 % para la condición motora. En el 95% de los pacientes se abolió la disquinesia y la morbimortalidad fue menor del 10%. Se concluye que la palidotomía posteroventral selectiva es un tratamiento exitoso y relativamente seguro para el tratamiento de las complicaciones motoras evolutivas de la enfermedad de Parkinson avanzada.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson avanzada, técnicas de semimicroregistro, palidotomía.

Revista Mexicana de Neurociencia 2001; 2(2): 87-96

ABSTRACT

Introduction. The contemporary technological development and a better comprensión about the function of basal ganglia obtained in the last two decades, along with the need to search new therapeutic alternatives for advanced states and complications of Parkinson's disease, had conditioned a new rise of functional surgery of basal ganglia as a therapeutic choice.

Method. 103 patients with advanced Parkinson's disease were evaluated with UPDRS and submitted to lesion of the internal portion of globus pallidus. During surgery, all patients were submitted to microregister techniques in order to localize and define the sensorimotor area of the globus pallidus, utilizing our own technological support. It was possible to follow-up 43 patients one year after and 22 during the next 2 years

Results. More than 93% of patients obtained benefit from surgery, with an average of improvement of 40%. In 95% of patients, dyskinesia was abolished and morbimortality was under 10%. We conclude that posterolateral selective pallidotomy is a safe and successful treatment for the motor complications of advanced Parkinson's disease.

Key words. Advanced Parkinson's disease, semimicroregister techniques, pallidotomy.

Revista Mexicana de Neurociencia 2001; 2(2): 87-96

INTRODUCCION

La EP es considerada como un trastorno neurodegenerativo cuya característica más prominente es la depleción de dopamina estriatal por la degeneración progresiva de neuronas dopaminérgicas

en la Substantia Nigra *pars compacta* (SNc), y sus signos cardinales son: Hipobradicinesia (lentitud y pobreza de movimiento), rigidez muscular, alteraciones posturales y temblor^{1,2,3,4}.

En los estadios tempranos de la enfermedad, sus síntomas son en gran medida aliviados por el tratamiento con L-Dihidroxi-Fenilalanina (L-DO-

PA), la cual actúa incrementando la síntesis del neurotransmisor que se libera por las neuronas dopaminérgicas y sus axones, aumentando la concentración de dopamina en las sinapsis (4).

Sin embargo, aunque el tratamiento con L-DO-PA produce una mejoría inicial, ésta no se mantiene indefinidamente, manifestándose complicaciones motoras en un porcentaje elevado de pacientes (60-80%) después de los 5 años de tratamiento ^{4, 5}.

La lesión estereotáxica de Ganglios Basales (GB) y Tálamo como opción terapéutica en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson (EP) se practica desde 1939 ¹⁴. A inicios de la década del 50 se reportó que la coagulación del segmento medial del Globo Pálido (GP) mejoraba la rigidez y el temblor ¹⁵.

En 1992 se reporta la mejoría drástica de la hipocinesia con abolición de las discinesias inducidas por L-DOPA en más del 90% de una serie de 38 pacientes operados por Laitinen en Suecia, a los que lesionó la región lateral del segmento posteroventral del Globo Pálido medial (GPm), aplicando el concepto original de Leksell de mover en sentido posterior el sondeo quirúrgico ¹⁸.

Los conocimientos obtenidos a partir de la exploración neurofisiológica de la actividad neuronal en primates no humanos tratados con Methyl-Phenyl-Tetrahidropiridina (MPTP) y en enfermos parkinsonianos, han permitido establecer una teoría más coherente sobre la disfunción de los circuitos motores en esta enfermedad, definiéndose la hiperactividad del Núcleo Subtalámico (NST) y del (GPm) como claves en el origen de los síntomas motores de la enfermedad ²⁰.

Estos elementos ofrecen un sustento fisiopatológico para el abordaje terapéutico focal, basado en que la supresión parcial de esa hiperactividad y de sus patrones anormales de descarga pueden mejorar el funcionamiento de los circuitos y limitar la expresión de la disfunción nigroestriatal. Experiencias sustentadas por estudios electrofisiológicos utilizando primates y posteriormente explorando pacientes ^{19, 20, 21}, han modificado la visión sobre las posibilidades de la cirugía estereotáxica en esta enfermedad.

La demostración de que la lesión circunscrita y modulada del GPm condiciona una mayor eficiencia del control motor y una mejoría de la condición motora al limitar la expresión de los síntomas (sobre todo por su efecto sobre la hipocinesia) y disminuir algunas de las complicaciones de la terapia con L-DOPA ²² convierten a este tipo de palidotomía en una alternativa terapéutica en la EP. ²²

Basados en esa hipótesis y previo desarrollo del soporte tecnológico necesario ²³, se comenzó en octubre de 1993 en el Centro Internacional de Res-

tauración Neurológica (CIREN) la introducción y desarrollo de la lesión estereotáxica del segmento posteroventral del GPm. Este trabajo constituye la primera experiencia realizada en nuestro país de cirugía funcional estereotáxica del pálido guiada por registro y una de las series más amplias realizadas mundialmente (n =150).

DISEÑO METODOLOGICO

Definición y selección de la muestra:

Se incluyeron en la presente investigación un total de 103 pacientes en los que se realizó lesión estereotáxica unilateral por termocoagulación del GPm; de éstos fue posible controlar al año a 43 y a los dos años a 22 pacientes.

Criterios de Inclusión:

1. Diagnóstico de Enfermedad de Parkinson Idiopática
2. Estadios III-IV de Hoehn y Yahr (estadio avanzado de la enfermedad).
3. Presencia predominante de bradicinesia y rigidez.
4. No control satisfactorio de las manifestaciones clínicas de la afección y/o reacciones de intolerancia, con los medicamentos disponibles hasta el momento para el tratamiento de esta enfermedad.
5. Presencia de movimientos discinéticos severos o posturas distónicas de las extremidades, que limitan la dosis de las preparaciones que contengan L-DOPA.
6. Edad límite máxima de 80 años.
7. Ausencia de otras enfermedades o complicaciones: confirmación de la existencia de condiciones generales y clínicas adecuadas, que no limitaran al éxito del procedimiento ni implicaran riesgo para la vida del paciente.
8. Ausencia de demencia.
9. Consentimiento informado escrito.

Características del estudio:

Ensayo clínico terapéutico abierto (estudio prospectivo y longitudinal a largo plazo).

Protocolo de Evaluación:

1. Evaluación Clínica específica para la EP:
Se aplicaron las escalas internacionalmente aceptadas (UPDRS) con vistas a conocer las funciones afectadas en esta enfermedad, y determinar la calidad de los períodos On y Off, la condición en el mejor On y en Off definido en la práctica (12 h sin medicación).
 - Escalas de Valoración Clínica.
Se aplicaron los siguientes métodos evaluativos (en el período comprendido entre los 15 y 30 días previos al tratamiento quirúrgico):
 - Escala Unificada Internacional de Valoración de la Enfermedad de Parkinson en Off y On.
 - Escala de Valoración de las Discinesias (sólo pa-

ra el On): Se aplicó la escala del Dr. José A. Obeso.

- Autoinforme: Documento donde el paciente anotó su estado por horas diariamente, usando símbolos que reflejen una de las cinco condiciones posibles a presentar: Completo On = A; On con discinesias = D; parcial On = P; completo Off = F; dormido = S.
- Pruebas Cronometradas:
Se emplearon pruebas cronometradas de la función motora (Timed - Testing) establecidos por el CAPIT), consistente en cuatro evaluaciones, que se realizaron en condiciones de mejor On y Off definidos en la práctica.
- Pruebas Farmacológicas:
Se aplicó la prueba de dosis única de L-DOPA (Sinemet Standard 250/125 (MSD) en estado Off definido. Se determinó la latencia y la duración del On.
- Sobre el Número de Evaluaciones y otros Aspectos Metodológicos:
Para definir el Off: Se mantuvo a los enfermos 12 horas sin medicación antiparkinsoniana en horario de la noche, definiéndose el Off al siguiente día.
Para definir el mejor On: Se aplicó la UPDRS en el momento de mejor respuesta terapéutica a la dosis única de L-DOPA.
- Escalas de Valoración Clínica, Pruebas Cronometradas y Pruebas Farmacológicas, similares al estadio preoperatorio: 1 mes, 6 meses, 12 meses y 24 meses.

Procedimientos Quirúrgicos:

- El sondeo quirúrgico inicial, fue situado por el neurocirujano, acorde con el análisis de las imágenes, en un punto ubicado en un plano 3 a 4 mm por debajo y paralelo al plano intercomisural (CA-CP), 2 mm posteriores al punto medio intercomisural (ICP) y 18 a 20 mm laterales a la línea CA-CP. Se realizó un abordaje frontal con un ángulo (inclinación ántero-posterior de la trayectoria) que osciló entre 40° y 50° y un ángulo (inclinación latero-lateral de la trayectoria) entre 5° y 10°.
- Registro eléctrico profundo: Para los registros se utilizó un semi-microelectrodo bipolar concéntrico de acero-acero (distancia de interpolación de 0.2 mm), con un diámetro de 0.4 mm y una impedancia <100 KOhm. El electrodo montado en una cánula portadora, se hizo avanzar dentro del cerebro progresivamente auxiliado de un manipulador manual o de un micromanipulador hasta sobrepasar entre 5 y 10 mm el sondeo previamente fijado. La actividad de base y multiunitaria se registró a lo largo de la trayectoria usando un sistema de amplificación de una Neuróni-

ca II (Neuronic SA) con ganancia de 10 000 (200 MOhm de impedancia de entrada), filtro pasabanda entre 0.1 y 1 KHz, las cuales fueron procesadas y evaluadas con el Sistema computarizado de registro cerebral profundo (NDRS) ¹⁰⁹. Este sistema esta dotado de facilidades para la evaluación de las señales en línea y fuera de línea y la posibilidad de obtener la actividad eléctrica integrada en función de la distancia a l el sondeo quirúrgico.

Con los datos aportados por este procedimiento, se estableció la ubicación exacta de los núcleos y estructuras de interés y sus límites, así como la organización somatotópica de el sondeo. La actividad eléctrica del área sensorimotora del GPI es muy típica y tiene las siguientes características: respuesta quines-tésica de sus neuronas provocada por la movilización pasiva o activa de las extremidades contralaterales, neuronas que descargan relacionadas temporalmente con el ritmo del temblor, alta densidad de neuronas descargando con gran amplitud y alta frecuencia de descarga, características de este núcleo.

Ubicación y ejecución de la lesión: Se proyectó un área de lesión intranuclear tras el análisis de la posición de los bordes, diámetros y límites del núcleo. Se realizó estimulación eléctrica con el propio electrodo de lesión, a 61 Hz de frecuencia y con amplitud creciente de 0,5 a 5 mA. para descartar posibles efectos colaterales. Se termocoaguló, con un electrodo de lesión con punta activa de 1 mm de diámetro y de 4 mm de largo. Los parámetros para efectuar la misma oscilaron entre los siguientes valores: temperatura de 60° a 70° Celsius, potencia de 8 a 16 watts y tiempo máximo de lesión de 60 seg. El volumen de lesión osciló entre 40 y 50 mm³ por cada lesión que se ejecutó.

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

La información fue recogida en planillas especialmente diseñadas e introducidas en bases de datos. Posteriormente fue procesada mediante el software Estadística para Windows versión 4.0, Inc., 1993. Se realizó la estadística descriptiva de todas las variables con el objetivo de conocer de manera general el comportamiento de nuestra muestra. Las comparaciones de los valores de las diferentes variables entre el estado preoperatorio y las evaluaciones en los distintos períodos posteriores a la operación se realizó mediante la aplicación de una prueba de Wilcoxon para muestras pareadas. Para conocer si existían diferencias en el comportamiento de una misma variable entre las extremidades ipsi y contralateral al hemisferio lesionado, se aplicó una prueba de U de Mann Whitney. Por otro lado, para determinar si existían diferencias entre el

comportamiento de una misma variable en los diferentes estadios de evaluación se realizó una prueba de medias Kruskal-Wallis Anova.

RESULTADOS

El efecto inmediato de la lesión del GPM sobre los signos cardinales, y otras manifestaciones motoras se expresa durante el transoperatorio (mejoría inmediata de la rigidez y la hipocinesia, supresión del temblor en más del 50% de los casos y cambios en la expresión facial y la voz) tan pronto como se completa la termocoagulación de la estructura.

En el Gráfico No. 1 se muestra el comportamiento evolutivo a corto, a mediano y a largo plazo de los valores (media (SD) de la UPDRS total, evidenciándose que los cambios significativos ocurren sobre la condición Off, mientras que en condición On los cambios son discretos. Por lo tanto, lo que mejora es la discapacidad en Off, situación que coincide con la mayoría de los reportes internacionales, revisados por Vitek en 1997⁷⁹.

En consecuencia, procederemos al análisis del comportamiento evolutivo a corto plazo, basándonos en la evolución de las variables en la condición Off (sin medicamentos).

En la Tabla No. 1 se presentan los resultados generales del comportamiento de la condición neurológica, funcional y motora y se describe además el comportamiento de los signos cardinales de la enfermedad utilizando los valores de la UPDRS total y sus secciones más importantes (medias, mínimos y máximos).

Es evidente la reducción de 42 puntos de la escala UPDRS total, lo que significa una mejoría al mes de un 41,5% en la condición neurológica en estado Off. Esa mejoría es consecuencia directa de varios factores; un incremento del 41,3% de la capacidad funcional para actividades cotidianas (UPDRS ADL, sección II) y una reducción del 37,7% de las limitaciones motoras originadas por la enfermedad (UPDRS motor). Por otro lado, el efecto inmediato sobre el comportamiento de las complicaciones motoras que se redujeron aproximadamente en 50% (de 5,5 a 2,8 puntos de la sección IV UPDRS).

Este efecto se debe a que las fluctuaciones también se redujeron alcanzando una mayor estabilidad del control sintomático durante el día (ahora con 11 horas diarias de On sin discinesias que interfieran con la actividad motora), lo que es consecuencia de la abolición total de los movimientos involuntarios inducidos por L-DOPA en el hemicuerpo contralateral a la cirugía en el 98% de los casos. Sólo en 1 caso persistieron discinesias parciales del hombro y torsión contralateral de la cabeza; también influyó en la mejoría la reducción de un 20%

de las discinesias ipsilaterales y la disminución de los períodos Off durante el día (Tabla No. 4).

Estos resultados son congruentes con el obtenido por el impacto de la lesión sobre las manifestaciones cardinales de la enfermedad, con reducción de los 3 signos cardinales (hipocinesia 40%, rigidez 45% y temblor 19%) sobre todo por el efecto de la palidotomía sobre las extremidades contralaterales (más del 60% de reducción para la hipocinesia y la rigidez). A nuestro juicio el impacto sobre los síntomas rígido-acinéticos es, con mucho, el más marcado.

El análisis de la hipocinesia en las extremidades superiores en este período demuestra cambios en sus dos componentes, tiempo de reacción y tiempo de movimiento, aunque sólo resulta significativo (67% de mejoría) para este último. (Gráfico No. 2) En la Tabla No. 2 se muestran los valores del tiempo utilizado para ejecutar los distintos tipos de movimientos inducidos (alternativos, repetitivos y secuenciales). La media de los valores de la prueba en la evaluación preoperatoria muestra el alto grado de hipocinesia de nuestros pacientes y como es habitual, lo más afectado es la repetición de movimientos (83,6 seg.).

Un mes después de la cirugía, se observó una reducción significativa del tiempo para ejecutar movimientos alternativos y secuenciales. Aunque se redujo el tiempo para los de estirpe repetitiva, no fue suficiente para alcanzar significación estadística.

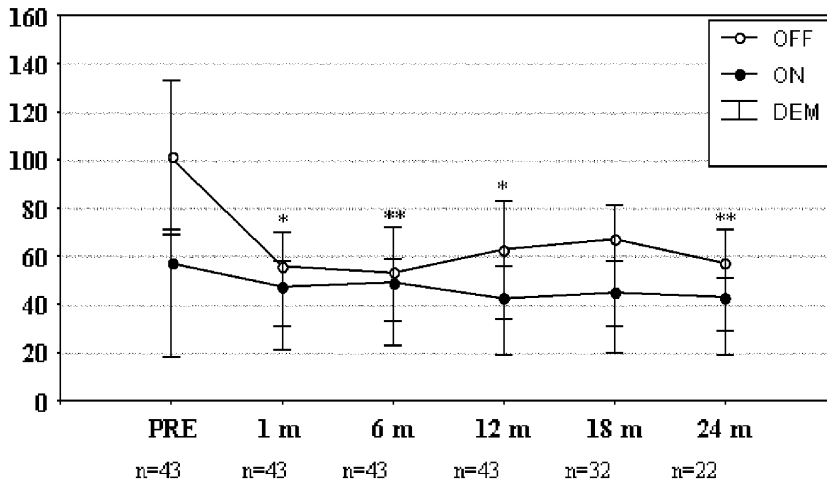
La respuesta farmacológica a una dosis única de Sinemet Standard 250/125 (MSD) se modificó en el sentido de una reducción de la latencia y un incremento de la duración del On, pero sin alcanzar significación estadística. (Tabla No. 3).

El número de dosis diaria y el requerimiento total de L-DOPA, se mantuvieron sin variación, acorde con el criterio establecido de no modificar las dosis hasta el año de evolución. El comportamiento de las complicaciones evolutivas se muestra en la Tabla No. 4. Tal como se describió en la condición preoperatoria, nuestra muestra se caracteriza por la presencia de fluctuaciones motoras asociadas a frecuentes discinesias inducidas por la L-DOPA (5 h de 8 h) con un rango de moderado a severo en cuanto a intensidad y tiempo de duración (3.7 puntos).

Después de operados los pacientes permanecen menor tiempo en Off (2 h de 16) y en On con discinesias (3 h de 16), gracias a la abolición contralateral de las discinesias y la reducción ipsilateral de las mismas en todos menos en uno. Esto produjo una reducción del valor de la Escala de Discinesias de 2.67 puntos. Estos resultados han sido comúnmente observados y han implicado que se sugiera como criterio de indicación quirúrgica para palidotomías, la presencia de fluctuaciones complejas con

Gráfico No.1: Evolución Post-operatoria. UPDRS.

*p < 0.05 **p < 0.001

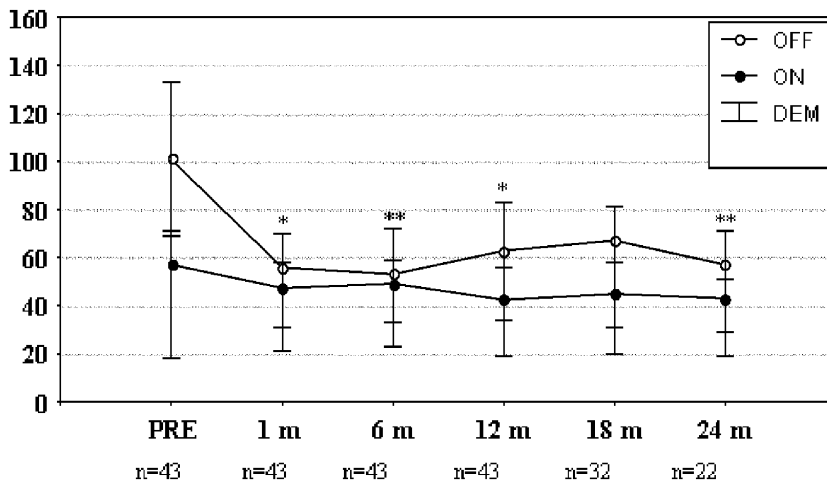


Gráfica 1. En el gráfico se muestra el comportamiento evolutivo de la UPDRS total, expresado como los valores medios ± DEM.

Para comparar los resultados de las evaluaciones en los diferentes periodos postoperatorios con el estado preoperatorio de los paciente se utilizó una prueba de Wilcoxon para muestras pareadas.

Gráfico No.1: Evolución Post-operatoria. UPDRS.

*p < 0.05 **p < 0.001



Gráfica 2. Prueba de Wilcoxon para muestras pareadas

Tabla No. 1 : Comportamiento Evolutivo de la UPDRS en estado Off. Variables Períodos

Variables	Periodos			
	Pre	1 mes	1 año	2 años
UPDRS Total	101 (69-133)	58,7 (31-99)*	62,83 (34-83)*	57 (31-79)
UPDRS Motor	61,25 (41-80)	38,3 (19-63)*	40,5 (20-51)**	39 (19-52)**
UPDRS ADL	28,3 (20-38)	16,5 (10-31)*	17,04 (12-23)**	15,8 (10-21)*
UPDRS	5,5 (3-8)	2,8 (2-6)*	3 (2-6)	3,25 (2-6)
Complicaciones				
UPDRS Rigidez	16,12	9,13**	9,04**	10,34*
UPDRS Hipocinesia	24,03	14,44*	13,87**	15,83*
UPDRS Temblor	12,17	9,8	9,90	9,61

La tabla refleja los valores medios (mínimos y máximos) de la muestra estudiada (n=43 para los periodos de 1 mes y 1 año y n=22 para los 2 años). * p < 0,05, ** p < 0,001 Prueba de Wilcoxon para muestras pareadas. Comparación con el período preoperatorio.

Tabla No. 2: Cinética del Movimiento en condición Off.

Variables	Períodos			
	Pre	1 mes	1 año	2 años
Movimientos Alternativos (seg.)	69,8	23,8 *	26,8 *	27,8 *
Movimientos Repetitivos (seg.)	83,6	67,7	61,8	68,8
Movimientos Secuenciales (seg.)	73,6	25,5 *	31,25 *	40,1

La tabla contiene los valores promedios alcanzados por la muestra (n=43). * p < 0,05 Prueba de Wilcoxon para pruebas pareadas. Comparación con el período preoperatorio.

Tabla No. 3: Respuesta Farmacológica y Tratamiento con L-DOPA.

Variables	Períodos			
	Pre	1 mes	1 año	2 años
Latencia al On (min)	43	38	37	40
Duración del On (h)	2,21	2,68	2,47	2,51
L-DOPA/día (mg)	1150	1178	883	712
Número de Dosis	7,3	7,8	5,6	5,9

La tabla contiene los valores medios alcanzados por la muestra (n=43) para los periodos pre, 1 mes y 1 año y n=22 para los 2 años.

Tabla No. 4: Complicaciones Motoras Evolutivas.

Variables	Pre	1 mes	1 año	2 años
Tiempo en Off (h)	8	2 *	3 *	3 *
Tiempo en On (h)	8	14 *	13	13
Tiempo con Discinesias (h)	5	3 *	2 **	3
Tiempo sin Discinesias (h)	3	11 **	11 **	10 *
Discinesias (puntos)	3,7	1,03**	1,5*	2,11

La tabla contiene los valores promedios alcanzados por la muestra (n=43 para los periodos, pre, 1mes y 1 año y n=22 para 2 años). * p < 0,05, ** p < 0,09 Prueba de Wilcoxon para muestras pareadas. Comparación con el período preoperatorio.

Tabla No. 5: Evolución Postoperatoria a largo plazo.

Variables	1 año n=43	2 años n=22
UPDRS total	33.79%	33.5%
UPDRS motor	34%	26.3%
Hipocinesia	42.28%	34.1%
Rigidez	43.92%	35.8%
Temblor	18.6%	21%
Postura	8.5%	7%
Discinesia	97%	92%
contralateral		
Dosis de L-DOPA diaria	23.2%	20.7%
Tiempo en Off	2.5%	58.8%

La tabla contiene los porcentos de las reducciones de los valores medios de las variables, considerando en el período de 2 años solo los valores preoperatorios de los 22 pacientes seguidos.

Tabla No 6: Morbilidad por complicaciones quirúrgicas, secuelas y mortalidad.

Eventos	No.	%
Complicaciones Quirúrgicas:		
Sangramiento	3	(2,9%)
Lesión Capsular	1	(0,9%)
Lesión Tracto Optico	5	(4,9%)
Secuelas:		
Hemiparesia	4	(3,9%)
Disartria	1	(0,9%)
Hemianopsia	5	(4,9%)
Fallecidos	1	(0,9%)
INDICE DE MORBILIDAD:	INDICE DE MORTALIDAD:	
por complicaciones	9,65%	0,9%
por secuelas:	8,56%	

La tabla contiene el número de pacientes afectados por cada tipo de evento y el porcentaje con respecto a la muestra (n=103).

discinesias en los pacientes. Esto corresponde con el perfil habitual que muestran los pacientes de debut temprano de la enfermedad

Los resultados obtenidos a largo plazo sobre los principales indicadores de las características clínicas en los parkinsonianos (condición neurológica, motora, signos cardinales, fluctuaciones, discinesias inducidas por L-DOPA y requerimientos de L-DOPA) se recogen en la Tabla No. 5. En todos los casos los resultados se expresan como porcentaje de mejoría con respecto a la evaluación preoperatoria. En esta tabla se compararon los 43 pacientes al año y los 22 pacientes a los 2 años con ellos mismos al inicio.

Sobre esa condición la mejoría promedio de la condición neurológica se mantiene en alrededor de 33% hasta los 2 años. Igualmente se mantienen durante todo el período las mejorías alcanzadas para las variables: temblor, postura, discinesias contralaterales, dosis diaria de L-DOPA y tiempos en Off; mientras que se produce un deterioro a los dos años de la mejoría lograda para el UPDRS motor y algunos de sus componentes (hipocinesia y rigidez).

El progreso de la enfermedad debe influir considerablemente en este deterioro de la condición motora (UPDRS motor), sobre todo por su efecto sobre las partes del cuerpo no mejoradas por la cirugía. La reducción que se logra de la dosis diaria de L-DOPA es intrascendente en la vida del enfermo.

Las complicaciones quirúrgicas y las secuelas inmediatas, con los respectivos índices de morbimortalidad se recogen en la Tabla No. 6. La complicación más temida y frecuente fue la hemorragia del trayecto quirúrgico que ocurrió en 3 casos, uno de los cuales falleció por complicaciones tardías relacionadas a ese evento (hidrocefalia y absceso cerebral). En 1 paciente se confirmó infarto tardío del territorio profundo de la Arteria Cerebral Media (capsular), hecho reportado en las lesiones por termocoagulación. En 5 casos se lesionó parcialmente el tracto óptico.

Por tanto, el índice de complicaciones transoperatorias relacionadas con la cirugía fue de 9,6%. Otros dos pacientes presentaron sepsis del Sistema Nervioso Central más tardíamente (31 días y 38 días respectivamente) por lo que no se incluyen como complicación quirúrgica. Recuperados de las complicaciones todos menos uno (el fallecido) mostraron valores de UPDRS mejores que el preoperatorio. Las secuelas por estas complicaciones incluyeron: 4 pacientes con hemiparesia, 5 pacientes con cuadrantanopsia y 1 paciente con disartria (no asociada a defecto motor ni a otra complicación evidente).

Un 10% de los pacientes mostró una tendencia

a alteraciones en el control del equilibrio con tendencia a la lateralización, en los primeros 4 días del postoperatorio. Un paciente presentó episodios alucinatorios inducidos por la medicación y otro sufrió una convulsión tónico clónica generalizada. Todas estas complicaciones fueron de carácter transitorio y no dejaron secuelas. El índice de mortalidad (0.9 %) fue aceptable para este tipo de técnica.

En resumen los resultados demuestran un beneficio neto en más del 90% de los pacientes, complicaciones en el 9,6% y secuelas en el 8,56 %.

DISCUSIÓN

En la literatura revisada hasta 1999 sólo existen algunos reportes^{22, 24, 38} que describieron integralmente el efecto a corto plazo de la palidotomía guiada por microregistro sobre la condición parkinsoniana. La mayoría de ellos reportan que la palidotomía mejora las discinesias inducidas por L-DOPA, reduce la expresión de los signos cardinales de la enfermedad y mejora la movilidad en la condición Off. El efecto sobre los trastornos axiales (marcha, equilibrio y bloqueos) es diferente en esas series y en ninguna de ellas se valora si modifica o no la calidad del movimiento.

Las medias de comportamiento evolutivo, utilizando el instrumento UPDRS, se reportan con disminuciones entre un 25-30% para el valor total (condición neurológica) en Off, la subescala motora tiene rangos más amplios de mejoría (25-65%) y las discinesias se reducen drásticamente en todos los reportes. El On se modifica poco y en tres estudios la marcha (medida por UPDRS) mejora significativamente al inicio, pero este efecto se pierde en más de un 50% al año. Las experiencias de otras cuatro series^{24, 40, 41, 42} no incluyen el uso de esta metodología de evaluación (UPDRS y CAPIT), lo que limita la comparación. Todos los autores mencionados parecen coincidir en que el impacto de la palidotomía es inmediato sobre la movilidad y las discinesias.

El efecto de la palidotomía sobre el temblor permanece controversial; algunos autores reportan la abolición contralateral del mismo, otros señalan una mejoría bilateral asimétrica, mientras algunos no encuentran modificación significativa. Aparentemente, si se localiza y lesiona una zona del GPM con actividad de descarga sincrónica con el temblor, éste desaparece. Por el contrario si no se define un área con estas características el efecto sobre este signo es pobre. Dos series^{36, 43} tienen reportes a largo plazo documentados sobre la base del protocolo CAPIT y el seguimiento no excede los 18 meses (n=11). En esos estudios, aproximadamente el 90% de los

pacientes muestran persistencia en el efecto inicial (UPDRS).

El seguimiento por 3 años de 7 pacientes por otro grupo⁵¹ reporta que se mantiene el beneficio en 5 y hacia el 4to año (n=5) se pierde mejoría pero persisten valores superiores al 15% contra la línea de base preoperatoria⁵¹. Otros análisis de reportes publicados hasta enero de 1998 ratifican el comportamiento evolutivo discreto. Kamar, Lozano y Lang de Toronto reportan en 40 pacientes seguidos a largo plazo (6 meses) reducción del 31% para la UPDRS motor, 30% para UPDRS ADL y 82% de control contralateral (abolición) de las discinesias. Estos efectos se mantienen para los 11 pacientes estudiados hasta los 2 años.

Nuestra serie se comportó con una reducción global del 33% del valor de la UPDRS, un 34% de la UPDRS motor y del 97% de reducción (92% abolición) de las discinesias contralaterales al año, efectos que con ligeros decrementos, se mantienen a los 2 años en 22 pacientes.

Alterman y cols, de Nueva York, han analizado el resultado de 171 palidotomías en 160 pacientes, con máximo de seguimiento de 6 años en 9 de ellos. Este grupo reporta rangos del 28-35% de mejoría al primer año, con un deterioro anual del 2-3% de la mejoría, pero que a 6 años (n=9) no alcanza el nivel preoperatorio. La desaparición de las discinesias resultó permanente en el 87% de los pacientes en que desapareció al inicio.

Fazzemi y Dogali reportan que en un seguimiento por 4 años de sus primeros 11 pacientes resultó significativo que no aumentaron las necesidades diarias de L-DOPA y la reducción del número de dosis se mantuvo 30 % por debajo del nivel preoperatorio. En nuestros casos, no aumentó la dosis de L-DOPA hasta los 2 años, pero se redujo muy poco el número de dosis diarias.

Shannon y Penn, de Chicago, reportan a los 6 meses cambios significativos de la marcha que correlacionaban con la mejoría del Off y de las discinesias. Mientras que otros autores refieren que el efecto beneficioso sobre la marcha desaparece al año⁵³. En nuestro caso, el análisis de la marcha al año demuestra que los factores cinemáticos (latencia del primer paso, amplitud del paso y cadencia) mantuvieron su mejoría al año, mientras que los bloqueos de la marcha y la capacidad de marcha ininterrumpida no conservaron la mejoría obtenida al mes.

Narabayashi y cols. por su parte refieren en una serie de 12 pacientes seguidos a largo plazo (12-40 meses) que 7 pacientes tuvieron una mejoría catalogada como Excelente, 4 como Buena o Regular y uno empeoró (por complicaciones quirúrgicas). Estos autores reportan cambios en la rigidez de 60%, en la hipocinesia 30% y en el temblor. Además en-

cuentran una disminución en el número de dosis diarias de L-DOPA (lo que indirectamente traduce mejoría de las fluctuaciones) y desaparición de las discinesias contralaterales en el 100% de los casos.

Por último concluyen que la palidotomía es efectiva en más del 90% de los pacientes y controla los síntomas en más del 30% en condición Off y la recomiendan preferentemente para individuos jóvenes o de inicio temprano de la enfermedad.⁵⁷ Marcelo Merello, de Buenos Aires, evaluó el efecto de la palidotomía sobre la respuesta farmacológica, reportando, en 6 pacientes, que las discinesias inducidas por apomorfina durante el período transoperatorio disminuyen drásticamente con la primera lesión en 5 pacientes y desaparecen en todos con la segunda⁴⁷. Además reportan un incremento en la duración de la respuesta a la L-DOPA en el postoperatorio y una mejoría del 50% en la latencia durante la prueba de L-DOPA en dosis única. Este resultado concuerda con el nuestro que es de más de un 90% de reducción de las discinesias, una mejoría de la duración del On y una reducción en la latencia de estimulación por L-DOPA, aunque no alcanzaron en nuestro caso, significación estadística.

Un análisis comparativo de 11 series publicadas demuestra que la incidencia de complicaciones fluctúa entre 9.5% (Vitek y cols., n=170) y 40% (Sutton y cols., n=5). En series de más de 100 casos la incidencia promedio está entre 10 y 18%, predominando: las hemiparesias (2-5%), los defectos de campo visual (8-14%) y las alteraciones del lenguaje (4-16%). Nuestros índices de complicación y secuelas resultaron inferiores a los reportados por todos estos autores.

Los que utilizan registro tienen una incidencia de lesión capsular y de nervio óptico de 3 y 7% respectivamente mientras que los que no lo utilizan tienen incidencia de 9 y 14% respectivamente. Por otro lado la incidencia de hemorragia del trayecto y la mortalidad quirúrgica (1-5%), es común a todos.

Valga significar que todos los estudios de eficacia y tolerancia a largo plazo (incluido el nuestro) son ensayos abiertos no controlados, donde los evaluadores son los mismos autores. Un estudio controlado en paralelo y a doble ciegas deberá realizarse para definir con mejor claridad la verdadera eficacia y tolerancia a largo plazo. Finalmente, 3 estudios han comparado la eficacia y tolerancia de las técnicas ablativas y de estimulación en el GPM, reportando que la estimulación funcional no es más eficiente ni más tolerable (excepto para la hemiparesia)^{47,48,48}. Estudios comparativos en paralelo y doble ciego para el evaluador y el enfermo deben confirmarlo.

En resumen, la palidotomía ha demostrado efi-

cacia para controlar las manifestaciones motoras y las complicaciones evolutivas de la enfermedad, pero el método y los candidatos son susceptibles de perfeccionarse. En nuestros resultados mostramos que el beneficio es predominante sobre la discapacidad motora y en la condición Off, gran parte del beneficio clínico se debe a la reducción de ésta por la atenuación de los signos cardinales cuando no existe efecto de la medicación y por la disminución de las reacciones adversas a la medicación (fluctuaciones y discinesias). Como todos, demostramos que el efecto es predominantemente contralateral para las extremidades superiores pero diferimos en el efecto sobre las extremidades inferiores, donde en nuestro caso, el impacto es menos asimétrico.

La respuesta y requerimientos de la medicación varió poco en concordancia con algunos reportes^{47,51,54,56} y a diferencia de ellos, en nuestra experiencia no se modificó sustancialmente en la medida en que la evolución postquirúrgica se prolongó. A nuestro juicio, un cambio en la respuesta farmacológica sólo debería observarse si se incrementa el número de neuronas dopaminérgicas para procesar la L-DOPA y convertirla en dopamina (por ejemplo en los neurotrasplantes) y no por una lesión "aguas abajo" del sitio de acción del medicamento. Un cambio drástico en el requerimiento de L-DOPA requeriría un cambio de la condición Off superior al 50%, con mejor simetría del beneficio y con un efecto importante sobre los síntomas axiales.

Sólo con que las alteraciones posturales, del lenguaje o la marcha cambien poco, ya se está obligado a mantener una dosis elevada de L-DOPA. Por otra parte, la supresión de las discinesias, inducen al médico a incrementar la estimulación dopaminérgica para mejorar la condición en On (experiencia no reportada hasta ahora). Ambos fenómenos explican por qué la reducción de la L-DOPA no es significativa, pues la palidotomía, por su efecto contralateral no modifica, sensiblemente los síntomas ipsilaterales ni los trastornos axiales. Debemos significar que el hecho de que la dosis de L-DOPA no aumente evolutivamente (2 años) es un beneficio *per se*.

PODEMOS CONCLUIR QUE:

1. La Palidotomía Posteroventral Unilateral indujo una mejoría inicial del 41% para la condición neurológica del 37% para la conducta motora y del 41 % para la capacidad funcional.
2. La lesión unilateral del GPM redujo la hipocinesia (40%) y la rigidez (48%) predominantemente sobre el temblor (19%), con una marcada asimetría contralateral de su efecto.
3. La Palidotomía reduce la severidad de los tras-

tornos motores en ausencia de estimulación dopaminérgica, disminuye las fluctuaciones diurnas de la movilidad y controla las discinesias en más del 90% de los pacientes.

4. La Palidotomía demostró ser eficaz en el 94% de los 43 pacientes evaluados a largo plazo.
5. Las complicaciones más frecuentes por el procedimiento quirúrgico en 103 pacientes abordados fueron sangramiento en el trayecto quirúrgico, lesión por extensión a la cápsula interna y al tracto óptico.
6. Las secuelas neurológicas encontradas fueron 3.9 % de hemiparesias, 0.9 % disartria y 4.9% de hemianopsia con un índice total de secuelas del 8.56 %.
7. Sólo un caso falleció para un índice de mortalidad del 0.9%.

REFERENCIAS

1. *Parkinson J. An Essay on the shaking palsy: Sherwood, Neely and Jones, 1817.*
2. *Ehringer H, Hornykiewicz O: Verteilung von Noradrenalin und dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen System. Klim Wochenschr 1960;38:1236-1239.*
3. *Hornykiewicz O. Die topische Lokalisation und das Verhalten von noradrenalin und dopamine (3-Hydroxytyramin) in der substantia nigra des normalen und parkinson kranken Menschen. Wien Klin Wochenschr 1963;75:309-312.*
4. *Marsden CD, Parkes JD: Success and problems of long term therapy in parkinson's disease. The Lancet 1977;1:345-349.*
5. *Obeso JA, Grandas F, Vaamonde J et al: Motor complications associated with levodopa therapy in Parkinson's disease. Neurology 1989;39(suppl 2):11-18.*
6. *Hughes AJ, Bishop S, Kleedorfer B, et al: Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease: Response to chronic administration for up to five years. Mov Disord 1993;8:165-170.*
7. *Olanow CW, Fahn S, Muenter M, et al: A multicenter double-blind placebo-controlled trial of pergolide as an adjunct to Sinemet in Parkinson's disease. Mov Disord 1994;9:40-47.*
8. *Goetz CG, Tanner CM, Glantz RH, Klawans HL: Chronic agonist therapy for Parkinson's disease: A five year study of bromocriptine and pergolide. Neurology 1985;35:749-751.*
9. *Obeso JA, Lera G, Vaamonde J, et al: Cabergoline for the treatment of motor complications in PD. Neurology 1991;41(suppl 1):172-176.*
10. *Kleedorfer B, Stern GM, Lees JA: Ropinirole in the treatment of parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991;54:938-940.*
11. *Limousin P, Pollak P, Gervason-Tournier CL, et al: Ro 40-7592 a COMT inhibitor, plus levodopa in Parkinson's disease. Lancet 1993;34:11605-11607.*
12. *Mieran J, Schingnitz G. Biochemical and pharmacological studies on pramipexole, a potent selective D2 receptor agonist. Eur J Pharmacol 1992;215:161-170.*
13. *Ross RAC, Jongen JCF, Van der Velde EA. Clinical course of patients with Idiopathic Parkinson's Disease. Mov. Disord 1996;11(3):236-242.*
14. *Meyers R: The modification of alternating tremor, rigidity and festination by surgery of the basal ganglia. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 1942;21:602-665.*
15. *Guiot G, Brion S. Traitement des mouvements anormaux pour la coagulation pallidale. Technique et resultats. Rev Neurol 1953;89:578-580.*

16. Narabayashi H: Surgical treatment in the levodopa era. In Stern G, ed. *Parkinson's disease*. London: Chapman and Hall 1990:597-646.
17. Selby G. Stereotactic surgery for the relief of Parkinson's disease. I. A critical review. *J. Neurol Sci* 1967;5:315-342.
18. Laitinen LV, Bergnheim AT, Hariz ML: Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992;76:53-61.
19. DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP: Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: Functional organization. *J Neurophysiol.* 1985;53:530-543.
20. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990;13:281-285.
21. Vitek JL, Bakay RA, DeLong MR Microelectrode-guided pallidotomy for medically intractable Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1997;74:183-198.
22. Baron M, Vitek J, Turner R, et al. Lesions of the sensorimotor region of the internal segment of the globus pallidus(GPi) in parkinsonian patients are effective in alleviating the cardinal signs of Parkinson's disease. *Soc Neurosci* 1993;19:1584.
23. J. Teijeiro, R. Macías, Ch. Ohye, JL: Muñoz, L. Alvarez, L. Ochoa, W. Soler, JM. Antelo. Sistema automatizado de registro de la actividad eléctrica de estructuras profundas del sistema nervioso central. *Neurocirugía* 1996;7: 171 - 180
24. Obeso JA, Rothwell JC, Ceballos-Bauman A, et al: The mechanism of action of pallidotomy in Parkinson's disease: Physiological and imagen studies. *Soc Neurosci Abstr* 1995;21:1982.
25. Golbe LI. Opposite motor effects of pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998;43(2):180-192.
26. Young MS, Triggs WJ, Bowers D, Greer M, Friedman WA Stereotactic pallidotomy lengthens the transcranial magnetic cortical stimulation silent period in Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49(5):1278-1283.
27. Vitek JL, Bakay RA, Hashimoto T, Kaneoke Y, Mewes K, Zhang JY, Rye D, Starr P, Baron M, Turner R, DeLong MR Changes in the motor response to acute L-DOPA challenge after unilateral microelectrode-guided posteroventral pallidotomy. *Clin Neuropharmacol* 1998;21 (2):135-138.
28. Cooper IS: Ligation of the anterior chroid artery for voluntary movement and parkinsonism. *Psychiat Quant* 1958; 27:317-319.
29. Hassler R, Riechert T, Mundinger F, Umbach W, GanglbergerJA. Physiological observations in stereotaxic operations inextrapyramidal motor disturbances. *Brain* 1969; 83:337-350.
30. Bravo CJ, Cooper IS. A clinical and radiological correlation of the lesion produced by chemopallidectomy and thalamectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1959;22:1-10.
31. Spelmann JD. Parkinson's disease and stereotaxic neurosurgery (Thesis). Radopi. Amsterdam, 1991.
32. Scott R, Gregory R, Hines N, Carroll C, Hyman N, et al. A study of medial pallidotomy for Parkinson's disease: clinical outcome, MRI location and complications. *Brain* 1998;121 (Pt 1):59-75.
33. Krack P, Pollak P, Limousin P, et al. Stereotactic pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease. Efficacy and adverse effects at 6 months in 26 patients. *Neurology* 1998;50(2):434-438.
34. Favre J, Taha JM, Nguyen TT, Gildenberg P, et al.Pallidotomy: A Survey of Current Practice in North America. *Neurosurgery*, 1996;39(4).
35. Vitek JL, Bakay RAE, DeLong MR. Posteroventral pallidotomy for Parkinson's disease. In Obeso JA, DeLong MR, Oh ye C and Marsden C, eds. *The Basal Ganglia and Surgical Treatment of Parkinson Disease*. New York, Raven Press, 1997.
36. Ondo WG, Jankovic J, Lai EC, Sankhla C, Khan M, Ben-Arie L, Schwartz K, Grossman RG, Krauss JK Visual fields in patients with posterior GPi pallidotomy. *Neurology* 1998; 50(1):258-265.
37. Laitinen LV. Surgical treatment of Parkinson's disease. Pallidotomy and other streotactic lesions indication and results. En *Pautas Actuales en el Tratamiento Médico y Quirúrgico de la Enfermedad de Parkinson*. Alberca R y JJ Ochoa, eds. Intercongress SA, Valencia 1996, 99 295-309.
38. Dewey RB, Giller CA, Brolline SK, Cullum CM. Safety and efficacy of unilateral stereotactic pallidotomy performed with hout microelectrode recording for intractable Parkinson's disease. *Neurology* 1997;48(supp 2):A254.
39. Roberts JW, Hellgrun MP. Staged bilateral ventroposterolateral pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurol* 1997;48 (3):A358.
40. Uitti RJ, Wharen RE Jr, Turk MF, Lucas JA, Finton MJ, Graff-Radford NR, Boylan KB, Goerss SJ, Kall BA, Adler CH, Caviness JN, Atkinson EJ. Unilateral pallidotomy for Parkinson's disease: comparison of outcome in younger versus elderly patients. *Neurology* 1997;49(4):1072-1077.
41. Alterman RL, Kelly PJ. Pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurosurg Clin N Am* 1998;9(2):325-336.
42. Shannon, KM, Penn, RD, Kroin JD et al. Stereotactic Pallidotomy for the treatment of Parkinson's: Efficacy and adverse effects at 6 months in 26 patients. *Neurology* 1997;48 (supl 3):137-141.
43. Merello M, Nouzeilles MI, Cammarotta A, Pikielny R, Leiguarda R Neuropsychological, neurological and functional outcome following pallidotomy for Parkinson's disease. A consecutive series of eight simultaneous bilateral and twelve unilateral procedures. *Brain* 1998;121:659-675.
44. Sutton JP, Couldwell W, Lew MF, et al: Ventroposterior medial pallidotomy in patients with Parkinson's disease. *Neurosurgery* 1995;36:1118-1125.
45. Obeso JA, Rodriguez MC, Gorospe A, Guridi J, Alvarez L, Macias R Surgical treatment of Parkinson's disease. *Baillieres Clin Neurol* 1997;6(1):125-145.
46. Lozano AM, Lang AE, Hutchison WD, Dostrovsky JO. Microelectrode recording-guided posteroventral pallidotomy in patients with Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1997; 74:167-174.
47. Kazumata K, Antonini A, Dhawan V, Moeller JR, Alterman RL, Kelly P, Sterio D, Fazzini E, Beric A, Eidelberg D. Preoperative indicators of clinical outcome following stereotaxic pallidotomy. *Neurology* 1997;49 (4):1083-1090.
48. Dogali M, Fazzemi E, Kolodny E. Stereotactic ventral pallidotomy for Parkinson Disease. *Neurology* 1995;45:753-761.
49. Langstone JW, Widner H, Goetz Ch, Brooks D, et al. Core Assessment Program For Intracerebral Transplantation. *Mov. Dis.* 1992;7(1):2-13.
50. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, et al. A clinicopathological study of 100 cases of Parkinson Disease. *Arch Neurol* 1993; 50:140-148.
51. Shima F, Ishido K, Sun SJ, et al. Surgeical control of akinesia in Parkinson's Disease. *Eur Neurol* 1996;36(suppl 1):55-61.
52. Iancono RP, Shima F, et al. The results, indications and physiology of posteroventral pallidotomy for patients with Paarkinson's Disease. *Neurosurgery* 1995;36:1118-1127.
53. Vitek JL, Bakay RAE. The role of pallidotomy in Parkinson's Disease. *Current Opinion in Neurology* 1997;10:332-339.
54. Obeso JA, Guridi J, DeLong Mr. Surgery for Parkinson Disease. *J Neurol, Neurosurg and Pschiatry* Jan 1997;62(1):2-8.
55. Merello M, Cammarota A, Nouzeilles MI, Betti O, Leiguarda R Pallidotomy and deep brain stimulation of the pallidum and subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;1(supl 13):73-82.
56. Ceballos-Bauman AO, Obeso JA, Vitek JL, et al. Restoration of thalamocortical activity after posteroventral pallidotomy in Parkinson's disease. *Lancet* 1994;349:814-815.