



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MEDICAS, ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD

CARACTERIZACIÓN ANATOMOFISIOLÓGICA DE LA ZONA SUBTALÁMICA POSTERIOR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON.

MODALIDAD DE GRADO TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:
FREDDY GUILLERMO CASTRO FARFAN

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES

FRANCISCO VELASCO CAMPOS
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

FLORENCIA VARGAS VORAKOVA†
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

MÉXICO, D.F. SEPTIMBRE 2015



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.

Contenido

INTRODUCCION.....	4
ENFERMEDAD DE PARKINSON	4
Incidencia y Prevalencia.....	4
Curso clínico.....	5
Diagnóstico diferencial.	7
Clinimetría de la EP.....	9
Estudios de imagen en EP	10
Inhibición y excitación - DOPAMINA Y ACETILCOLINA.....	12
Fisiopatología.....	12
Tratamiento	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
JUSTIFICACION	23
HIPOTESIS.....	24
OBJETIVOS.....	24
Principal	24
Objetivos secundarios.....	25
MATERIAL Y METODOS.....	25
Calculo del tamaño de muestra.....	25
INCLUSION	26
EXCLUSION	26
ELIMINACION	26
DESARROLLO DEL PROYECTO Y RESULTADOS	26
ANALISIS DE RESULTADOS	31
1. Análisis electrofisiológico del registro con microelectrodos y estimulación eléctrica trans-operatoria para localizar el blanco estereotáxico.	31
2. Análisis de la localización de los contactos utilizados para estimulación terapéutica en relación con la respuesta clínica.	34
DISCUSIÓN	39
CONCLUSIONES.....	46
ANEXOS.....	47

1 Escala de Criterios Diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK PDSBB)	47
2 Escala de UPDRS Apartado III.....	47
3 Escala de Hohen & Yahr	51
REFERENCIAS	52

INTRODUCCION

ENFERMEDAD DE PARKINSON

James Parkinson describió esta enfermedad en 1817 con el nombre de parálisis agitante (43). Fisiopatológicamente se relaciona con una deficiencia de dopamina en el cuerpo estriado, que resulta de una degeneración neuronal que afecta principalmente la zona compacta de la sustancia negra (locus niger), el locus ceruleus y otras estructuras que contienen catecolaminas en las que aparecen inclusiones eosinofílicas conocidas con el nombre de cuerpos de Lewy. El sistema motor extra piramidal es el conjunto de vías motoras que ejercen una influencia importante sobre los circuitos motores medulares, del tronco encefálico, cerebelo y la corteza cerebral, particularmente las áreas frontales y parietales que conectan con los núcleos de la base, especialmente con el tálamo, el núcleo caudado y el putamen y a través de ellos con el cerebelo, el globo pálido, núcleo subtalámico de Luys (NST) así como con núcleos pontinos (núcleos del rafe y pedúnculo pontino), mesencefálicos (núcleo rojo, sustancia negra y formación reticular) y terminan en el asta anterior de la médula espinal a través de tractos corticales piramidales y extrapiramidales y subcorticales como rubro, cerebelo y pedúnculo pontino espinales (1,65).

Incidencia y Prevalencia

La incidencia de la enfermedad de Parkinson (EP), es de un rango variable entre 4.5 y 21 casos cada 100.000 habitantes por año. Mientras que la prevalencia -- oscila entre 18 casos por 100 000 habitantes en China hasta 234 por 100 000 en algunos países de Latinoamérica (42).

La distribución geográfica es variable y sabemos que es menor en poblaciones de negros y de chinos. La prevalencia es difícil de evaluar dado que la enfermedad se presenta mayormente en adultos mayores, por lo que en lugares con malas condiciones económicas que tienen una menor expectativa de vida este valor sería falsamente menor, por el contrario en Europa, esta pareciera ser mayor en el norte del continente al igual que en los Estados Unidos, ya que en estos lugares la población tiene una esperanza de vida mayor (66). En los países estudiados las muertes por esta afección aumentaron entre 1920 y 1950.(35). El único estudio de incidencia y prevalencia de la enfermedad en nuestra población, reporta una incidencia menor de la EP en nuestra población comparada con otros países latinoamericanos (42)

Curso clínico

El comienzo de la enfermedad es insidioso y, en forma retrospectiva los pacientes pueden relatar haber padecido de hiposmia, dolores erráticos confundidos como de origen artrósico, disestesias urentes, depresión psíquica o dermatitis seborreica, que no siempre pueden ser tomados en cuenta como pródromos (14). La hiposmia puede preceder hasta en 20 años la aparición de los síntomas motores. Otros síntomas como estreñimiento o trastornos del humor, con tendencia depresiva también preceden la aparición de los síntomas motores. Otra característica de la EP es que es de inicio unilateral y durante años mantiene el predominio unilateral., En tres de cada cuatro enfermos el primer síntoma que refiere el paciente es temblor de las extremidades, predominante en las manos durante el reposo con movimiento del pulgar contra los otros dedos en forma de cuenta monedas (14). Cuando la enfermedad progresa se hará presente la rigidez muscular referida como torpeza para caminar o escribir y la

bradicinesia (retardo en la iniciación de un movimiento voluntario o su brusca inhibición durante el mismo), la hipomanía (facies inexpresiva) y la bradilalia, con voz lenta, de baja intensidad y a veces disártrica en forma de acelerar las palabras en forma progresiva hasta hacerlas ininteligibles (taquifemia). Tanto la rigidez como la bradicinesia retardan las actividades de la vida diaria como vestirse, asearse, comer, escribir, etc. que toman más del doble de tiempo en ejecutarlas (5). Al caminar existe falta del balanceo de los brazos en las etapas iniciales que más tarde afectan la marcha al hacerse de pasos cortos, con propulsión, postura en flexión del tronco y las extremidades y tendencia a caer hacia adelante. En forma característica la torpeza de la marcha se acentúa al cruzar espacios estrechos donde el paciente se siente imposibilitado de dar los pasos y presenta un estado catatónico conocido como “congelamiento” (freezing) de la marcha. Sin embargo, sí en ese periodo de congelamiento se le pide al paciente que re-inicie la marcha con un paso largo, el paciente lo hace sin dificultad, es decir parece que se ha perdido el patrón de movimiento automático, conservándose el movimiento voluntario. En los estadios más avanzados la marcha se hace inestable con tendencia a caer sobre todo en retropulsión, lo que incapacita totalmente al paciente (5).

De acuerdo con el *del Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK PDSBB)*, el diagnóstico de la EP se establece con la presencia de 2 de los 3 síntomas principales (temblor, rigidez y bradicinesia) que mejoran con la administración de L-DOPA más de un 30% del puntaje de las escalas clinimétricas (anexo 1).

Los síntomas neurovegetativos son también característicos: seborrea, sialorrea, diaforesis, lagrimeo, sensación de calor y rubicundez facial (23). Una parte de los

enfermos parkinsonianos desarrolla, con el tiempo, demencia subcortical que en el Parkinson idiopático (EP) aparece en estadios avanzados de la enfermedad, no así en la mayoría de los síndromes parkinsonianos donde la demencia suele aparecer en estadios tempranos, como la demencia de cuerpos de Lewy, degeneración cortico-basal, parálisis supranuclear progresiva y en la enfermedad multisistema como en la degeneración olivo-ponto-cerebelosa y la enfermedad de Shy Drager.

Diagnóstico diferencial.

La certeza del diagnóstico de la EP no se puede precisar mientras no se conozca en detalle el tratamiento farmacológico del paciente, que en forma consciente o inadvertida, esté tomando en el momento de la consulta. Es bien sabido que los neurolepticos (fenotiazinas, butirofenonas) pueden desencadenar manifestaciones parkinsonianas y temblor, por bloqueo de los receptores postsinápticos de dopamina del cuerpo estriado. Otro tanto acontece con los depletivos dopaminérgicos (reserpina, tetrabenazina). Los bloqueadores selectivos de los canales de calcio (cinarizina, flunarizina), enmascarados en diversos preparados comerciales de administración habitual. Todos ellos pueden producir manifestaciones similares a la EP, especialmente rigidez y bradicinesia, con recuperación completa en algunos pacientes o parcial en otros luego de la suspensión de la medicación y en un lapso variable. Hay autores que sostienen que el parkinsonismo inducido por drogas puede constituir un parkinsonismo latente o subclínico puesto de manifiesto por medicación antidopaminérgica. Es de destacar que la disquinesia bucolingual tardía, producida por el uso prolongado de neurolepticos, puede asociarse a manifestaciones parkinsonianas pero difícilmente será motivo de error diagnóstico por la

presencia de movimientos lentos estereotipados y continuos que se presentan en la parte inferior de la cara (labios, mandíbula y lengua) (disquinesia oro-facial), que suele mejorar o desaparecer con la administración de haloperidol, diferente a la EP donde el haloperidol empeora los síntomas. En el parkinsonismo medicamentoso las partes distales del cuerpo y el tronco suelen mostrar pequeños movimientos de flexión y extensión, mientras que los músculos proximales no se comprometen. Cuando el paciente está de pie puede tener movimientos repetitivos de las extremidades inferiores (marchar parado), lo que también los diferencia de la EP (20, 31,56).

Con cierta frecuencia el parkinsonismo medicamentoso no desaparece espontáneamente y es necesario continuar el tratamiento para control de los síntomas parkinsonianos por periodos de meses a años. En estos casos los anticolinérgicos pueden controlar estos síntomas y se prefiere su uso al de la L-DOPA pues este fármaco puede inducir recurrencia de los síntomas psiquiátricos. En la semiología neurológica los siguientes signos y síntomas son útiles en el diagnóstico diferencial de EP con otros síndromes neurológicos (16):

1. Disquinesia bucolingual (parkinsonismo medicamentoso).
2. Piramidalismo justificado por EVC previo (vascular).
3. Síndrome pseudobulbar (parkinsonismo vascular).
4. Temblor que aparece cuando se mantienen elevados contra gravedad y se incrementa con maniobras motoras finas como escribir o ensartar una aguja (Temblor esencial, heredofamiliar, intencional o de actitud).
5. Parálisis de la mirada vertical o lateral (parálisis supranuclear progresiva).

6. Trastornos de la marcha con incontinencia urinaria y cambios demenciales (síndrome de Hakim-Adams).
7. Hipotensión ortostática acentuada (síndrome de Shy-Drager).
8. Trastornos cognitivos discordantes por su gravedad o preeminencia en relación con la rigidez, la bradicinesia o el temblor (demencia tipo Alzheimer).
9. Crisis oculógiras (parkinsonismo medicamentoso o postencefalítico).

Clinimetría de la EP.

A lo largo de la historia se han descrito y utilizado diferentes escalas clínicas para medir la severidad de los síntomas de la EP, evaluar la eficacia de diversos tratamientos medicamentosos y quirúrgicos, así como de los efectos adversos de los medicamentos y la cirugía (38).

La escala utilizada con mayor frecuencia en la literatura internacional para evaluaciones semi cuantitativas es la “Unified Parkinson’s Disease Rating Scale” (UPDRS). Esta escala evalúa en diferentes apartados los síntomas no motores de la enfermedad (Parte I), el efecto limitante sobre las actividades de la vida diaria (Parte II), los síntomas motores (parte III) (Anexo 2), los efectos adversos de los medicamentos (Parte IV). Las escalas están dadas en unidades discretas o discontinuas (0-4) para cada síntoma y para los síntomas motores para cada parte del cuerpo (extremidades x4, tronco y cuello (x1), de tal modo que el puntaje revele la severidad y distribución de los síntomas (17).

Una segunda escala (Hoehn-Yahr o H-Y) mide la distribución de los síntomas y el grado de incapacidad que producen: grado I es una enfermedad con síntomas motores incipientes en extremidades de un solo lado.; grado II es una enfermedad bilateral

moderada con predominio franco de un lado; grado III define una enfermedad bilateral severa pero sin trastornos posturales; grado IV define una enfermedad severa, con trastornos posturales que limitan parcialmente las actividades del paciente que todavía conserva cierto grado de independencia; grado V paciente totalmente incapacitado que requiere de asistencia para sus actividades cotidianas. Una versión más reciente considera fracciones decimales de esta escala (0.5, 1.5, 2.5, etc.)(28).

La escala de Schwab-England evalúa el grado de incapacidad del paciente por su enfermedad y también tiene unidades discontinuas (10, 20, 30, 40%, etc.). El porcentaje más bajo (0%) corresponde a la mayor incapacidad (confinado a una cama), el más alto (100%) indica un individuo totalmente independiente donde los síntomas no lo incapacitan en ningún sentido (49).

Estudios de imagen en EP.

Aunque el diagnóstico de la EP es fundamentalmente clínico, algunos estudios de imagen pueden ayudar a establecer el diagnóstico y sobre todo diferenciarla de los síndromes parkinsónicos, así la Resonancia Magnética puede mostrar diferencias en el tamaño o de la sustancia nigra en el lado contralateral a los síntomas más prominentes en estadios tempranos de la enfermedad; el ultrasonido muestra hiperecogenicidad en la sustancia negra que se está degenerando en vista de los depósitos de hierro que acumula.

Recientemente se han estudiado los cambios metabólicos a través de la tomografía por emisión de positrones (PET) para determinar alteraciones características, aunque no patognomónicas, de los pacientes con EP y diferenciarlos de otras formas de

parkinsonismo.(13). El estudio de PET-FDG (18-fluor-deoxy-glucosa) muestra disminución del metabolismo cortical del área pre-frontal y temporal en los casos de EP y disminución del metabolismo de la región postero-ventro-lateral del putamen, más acentuado en el hemisferio contralateral a las extremidades con los síntomas más prominentes (10,57), en tanto que en la demencia de cuerpos de Lewy existe un hipo metabolismo de las cortezas parietales y occipitales, con un hipermetabolismo característico del giro cingulado posterior (isla cingulada)(19). Otros síndromes parkinsónicos muestran afecciones bilaterales del metabolismo de estriado, particularmente del caudado y algo menos del putamen. Estudios con otros radiotrazadores como la 18F-deoxyphenylalanine (18F-DOPA) y 11C-DOPA, que miden la actividad de la enzima DOPA decarboxilaza, que transforma la DOPA en DOPamina a nivel de los axones de sinapsis del estriado, es un estudio más específico para medir el grado de degeneración axonal de las neuronas de la vía nigro-estriatal en la EP.

Estudios con 11C-dehidrotetrabenazina., que muestran la afinidad de la captación de los receptores monoaminérgicos (entre los cuales se cuenta los dopaminérgicos) de las terminales nigroestriadas, se está evaluando en su sensibilidad y especificidad para diagnóstico temprano y diferencial de la EP con los síndromes parkinsónicos (39). En estos estudios los radio-trazadores dopaminérgicos muestran descenso de la dopamina en el cuerpo estriado, aún en fases iniciales de la enfermedad.

Otros estudios como los marcadores biológicos de genes ligados a la EP y otros trastornos del movimiento, así como la electromiografía para poner de manifiesto el temblor subclínico, representan herramientas de detección temprana de la EP y su diagnóstico diferencial con otros síndromes parkinsónicos.

Inhibición y excitación - DOPAMINA Y ACETILCOLINA

En un cerebro normal, los niveles de dopamina y acetilcolina, se encuentran en equilibrio e igualados en sus funciones inhibitorias y excitatorias respectivamente, particularmente en el estriado. Cuando se reducen los niveles de dopamina, se rompe dicho equilibrio, pues la acetilcolina comienza a tener un exceso en su actividad excitatoria, lo que provoca síntomas motores, particularmente rigidez y temblor. Cuando se administran psicofármacos que disminuyen los niveles de dopamina también se rompe el equilibrio en favor de la acetilcolina y aparece el parkinsonismo medicamentoso (20). La administración de L-DOPA para el tratamiento de este síndrome podría desencadenar alteraciones psico-afectivas, particularmente en pacientes susceptibles de padecerlas, por lo que la administración de anticolinérgicos para el tratamiento de parkinsonismo farmacológico es preferible a la de L-DOPA. En la EP, la disminución de la secreción de DOPAMINA, consecuencia de la degeneración neuronal y abiotrofia de la pars compacta de la sustancia nigra, produce un desbalance en la relación acetilcolina/dopamina en el estriado que desencadena los síntomas motores de la EP (20).

Fisiopatología

Desde el núcleo caudado y el putamen, existe una vía hacia la sustancia negra que segrega el neurotransmisor inhibitorio GABA (ácido gamma aminobutírico). A su vez, una serie de fibras originadas en la sustancia negra envían axones al caudado y al putamen, producen un neurotransmisor inhibitorio en sus terminaciones, la dopamina (vía dopaminérgica nigro-estriatal). Esta vía mantiene cierto grado de inhibición del caudado y putamen y su lesión provoca una serie de síndromes neurológicos, entre los que se

encuentran los movimientos anormales de la EP. Las fibras provenientes de la corteza cerebral producen acetilcolina, neurotransmisor excitatorio, sobre el neostriado. De esta forma, predominan las neuronas que producen acetilcolina, emitiendo señales excitatorias a todos los núcleos de la base, responsables en conjunto del planeamiento motor y algunas funciones cognitivas. Se requiere una pérdida de aproximadamente el 80% de la dopamina estriatal para que aparezcan los síntomas (1).

La hipótesis vigente de la fisiopatología de la EP postula que en condiciones normales, la sustancia negra compacta inhibe la actividad del estriado, el que a su vez inhibe la actividad del globo pálido interno (Gpi) que es inhibidor de la actividad del tálamo ventrolateral. De esta manera se libera la actividad talámica que es excitadora de la actividad cortical a través de esta vía córtico-estriado-pálido-tálamo-cortical, llamada "vía directa". Existe una segunda vía que tiene un efecto contrario sobre la actividad cortical y que incluye la excitación del estriado sobre el globo pálido externo (Gpe), que a su vez es inhibidor del núcleo subtalámico (NST) que en un mecanismo de autorregulación inhibe al Gpe y excita al Gpi quien produce una inhibición del tálamo ventrolateral y disminuye la excitación de este sobre la corteza cerebral (15). A esta vía inhibidora de la actividad cortical se le denomina "vía indirecta". Ambas vías usan como neurotransmisor excitatorio al glutamato e inhibitorio al GABA (64). La sustancia nigra compacta regula la actividad del estriado a través de la vía nigro-estriada que es dopaminérgica (67).

La regulación motora incluye la vía directa que sería facilitadora de la actividad motora sinergista a los movimientos voluntarios y la vía indirecta, que inhibiría aquellas actividades motoras que interfieren con los movimientos voluntarios. Recientemente se ha propuesto una vía "hiper directa" que actúa de la corteza motora activando al NST al

inicio del movimiento y cuya función consiste en inhibir toda actividad motora que interfiera con el movimiento voluntario que se está desarrollando, a través de la inhibición de grandes áreas talámicas y corticales, para facilitar la activación de la corteza motora involucrada en los movimientos voluntarios. Esta inhibición cortical parte del cíngulo (41).

En el caso de la EP, la desregulación del estriado por la sustancia negra determinaría una expresión mayor de la vía indirecta, lo que traería una disminución de la actividad talámica y de la corteza motora, según la propuesta de Alexander y De Long (1).

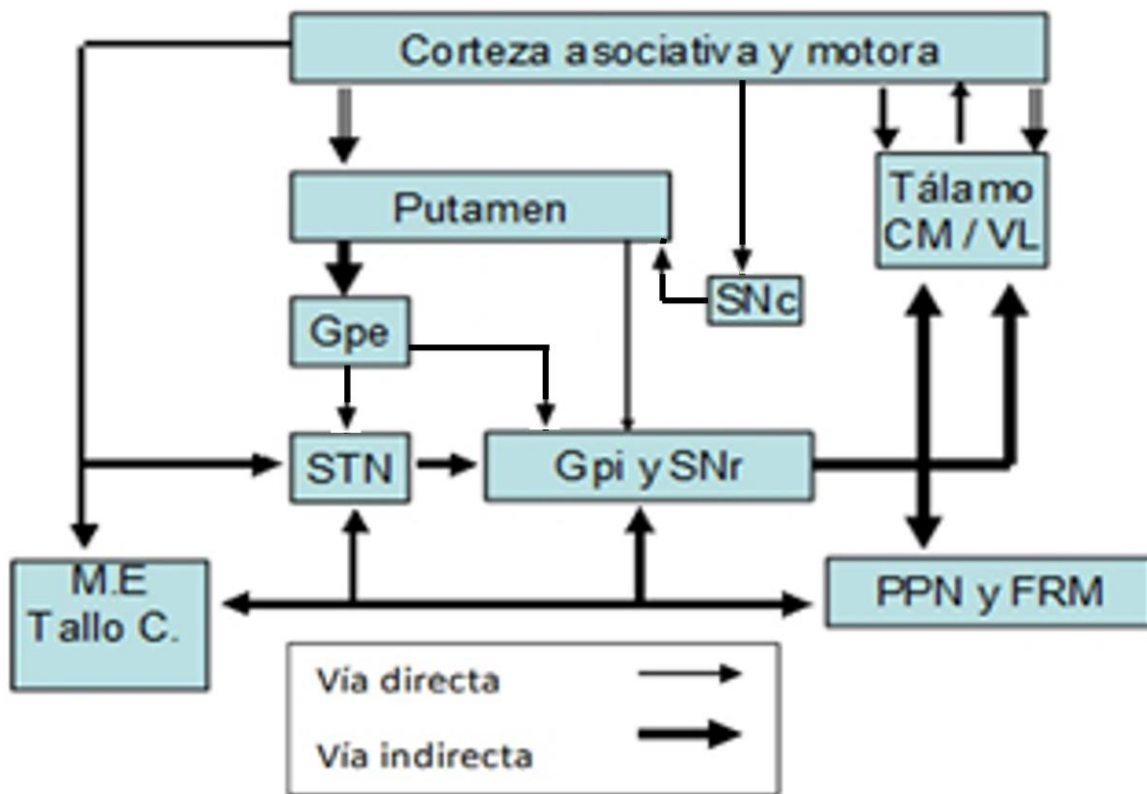


Figura 1 Esquema propuesto por Alexander y De Long.

Esta propuesta no incluye estructuras que más recientemente se han mostrado como blancos estereotáxicos eficaces para tratar los síntomas motores de la EP, tales como el núcleo pedúnculo pontino (PPN), la zona incerta caudal (Zic) y las radiaciones prelemniscas (Raprl) (9,21,29, 30,34,40,44,45,46,59,60,61,62,63). Por otro lado, algunos síntomas de la EP, tales como el temblor y la rigidez, parecen ser resultado de una sobre actividad más que de una inhibición de la actividad cortical, al menos de las áreas motoras primarias y suplementarias. (27, 58). En los estudios PET-FDG la estimulación eléctrica del NST y de las Raprl produce una disminución de la actividad metabólica de la corteza motora primaria y suplementaria ipsilaterales, así como del tálamo ventral, que semeja más a la actividad de los controles sanos y en el caso de las Raprl a la de los hemisferios cerebrales contralaterales a la estimulación en casos de enfermedad unilateral (3, 27, 48). Estas observaciones contradicen la hipótesis de Alexander y De Long sobre la fisiopatología de la EP.

Tratamiento

El tratamiento actual de la EP incluye tratamiento médico, fisioterapia y tratamiento quirúrgico.

El tratamiento médico clásicamente se iniciaba con la administración de L-DOPA asociada a Carbidopa que es un bloqueador de la utilización de la L-DOPA por estructuras extracerebrales, lo que disminuye los síntomas adversos del uso de la primera, como son hipotensión, náusea, vómito, etc. La administración se inicia con dosis crecientes del medicamento hasta una dosis de mantenimiento que habitualmente es de 750 mg/día. Se recomienda administrar el medicamento media hora antes de los

alimentos para evitar una interferencia de las proteínas con la absorción de la L-DOPA. Como se mencionó antes, la prueba terapéutica inicial se hace con este medicamento y el diagnóstico se establece con una disminución de >30% del puntaje de los síntomas en la UPDRS parte III, aunque en la mayoría de los pacientes la mejoría es mucho más importante. Sin embargo, a los 5 años de tomar el medicamento más del 80% de los pacientes presenta disminución del tiempo de efecto del medicamento (efecto ON), lo que ocasiona un aumento en la frecuencia de administración que a su vez genera la aparición de efectos adversos como disquinesias, periodos de congelamiento motor y fluctuaciones motoras. Por esta razón y particularmente en pacientes jóvenes hay una tendencia a no iniciar el tratamiento con L-DOPA sino con agonistas dopaminérgicos tales como el Pramipexol, la Pergolina y menos frecuente la rotigotina. Estos medicamentos no son tan efectivos sobre el control de los síntomas como la L-DOPA. Una tercera alternativa es mantener dosis bajas de L-DOPA y asociarlas con agonistas dopaminérgicos, pues se ha visto que las fluctuaciones motoras y las disquinesias son dosis dependientes.

Otros medicamentos utilizados en el tratamiento de la EP son anticolinérgicos como el biperiden y trihexifenidil que tienen un efecto moderado sobre el temblor pero pobre sobre la rigidez y la bradicinesia, además, en personas mayores de 70 años pueden producir alucinaciones y desorientación espacio temporal, retención urinaria, visión borrosa y sequedad de mucosas. El clorhidrato de amantadina es un inhibidor glutamatérgico y disminuye la rigidez y la bradicinesia, con menor efecto sobre el temblor. Inhibidores de la catecol-o-metil transferasa como el Entacapone se asocian a un, mejor efecto de la L-DOPA, por lo que algunos preparados los incluyen juntos. Los inhibidores

de la mono-amino-oxidasa, como la Rasagilina y la imipramina, también se han usado en el tratamiento de la EP con resultados inconsistentes sobre los síntomas. La experiencia ha mostrado que ningún medicamento o asociación de medicamentos substituyen en eficacia a la L-DOPA, al menos durante los primeros 5 años de tratamiento (50).

La fisioterapia se ha mostrado un coadyuvante muy valioso en el tratamiento de la enfermedad a todo lo largo de su evolución. El programa de rehabilitación incluye el manejo de estrategias para contrarrestar la pérdida del control automático de los movimientos tales como la marcha, el lenguaje y la escritura, así como de la rigidez sobre el lenguaje (taquifemia e hipofonía) y de la bradicinesia sobre la postura (inestabilidad).

El efecto de los medicamentos y sobre todo la L-DOPA sobre los síntomas de la enfermedad disminuye de manera progresiva con el tiempo, de tal forma que a los 5 años 80% de los pacientes muestra una o más de las siguientes complicaciones del tratamiento: disminución de la duración del control de los síntomas después de cada dosis (internacionalmente conocido como disminución del periodo ON y aumento del periodo OFF), disquinesias focales o generalizadas, congelamiento de la marcha al final de cada dosis (“wearing OFF”), fluctuaciones motoras durante los periodos ON. Estos efectos se aumentan al incrementar la dosis diaria del medicamento tratando de evitar los periodos OFF. La reducción de las dosis de L-DOPA y aumento de dosis de agonistas dopaminérgicos u otros fármacos, rara vez logra un control satisfactorio de los síntomas. En estas condiciones los pacientes recurren a la tercera alternativa de tratamiento, que es el tratamiento quirúrgico.

La cirugía para el tratamiento de los síntomas parkinsonianos data de la década de 1940,

cuando Bucy utilizó la ablación de la corteza motora primaria para el tratamiento del temblor y la rigidez, con un control aceptable de estos síntomas a costa de un déficit motor de las extremidades contralaterales para movimientos finos (11). Más tarde Walker propuso la sección de la parte media del pedúnculo cerebral a través de un abordaje sub temporal (pedunculotomía mesencefálica) para evitar el desarrollo de crisis convulsivas que podrían resultar de la ablación cortical (59). Meyers intentó hacer un abordaje a través del ventrículo lateral hacia el globo pálido (37). En 1948 Spiegel y Wycis produjeron lesiones por cera en el globo pálido, guiadas por Estereotaxia y ventriculografía y posteriormente al tálamo ventrolateral, tomando como referencia una línea entre el borde posterior del agujero de Monro, que marca el borde anterior del tálamo, al borde inferior de la comisura posterior, que marca el límite inferior del tálamo ventro-postero-lateral (51,52) . En los años 50 y 60 se popularizó el uso de las técnicas estereotáxicas para dirigir electrodos de registro electroencefalográfico, estimulación eléctrica y lesión para estudio y tratamiento de diversos padecimientos neurológicos (epilepsia, movimientos involuntarios, dolor y trastornos psiquiátricos) (24). El refinamiento de la técnica se desarrolló en Paris, en el Hospital Sainte-Anne por el grupo del Dr. Jean Talairach. Los blancos estereotáxicos (“targets” en lenguaje internacional) se multiplicaron y los sistemas radiológicos y estudios de ventriculografía se perfeccionaron para alcanzar una gran precisión, a pesar de utilizar solo un cálculo indirecto de la localización de las diferentes estructuras anatómicas a partir de referencias internas del sistema ventricular (54). La línea de referencia de la comisura anterior a la posterior (línea CA-CP) del 3er ventrículo marca el borde inferior del tálamo y a partir de esa línea de referencia se estudia la localización probabilística de las

estructuras cerebrales en sentido antero-posterior y dorso ventral (coordenadas “y” y “z”) y la línea que divide el 3er ventrículo en 2 partes iguales y coincide con la cisura inter-hemisférica (plano medio-sagital), a la convexidad cerebral (coordenada “x”) marca la distancia medio-lateral (24,48)

Se elaboraron mapas o atlas de cerebros de autopsia que habían sido procesados de forma de evitar la distorsión provocada por la perfusión cerebral, cortados milimétricamente a distancias conocidas a partir de las referencias estereotáxicas (líneas CA-CP y plano medio-sagital) y que en diversas tinciones mostraban las estructuras y subestructuras anatómicas (51,52). Finalmente, reconociendo las variaciones individuales y con el propósito de poder transportar las imágenes de los estudios radiológicos de los pacientes a los atlas estereotáxicos, se desarrollaron métodos de estandarización a partir de la división proporcional de las distancias de las referencias estereotáxicas de los pacientes y de los atlas. (58).

Durante los procedimientos quirúrgicos realizados con los pacientes despiertos, utilizando solo anestésicos locales, a través de electrodos para estimulación eléctrica se hace un mapa funcional de las estructuras que rodean el blanco o “target” estereotáxico a través de respuestas motoras (sacudidas o contracturas musculares, desviación de la mirada, alteración del lenguaje verbal, etc.), sensoriales (parestesias, disestesias, dolor, alteraciones visuales, auditivas, etc.) o cognitivas (alteraciones del estado de conciencia, miedo, alucinaciones, dificultad para elaborar un pensamiento, recordar, etc.) y lo más importante, disminución de los síntomas motores o sensitivos que se pretende tratar. Este procedimiento sigue en uso como el estándar de oro para la correcta localización

del target y se denomina “macro-estimulación”.

En los años 60s se implementó el registro con electrodos de diámetros de la punta de 20-40 μ e impedancias de 80 M Ω , que permitían identificar descargas de grupos neuronales próximos a la punta del electrodo, que era introducido por una cánula de 0.50 mm de diámetro, aislada en todo su trayecto excepto en el milímetro distal. De esta manera el registro era bipolar entre la punta del electrodo y la porción sin aislamiento de la cánula que tenían una distancia de 1.0 mm entre ellas. Al avanzar el electrodo con un micro-manipulador se podía determinar la entrada o salida de un núcleo por las características del registro multi-unitario (número de unidades, amplitud de las mismas, polaridad, actividad rítmica, uniformidad de la población neuronal, etc.) en un rango de 500 μ (26).

En los años 60 se propusieron “targets” sobre fibras, más que núcleos, entre ellos el ansa lenticular que une al pálido con el tálamo ventrolateral y de los campos de Forel, que están formados en parte por fibras pálido-talámicas (48). En 1965, Mundinger propuso utilizar como target las fibras subtalámicas, más que los núcleos talámicos o el globo pálido, porque las lesiones, que son esféricas, rara vez cubren el territorio necesario para hacer el efecto benéfico de la cirugía permanente, la consecuencia de agrandar las lesiones en los núcleos conlleva la lesión de estructuras vecinas que producen déficits neurológicos (39). En ese mismo año, Andy describió que la simple introducción de un electrodo en el sub tálamo posterior podía suprimir el temblor de las extremidades contralaterales, efecto que atribuyó a la distorsión de las fibras peri-rubrales provenientes del cerebelo (2). En 1969, Bertrand y cols replicaron ese efecto en un número de casos y en todos ellos, al momento de detenerse el temblor, los estudios radiológicos mostraron

que el electrodo había alcanzado la región subtalámica (6). En 1972 se describió la localización probabilística del “target” óptimo para el tratamiento del temblor en las Radiaciones pre-lemniscas (Raprl) (61)

En los años 70, la cirugía de la EP prácticamente desapareció en la mayor parte de los servicios con la utilización de L-DOPA y agonistas dopaminérgicos. Para 1985, se habían reportado los efectos adversos de la utilización de L-DOPA en forma crónica. Basado en la observación de Mazard quien utilizaba la estimulación eléctrica a alta frecuencia (>60Hz) del tálamo ventrolateral (núcleo ventral intermedio) en el trans-operatorio para provocar un arresto del temblor previo a lesionar el núcleo, Benabid en 1987 propuso la estimulación crónica del núcleo ventral intermedio del tálamo (Vim) para el control del temblor de la enfermedad de Parkinson, utilizando generadores de pulso internalizados y electrodos tubulares que se habían utilizado para el tratamiento del dolor. Inicialmente la propuesta era estimular un lado y lesionar el otro pues la lesión bilateral se acompaña frecuentemente de eventos adversos, principalmente alteración de la voz (4). Este estudio mostró las ventajas de estimular en vez de lesionar el tejido nervioso, siendo las más importantes que la técnica era reversible, es decir en caso de un evento adverso (como los cambios de la voz) este desaparecía al apagar o ajustar la intensidad de la estimulación a la baja; además podía utilizarse en forma bilateral lo que permitía tratar los síntomas axiales de la enfermedad; finalmente, se podía ajustar a lo largo del tiempo en caso de que el ajuste inicial dejara de funcionar.

Con el advenimiento de la estimulación eléctrica y el conocimiento de las limitaciones de la terapia medicamentosa, renació la cirugía de la enfermedad de Parkinson. La estimulación eléctrica de estructuras subcorticales (DBS por sus siglas en inglés “Deep

Brain Stimulation”) de otros targets para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson fue propuesta cronológicamente para el globo pálido interno (Gpi) en 1989 (55), el núcleo subtalámico de Luys (STN) en 1995, las radiaciones prelemniscas (Raprl) en 2001, la zona incerta caudal (Zic) en 2006, el núcleo pedúnculo-pontino (PPN) en 2008 y más recientemente la corteza motora primaria, aunque este target está aún en experimentación.

Con excepción del Vim que solo controla el temblor de la (EP), los otros targets han mostrados eficacia para controlar la triada sintomática del enfermedad, es decir, el temblor, la rigidez y la bradicinesia. Sin embargo, el control de los síntomas tiene un grado diferente dependiendo del sitio estimulado: el Gpi es más eficaz en el control de la rigidez y la marcha que en el temblor; STN es eficaz en la triada del Parkinson pero menos en el temblor que Raprl y Zic y en la rigidez que Raprl, Raprl es muy eficaz para temblor y rigidez pero menor para la marcha (61).

Por otro lado, en tanto que STN y Gpi han sido extensamente estudiados en su anatomía, conectividad, fisiología, mecanismos de acción y eficacia (39) existe mucho menos información de targets emergentes como Raprl, Zic y PPN (65).

El presente estudio analiza la eficacia de estimulación eléctrica de Raprl sobre los síntomas del Parkinson, su localización estereotáctica y electrofisiológica y su identificación trans-operatoria en un intento de entender el mecanismo de acción por el cuál la estimulación eléctrica de la substancia blanca que se encuentra entre el núcleo rojo y el STN resulta eficaz para el control de los síntomas de la EP, así como diferenciar las Raprl de otros targets en la vecindad (Vim, Zic y STN).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como se menciona previamente la prevalencia de la enfermedad 1% de la población, lo que automáticamente la convierte en un asunto de salud pública, si a eso le agregamos el alto costo de su tratamiento médico teniendo en cuenta que es una entidad crónica, incapacitante y progresiva y finalmente el hecho de que los fármacos tarde o temprano pierden el efecto de control sintomático o producen efectos adversos significativamente peores que la clínica de la enfermedad misma lo que lleva a los pacientes a la alternativa terapéutica quirúrgica como opción.

Los resultados del uso de los diferentes blancos quirúrgicos en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson demuestran que la zona subtalámica posterior es otro blanco eficiente para tratar temblor y rigidez pero no se encuentra considerado como tratamiento de elección.

En la comunidad científica especializada la región subtalámica posterior no ha sido aceptada masivamente pues son fibras que “hacen parte” de otros blancos por lo que dada la anatomía de las estructuras objetivo del tratamiento quirúrgico es muy importante aumentar la precisión quirúrgica para aumentar la efectividad de los procedimientos y disminuir los efectos adversos.

JUSTIFICACION

Como se explica previamente existe definición anatómico fisiológica de los otros blancos pero no de la región subtalámica posterior, esta información podría optimizar la definición

de este blanco quirúrgico y demostrar especificidad en el control de los síntomas de la enfermedad de Parkinson para considerarla como alternativa terapéutica.

El obtener ese conocimiento nos acerca a comprender el funcionamiento del complejo sistema del control del movimiento.

HIPOTESIS

La caracterización por medio de registro con microelectrodos y por imagen de la región subtalámica posterior en pacientes con EP permitirá diferenciar esta región de otros blancos estereotácticos conocidos y además servirá para optimizar su ubicación en el acto quirúrgico.

OBJETIVOS

Principal

Determinar la localización estereotáctica de los contactos de los electrodos utilizados para estimulación de las radiaciones pre-lemniscas prelemniscas que hayan obtenido óptimo resultado en el control de los síntomas de la enfermedad de Parkinson y de los casos con resultados sub-óptimos con el fin de obtener un volumen del blanco quirúrgico óptimo.

Objetivos secundarios

Caracterizar por medio del registro por microelectrodos las radiaciones prelemniscas en pacientes con EP para diferenciarla de otros blancos quirúrgicos en las áreas vecinas (núcleo ventral intermedio del tálamo, núcleo subtalámico de Luys y zona incerta caudal).

Esta Tesis forma parte de un protocolo de investigación que pretende definir por imagen de tractografía y de tomografía por emisión de positrones, así como de Clinimetría y registros electrofisiológicos el área subtalámica posterior y su relevancia en la fisiopatología y el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson.

MATERIAL Y METODOS

La población universo del estudio la constituyo todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson de la Unidad de Neurocirugía Funcional y estereotaxia del HGM que fueron candidatos a cirugía estereotactica.

Calculo del tamaño de muestra

Al ser un estudio descriptivo se considera que este apartado no es clásicamente calculado, y teniendo en cuenta que los trabajos publicados utilizaron desde 5 a 20 pacientes se decidió por conveniencia que la muestra debería ser de 25 a 30 pacientes.

CRITERIOS

INCLUSION

- Pacientes con diagnóstico de EP que vayan a ser sometidos a tratamiento quirúrgico consistente en la colocación de electrodos para estimulación eléctrica o lesión de la región subtalámica posterior, sin importar sexo, edad o estado de la enfermedad según las escala de UPDRS.
- Firmar consentimiento informado.

EXCLUSION

- Antecedente de cirugía neurológica.
- Cualquier tipo de lesión neurológica (quirúrgica, neoplásica, traumática, degenerativa, etc.) que altere la anatomía de la región subtalámica posterior.
- Embarazo o cualquier enfermedad no controlada.

ELIMINACION

- Complicación trans - quirúrgica que impida el registro o la estimulación.
- Deseo de retirarse del estudio por parte del paciente.

DESARROLLO DEL PROYECTO Y RESULTADOS

Finalmente el estudio incluyó a 30 pacientes con diagnóstico de EP, en quienes se implantaron 36 electrodos DBS en Raprl (6 fueron bilaterales), para analizar los cambios en el puntaje UPDRS III de las extremidades contralaterales al sitio de estimulación. A continuación se presenta una tabla con la demografía de los casos.

	INICIALES	DISTANCIA CACP	LADO AFECTADO	EDAD AÑOS	SEXO	UPDRS (III)	EVOLUCION AÑOS	HY
1	GRB	26.0	DERECHO	68	F	26	2	2
2	AA	27.0	DERECHO	69	F	60	6	4
3	TGA	24.0	IZQUIERDO	43	M	25	3	2
4	MLM	23.0	IZQUIERDO	69	F	80	10	5
5	MLF R	30.0	DERECHO	50	M	34	10	3
6	GGV	26.0	DERECHO	63	M	25	6	2
7	ISM	24.0	IZQUIERDO	68	M	23	1	2
8	ELL	24.0	IZQUIERDO	66	M	37	2	2
9	GLR	24.0	IZQUIERDO	61	F	82	4	5
10	GLR R	24.0	DERECHO	61	F	82	4	5
11	GHJ	26.0	IZQUIERDO	74	M	44	18	3
12	MOL R	22.0	DERECHO	63	M	82	4	5
13	LFCR	26.0	IZQUIERDO	65	M	41	5	3
14	FTR	21.0	IZQUIERDO	54	M	60	1.5	3
15	TMM	26.0	DERECHO	60	M	36	32	3
16	OLLM L	25.0	IZQUIERDO	56	F	68	6	5
17	HJC	26.0	IZQUIERDO	72	M	35	12	2
18	GHIJ	25.0	IZQUIERDO	71	M	44	3	3
19	RRB	21.5	IZQUIERDO	43	M	36	3	1.5
20	MOL	22.0	IZQUIERDO	63	M	82	4	5
21	ZPM	25.0	DERECHO	71	F	25	2	2
22	HHS R	25.0	DERECHO	72	F	84	5	5
23	HHS	25.0	IZQUIERDO	72	F	84	5	5
24	RMR	29.0	IZQUIERDO	51	M	66	3	3
25	RAB R	26.0	DERECHO	60	F	68	4	5
26	TMMA	25.0	DERECHO	65	M	55	11	3
27	RABL	26.0	IZQUIERDO	60	F	68	4	5
28	LMJ	25.0	DERECHO	46	F	53	1	3
29	CCB	27.0	IZQUIERDO	66	F	24	8	2
30	OLLM R	25.0	DERECHO	56	F	68	6	5
31	AGS	29.0	DERECHO	53	M	29	2.5	2
32	GCF	23.0	DERECHO	66	F	46	4	3
33	JCPB	23.0	IZQUIERDO	43	M	39	3	1.5
34	BOC L	25.0	IZQUIERDO	68	M	65	5	5
35	BOC	25.0	DERECHO	68	M	65	5	5
36	GDY	24.0	DERECHO	58	F	28	16	2
PROMEDIO		25.0				51.9	6.1	3.4
DE		1.98		8.88		21.06	5.92	1.33
MAXIMO				74				
MINIMO				43				
LADO DERECHO			17					
LADO IZQUIERDO			19					
MUJERES					16			
HOMBRES					20			

Los pacientes fueron sometidos a cirugía para el tratamiento de la EP consistente en la colocación de un electrodo de DBS en la región subtalámica posterior contralateral a las extremidades que se deseaba tratar.

Las características demográficas de los pacientes, la posición anatómica de los contactos utilizados para estimulación y las características electrofisiológicas del sitio donde quedó implantado el electrodo de estimulación se correlacionaron con los resultados clínicos evaluados a través de las escalas semicuantitativas validadas, en especial UPDRS parte III (evaluación motora).

La cirugía se desarrolló calculando en cortes axiales en secuencia T2 de una resonancia magnética de cráneo (RM) orientada paralela a la línea intercomisural (CA-CP) de 2mm de espesor, sin espacio entre cortes; orientando los electrodos al espacio de sustancia blanca entre el borde antero-lateral del núcleo rojo (Ru) y el borde postero-medial del NST, por medio de un software especializado (Prazis3.0 Plus, InoMed Freiburg, Alemania). Dicha estructura tiene las coordenadas estereostáticas de 4.5-6 mm anterior a la comisura posterior, 10-12mm lateral a la línea media y 2.5 a 5mm por debajo del plano intercomisural, que varía proporcionalmente a la longitud de la línea intercomisural. Para la cirugía se colocó el marco estereotáctico (Zamorano-Dujovny, F.L.Fisher GMBH, Freiburg Alemania) paralelo a la línea canto-meatal, posteriormente se practicó una Tomografía computada también contrastada y con adquisición helicoidal con cortes finos (2mm de grosor x 0mm de desplazamiento).

Estas imágenes se transformaron estereotácticamente en software antes mencionado, para hacer cálculos directos, identificando las estructuras en las imágenes de la RM y se fusionó con la imagen de tomografía computada (TAC) con medio de contraste, para

reconocer los vasos sanguíneos y con el fin de utilizar los cálculos indirectos en imágenes sin distorsión. Sobre estas imágenes se calcularon las trayectorias virtuales de los electrodos, evitando los vasos sanguíneos que pudieran encontrarse en su trayecto y las trayectorias se superponen al atlas de Schaltenbrand y Wahren para tener una referencia anatómica del blanco.

Las coordenadas resultantes se transfirieron al dispositivo estéreo-táctico en el quirófano, con el paciente despierto bajo efecto de anestesia local. Se realizó trepano guiado y se procede a la fase de microregistro (que en algunos casos seleccionados se realizó con 5 microelectrodos simultáneamente), (leadpoint 4 Medtronic Minneapolis, MN). Este registro se inició 10mm antes del blanco y terminó 5mm bajo avanzando con pasos de 1mm. El software del equipo de registro tiene la capacidad de para hacer análisis en tiempo real de potencia y cálculo de frecuencias, además de filtrado de la señal y el almacenamiento de los mismos.

Luego se realizó la microestimulación, primero se retrajo el microelectrodo central hasta que este quedo completamente cubierto por la cánula y esta de avanza hasta el blanco (punto 0). En este lugar se lleva a cabo una estimulación monopolar a través cánula del electrodo. Se procede a estimular con frecuencia de 130Hz, ancho de pulso se 1ms y amplitudes crecientes de 0.5V hasta obtener efecto sobre los síntomas y/o respuestas adversas motoras o sensoriales en pasos de 1 mm, extendiéndose hasta los 5 mm, inferiores al blanco.

Posteriormente se retiran los microelectrodos, y se coloca el electrodo de estimulación crónica.

Se corrobora la correcta localización del electrodo, por medio de la obtención de radiografías que se superponen a los planes realizados, usando el software de planeación.

El electrodo para estimulación crónica, se fija el mismo en el agujero de trepano con un dispositivo de silástico (Burr hole cap Medtronic), se tuneliza en la región retromastoidea donde se deja el sistema exteriorizado con una conexión ad-hoc.

Al día siguiente se le repite la estimulación eléctrica (EE) con el paciente ambulatorio, usando dos contactos del electrodo (bipolar) para identificar las respuestas clínicas tanto de control de los síntomas como de reacciones adversas.

En este estudio intereso particularmente explorar los efectos sobre la marcha la postura y el lenguaje.

Se practica una RM con la misma secuencia del pre quirúrgica cuyas imágenes serán transferidas al sistema de fusión para compararlas con las preoperatorios. Este mismo sistema contiene las imágenes del atlas estereotáctico con lo que la posición de los distintos contactos del electrodo puede ser analizada sobre bases anatómicas.

En una segunda intervención, bajo anestesia general, se internalizarán los sistemas de estimulación y se ajustan los parámetros de estimulación (frecuencia/seg, amplitud del pulso en Volts o Miliamperes y ancho del pulso en microsegundos). El paciente es dado de alta y citado a la consulta externa donde se ajustan los parámetros de estimulación hasta alcanzar el máximo control de los síntomas y en ese momento se practica otra evaluación con la escala UPDRS III.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se hicieron 2 tipos de análisis:

1. Análisis electrofisiológico del registro con microelectrodos y estimulación eléctrica trans-operatoria para localizar el blanco estereotáxico.

El análisis de los cambios en potencia de la señal de los microelectrodos a lo largo del trayecto de los electrodos se hizo con una prueba no paramétrica de “Receiving operating characteristic Test” (ROC) (18), y la significancia de cambios se estableció en $p < 0.05$. El análisis de los componentes de espigas en los registros en cada milímetro contra la del target se hizo en un plan de análisis de la forma “Sorting Spike” y el resultado se expresa en porcentaje de tipo de espigas para las regiones por arriba, abajo y en el target y la significancia se estableció en $p < 0.05$.

El registro con microelectrodos múltiples corroboró la proximidad del objetivo a varias estructuras subtalámicas bajo el nivel del AC-PC: Ru medial, Zic lateral, y posterior la parte inferior del núcleo Ventralis caudalis (Vc), justo debajo del nivel del AC-PC, en la región anterior se encontró una disminución de la amplitud de la actividad de fondo, probablemente correspondiente anatómicamente a las fibras de campo de H2 Forel. En ningún momento se registró la actividad característica del STN (población celular densa y amplia actividad neuronal (32).

El MER dirigido al target, mostró la salida del electrodo desde el tálamo a nivel de la unión Vim-Vop, seguido de 2-3 mm de área de tamaño mediano ($\sim 50 \mu\text{V}$) unidades dispersas con una tendencia a organizarse en actividad rítmica 4- 6 Hz , probablemente parte de Zi. Una señal de baja amplitud se registró en los siguientes 4-5 mm. Luego unidades densas de amplitud mediana se registraron a nivel mesencefálico, en la zona marcada como sustancia Q de Sano, como ya se ha publicado (33, 60,61).

La Figura 2A muestra el análisis cuantitativo de las grabaciones de microelectrodos a lo largo de la trayectoria del electrodo. La potencia de análisis de la señal mostró una diferencia estadísticamente significativa de las señales registradas en -10,0 mm a -3,0 mm por encima ($p < 0,00001$) y 3,0 a 5,0: mm por debajo ($p < 0,001$), con los valores de potencia más bajos 2,0-3,0 mm por arriba y abajo del target.

El análisis “spike sorting” (Figura 2B) de los registros de la región sub-talámica mostró 2 principales formas de onda: potenciales de acción bifásica-negativos y positivos monofásicos negativos que representan el 86% del total en la región superior, 85% en el blanco estereotáxico o target y el 90% y por debajo del punto objetivo. (25,53). Al analizar la información de puede encontrar una significancia en la comparación de la zona superior y el target, mas no en la comparación entre la zona inferior y el target.

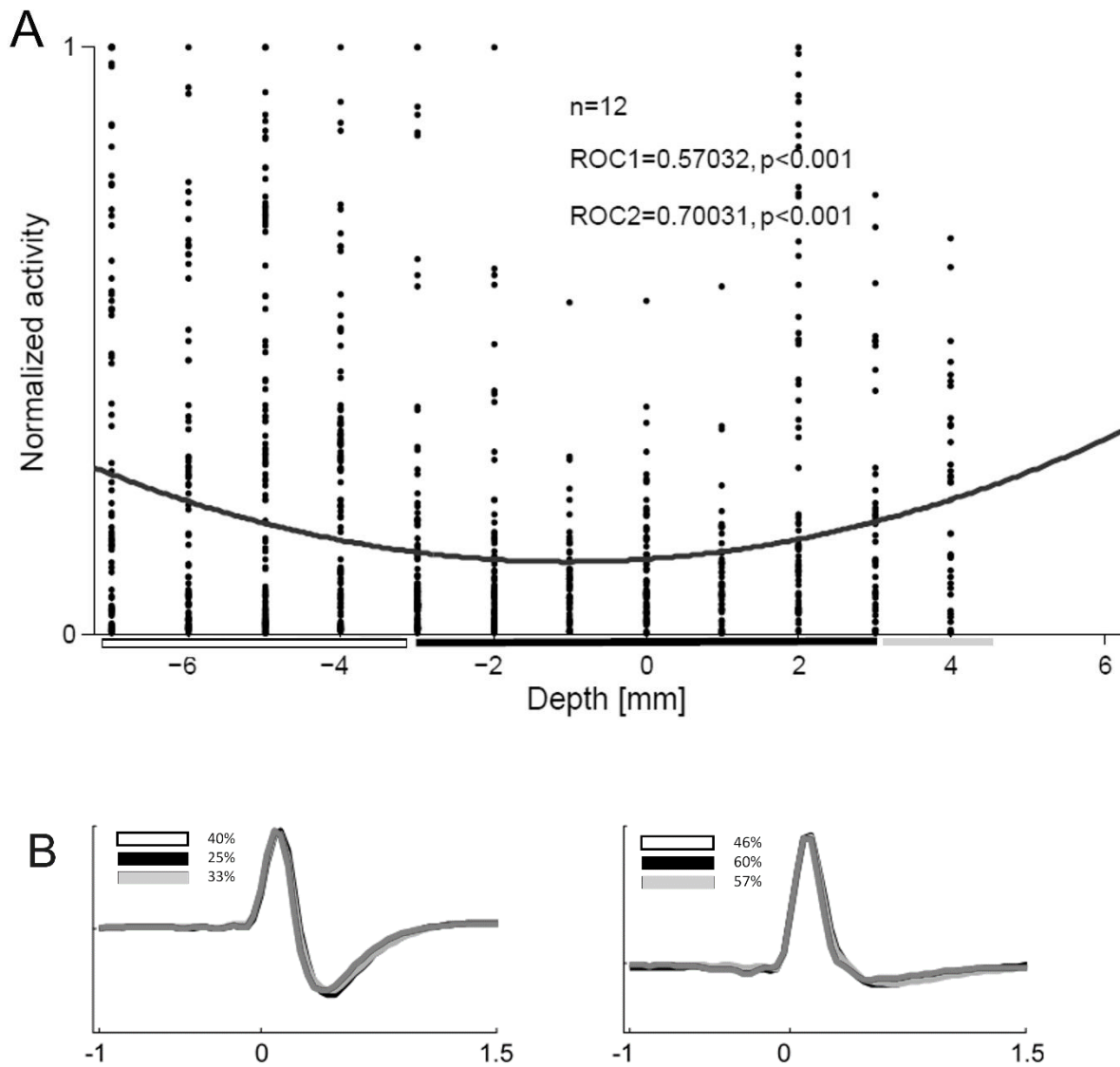


Figura 2: A REPRESENTA EL ANALISIS DE POTENCIA DE LAS SEÑALES OBTENIDAS DE LOS MER. ESTA SE AGRUPO SEGÚN LA PROFUNDIDAD, SIENDO LA BARRA HORIZONTAL BLANCA, LA BARRA NEGRA EN LA REGION OBJETIVO Y LA BARRA GRIS EN LA ZONA MAS PROFUNDA. SE REALIZO ANALISIZ ROC, ENTRE LA BARRA BLANCA Y NEGRA (ROC1) Y LA NEGRA Y LA GRIS (ROC2), SIENDO LOS DOS SIGNIFICATIVOS

LA PARTE B REPRESENTA LOS 2 COMPONENTES PRINCIPALES DEL REGISTRO Y SUS PORCENTAJES DE PRESENTACION EN CADA UNA DE LAS ZONAS (BLANCA, NEGRA Y GRIS). AL ANALIZAR ESTA INFORMACION SE DETERMINA QUE EXISTE DIFERENCIA ENTRE LAS ZONAS SUPERIOR Y MEDIA (BLANCA Y NEGRA) ($p=0.014$), PERO NO ENTRE LA NEGRA Y LA GRIS. ($p=0.18$).

Sobre la base de la proporción de formas de onda de un algoritmo “spike sorting” distingue el objetivo de las áreas por encima de hasta 1,0 mm ($p = 0,014$), pero no entre el objetivo de las zonas de abajo para 5 mm ($p = 0,184$) (Figura 2B).

Estimulación Micro en el target se redujo o suprimió el temblor y la rigidez en 0,5-1,0 V de amplitud de pulso. Estimulación bipolar macro a través de diferentes pares de contactos del DBS invariablemente disminuyó el temblor y la rigidez, con el umbral de respuesta más bajo entre los contactos 1-2 colocados de 2 a 6 mm debajo del nivel del AC-PC. La estimulación a través de contactos 0-1 también disminuyó los síntomas, pero con frecuencia se asoció a parestesias de todo el lado contralateral y / o diplopía.

La estimulación a través de los contactos 2-3 se requiere el más alto voltaje para reducir el temblor y aún más para la rigidez, que a menudo se asocia a parestesias en la cara y la mano contralateral. Esto muy probablemente correspondía a la corriente que se extiende al lemnisco medial (Lm) y fibras del III par craneal para los contactos más bajos y el núcleo ventralis caudalis o VPM para los contactos superiores.

Con el resto de los electrodos, el temblor mejoró > 75% en 29 (80.5%) y la rigidez en 26 (72.2%), mientras que el temblor mejoró 50-74% en 6 (16.6%) y la rigidez en 11 (30.5%), todo lo anterior en el lado contralateral al lado intervenido. Las diferencias en la mejoría entre estos grupos fue altamente significativa ($p < 0,00001$)

2. Análisis de la localización de los contactos utilizados para estimulación terapéutica en relación con la respuesta clínica.

Fue notoria la diferencia en la evolución entre los pacientes con enfermedad de Parkinson antes de la cirugía, mientras que algunos pacientes con 18-32 años de

evolución de la enfermedad fueron intervenidos en la fase III de Hoehn-Yahr, otros con la evolución de 4 y 6 años habían llegado a la fase V en el momento de cirugía. Los pacientes incluidos en este trabajo tenían casi exclusivamente los síntomas motores, ya que tenían las puntuaciones en el UPDRS parte III altas (23-72), en comparación con las puntuaciones globales (27-84). La mayoría de los casos fueron operados en fase II-III de Hoehn-Yahr cuando la bradicinesia, los cambios posturales, la marcha festinante y el desequilibrio, eran incipientes. Por lo tanto, el análisis se centra principalmente en el temblor y rigidez acral unilateral o bilateral que se presentaron en todos los casos. Con el fin de facilitar el análisis los lados se contaron como casos (electrodos), al igual que su mejoría.

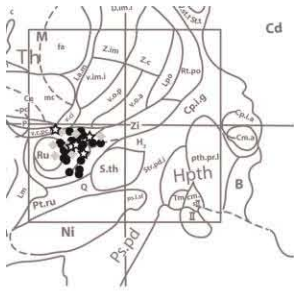
Para el análisis del sitio de colocación estereotáxica de los contactos del electrodo utilizados para DBS se transfirió para cada caso el sitio de estimulación sobre el atlas estereotáxico.

Como grupo, los pacientes tuvieron una disminución significativa de los síntomas acrales luego de la estimulación de Raprl en comparación con los valores pre-operatorios ($p < 0,01$). En sólo 6 casos la mejoría de los síntomas contralaterales fue menor del 50% en el UPDRS. Es de destacar que en 4 de estos casos el temblor mejoró, no así la rigidez, mientras que en otros 2 casos fue solo la rigidez la que mostró mejoría. En un caso, la estimulación macro trans-operatoria de hasta 4,5 V mejoro el temblor y la rigidez en el target, pero se asoció a disartria y parestesias contralaterales. Por lo tanto, el electrodo de DBS fue re colocado 3,0 mm medial al objetivo inicial ya que la estimulación repetida mejoro los síntomas con solo 1,5 V sin efectos secundarios. En este caso la MRI

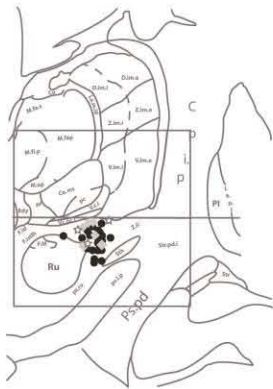
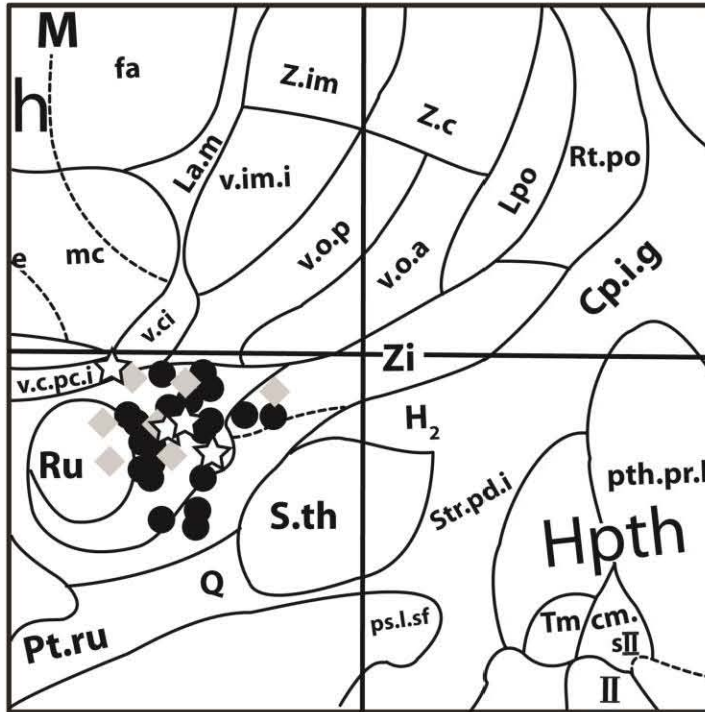
postoperatoria confirmo lo anterior mostrando electrodo de DBS colocado 3,0 mm medial a la inicialmente prevista como diana (Figura 3A flecha).

La correlación entre el sitio de estimulación y el control de los síntomas se hizo dividiendo los pacientes en 3 grupos: aquellos que tuvieron >75% de mejoría en el puntaje de la UPDRS (grupo óptimo), los que tuvieron 50-74% (grupo sub-óptimo) y los que tuvieron menos del 50% (grupo pobre), en la gráfica 3 se representa lo anterior A corte coronal y B corte sagital, el grupo optimo se representó con círculos negros, el suboptimo rombos blancos y el grupo pobre con estrellas . El análisis se hizo para cada coordenada estereotáxica (X, Y, Z) en mm. Y las diferencias en la colocación entre grupos se evaluaron con una prueba t de student.

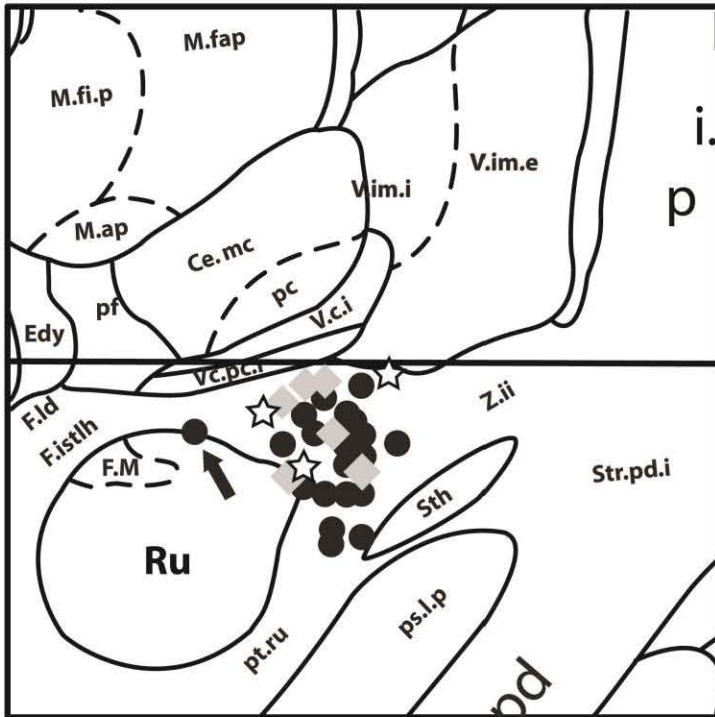
La gráfica de los contactos utilizados como cátodos estuvieron compactados en un volumen de 5 mm en la "z", 4.5 mm en "y", y 2.5 mm en "x", coordenadas, etiquetados en el atlas estereotactico como Raprl de Hv - 1,5--3,5 y como sustancia Q de Hv-4,5--6,0 (Figura 3 A y B). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis de las coordenadas estereotácticos de los contactos utilizados como cátodos entre los casos con óptimos (Grupo A (Círculos Negros) => 75%), sub-óptimos (Grupo B (Rombos grises) = <74%) o malos (Grupo C (estrellas) (Figura 3).



A



B



Figuras 3 A y B respectivamente.

En esta figura se muestra la localización de los contactos utilizados como cátodos sobre figuras del atlas estereotáctico de Schaltenbrand G and Wahren W. eligiendo 2 cortes que incluían la mediana de las localizaciones para las coordenadas estereotácticas "y" (antero-posterior y "z" dorso-ventral) en el corte sagital y "x" (medio-lateral) y "z" en el corte coronal. A. En el lado derecho se muestra el corte sagital 10.0 del atlas donde el recuadro se ha magnificado en el esquema izquierdo para mostrar con mayor claridad la localización en relación a las estructuras anatómicas. Lo mismo se ha hecho con B para el corte coronal del atlas tomado del corte Fp 7.0, que significa 7 mm atrás del punto medio-comisural

Los CASOS ÓPTIMOS ESTÁN REPRESENTADOS CON CIRCULOS NEGROS, CASOS SUBOPTIMOS REPRESENTADOS CON ROMBOS GRISES Y CASOS POBRES REPRESENTADOS CON ESTRELLAS BLANCAS. FLECHA SEÑALA EL ÚNICO CASO QUE SE RECOLOCO Y QUEDO 3.0mm MEDIAL AL BLANCO CALCULADO INICIALMENTE.

El análisis de la posición de los contactos utilizados como cátodos y ánodos en los casos en el Grupo óptimo, subóptimo y los de pobre mejoría (Grupo C (Estrellas blancas) = <50%) para el temblor y la rigidez, no mostró diferencias estadísticas, excepto entre el grupo B y C para el temblor en la coordenada "y" ($p < 0,05$), siendo los contactos con un mal resultado en la posición más anterior. En la coordenada "x" para el tratamiento de la rigidez, los contactos de los casos en el grupo C mostraron una tendencia a ubicarse más lateralmente que los de los grupos A y B. Los pocos casos en el grupo C que no mejoraron la rigidez o temblor fueron ubicados más superficialmente con algunos ánodos por encima de la línea AC-PC (Figura 4).

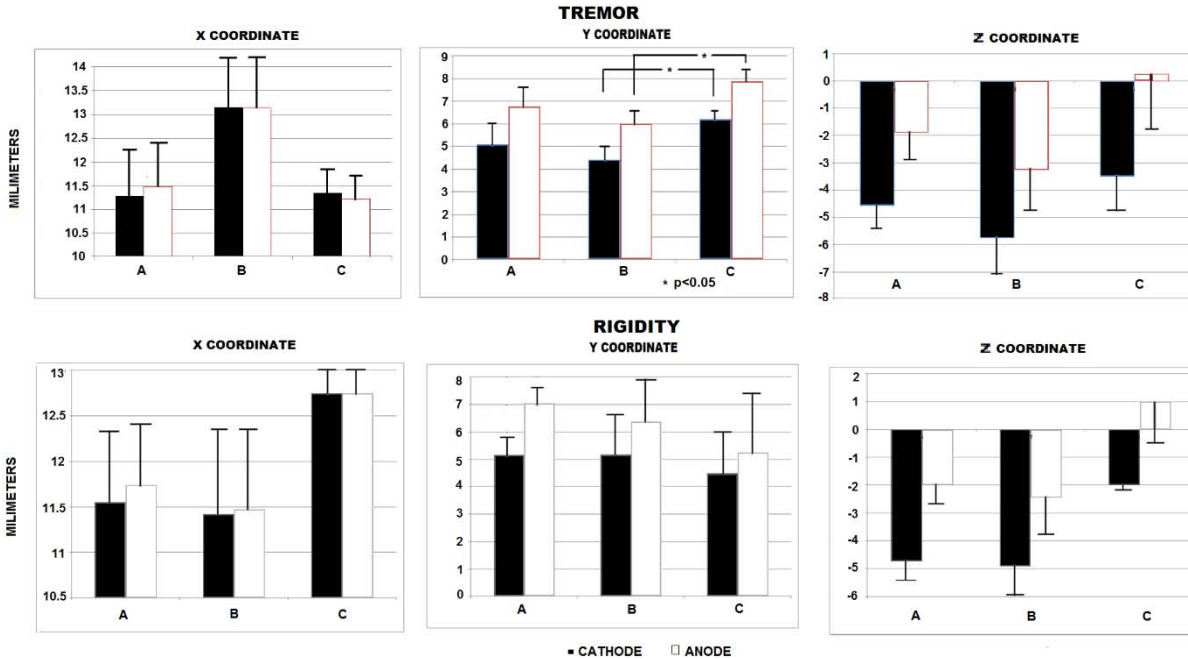


Figura 4 EN ESTE ANALISIS SE COMPARAN LAS COORDENADAS DE LOS ELECTRODOS EN CADA GRUPO A OPTIMO, B SUBOPTIMO Y C POBRE.

DISCUSIÓN

Este informe confirma que la localización estereotáctica de los electrodos de DBS se corresponde con el objetivo planeado en Raprl. El análisis cualitativo de trans-operatorio de los registros de los microelctrodos demuestran consistentemente que la actividad en el objetivo e inmediatamente por encima y por debajo corresponden a las fibras nerviosas más que a componentes neuronales, y permite diferenciar el objetivo de otras estructuras que lo rodean, en particular, la STN (40) y la Zona incerta que se consideran blancos alternativos para tratar la EP (8,36,45). El análisis cuantitativo de la potencia de señal los registros fueron significativamente diferentes de los núcleos talámicos (VoP, Vim)

colocado 3,0 mm por encima y la sustancia Q 3,0 mm por debajo del objetivo, pero no entre la Zic inmediatamente por encima de Raprl y el target.

Análisis de forma de onda permite diferenciar núcleos talámicos de Raprl pero no Raprl de la sustancia Q. Esto indica que la resolución de los registros MER diferencia claramente el objetivo del tálamo y STN que tienen densa población neuronal, pero no en la región subtalámica posterior que rodea al objetivo pues tienen actividad neuronal escasa.

En la representación gráfica de los contactos utilizados para DBS se muestra que, salvo en un caso en el que el electrodo se reubicó medial al objetivo previsto, todos los casos se reunieron en un volumen estereotáctico con poca dispersión, ubicado principalmente en Raprl, pero también cubriendo la Zic por arriba y la sustancia Q por debajo del blanco. El volumen tiene una extensión de 2,5 mm en dirección medio-lateral, de 4,5 mm en la dirección anterior-posterior y 5.0 mm en la dirección dorso-ventral que corresponde a la extensión registrada por MER como área de señal de baja potencia.

En la coordenada "x" los contactos DBS se ubicaron entre 11.3 y 13.5 mm que sería ligeramente medial a las coordenadas propuestas para Zic de 14.0 ± 1.56 mm (22). Esto puede correlacionarse con el hecho de que Raprl se ha informado más eficaz para el tratamiento de rigidez que Zic y en nuestros casos los electrodos de DBS que han tenido menos control de la rigidez fueron colocados más lateralmente (Figura 4). Por último, la coordenada "z" para Zic ha sido reportada en $-2,1 \pm 1,05$ y para STN $-1,7 \pm 1,5$ y en nuestros casos los mejores resultados se obtuvieron en el $-4,7 \pm 0,8$ mm. Más aún, en los casos con pobres resultados tanto para el temblor y rigidez, los contactos DBS se

colocaron por encima de -4,0 mm, algunos de ellos por encima del nivel de línea AC-PC en el área de Vim-Vop. Todas estas consideraciones indican que Raprl es un destino distinto a Zic y STN en el sub-tálamo.

La eficacia de Raprl-DBS en el tratamiento de temblores y la rigidez se revela por el hecho de que los resultados óptimos (> 75%) de mejora para el temblor se obtuvieron en 74% de los casos y para la rigidez en el 66,6%. Mientras bradicinesia mostraron una modesta mejora para el grupo, los pacientes con EP avanzada y bradicinesia severa mostraron una mejoría significativa como se informó anteriormente (12).

Sin embargo, las observaciones más relevantes de nuestro análisis son que en los casos con mal resultado, es decir, <50% de reducción en la puntuación UPDRS-III en las extremidades contralaterales, el temblor o la rigidez se mejoraron de manera selectiva, y que no hay diferencias significativas en la colocación estereotáctica de electrodos entre los casos con resultados óptimo, subóptimos y pobres, ni el resultado clínico se relacionó con ninguna característica demográfica de los pacientes. (Figura 5).

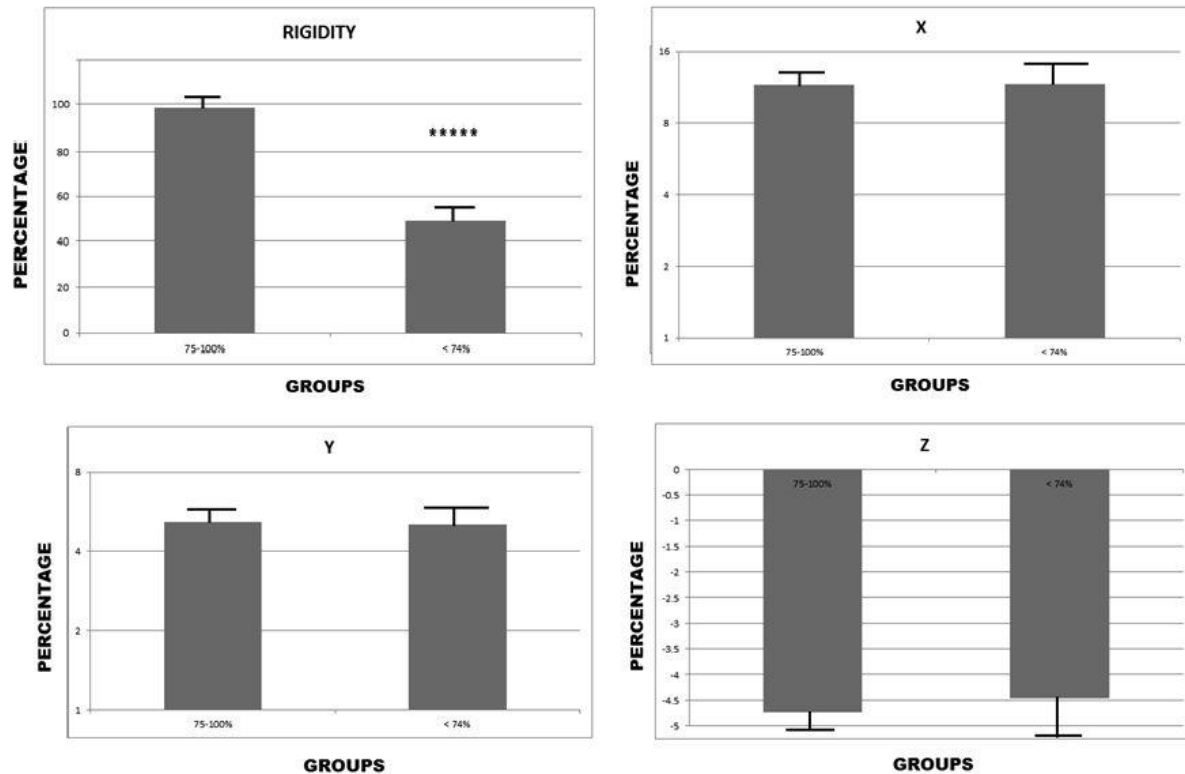


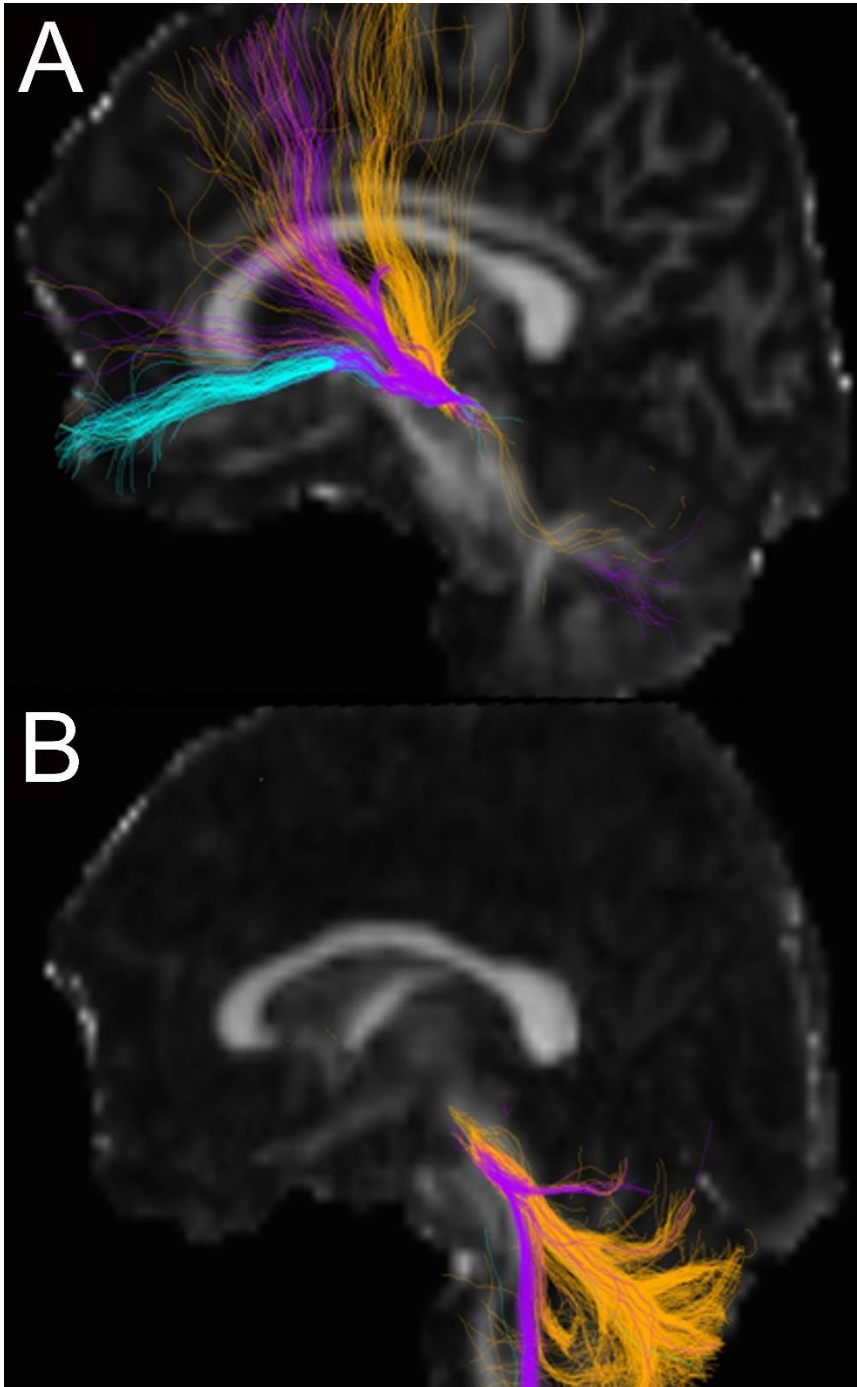
Figura 5

Mejoría porcentual del el temblor y la rigidez en casos óptimos (resultados > 75%) y sub-óptimos (resultados <74%) Se encontró diferencia significativa ($p < 0,00001$).

La mejora selectiva de los síntomas puede indicar que las fibras que componen las Raprl incluyen diferentes circuitos diencefálicos implicados en la fisiopatología de diferentes síntomas. Las diferencias en la respuesta a DBS no se relacionan con diferencias demográficas o la colocación estereotáctica y pueden indicar que la ubicación estereotáctica de fibras en Raprl puede variar de un caso a otro, como se ha informado de otros objetivos de la sustancia blanca (44), así a variabilidad en la localización de las fibras y los sitios donde se entrecruzan en la sustancia blanca subyacente a la corteza

subgenual determina la mayor o menor respuesta a la estimulación cerebral (DBS) en pacientes con depresión emocional resistente al tratamiento (7,45). Con esta hipótesis en mente, hemos realizado un análisis selectivo de RM-DTI **en las Raprl** en 5 casos y en un informe preliminar confirmó que su componente de fibras incluye fibras cerebelosas que viajan en el brachium conjunctivum a las RAPRL ipsi y contralaterales, un componente de Gpi viajan en el ansa lenticularis de los campos de Forel hacia el tronco cerebral dorsal y un tercer componente entre el mesencéfalo y el córtex orbitofrontal (figura 6 A Y B) (22).

Figura 6



TRACTOGRAFIA PROBABILISTICA DE LAS RAPL. SE IDENTIFICAN TRES COMPONENTES MARCADOS EN DIFERENTES COLORES: FIBRAS CEREBELOS TALAMO CORTICALES EN NARANJA; FIBRAS PALIDO PEDUNCULO PONTINO MARCADAS EN VIOLETA; FIBRAS ORBITO FRONTAL AL **TEGMENTO** MESENFALICO EN AZUL. LA MEJORIA DE DIFERENTES SINTOMAS EN ALGUNOS PACIENTES PUEDE SER EXPLICADA POR LA INTERFERENCIA SELECTIVA CON **ALGUNO** DE LOS COMPONENTES DE FIBRAS DE LAS RAPL. A EJEMPLIFICA UN CORTE SAGITAL DE LA RM A 10MM DE LA LINEA MEDIA. B CORTE SAGITAL A 5MM DE LA LINEA MEDIA.

Recientemente se ha descrito una variación en la localización estereotáctica de fibras en el área subgenual que podrían comprometer la eficacia de la estimulación de este sitio en el tratamiento de la depresión mayor. De hecho, reanalizando el resultado de este tratamiento sobre la eficacia del control de la depresión, se ha visto que la variación individual en la posición de las fibras se relaciona estrictamente con el resultado de la estimulación eléctrica en el control de la depresión resistente al tratamiento médico (47). La investigación actual se centra en el análisis de localización estereotáctica de los diferentes componentes de fibras en Rap1 en un grupo más grande de pacientes y sujetos control, así como de la localización estereotáctica de cada componente y su variación inter sujeto, con el propósito de determinar si las variaciones en la respuesta clínica podrían corresponder a variaciones individuales y si en el futuro sería mejor diseñar la localización estereotáctica utilizando tractografía ultra-selectiva en sustitución de la RM estructural.

CONCLUSIONES

Las Rapri es una diana eficaz para tratar temblor y rigidez en pacientes con EP y en esos casos con estadio avanzado también mejora la acinesia. La mejora puede obtenerse independientemente de la etapa o la longitud de la evolución de la enfermedad. El target está compuesto principalmente por fibras neuronales que lo diferencian de otros objetivos en el sub-tálamo como Zic y STN. Mejora selectiva de los síntomas sugieren que las Rapri están compuestas por fibras relacionadas con diferentes circuitos anatómicos implicados en la fisiopatología de la EP. La posición estereotáctica de los componentes de fibras puede variar y para el futuro de esta meta puede ser mejor abordado a través de imágenes de resonancia magnética de tensor de difusión ultra-selectiva.

ANEXOS

1 Escala de Criterios Diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK PDSBB)

Paso 1: Diagnóstico de Parkinsonismo

Bradicinesia y al menos uno de los siguientes:

Rigidez muscular

Temblor en reposo de 4–6 Hz

Inestabilidad postural no causada por disfunción visual primaria, vestibular, cerebelar o propioceptiva

Paso 2: Características que tienden a excluir la enfermedad de Parkinson como causa de Parkinsonismo

Historia de apoplejías repetidas con progresión lenta de características parkinsonianas

Historia de injurias repetidas de la cabeza

Historia de encefalitis definida

Tratamiento con neurolépticos al comienzo de los síntomas

>1 afectación relativa

Remisión sostenida

Características estrictamente unilateral después de 3 años

Parálisis supranuclear de la mirada

Signos cerebelares

Compromiso autonómico severo temprano

Demencia severa temprana con disturbios de la memoria, lenguaje y praxis

Signo de Babinski

Presencia de un tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en la tomografía computada (TC)

Respuesta negativa a grandes dosis de levodopa (si la malabsorción es excluida)

Exposición a 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP)

Paso 3: Características que soportan un diagnóstico de enfermedad de Parkinson (tres o más son requeridos para el diagnóstico definitivo de enfermedad de Parkinson)

Comienzo unilateral

Temblor de reposo presente

Enfermedad progresiva

Asimetría persistente afectando el lado del comienzo

Excelente respuesta (70–100%) a la levodopa

Corea severa inducida por levodopa

Respuesta a la levodopa por ≥ 5 años

Curso clínico de ≥ 10 años

2 Escala de UPDRS Apartado III

EXPLORACIÓN DE ASPECTOS MOTORES

18. LENGUAJE:

0 = Normal.

1 = Pérdida discreta de expresión, dicción y/o volumen.

2 = Monótono; farfullado, pero comprensible; moderadamente alterado.

3 = Muy alterado, difícil de comprender.

4 = Ininteligible.

19. EXPRESIÓN FACIAL:

0 = Normal.

1 = Mínima hipomimia; podría ser una cara inexpresiva («cara de póker») normal.

2 = Disminución discreta, pero claramente anormal, de la expresión facial.

3 = Hipomimia moderada; labios separados la mayor parte del tiempo.

4 = Cara «de máscara» o expresión fija con pérdida acusada o completa de la expresión facial; labios separados más de 6 mm.

20. TEMBLOR DE REPOSO EN MMSS:

0 = Ausente.

1 = Discreto e infrecuentemente presente.

2 = Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente.

3 = De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo.

4 = De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo.

21. TEMBLOR DE REPOSO EN MMII:

0 = Ausente.

1 = Discreto e infrecuentemente presente.

2 = Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente.

3 = De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo.

4 = De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo.

22. TEMBLOR DE ACCION O POSTURAL DE LAS MANOS:

0 = Ausente.

1 = Leve; presente con la acción.

2 = De amplitud moderada; presente con acción.

3 = De amplitud moderada al mantener la postura en el aire; así como con la acción.

4 = De gran amplitud; interfiere la alimentación.

23. RIGIDEZ AXIAL: (Valorada según el movimiento pasivo de las grandes articulaciones, con el paciente relajado y sentado).

0 = Ausente.

1 = Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo.

2 = Discreta a moderada.

3 = Intensa pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud.

4 = Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad.

24. RIGIDEZ EN MMSS: (Valorada según el movimiento pasivo de las grandes articulaciones, con el paciente relajado y sentado. No considerar la rigidez «en rueda dentada»):

0 = Ausente.

1 = Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo.

2 = Discreta a moderada.

3 = Intensa, pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud.

4 = Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad.

25. RIGIDEZ EN MMII. (Valorada según el movimiento pasivo de las grandes articulaciones, con el paciente relajado y sentado. No considerar la rigidez «en rueda dentada»):

0 = Ausente.

1 = Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo.

2 = Discreta a moderada.

3 = Intensa, pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud.

4 = Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad.

26. GOLPETEO DE LOS DEDOS. (El paciente golpea el pulgar con el índice en rápida sucesión y con la mayor amplitud posible; realizar con cada mano por separado).

0 = Normal (15/5 segundos).

1 = Enlentecimiento discreto y/o reducción de la amplitud (11-14/5 segundos).

2 = Moderadamente alterado. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento (7-10/5 segundos).

3 = Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento (3-6/5 segundos).

4 = Apenas puede realizar la acción (0-2/5 segundos).

27. MOVIMIENTOS ALTERNANTES CON LAS MANOS. (El paciente abre y cierra las manos rápida sucesión con la mayor amplitud posible).

0 = Normal.

1 = Discreto enlentecimiento y/o reducción de la amplitud.

2 = Alteración moderada. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento.

3 = Muy alterados. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos.

4 = Apenas puede realizarlos.

28. MOVIMIENTOS RAPIDOS ALTERNANTES DE MMSS. (movimientos de pronación-supinación de las manos, en sentido vertical, con la mayor amplitud posible y simultáneamente con ambas manos):

0 = Normal

1 = Discreto enlentecimiento y/o reducción en amplitud.

2 = Moderadamente alterados. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber ocasionales detenciones en el movimiento.

3 = Muy alterados. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos.

4 = Apenas puede realizarlos.

29. AGILIDAD CON LOS MMII. (El paciente golpea con el talón en rápida sucesión levantando el pie entero del suelo; la amplitud del movimiento debe ser alrededor de 7,5 cm.):

0 = Normal.

1 = Discreto enlentecimiento y/o reducción en amplitud.

2 = Moderadamente alterada. Fatigosa de manera evidente y precoz. Puede haber ocasionales detenciones en el movimiento.

3 = Muy alterada. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento.

4 = Apenas puede realizar la acción.

30. LEVANTARSE DE LA SILLA. (El paciente intenta levantarse de una silla de madera o metal de respaldo recto, con los brazos cruzados ante el pecho):

0 = Normal.

1 = Lento, o puede necesitar más de un intento.

2 = Tiene que impulsarse con los brazos en la silla.

3 = Tiende a caer hacia atrás y puede tener que intentarlo más de una vez, pero puede conseguirlo sin ayuda.

4 = Incapaz de levantarse sin ayuda.

31. POSTURA:

0 = Erecta normal.

1 = Postura no muy erecta, discretamente encorvada; podía ser normal en una persona mayor.

2 = Postura moderadamente encorvada, claramente anormal. Puede inclinarse discretamente a un lado

3 = Postura muy encorvada, con cifosis. Puede inclinarse moderadamente a un lado.

4 = Flexión marcada con alteración postural extrema.

32. MARCHA:

0 = Normal.

1 = Camina lentamente; pueden arrastrar los pies, con paso cortos, pero sin festinación ni propulsión.

2 = Camina con dificultad, pero no requiere ayuda o muy escasa. Puede haber festinación, pasos cortos o propulsiónados.

3 = Trastornos graves de la marcha que requieren ayuda.

4 = No puede caminar, incluso con ayuda.

33. ESTABILIDAD POSTURAL. (respuesta al desplazamiento súbito posterior producido por un tirón de los hombros mientras el paciente permanece en

bipedestación con los ojos abiertos y los pies discretamente separados; el paciente esta avisado):

0 = Normal.

1 = Retropulsión, pero se recupera sin ayuda.

2 = Ausencia de respuesta postural; se caería si no le sujetara el examinador.

3 = Muy inestable; tiende a perder el equilibrio espontáneamente.

4 = Incapaz de permanecer en pie sin ayuda.

34. BRADIQUINESA E HIPOQUINESIA. (Combina lentitud, titubeo, disminución del braceo, pequeña amplitud y pobreza de movimiento, en general):

0 = No hay.

1 = Mínima lentitud que da al movimiento un carácter deliberado; podría ser normal en algunas personas. Amplitud posiblemente reducida.

2 = Lentitud y pobreza de movimientos, en grado leve, que es claramente anormal.

Como alternativa, cierto grado de reducción en la amplitud.

3 = Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos moderada.

4 = Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos marcada.

PUNTUACIÓN TOTAL SUBESCALA III: /68.

3 Escala de Hohen & Yahr

0 – No hay signos de enfermedad.

1.0 – Enfermedad exclusivamente unilateral.

1.5 – Afectación unilateral y axial.

2.0 – Afectación bilateral sin alteración del equilibrio.

2.5 – Afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retropulsión.
(Test del empujón)

3.0 – Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente.

4.0 – Incapacidad grave; aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda.

5.0 – Permanece en una silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda.

REFERENCIAS

1. Alexander GE de long MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex, *Ann Rev Neurosci* 1986 9:357-378)
2. Andy O, Jurko MF, Sias FR. Sub-thalamotomy in treatment of parkinsonian tremor. *J Neurosurg* 1963;20:860-870.
3. Asanuma K, Tang C, Ma Y, Dhawan V, Mattis P, Edwards CA, Kaplitt M, Feigin A, Eidelberg D. Network modulation in the treatment of Parkinson's disease, *Brain* 2006; 129:2667-2678.
4. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the Vim thalamic nucleus in bilateral Parkinson's disease. *Appl Neurophysiol* 1987; 50: 344-346.
5. Benecke R, Rothwell JC, Dick JPR. Simple and complex movements off and on treatment patients with parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psichiatriy* 50.296-303 1987.
6. Bertrand C, Hardy J, Molina-Negro P, Martinez SN. Optimum physiological target for the arrest of tremor. In Gillingham JF and Donaldson IML (Eds.) 3rd Symposium on Parkinson 's disease. Edinburgh, Livingstone 1969 pp251-254

7. Bhatia KD, Henderson L, Ramsey-Stewart G, May J. Diffusion tensor imaging aid subgenual cingulum target selection for deep brain stimulation in depression. *Stereotac Func Neurosurg* 2012; 90(4):273-280.
8. Blomstedt P, Fytagoridis A, Tisch S. Deep brain stimulation of the posterior subthalamic area in the treatment of tremor. *Acta Neurochir (Vienna)* 2009b; 151: 31-36.
9. Blomstedt P, Sandvik U, Fytagoridis A, Tisch S. The posterior subthalamic area in the treatment of movement disorders: Past, present, and future. *Neurosurgery* 2009a; 64:1029-1042.
10. Brooks D J. *Nucl.Medicine*, Vol 51, No 4, 2010, pp 596-609
11. Bucy PC. Surgical relief of tremor at rest. *Ann Surgery*, 1945; 122:933-941
12. Carrillo-Ruiz JD, Velasco F, Jiménez F, Castro G, Velasco AL, Hernández JA, Ceballos J, Velasco M. Bilateral electrical stimulation of prelemniscal radiations in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Neurosurgery* 2008; 62:347-359.
13. Clare L., M, Positron emission tomography neuroimaging in Parkinson's disease, *Am J Transl Res*. 2011 Aug 15; 3(4): 323–341.
14. Codina –Puigross *Tratado de Neurologia*, Ed Libro del año, Pags 361-419 1994 España.
15. De Long MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990;13: 281-285).
- 16., . Differential diagnosis of parkinsonism.2003;91:383-96

17. Fahn S.; Elton, R.L. Recent developments in Parkinson's disease. Vol 2. Macmillan Health Care information Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Florham Park, NJ; 153-164 1987.
18. Fanashi S, Abolhassani MD, Salimpour Y, Alrezaie J. Combination of PCA and undecimated wavelet transform for neural data processing. Conf Proc IEEE. Eng Med Biol Soc. 2010; 201:6666-6669
19. Fearnley JM, Less AJ, Aging and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. Brain 114: 2283, 2301, 1991.
20. Friedman JH, Trieschmann ME, Fernandez HH (2005). Drug-induced parkinsonism: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ (Ed), Drug induced movement disorders, (pp 103-139). Malden, Blackwell Publishing.
21. Fytagoridis A, Sandvik U, Astrom M, Bergenheim T, Blomstedt P. Long term follow up of deep brain stimulation of the caudal zona incerta for essential tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011
22. García-Gomar MG, Concha L, Alcauter S, Soto-Abraham J, Carrillo-Ruiz JD, Castro Farfán G, Velasco F. Probabilistic tractography of posterior subthalamic area in Parkinson's disease patients. JBiSE 2013; 6:381-389.
23. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. Arch Neurol. 1999 Jan;56(1):33-9.
24. Gillingham FJ. Stereotactic surgery past-present and future. Clin Neurosurg 1965; 13:189-203
25. Green DM, Swets JA. Signal detection theory and psychophysics 1966. New York, John Wiley and Sons Inc.

26. Guiot G, Hardy J, Albe-Fessard D. Delimitation precise des structures sous-corticales et identification de noyaux thalamiques chez l'homme par electrophysiologie stereotaxique. *Neurochirurgie* 1962;5:1-18
27. Haslinger B, Kalteis K, Boecker H, Alesh F, Ceballos-Baumann AO. Frequency-correlated decreases of motor cortex activity associated with subthalamic nucleus stimulation in parkinson's disease. *Neuroimage* 2005; 28: 598-606.
28. Hoehn MM, Yahr MD, Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology* 17:427-422, 1967.
29. Ito Z. Stimulation and destruction of the prelemniscal radiation or its adjacent area in various extrapyramidal disorders. *Confin Neurol* 1975; 37:41-48
30. Kitagawa M, Murata J, Uesugi H, Kikuchi S, Saito H, Tashiro K, *et al.* Two year follow-up of chronic stimulation of posterior subthalamic white matter for tremor dominant Parkinson's disease. *Neurosurgery* 2005; 56:281-289.
31. Lees AJ.. Secondary Parkinson's syndrome. En: Jankovic J, Tolosa E (Ed), *Parkinson's disease and movement disorders*, (2007) (pp 213-224). Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins.
32. Limousin P, Green J, Pollak P, Rothwell J, Benabid AL, Franckowiak I, Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus for internal pallidum stimulation in Parkinson's disease, *ANN Neurol* 1997, 42: 283-291
33. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffman D, Benabid AL, Electrical stimulation in subthalamic nucleus in advanced parkinson disease *N Eng J Med* 1998,15; 339(16) 1105-1111

34. Mazzone P, Lozano ZA, Stanzione P, Gallati S, Scamaty E, PP A, Stefany A, implantation of human pedúnculo pontine nucleus: A safe clinically relevant target in parkinson's disease. *Neuroreport* 2005; 16(17):1877-1881
35. McKeige PM, Marmot MG, Epidemiology of Parkinson's Disease. Stern G. parkinsons Disease. London Chapman and Hall Medical, 1990,295-306.
36. Merello M, Tenca E, Cerquetti D. Neuronal activity of the *zona incerta* in Parkinson's disease patients. *Movement Disorders* 2006; 21:937-945.
37. Meyers RA Surgical procedure for post-encephalitis tremors, rigidity and festination by surgery of the basal ganglia. *Ner. Ment Dis. Proc*, 1942; 21: 602-665
38. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003 Jul;18(7):738-50.
39. Mundinger F. Stereotactic interventions on the zona incerta area for treatment of extrapyramidal motor disturbances and their results. *Confin Neurol* 1965;26: 222-230.
40. Murata J, Electrical stimulation of the posterior subthalamic area for the treatment of intractable proximal tremor. *J Neurosurg* 2003; 99:708-715.
41. Nambu A, Tokuno H, Takada M, Functional significance of cortico-subthalamo pallidal 'Hiperdirect' pathway, *Neurosci Res* 2002, Jun, 43(2):111-79
42. Otero E, Parkinson: Incidencia y prevalencia, en. *Parkinson enfoque al futuro*. Ed Fundo de cultura económica 1996, pp 16-24
43. Parkinson J, *An Essay on Shaking palsy*. Whittin Ghaham and Rowland, London England 1817.

44. Plaha P, Ben-Shlomo Y, Patel NK, Gill SS. Stimulation of the caudal *zona incerta* is superior to stimulation of the sub-thalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism. *Brain* 2006; 129:1732-1747.
45. Plaha P, Khan S, Gill SS. Bilateral stimulation of the caudal *zona incerta* nucleus for tremor control. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 504-513.
46. Plaha P, Patel NK, Gill SS. Stimulation of subthalamic region for essential tremor. *J Neurosurg* 2004; 101: 48-54.
47. Riva-Posse P, Choi KS, Holtzheimer PE, McIntyre CC, Gross RE, Chaturvedi A, Crowell AL, Garlow SJ, Rajendra JK, Mayberg HS. Defining critical white matter pathways mediating successful subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol. Psychiatry* 2014. On line since April 03, 2013.
48. Schaltenbrand G and Wahren W, editors. *Atlas for Stereotaxy of the Human Brain*. 1977. Stuttgart: Thieme-Verlag.
49. Schwab RS, England AC. Third Symposium on Parkinson's disease. E. And S. Livingstone: Edinburgh; 152-157, 1967.
50. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network; Jan 2010:61 p.no. 113
51. Spiegel EA, Wycis HT, Szekely EG, Adams J, Flanagan M, Baird HW. Campotomy in varied extrapyramidal disorders. *J Neurosurg* 1963; 20: 871-881

52. Spiegel EA, Wycis HT. Stereoccephalotomy (thalamotomy and related procedures, Part I: Methods and Stereotactic Atlas of the human brain. New York, Grune & Stratton 1952
53. Takekawa T, Isomura I, Fukai T. Spike sorting of heterogeneous neuron types by multimodality-weighted PCA and explicit robust variational Bayes. *Front Neuroinform.* 2012; 19:6:15
54. Talairach J, David M, Tournoux P, Trigo D Atlas d'anatomie stereotaxique. Reperage radiologique indirect des noyaux gris centraux des regions mesencephalo-sous-optique et hypothalamique de l'homme. Paris, Trampal C, and Engler H. *Rev. Rev Esp. Med Nucl.* 2002, 21:439-455
55. Tarsy D, Scollins L, Corapi K, O'Herron, S . Apetauerova D, Norregaard T, Progression of Parkinson's disease following thalamic deep brain stimulation for tremor. *Stereotac Funct Neurosurg* 83(5-6)222-7.2005.
56. Thanvi B, Treadwell S. Drug induced Parkinsonism: a common cause of parkinsonism in older people. *Postgrad Med J* 2009 ;85:322:326.
57. Trampal C, Engler H., PET in neurology and psychiatry. II, *Rev Esp Med Nucl.* 2002 Nov-Dec;21(6):439-55;
58. Tróst M, Su S, Su PC, Yen RF, Tseng HM, Barnes A, Ma Y, Eidelberg D. Network modulation by the subthalamic nucleus in the treatment of Parkinson's disease. *Neuroimage* 2006; 31: 301-307
59. Velasco F, Jiménez F, Pérez ML, Carrillo-Ruiz JD, Velasco AL, Ceballos J, et al. Electrical stimulation of the prelemniscal radiations in the treatment of

- Parkinson's disease: An old target revised with new techniques.
Neurosurgery 2001; 44:293-306.
60. Velasco F, Molina-Negro P, Bertrand C, Hardy J. Further definition of the subthalamic area for arrest of tremor. *J Neurosurg* 1972; 36:184-191
61. Velasco F, Palfi S, Jiménez F, Carrillo-Ruiz JD, Castro G, Keravel Y. Other targets to treat Parkinson's disease (Posterior subthalamic targets and motor cortex). In: Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR editors. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*, vol 2nd, Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag Press; 2009. p. 1665-1678.
62. Velasco F, Velasco M, Machado JP. A statistical outline of the sub-thalamic target for the arrest of tremor. *App. Neurophysiol* 1975; 35:25-46.
63. Velasco F, Velasco M.A. A reticulo-thalamic system engaged in selective attention and tremor in man. *Neurosurgery* 1979; 4:30-36
64. Wagle Shukla A, Okun MS. *Neurotherapeutics*. 2014 Jan;11(1):47-59. doi: 10.1007
65. Walker AE. Cerebral pedunculotomy for the relief of involuntary movements. *Acta Psychiatr Neurol* 1949; 24: 713-729
66. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol*. Jun 2011;26 Suppl 1:S1-58.
67. Yelnik J. Modeling the organization of the basal ganglia. *Rev Neurol (Paris)* 2008; 164: 969-976).