



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**PROGRAMA DE MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS, ODONTOLÓGICAS Y**  
**DE LA SALUD**

**“Conectividad de las Radiaciones Prelemniscas en el Subtálamo y  
Conformación de Lesiones Estereotáxicas por Tractografía en el  
Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson (EP)”**

**TESIS**  
**PARA OPTAR POR EL GRADO DE:**  
**MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS**

**PRESENTA**  
**MAURICIO ARMANDO ESQUEDA LIQUIDANO**

**TUTOR**  
**DR. FRANCISCO VELASCO CAMPOS**  
**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 23 DE SEPTIEMBRE DEL 2016



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.

## **Dedicatorias**

A mi Esposa e hijos, mi motor, que calladamente me han brindado su amor,  
apoyo incondicional y paciencia para impulsar este  
proyecto de vida.

Gracias Tai,  
Mau, Nico y Leo

A mis Padres, que me han inculcado la nobleza, lealtad, respeto, honradez y  
trabajo en el ejercicio de mi profesión y en mi vida.

Gracias Papá  
Gracias Mamá

A mi hermana y sobrino, por formar parte de mi vida y por su apoyo para lograr  
este objetivo profesional.

Gracias Lilia y Abner

## **Agradecimientos**

A mis asesores y maestros que sembraron en mí el interés por la Neurocirugía Funcional y que en forma armoniosa y desinteresada me lo transmitieron.

Gracias

## CONTENIDO

Página

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| Resumen.....                        | 5  |
| Antecedentes.....                   | 6  |
| Justificación.....                  | 19 |
| Planteamiento del problema.....     | 19 |
| Hipótesis.....                      | 20 |
| Objetivo general.....               | 20 |
| Material y métodos.....             | 21 |
| Variables.....                      | 23 |
| Análisis estadístico.....           | 32 |
| Aspectos éticos.....                | 32 |
| Resultados.....                     | 33 |
| Discusión.....                      | 43 |
| Conclusiones.....                   | 46 |
| Referencias bibliográficas.....     | 47 |
| Anexo 1 Escalas de Valoración ..... | 52 |

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la localización estereotaxica de los diferentes tractos que componen las radiaciones Prelemniscas (Raprl) en los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), así como sus variaciones intersujeto e intrasujeto para cada hemisferio cerebral. Estimar la localización y volumen del blanco estereotáxico a estimular o lesionar para el control de los síntomas motores de la EP con el fin de optimizar el tratamiento quirúrgico.

**Métodos:** Se obtuvieron imágenes de 15 con EP con un escáner 3T. Las imágenes ponderadas por difusión (DWI) fueron adquiridas usando 120 direcciones únicas de difusión-gradiente con  $b = 2000s / mm^2$  además de las secuencias T1 y T2. Se obtuvo una función media de respuesta por grupo para realizar la deconvolución esférica restringida (CSD). Se realizó una tractografía anatómicamente restringida seguida de imágenes de densidad de tractos (TDI) con 10 millones de vetas sembradas de forma homogénea en toda la sustancia blanca usando MRtrix3 ([github.com/MRtrix3](https://github.com/MRtrix3)). Se generó un millón de líneas de corriente para cada ROI (área Raprl delimitada manualmente en cada hemisferio). Los tractos fueron prácticamente disecados de acuerdo con las áreas frontales corticales, los ganglios basales y el cerebelo, definidos automáticamente por el co-registro de las etiquetas específicas según el Atlas de Desikan-Killiany proporcionado por Freesurfer (v.5.3). Las coordenadas estereotáxicas de la densidad de fibras que interconectan el Raprl a cada blanco entre ambos hemisferios cerebrales y entre cada tracto se evaluaron mediante la prueba t de Student y ANOVA.

**Resultados:** La localización estereotáxica en las coordenadas de “x”, “y” y “z”, en relación a la comisura posterior, de los tractos que conforman las Raprl entre el hemisferio derecho e izquierdo de los pacientes con EP no mostraron una variabilidad significativa medida en milímetros y en décimos ( $p > 0.05$ ). La coordenada “y” (anteroposterior) fue de 6.27 mm (2.60 décimos), por debajo de la línea CA-CP para “z” (dorsoventral) fue de -4.56 mm (-1.89 décimos) y la distancia del plano sagital para “x” (medio-lateral) fue de 10.33 mm (4.28 décimos).

**Conclusiones:** Las Raprl podría segmentarse adecuadamente con 3T MRI utilizando imágenes anatómicas de alta resolución y TDI que podría ser útil para la planificación de la neurocirugía. La tractografía probabilística basada en CSD permite la caracterización de Raprl. La localización estereotáxica basada en tractografía puede permitir la identificación de tractos de materia blanca elocuentes y, por lo tanto, proporcionar un mejor método para planificar el abordaje de los objetivos quirúrgicos.

# ANTECEDENTES

## MARCO TEÓRICO

### EPIDEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON EN MÉXICO.

La enfermedad de Parkinson (EP); es considerada la segunda patología neurodegenerativa en frecuencia sólo después de la enfermedad de Alzheimer. En la actualidad en México no se cuenta con estudios epidemiológicos acerca de la prevalencia o incidencia de la enfermedad; sin embargo, se estima de forma mundial que esta se presenta entre el 1 y 2% de la población mayor de 60 años de edad<sup>1</sup>. De acuerdo al conteo de población y vivienda realizado en 2005; por parte del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) el 8.1% de la población en México se encuentra en este grupo de edad, lo que implicaría una prevalencia aproximada de 83,000 y 166,600 personas con EP en México. La etiología de la EP aún no se conoce, aproximadamente el 90% de los casos se consideran esporádicos o idiopáticos, mientras que el resto tienen un origen genético ligado a alguno de los 13 loci identificados hasta la fecha<sup>2</sup>.

La EP se caracteriza clásicamente por manifestaciones motoras denominadas cardinales (temblor de reposo, bradicinesia, rigidez e inestabilidad postural). Se debe mencionar que a pesar de ser síntomas relativamente conocidos existe entre un 10 a 25% de error diagnóstico de EP cuando este no es realizado por un experto en movimientos anormales<sup>1,2</sup>. Por otra parte, los síntomas no motores son frecuentes presentándose hasta en el 90% de los casos y en particular la hiposmia, trastornos del sueño, trastornos neuro psiquiátricos y síntomas gastrointestinales disautonómicos pueden preceder a las manifestaciones motoras<sup>2</sup>. El resto de síntomas no motores de la EP correlacionan con la edad y severidad de la enfermedad<sup>1</sup>.

Un estudio mexicano sobre las características epidemiológicas de pacientes con EP indica que el 59.4% de los sujetos se encontraba en el rango de edad de 56 a 75 años con sólo un 23.6% por debajo de 55 años y un 17% por arriba de los 75 años. El 72% de los casos fue diagnosticado después de los 50 años de edad. La edad media al diagnóstico presentó una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.02$ ) de acuerdo al género siendo menor en hombres (54.5 vs 59.9 años). En lo referente a las manifestaciones clínicas el 74% inició con temblor mientras que el resto con rigidez-bradicinesia. El 58.4% de los pacientes comenzó con sintomatología en el hemicuerpo derecho. En cuanto a la severidad de enfermedad el 47% presentaba una enfermedad leve (HY 1 a 2), 46% enfermedad moderada (HY 2.5 a 3) y 7% enfermedad severa (HY 4 a 5)<sup>3</sup>.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y CLASIFICACIÓN

En estadios tempranos el diagnóstico es difícil, se ha descrito que existe un margen de error diagnóstico del 5-10% en la EP ideopática (EPI). Por lo anterior, se han creado varios criterios clínicos para identificarla, entre los más utilizados están los descritos por el Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido, los cuales se consideran que tienen una certeza

diagnóstica del 90 %. Se identifican con base en estos criterios: a) síntomas esenciales para el diagnóstico del síndrome parkinsoniano; b) criterios de exclusión para el diagnóstico de la EPI; y c) criterios que apoyan el diagnóstico de la EP<sup>4</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1. Criterios clínicos del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido.**

| Síntomas esenciales para el diagnóstico del síndrome parkinsoniano  | Criterios de exclusión para el diagnóstico de la EPI antecedentes de ACV repetido, progresión escalonada de signos parkinsonianos  | Criterios que apoyan el diagnóstico de EPI (se requieren tres o más para el diagnóstico definitivo de EPI)  |
|---|--|---|
| Bradicinesia (lentitud en la iniciación del movimiento voluntario, progresiva reducción en velocidad y amplitud de acciones repetitivas).   | Antecedentes de TCE repetido, de encefalitis, crisis oculogiras; uso de neuroléptico al inicio de los síntomas; más de un pariente afectado; remisión sostenida.   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comienzo unilateral</li> <li>• Temblor de reposo</li> <li>• Cuadro progresivo</li> <li>• Asimetría persistente que compromete más el lado donde comenzó</li> </ul>                                   |
| Por lo menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rigidez</li> <li>• Temblor de reposo de 4 a 6 HZ</li> <li>• Inestabilidad postural no causada por compromiso visual, vestibular, cerebeloso o propioceptivo</li> </ul> | Síntomas unilaterales luego de 3 años de evolución: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parálisis supra nuclear de la mirada</li> <li>• Signos cerebelosos</li> <li>• Compromiso autonómico temprano y severo</li> <li>• Demencia precoz con trastornos amnésicos del lenguaje y praxia</li> <li>• Signo de Babinski</li> <li>• Presencia de un tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en la TAC</li> <li>• Falta de respuesta a dosis adecuadas de levodopa (si se excluye mala absorción)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Excelente respuesta (70-100 %) a la levodopa.</li> <li>• Corea severa inducida por levodopa.</li> <li>• Respuesta a la levodopa de 5 años o más</li> <li>• Curso clínico de 10 años o más</li> </ul> |

Se describen a continuación las principales características clínicas de la EP en grado leve, moderado y avanzado<sup>4</sup>:

Enfermedad leve: en este estadio la exploración solo muestra una ligera disminución del braceo en el lado afecto, ligera rigidez y temblor. La incapacidad es nula o mínima. El paciente realiza sin ayuda todas las actividades de la vida diaria y le cuesta un poco de trabajo cortar filetes duros, abotonarse el primer



botón de la camisa, levantarse de un sillón muy bajo, girar con rapidez en la cama. Sigue llevando a cabo sus obligaciones laborales y sociales.

Enfermedad moderada o fase de estado: la progresión de la EP comienza a impedir que el enfermo lleve a cabo su actividad socio laboral y familiar. Al paciente puede costarle mucho trabajo realizar ciertas AVD, para las que ya precisa ocasionalmente ayuda: abotonarse, introducir el brazo en la manga en la chaqueta, entrar y salir de la bañera, afeitarse, cortar la carne, levantarse de la cama y de un sillón bajo. En la exploración se observa que la rigidez y bradicinesia son marcadas, el temblor puede ser manifiesto, el paciente camina arrastrando la pierna, no bracea, el codo se coloca en flexión y la mano comienza a adoptar una postura en tienda de campaña<sup>4</sup>. El síndrome se ha hecho bilateral, aunque es asimétrico y hay rigidez axial. Los reflejos posturales están todavía conservados y no hay episodios de congelación de la marcha.

Enfermedad avanzada: después de varios años (entre 5 y 10) de una gran eficacia del tratamiento con levodopa, la mayoría de pacientes vuelven a empeorar. Entran en una nueva fase de la enfermedad, en la que aparecen una serie de cambios que obligan a hacer importantes modificaciones en el tratamiento. Las complicaciones más importantes de la EP a largo plazo son las alteraciones motoras (fluctuaciones y discinesias) y las alteraciones del comportamiento. El enfermo, que hasta ahora había obtenido una mejoría notable, y sobre todo estable, percibe que por momentos se agudizan los síntomas de la enfermedad. A estos períodos con empeoramiento de los síntomas parkinsonianos se les llama períodos 'off'. No obstante, durante una gran parte del día, el enfermo se encuentra bien. A estos períodos sin síntomas parkinsonianos, se les denomina 'on'. Los períodos 'off' alternan con los 'on', y entonces se dice que el paciente presenta fluctuaciones. Además de estas oscilaciones de la clínica parkinsoniana, durante los períodos 'on' aparecen movimientos involuntarios anormales, llamados discinesias.

Las fluctuaciones y discinesias producen un cambio sustancial en la expresión clínica de la EP durante el tratamiento prolongado con levodopa. Con el paso de los años aparece una pérdida de eficacia de la medicación, y nos encontramos con una etapa más grave, más compleja, fisiopatológicamente mal conocida, y de tratamiento menos eficaz<sup>2,4</sup>.

## **ESCALAS CLINIMÉTRICAS DE VALORACION DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Para medir la discapacidad en la EP se han desarrollado escalas que evalúan la función motora, los síntomas no motores, la capacidad de autonomía del paciente, las complicaciones del tratamiento, los signos y síntomas asociados e incluso las fluctuaciones. La escala de valoración clínica más utilizada actualmente es la UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale: Escala Unificada para

Estratificar la Enfermedad de Parkinson). Esta escala es la que se utiliza en la mayoría de los estudios clínicos, incluye la valoración de los signos motores y los no motores, al igual que fluctuaciones y complicaciones del tratamiento.

La Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) se compone de 4 ítems

- I. Estado mental, comportamiento y estados de ánimo
- II. Actividades de la vida diaria (determinar en on/off).
- III. Exploración de signos motores.
- IV. Complicaciones del tratamiento.

Cada una de las cuatro secciones tienen varios signos (ítems) a evaluar. Cada uno de estos se evalúa con un puntaje del 0 al 4, otorgando un valor de 0 si el no presenta el signo y un valor de 4 cuando el signo está muy anormal. La UPDRS tiene valor pronóstico debido a que a mayor puntaje la discapacidad es mayor<sup>3</sup>.

Para la clasificación del grado de avance de la enfermedad se utiliza la clasificación en estadios de Hoehn y Yahr; se trata de una escala ordinal que indica la situación evolutiva de la enfermedad. Para en grado de discapacidad que produce la EP se aplica la escala de Schwab & England que la gradúa del 0 al 100%, significando el 100% ninguna incapacidad y el 0% una invalidez total. **(ANEXO 1).**

## **ANATOMIA Y FISILOGIA NORMAL DE LOS GANGLIOS BASALES**

Los ganglios basales (GB) son componentes de circuitos que incluyen la corteza cerebral y el tálamo<sup>5</sup>. Estos circuitos se originan en áreas corticales específicas, pasan por porciones separadas de los ganglios basales y tálamo, y se proyectan de nuevo al área cortical de la cual tomaron origen.

En cada uno de estos circuitos, el estriado y el NST sirven como una vía de entrada de los ganglios basales, y el GPi y la substantia nigra, pars reticulata (SNr) sirven como estaciones de salida. Esta organización anatómica es consistente con la evidencia clínica para las funciones motoras y no motrices y el desarrollo de las funciones cognitivas y emocionales / conductuales en las enfermedades de los ganglios basales.

El circuito motor es particularmente importante en la fisiopatología de los trastornos del movimiento. Este circuito se origina en los campos sensorio motores pre y pos centrales, que se proyectan hacia el putamen. Estas proyecciones son conexiones directas de la corteza y alcanzan el putamen a través del núcleo centromediano intercalado (CM) del tálamo<sup>6</sup>. La salida putaminal alcanza el GPi / SNr a través de dos vías, una ruta monosináptica "directa" y una ruta poli sináptica "indirecta" que pasa a través del pálido externo (GPe) a GPi directamente o a través de proyecciones GPe al STN.

Aunque el neurotransmisor principal de todas las neuronas de salida estriatal es GABA, una diferencia entre las neuronas fuente en las vías directa e indirecta es que las neuronas en la vía indirecta contienen la sustancia neuropéptica P, mientras que las neuronas fuente de la vía indirecta llevan los neuropéptidos encefalina y dinorfina.

La salida de los GB está dirigida hacia la parte anterior de los núcleos ventral, ventral lateral e intralaminar (ventralis anterioris [VA], ventralis lateralis pars oralis [VLo], centromedio y parafascicular (núcleo CM / Pf), y al tronco encefálico, en particular a porciones del núcleo pedunculopontino (PPN), que puede servir para conectar los ganglios basales a los centros de la médula espinal<sup>7</sup>. La salida al tálamo permanece segregada en funciones "motoras" y "no motrices", incluso dentro de los circuitos relacionados con el movimiento, puede haber un cierto grado de especialización. La salida desde la porción motora parte del GPi y alcanza predominantemente VA y VLo, que, a su vez, proyectan a áreas motoras corticales que están estrechamente relacionadas con la secuenciación y ejecución de los movimientos. La salida de la porción motora del SNr, por otro lado, alcanza áreas premotoras que están más estrechamente relacionadas con la planificación del movimiento (corteza motora suplementaria?).

El neurotransmisor dopamina juega un papel central en la función estriatal. El efecto neto de la dopamina estriatal es reducir la actividad de los ganglios basales, llevando a la desinhibición de las neuronas de proyección tálamo-cortical. Esto puede ocurrir, sin embargo, a través de una serie de mecanismos diferentes, incluyendo un sináptico "rápido" y un modo de modulación más lento. El modo sináptico rápido modula la transmisión a lo largo de las espinas de las neuronas estriatales, que son las principales dianas de las entradas corticales y talámicas al estriado. Mediante este mecanismo, la dopamina puede ser importante en el aprendizaje motor o en la selección de movimientos contextualmente apropiados.

El modo más lento puede modular la actividad estriatal en una escala de tiempo más lenta a través de un amplio mecanismo neuromodulador. Los cambios en este control neuromodulador del estriado puede ser la base de algunas de las alteraciones del comportamiento observadas en los trastornos del movimiento. Aunque en un debate considerable, parece que la dopamina facilita predominantemente la transmisión a través de la vía directa e inhibe la transmisión a través de la vía indirecta a través de los receptores D1 y D2 de la dopamina, respectivamente<sup>8</sup>.

## **ANATOMIA Y FISILOGIA DE LOS GANGLIOS BASALES EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

La enfermedad de Parkinson idiopática temprana (EP) es una entidad patológica bien circunscrita cuyo sello distintivo es la pérdida de neuronas dopaminérgicas de proyección nigroestriatal. Los problemas motores resultantes tales como temblor, rigidez, acinesia y bradicinesia, pueden ser tratados con

estrategias de reemplazo dopaminérgico. En etapas posteriores de la enfermedad, la pérdida de dopamina se acompaña de déficits anatómicos adicionales fuera de los circuitos ganglionares basales-talamocorticales, como la pérdida de neuronas del tallo encefálico y corticales, lo que resulta en anomalías que generalmente no son susceptibles de terapia de reemplazo dopaminérgico, tales como disfunción autonómica, inestabilidad postural y disfunción cognitiva<sup>9</sup>.

El déficit dopaminérgico en el circuito de los ganglios basales de la enfermedad de Parkinson temprana genera un número de cambios bastante bien circunscritos en la descarga neuronal, que a su vez resultan en el desarrollo de las anomalías motrices cardinales de la enfermedad. Según el modelo propuesto por Albin Et al. y De Long et al.<sup>10</sup>, la pérdida de dopamina resulta en un aumento de la actividad a lo largo de la vía indirecta, y una actividad reducida a lo largo de la vía directa. Ambos efectos juntos conducirán a una mayor excitación de las neuronas GPi y SNr, y a la inhibición de las células talamocorticales, y por lo tanto la reducción de la excitación de la corteza, que clínicamente se manifiesta en el desarrollo de los mencionados signos cardinales motores de la EP. El descenso de la salida de los ganglios basales al PPN también puede desempeñar un papel en el desarrollo de los síntomas de la EP.

Se demostró que la región PPN era metabólicamente hiperactiva en animales parkinsonianos, consistente con un aumento importante de los aportes a esta región, y se ha demostrado que la inactivación de este núcleo es suficiente para inducir una forma de acinesia en animales de experimentación, aunque no se está seguro de cómo la pobreza de movimiento después de la inactivación de PPN se relaciona con la presente en el parkinsonismo<sup>11</sup>?

La actividad a nivel cortical se ha explorado con estudios PET. Estos experimentos han demostrado que el parkinsonismo se asocia con una sub actividad relativamente selectiva del área motora suplementaria, corteza prefrontal dorsal y áreas de asociación frontal que reciben la entrada subcortical principalmente de los ganglios basales. Al mismo tiempo, parece existir una sobreactividad compensatoria del área pre motora y corteza parietal, áreas que tienen un papel primordial en la facilitación de respuestas motrices a las señales auditivas<sup>12</sup>.

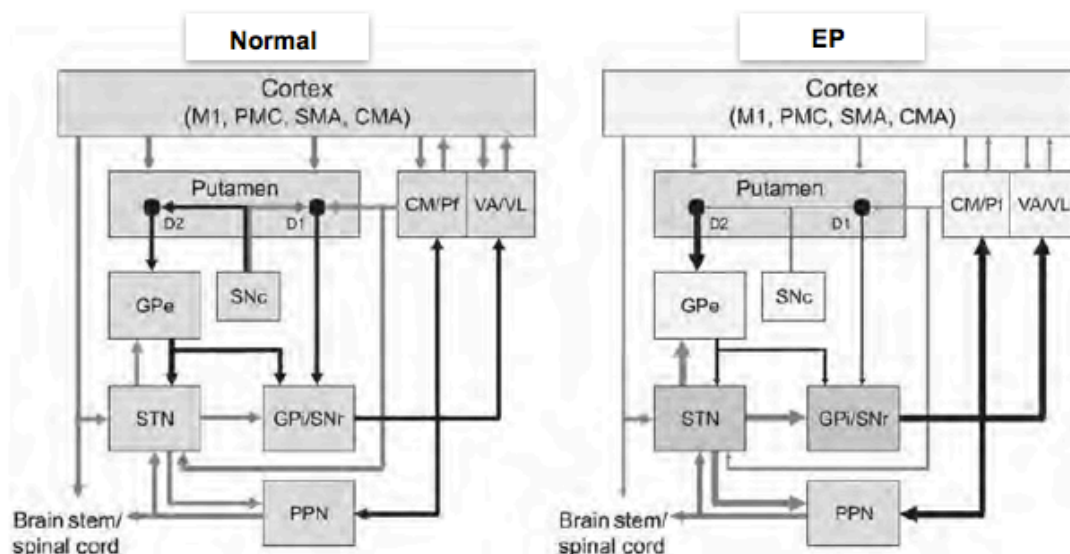
La expectativa de que el aumento en la actividad de los ganglios basales puede ser un importante paso fisiopatológico en el desarrollo de signos motores parkinsonianos ha estimulado los intentos de reducir esta actividad farmacológicamente y quirúrgicamente. La demostración de que las lesiones del NST en primates revierten todos los signos cardinales de parkinsonismo mediante la reducción de la actividad GPi ha contribuido a estos esfuerzos. Las lesiones estereotácticas de la porción motora de GPi (GPi palidotomía), que ha sido reintroducido en humanos, ha demostrado ser eficaz contra todos los principales signos motores de la Enfermedad de Parkinson. Los estudios PET han demostrado que la actividad de las áreas motoras frontales que se redujeron en el estado

parkinsoniano fueron de nuevo activas después de la palidotomía<sup>13</sup>.

La última adición al armamento neuroquirúrgico utilizado en el tratamiento de la EP es la estimulación cerebral profunda (DBS). La DBS del NST y de GPi ha demostrado ser altamente eficaz contra la EP. Aunque el mecanismo exacto de acción sigue siendo incierto, el efecto clínico y de neuroimagen de la DBS imita de cerca la de la ablación, lo que sugiere una acción inhibitoria neta. Se han propuesto diversos mecanismos de la DBS, entre ellos el bloqueo de la despolarización, la activación de vías inhibitorias, el "bloqueo" de la actividad anormal a lo largo de las vías de salida y el agotamiento de los transmisores. Varios estudios más recientes, sin embargo, han sugerido que la DBS puede, de hecho, activar el área estimulada, tal vez llevando a una normalización en el patrón de la actividad neuronal<sup>14</sup>.

Recientemente se ha demostrado que el parkinsonismo está relacionado a una hiperactividad del NST con hipersincronización de las oscilaciones de baja frecuencia entre el NST y el Globo Pálido (GP), lo que de alguna forma interfiere con la capacidad de iniciar o detener programas motores en la corteza. También se ha sugerido que el parkinsonismo puede relacionarse a cambios neuroplásticos de la vía directa como consecuencia de la denervación dopaminérgica, sobre todo a nivel del estriado y en los núcleos de salida de los GB (SNr/GPi). Esto condiciona un trastorno del aprendizaje procedural y con ello un retardo del procesamiento de la información y de la activación cortical, justificando la hipocinesia<sup>15</sup>. **(Fig. 1)**

### Modelo clásico EP



**Flechas negras: Conexiones inhibitorias; Flechas grises: Conexiones excitatorias**

**Fig.1.** Circuito de los ganglios basales-tálamo-corticales bajo condiciones normales (izquierda) y EP (derecha). Los circuitos de los ganglios basales implican el striatum, Gpe,

Gpi, SNr, STN y SNc. La salida de los ganglios basales está dirigida hacia el núcleo centromediano (CM) y el núcleo ventral anterior / ventral lateral del tálamo (VA / VL), así como NPP. Las conexiones excitatorias se muestran en gris, rutas inhibitorias en negro. Los cambios en la tasa media de descarga se reflejan en el ancho de las líneas. Líneas más amplias reflejan tasas más altas, líneas más estrechas disminución de las tasas.<sup>10</sup>

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

### NÚCLEO SUBTALAMICO. ANATOMIA Y FISIOLOGIA

El NST se encuentra en el diencefalo, es una estructura pequeña y muy vascularizada. El mismo está formado por neuronas de proyección con grandes axones y un rico árbol dendrítico a través de los cuales realiza sinapsis con un importante grupo de estructuras entre ellas: GP en sus dos porciones, SNpr, NPP, SNpc, estriado, corteza cerebral y formación reticular mesencefálica y pontina; no obstante, sus principales aferencias se dirigen a ambos segmentos del GP y a la SNr. El neuro-transmisor que expresa es el ácido glutámico. De forma simultánea este núcleo recibe aferencia de la corteza cerebral, a través de una vía hiperdirecta que igualmente expresa ácido glutámico como neurotransmisor, y del GPe formando parte de la vía indirecta del circuito motor, cuya conexión es francamente inhibitoria y expresa Ácido Gamma Amino Butírico (GABA). También recibe aferencia desde el NPP, SNc, complejo parafascicular del tálamo y núcleo dorsal del rafe. Por todo esto el NST se involucra en importantes aspectos de la conducta motora<sup>16</sup>.

El NST al igual que otras estructuras de los GB presenta una divergencia de la información según los cinco circuitos descritos por Alexander y De-Long<sup>10</sup> y se ha demostrado mediante estudios de registro y estimulación eléctrica en animales de experimentación que las neuronas del circuito motor, es decir, aquellas que al ser estimuladas evocan una respuesta motora, se encuentran localizadas en su gran mayoría en la región dorso lateral del núcleo<sup>17</sup>. Nambu y cols<sup>18</sup>, concluyeron en estudios realizados en monos que este núcleo en su área sensitivo motora presenta una doble representación somatotópica que se presenta en forma de imagen en espejo. La zona más lateral recibe influencia de la corteza motora primaria (M1) y la zona más medial la recibe del Área Motora Suplementaria (AMS). El mapa del cuerpo está representado de manera que los extremos o polos más mediales y laterales corresponden a la representación de la cara. Los miembros inferiores se encuentran representados en el sitio de unión de ambos segmentos medial y lateral de la región dorso lateral del núcleo y por último los miembros superiores están representados entre la cara y los miembros inferiores en ambos lados, tanto en el que recibe inervación de M1 como el que la recibe del AMS.

Estudios de los últimos 5 años proponen la idea de que el NST constituye otra puerta de entrada de los ganglios basales a aferencias corticales. En el mono el NST recibe aferencia organizada de manera directa desde la corteza. Al realizar la estimulación de M1, AMS y áreas Premotoras se induce una respuesta de excitación de corta latencia, seguida de inhibición y excitación tardía de las neuronas de ambos segmentos del globo pálido. Esta excitación se deriva a través de una vía córtico-subtalámico-pálido; mientras la inhibición y excitación tardía es mediada por los circuitos directo e indirecto del circuito motor clásico. Estas observaciones sugieren una vía hiperdirecta entre la corteza y el NST es una vía de alta velocidad de conducción, superior a la velocidad de conducción de las vías indirectas y directas del modelo clásico<sup>19</sup>.

El NST ocupa una posición crucial dentro de los GB pues además de constituir otra puerta de entrada como ya habíamos mencionado, logra un balance de la actividad del GP a través de una vía monosináptica excitatoria y una vía disináptica inhibitoria. La estimulación del NST provoca la excitación del GPe y este a su vez provoca a través de la liberación de GABA una fuerte inhibición del GPi y de él mismo a través de axones colaterales recurrentes. Por otro lado, el NST provoca a través de un circuito monosináptico la excitación del GPi. El adecuado balance de este doble efecto del NST sobre ambas porciones del GP es necesario para la facilitación del movimiento y la ejecución sin dificultad de los programas motores<sup>18,19</sup>.

## **SUBTALAMOTOMÍA PARA EL CONTROL DE SÍNTOMAS MOTORES EN LA EP**

La hiperactividad del NST se considera un sello distintivo de la EP. El NST tiene muchas conexiones, incluyendo la entrada glutamatérgica excitatoria dirigida al GPi y la sustancia negra. En el parkinsonismo experimental se ha demostrado que la modulación o ablación de la actividad del NST tiene un beneficio terapéutico sobre los síntomas motores de la EP.

En general, la subtalamotomía unilateral está asociada con una reducción de aproximadamente el 50% en la UPDRS sección III (motor). Estos efectos se han reportado que persisten durante 12-24 meses post-operatorio<sup>20-23</sup>. La subtalamotomía también permite reducir de manera concomitante el consumo de L-dopa de manera global en un 40-50%

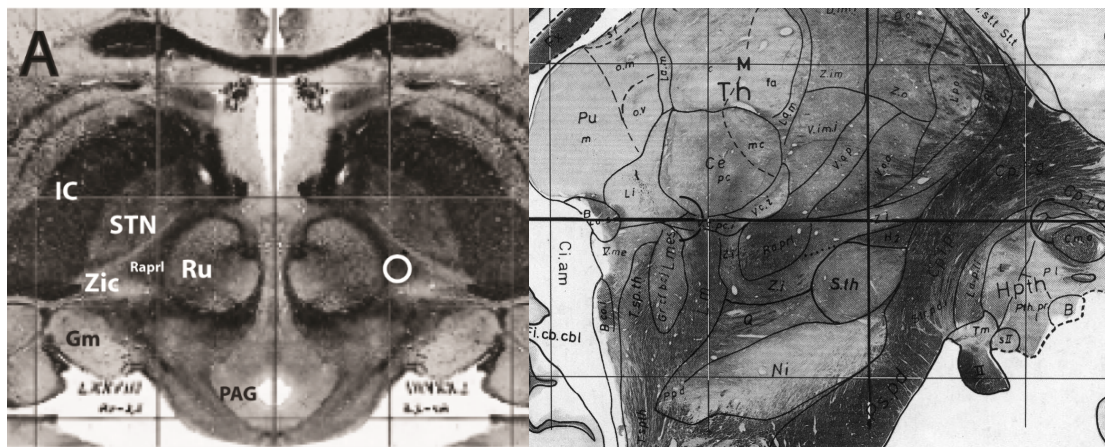
Obeso et al<sup>20</sup> recientemente han evaluado la evolución de 25 pacientes en un periodo de 36 meses después de la cirugía. La mejora significativa de la UPDRS motora persistió durante el seguimiento, sin embargo, hubo un marcado incremento en el UPDRS-III " off " al tercer año de seguimiento. El empeoramiento fue secundario al aumento de intensidad de los signos parkinsonianos axiales e ipsilateralmente al lado de la lesión (lado no tratado). En otras palabras, el efecto benéfico sobre las extremidades contralaterales a la lesión se mantiene 3 años después de la lesión, pero la progresión de la enfermedad es notable en el lado ipsilateral y axial. Esta es una evolución muy similar a la observada con la palidotomía.

La subtalamotomía bilateral también se ha realizado en pacientes con EP, pero la experiencia es más limitada. Obeso et al. informaron de 17 pacientes operados de subtalamotomía bilateral evaluados a 2 años a través de la UPDRS parte III en los estados " off " y " on " de 47,5 y 32% de mejoría, respectivamente. Después de la cirugía, la dosis diaria de ingesta de levodopa fue reducida en un 72%.

## RADIACIONES PRELEMNISCALES. ANATOMIA Y FISIOLOGIA

Las radiaciones prelemniscas son un grupo de fibras ubicadas en la región subtalámica posterior, que conectan a los núcleos mesencefálicos, pontinos y la formación reticular del tallo cerebral con el tálamo, Gpi y corteza orbitofrontal y a través del tálamo con las cortezas motoras primaria y suplementaria <sup>24</sup>.

Forel describió en 1877, la posición de las Raprl, éstas fueron llamadas por él como B. A. Th, distinguiéndolas claramente de los campos H de Forel, más mediales y anteriores. La denominación original fue de Cécile Vogt-Mugnier, en 1909, para referirse a las Raprl como las radiaciones provenientes del cerebelo por delante del lemnisco (prelemniscas) y es Hassler, como alumno suyo quien en 1959 las incluye en la descripción de su atlas estereotáctico <sup>25</sup>.



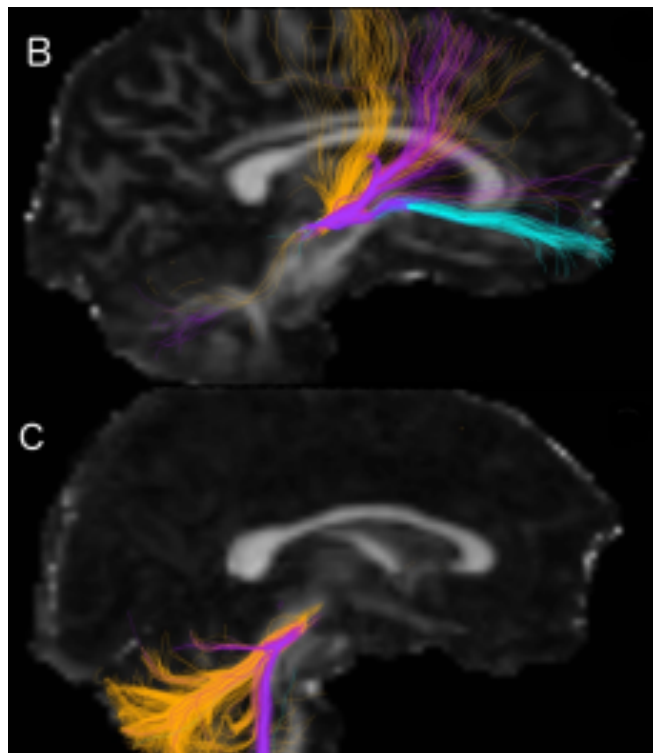
**Fig. 2.** Localización topográfica de las estructuras de la region subtalámica posterior. Núcleo subtalámico (STN), la sustancia nigra (SN), la zona Q de Sano (Q), la radiaciones prelemniscas (Raprl), la zona incerta (Zic), lemnisco medio (Lm), el grupo de núcleos ventrales laterales (Vim, Vop, Voa), y ventrales posterolaterales (Vci y Vca).

Las fibras que se dirigen hacia el tálamo directamente hacia los núcleos ventro oral anterior y posterior (Voa, Vop y Vim), son las llamadas radiaciones prelemniscas o radiaciones de la calota mesencefálica. Estas prolongaciones



nerviosas, son fibras que están situadas en una encrucijada de unos cuantos milímetros por donde también están inmiscuidas otras fibras de ascenso y descenso hacia varios núcleos de relevo superior del cerebro, resaltando principalmente haces que suben a través del lemnisco que es el principal afluente de la sensibilidad, además de estar rodeadas por el núcleo rojo, la sustancia nigra, el núcleo subtalámico y la zona incerta caudal (Zic), que son los núcleos controladores de la motricidad (**Fig. 2**).

Nuevas técnicas de imagen, como la tractografía de alta resolución (DWI), acoplada a deconvolución, permitieron analizar la conectividad de esta diminuta región de sustancia blanca, identificando que está conformada por tres circuitos de fibras: cerebelo-tálamo-corticales, que a su vez se dividen al llegar al tálamo en fibras que terminan en el núcleo ventral-intermedio (Vim), que proyecta a la corteza motora primaria y fibras que terminan en el núcleo ventral oral posterior (Vop), que proyectan a la corteza motora suplementaria; otro grupo de fibras provienen del Gpi y alcanzan el área subtalámica en el ansa lenticular y unas terminan en el núcleo Vop y otras continúan por arriba del núcleo subtalámico, atraviesan las Raprl y terminan en el núcleo pedúnculo-pontino (PPN); un tercer grupo conectan el tegmento mesencefálico con la corteza orbitofrontal, pasando por las Raprl, continúan ventrales al STN, atraviesan el brazo anterior de la cápsula interna y terminan en la corteza frontal, parte en la región orbitofrontal y parte en la corteza dorso-lateral (**Fig. 3**)<sup>26</sup>.



**Fig. 3:** Composición de fibras en Raprl mostradas en la tractografía ultra selectiva con deconvolución y sobrepuestas a cortes de RM sagitales de más lateral (B) a más medial (C) En naranja se marcan las fibras del cerebelo al tallo cerebral, donde parte se decusa en el brachium conjunctivum y otras continúan ipsilaterales, ascendiendo por Raprl hasta el tálamo, donde se segregan en 2 partes: las posteriores terminan en el Ventralis intermedio (Vim) y de allí proyectan la M1; las anteriores terminan en Vop, donde se superponen a fibras del Gpi provenientes del fascículo talámico y de allí proyectan a la AMS. En morado las fibras que salen de Gpi en el ansa lenticularis y entran al subtálamo, después de atravesar el brazo anterior de la cápsula interna y parte terminan en Vop y otra continua posterior pasando por Raprl hacia la región dorsal del tallo cerebral, en el NPP. En azul fibras que conectan la región frontal, tanto orbitarias como dorso-laterales, pasan por Raprl y terminan en el tegmento mesencefálico.

### ESTIMULACIÓN DE LAS RADIACIONES PRELEMNISCALES PARA EL CONTROL DE SINTOMAS MOTORES EN LA EP

De los blancos quirúrgicos (o targets en inglés), tres han mostrado efectividad en controlar la triada de síntomas motores: el globo pálido interno (Gpi), el núcleo subtalámico (STN) y el área subtalámica posterior. De ésta última, dos estructuras han sido propuestas como responsables del efecto sobre los síntomas motores: la zona incerta caudal (Zic) situada más lateral y superficial y las radiaciones prelemniscas (Raprl), localizadas más mediales extendiéndose desde del tálamo hasta el mesencéfalo.

Aunque estos targets mejoran todos los síntomas motores, lo hacen de una forma diferente como se muestra en la **Tabla 2**<sup>28</sup>. Se puede apreciar, que la DBS del núcleo subtalámico mejora los síntomas de una manera más uniforme, aunque el temblor es sensiblemente menos controlado que en la Zic y las Raprl y la marcha y postura menos controlado que en Gpi. Puesto que cada paciente tiene requerimientos diferentes de control de síntomas, uno puede y debe individualizar la cirugía de acuerdo a esos requerimientos.

| TARGET                   | T  | R  | B  | P  | M  | Author        |
|--------------------------|----|----|----|----|----|---------------|
| Sub-thalamic nucleus     | 80 | 90 | 60 | 58 | 56 | Benabid       |
| Pre-lemniscal radiations | 92 | 94 | 65 | 35 | 50 | Carrillo-Ruiz |
| Zona incerta (caudal)    | 93 | 76 | 65 | NR | NR | Plaha         |
| Globus pallidum internus | 78 | 68 | 68 | 67 | 59 | Jiménez       |
| Ventralis intermedius    | 80 | NR | NR | NR | NR | Benabid       |

**Tabla 2.** Porcentaje de la mejoría de los síntomas utilizando los mismos reactivos de la escala UPDRS, evaluados al año de tratamiento con estimulación eléctrica de diferentes blancos estereotácticos (Targets), en pacientes con EP avanzada, se puede apreciar que la mejoría del temblor (T), rigidez (R), bradicinesia (B), postura (P) y marcha (M) es diferente para cada target. NR= no reportado, aunque sabemos que para ventralis intermedio no hay mejoría de otros síntomas que el temblor<sup>28</sup>.

A diferencia de lo reportado para el NST, la DBS en Raprl provoca una disminución muy significativa de la actividad metabólica en el sitio estimulado, así como en todas las regiones de interés con las que conecta (cerebelo, tálamo, cortezas motoras primaria y secundaria y orbitofrontal), indicación indirecta de inhibición, lo que se asocia a una mejoría significativa de los síntomas motores<sup>29</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En estudios previos se ha encontrado que la DBS en Raprl provoca diferente grado de mejoría en diferentes pacientes. Analizando la localización estereotáxica de los contactos utilizados para DBS (contactos activos que en estimulación bipolar corresponden a cátodo y ánodo) no se encontró una diferencia entre los casos con resultados óptimos y los que tuvieron resultados subóptimos en el control de los síntomas motores, lo que hizo sospechar que podría existir una variación individual en la localización espacial de esos tractos<sup>30</sup>. Más aún, aquellos pacientes con resultados subóptimos tenían mejoría de un solo síntoma motor, lo que hizo sospechar que diferentes síntomas motores eran mediados por diferentes circuitos neuronales<sup>31</sup>. Como se comentó anteriormente, la identificación de los diferentes tractos que componen las Raprl representa una plataforma para analizar la mejoría de los síntomas en función de la inactivación de los diferentes tractos. En ese sentido, el análisis de lesiones por RF que pueden ser identificadas fácilmente por imagen y la identificación de los tractos que interrumpen, ofrecen una oportunidad única para correlacionarlos con la mejoría de los síntomas.

Por esta razón, el uso de la tractografía para orientar la colocación de los electrodos para DBS o de lesión por RF podría ser mucho más precisa que la RM estructural y permitir dirigir los electrodos de estimulación o lesión a sistemas específicos de fibras, de acuerdo con los síntomas más prominentes en cada paciente.

## **JUSTIFICACIÓN**

El tratamiento médico de la EP es muy efectivo en el control de los síntomas motores, sin embargo, en la mayoría de los pacientes (80% a los 5 años), el tratamiento médico más efectivo, que es la administración de L-DOPA/CARBIDOPA, cursa con complicaciones como disminución del periodo efectivo de tratamiento (periodo ON), disquinesias producidas por L-DOPA y congelamiento de la marcha al inicio o término del periodo ON. Por otro lado, aunque la estimulación eléctrica es un estándar de oro para el tratamiento del EP, el costo de los estimuladores es alto y fuera del alcance de la mayoría de la población, principalmente rural, por requerir además asistencia médica y técnica para la programación y cuidado de los neuroestimuladores. Además, se complica en un 12% de los casos a 10 años por mal funcionamiento, fractura o desplazamiento de los componentes del neuroestimulador o erosiones de la piel sobre los componentes del neuroestimulador, que con frecuencia se asocian a infecciones que obligan al retiro del sistema. Por esta razón, las lesiones de diferentes blancos estereotáxicos siguen siendo vigentes.

De aquí que la localización estereotáxica de los tractos que componen diferentes estructuras es crítica para garantizar un buen resultado. La imagen por IRM de los tractos permitiría identificar su composición de fibras y determinar su relación a las coordenadas estereotáxicas para asegurar una disminución de los síntomas y evitar efectos colaterales. Más aún, permitiría utilizar métodos menos

invasivos para el tratamiento de la EP como la radiocirugía, que puede aplicarse en enfermos ambulatorios.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la variabilidad de la localización estereotáctica de los tractos que componen las Raprl intra e inter sujetos con EP?

### **PREGUNTAS SECUNDARIAS**

- ¿Cuál es la localización estereotáctica de los tractos de Raprl que con mayor probabilidad incluya todos los tractos en el menor volumen posible?
- ¿Cuál es la variabilidad de los tractos entre los dos hemisferios del mismo sujeto?
- ¿Cuál es el valor de utilizar métodos de estandarización de las coordenadas estereotácticas para optimizar la colocación de electrodos DBS o de RF?

### **HIPÓTESIS**

**Si** las conexiones probabilísticas de las Raprl

- Unen al globo pálido medial con la protuberancia dorsal (núcleo pedúnculo pontino);
  - A los núcleos profundos del cerebelo con el tálamo ventro-lateral y
  - Al tegmento mesencefálico con la región orbitofrontal.
- **Entonces** la posición estereotáctica de las fibras cerebelo – tálamo – cortical, las fibras pálido – NPP y las fibras mesencefalo – orbitofrontal presentan una variabilidad inter e intra sujetos con EP.

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la localización estereotáctica de los diferentes tractos que componen las radiaciones Prelemniscas (Raprl) en los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), así como sus variaciones intersujeto e intrasujeto para cada hemisferio cerebral.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Estudiar si existe variabilidad de la localización estereotáctica de los tractos que conforman las Raprl entre los hemisferios del mismo paciente.
- Determinar las coordenadas estereotácticas isométricas en relación al centro de cada tracto para cada hemisferio cerebral de los pacientes con EP para evaluar el tamaño y volumen de la lesión ideal que nos permita afectar a

todos los tractos para un adecuado control de los síntomas motores de la EP.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **UNIVERSO Y PERIODO DE ESTUDIO**

Pacientes con EP que acuden a la Consulta de la Clínica de Movimientos Anormales y Enfermedad de Parkinson del Servicio de Neurología y Neurocirugía del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio Exploratorio (Piloto).

Observacional, analítico, prospectivo, prolectivo y transversal

### **TIPO DE MUESTREO**

No probabilístico, por conveniencia.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Muestra no probabilística de casos consecutivos, de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson estadio clínico Hoehn – Yahr II-III a los cuales se les realizó un estudio de resonancia magnética cerebral de 3 Teslas como parte de su protocolo de estudio para la realización de cirugía ablativa por radiofrecuencia de las Raprl.

## **CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD**

### **Criterios de inclusión**

- Menores de 70 años y mayores de 30
- Enfermedad de Parkinson definida por los criterios clínicos del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido.
- Estadio clínico Hoehn – Yahr II – III.
- Estudio de resonancia magnética cerebral 3 meses antes de la cirugía que descarte patología cerebral.

### **Criterios de exclusión**

- Enfermedad sistémica grave.
- Patología vascular cerebral.
- Enfermedad psiquiátrica grave.

- Paciente con historia previa de adicción a drogas.
- Parkinsonismo debido a causa distinta de la idiopática (atrofia múltiple sistémica, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, hidrocefalia, parkinsonismo vascular, tratamiento con neurolépticos).
- Lesiones cerebrales estructurales demostradas en resonancia magnética cerebral.
- Paciente no colaborador o incapaz de rellenar los autoinformes.
- No firma del consentimiento informado.

### **Criterios de eliminación**

- No cuenten con expediente clínico completo.

## VARIABLES

### **Independiente:**

Tracto componente de la Raprl.  
Definición conceptual:

Tracto componente de las radiaciones prelemniscas que corresponde a las conexiones cerebelo-tálamo-corticales, pálido- núcleo pedúnculo pontinas y mesencéfalo-orbita frontal.

Definición operativa:

Tracto componente de las radiaciones prelemniscas determinado mediante el uso de tractografía por resonancia magnética de alta resolución.

Clasificación de la variable:

Cualitativa nominal

Periodo de medición:

Pre quirúrgico

Escala de medición:

Tracto cerebelo-tálamo-corticales, pálido- núcleo pedúnculo pontino y mesencéfalo-orbita frontal.

### **Dependiente:**

Localización estereotáxica  
Definición conceptual:

Sistema de coordenadas para localizar el tracto con respecto a referencias anatómicas cerebrales.

Definición operativa:

Sistema de coordenadas en "x", "y", "z", ángulo planar (x), ángulo ságital, para localizar el tracto con respecto a la comisura posterior en ambos hemisferios cerebrales del paciente con EP.

Clasificación de la variable:

Cuantitativa continua.

Periodo de medición:

Evaluación pre operatoria

Escala de medición:

Milímetros y décimos.



## **DESARROLLO DEL ESTUDIO**

### **Selección de pacientes**

Pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson estadio clínico Hoehn – Yahr II-III a los cuales se les realizó un estudio de resonancia magnética cerebral de 3 Teslas como parte de su protocolo de estudio para la realización de cirugía ablativa por radiofrecuencia de las Raprl.

### **Adquisición de los datos de IRM**

Las imágenes fueron obtenidas con un escáner de resonancia magnética 3T Philips Achieva TX (Philips Medical Systems, Best, Holanda), ubicado en el Instituto de Neurobiología en Querétaro, México. Todas las imágenes fueron adquiridas con generador de bobina de 32 canales. Las imágenes ponderadas en T1 de alta resolución se adquirieron usando una secuencia rápida de eco de gradiente 3D con una resolución espacial de  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  con TR / TE = 8,05 / 3.68 ms; las imágenes en T2 FLAIR fueron adquiridas en el plano sagital utilizando una secuencia de eco 3D turbo-spin de  $1 \times 1 \text{ mm}^3$ , grosor de corte de 1,12 mm y 0,56 mm de distancia entre cortes con TR / TI / TE = 4800/1650/279 ms. Las imágenes de alta resolución angular DWI fueron adquiridas con una resolución de  $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ , con 65 cortes contiguos que proporcionaron una cobertura completa del cerebro, y 120 direcciones de difusión de gradiente únicos ( $b = 2000 \text{ s} / \text{mm}^2$ ) que fueron distribuidos de manera uniforme en el espacio, junto con cuatro no DWI ( $b = 0 \text{ s} / \text{mm}^2$ ). El tiempo de exploración fue de alrededor de 50 minutos por sujeto.

### **Pre procesamiento**

Las imágenes de DWI fueron procesadas por las distorsiones de corriente inducida mediante el registro de cada volumen para el primer no-DWI a través de una transformación lineal con 12 grados de libertad utilizando herramientas FSL (v.4.1.9, biblioteca de software FMRIB). Los vectores de gradiente de difusión se hicieron girar en consecuencia<sup>32</sup>.

### **Fiber-Tracking (Tractografía)**

Se utilizó el paquete de software MRtrix (Brain Research Institute, Melbourne, Australia, <http://www.brain.org.au/software/>) para modelar múltiples poblaciones de fibra dentro de un voxel por deconvolución esférica restringida (CSD). La distribución en la orientación de las fibras (FOD) en cada voxel se estimaron con un orden armónico de  $12^\circ$ <sup>33-35</sup>. La tractografía se basó en el método probabilístico<sup>36</sup> y se llevó a cabo utilizando los siguientes parámetros: 0,2 mm de tamaño de paso, ángulo máximo entre los pasos =  $12^\circ$ , radio mínimo de curvatura = 1mm

## **Imagen por Densidad de Tractos (TDI)**

La tractografía probabilística para la generación de mapas TDI se llevó a cabo en todo el cerebro. Un total de un millón de tractos se generaron a lo largo de la sustancia blanca, de la que se calculó el número de tractos con una resolución espacial de  $0.2 \times 0.2 \times 0.2 \text{ mm}^3$ , también conocido como súper resolución de imagen o TDI<sup>36</sup>. Este método aprovecha la información redundante obtenida por resultados de tractografía y permite la generación de mapas con resolución espacial más alta que los datos adquiridos.

## **Fusión de la imagen y reorientación**

Los volúmenes T1 y T2-FLAIR fueron co-registrados a la del sujeto no DWI ( $b = 0 \text{ s} / \text{mm}^2$ ) por una deformación no lineal utilizando las herramientas avanzadas de normalización (ANTS, <http://www.picsl.upenn.edu / ANTS />). Por último, todas las imágenes se reorientaron a la línea CA-CP mediante una transformación de cuerpo rígido con el fin de que coincida con la orientación del atlas Schaltenbrand y Wahren.

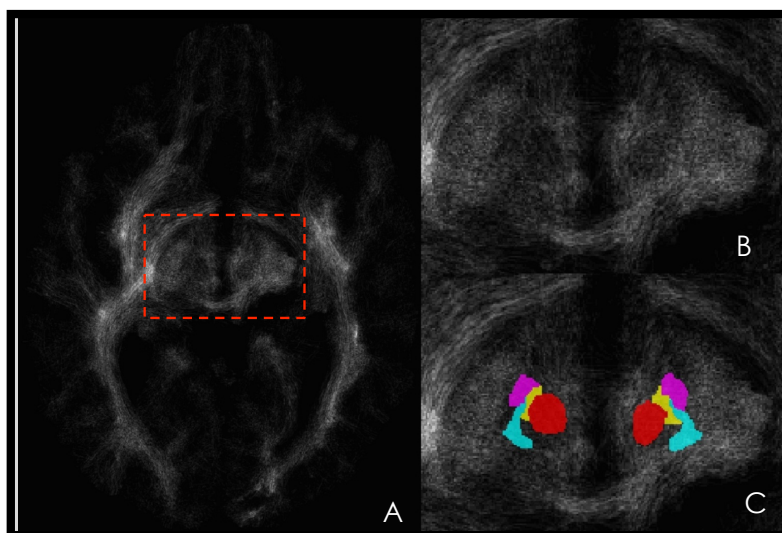
## **Segmentación de la Imagen**

El NST exhibe una gran variabilidad anatómica y cambios relacionados con la edad<sup>35-41</sup>. Por lo tanto, la delimitación del NST y sus relaciones anatómicas con estructuras cercanas no se puede realizar de forma fiable de manera automatizada. En este trabajo la segmentación del NST, núcleo rojo (Ru), zona incerta (Zi) y Raprl se llevó a cabo de forma conjunta por dos examinadores en función del TDI co-registrado y los volúmenes del T2 FLAIR ayudado por el atlas Schaltenbrand-Wahren<sup>42</sup>. Las segmentaciones fueron corroboradas en vistas cerebrales axiales, coronales y sagitales (**Fig. 4**). En T2 FLAIR el NST se visualizó como una pequeña forma de almendra hipointensa lateral al borde anterior del Ru, mientras que en TDI aparece como una región negra. El Ru, en el tegmento mesencefálico, es redondo y está situado lateral al acueducto del tercer ventrículo. En cada hemisferio las Raprl y la Zic se encuentran entre la NST y Ru; el brazo posterior de la cápsula interna y el lemnisco medial son sus límites postero-lateral, con los campos de Forel su límite antero medial. Tomando en cuenta que el límite entre Raprl y Zi es claro especialmente en su parte caudal<sup>43,44</sup> y que los límites entre estas estructuras no se podían visualizar claramente, por lo que sus límites se basaron en el atlas de Schaltenbrand-Wahren.

## **Tractografía Probabilística**

La tractografía probabilística por difusión se llevó a cabo en el espacio específico del sujeto, la siembra de 50.000 streamlines dentro de Raprl por hemisferio para generar una distribución probabilística de conectividad en cada voxel en el cerebro. Para una disección cuidadosa y precisa de la conectividad resultante, las estructuras diana se identificaron por medio de un sistema

automatizado de etiquetado del atlas anatómico (Atlas de Desikan-Killiany), que se aplica por FreeSurfer (v.5.3, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). Para simplificar aún más los análisis, se agruparon las regiones corticales de interés en mayores áreas anatómicas: a) corteza orbitofrontal (COF), incluyendo la corteza orbitofrontal medial y lateral; b) el núcleo pedúnculo pontino (NPP) al globo pálido interno (Gpi) y c) la corteza motora primaria (M1) acorde con la circunvolución pre central.



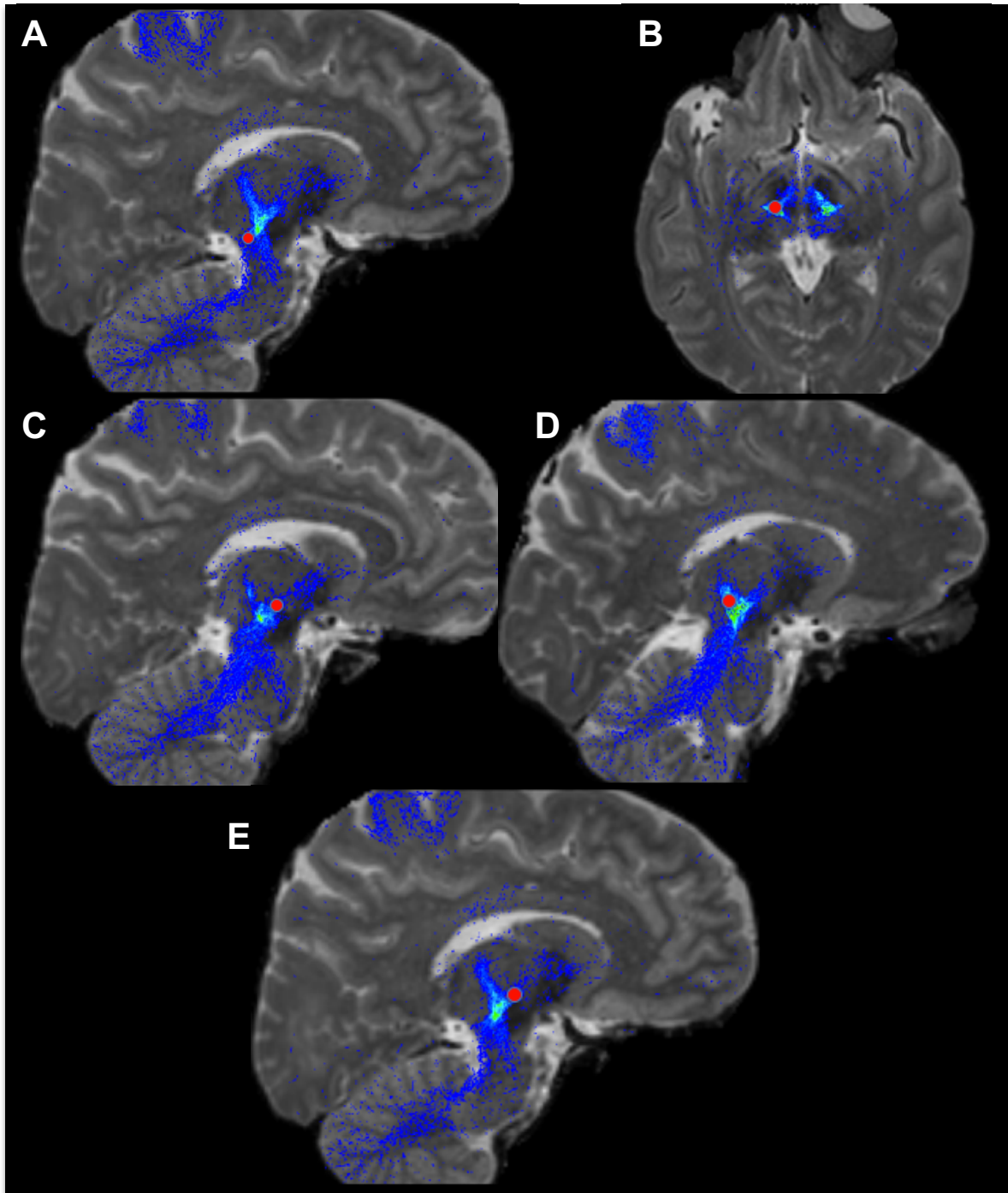
**Fig. 4.** Las segmentaciones fueron corroboradas en vistas cerebrales axiales, coronales y sagitales en relación al atlas Schaltenbrand-Wahren.

#### **Cálculo de las coordenadas estereotáxicas de la Raprl**

Para el cálculo de las coordenadas estereotáxicas se determinaron puntos de referencia anatómicos en diferentes niveles de los tres tractos previamente segmentados en relación a su máxima densidad de fibras. Las coordenadas polares nativas fueron calculadas en milímetros, considerando un tamaño del voxel de  $0.25 \text{ mm}^3$ , y posteriormente transformadas a décimos en relación a la medida de la línea trazada entre la comisura anterior y comisura posterior (línea CA-CP) de cada individuo en la imagen de tractografía. El cálculo de las coordenadas estereotáxicas se realizó de manera individual en el hemisferio cerebral derecho e izquierdo de los pacientes con EP tomando como punto de referencia la comisura posterior por encontrarse más cercana a las Raprl.

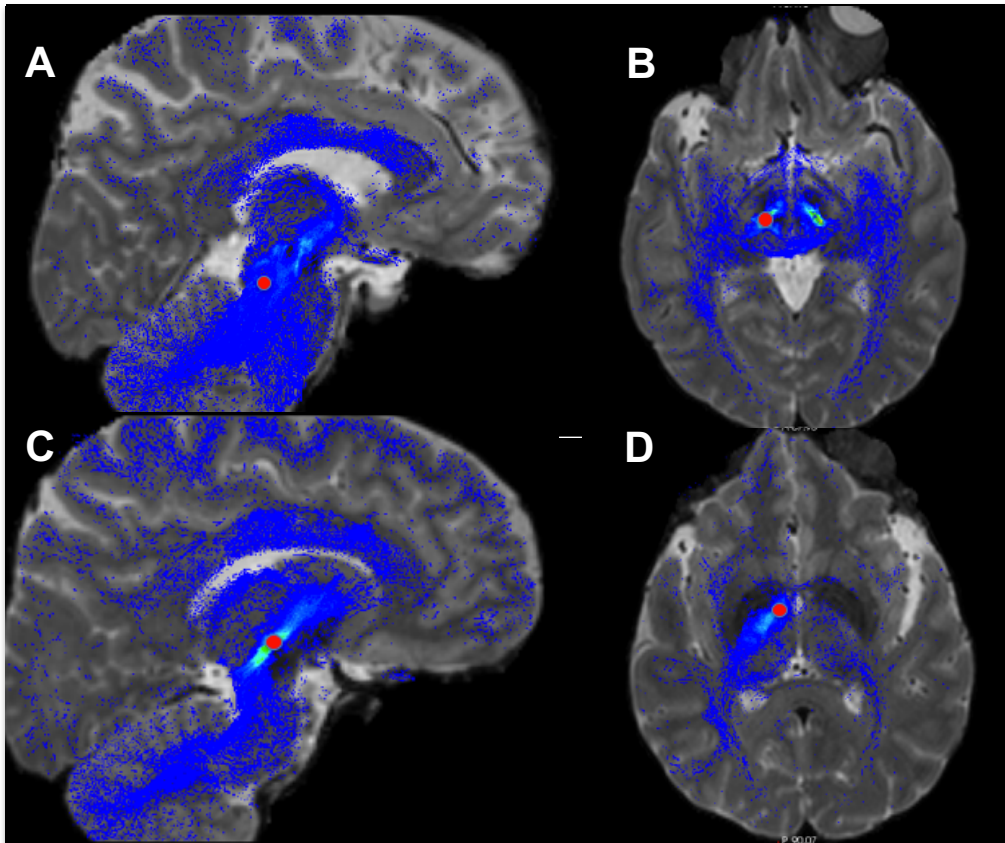
Las coordenadas estereotáxicas del tracto cerebelo – tálamo – corticales se determinaron en diferentes sitios donde el tracto tenía una densidad máxima: a) la entrada del tracto a las Raprl o sitio posteroinferior b) el sitio donde los tractos convergen en las Raprl; c) la salida del tracto hacia el tálamo o punto supero

anterior; d) el sitio de terminación en el tálamo ventral intermedio (Vim); e) el sitio de terminación el tracto en el tálamo ventral oral posterior (Vop) (Fig. 5).



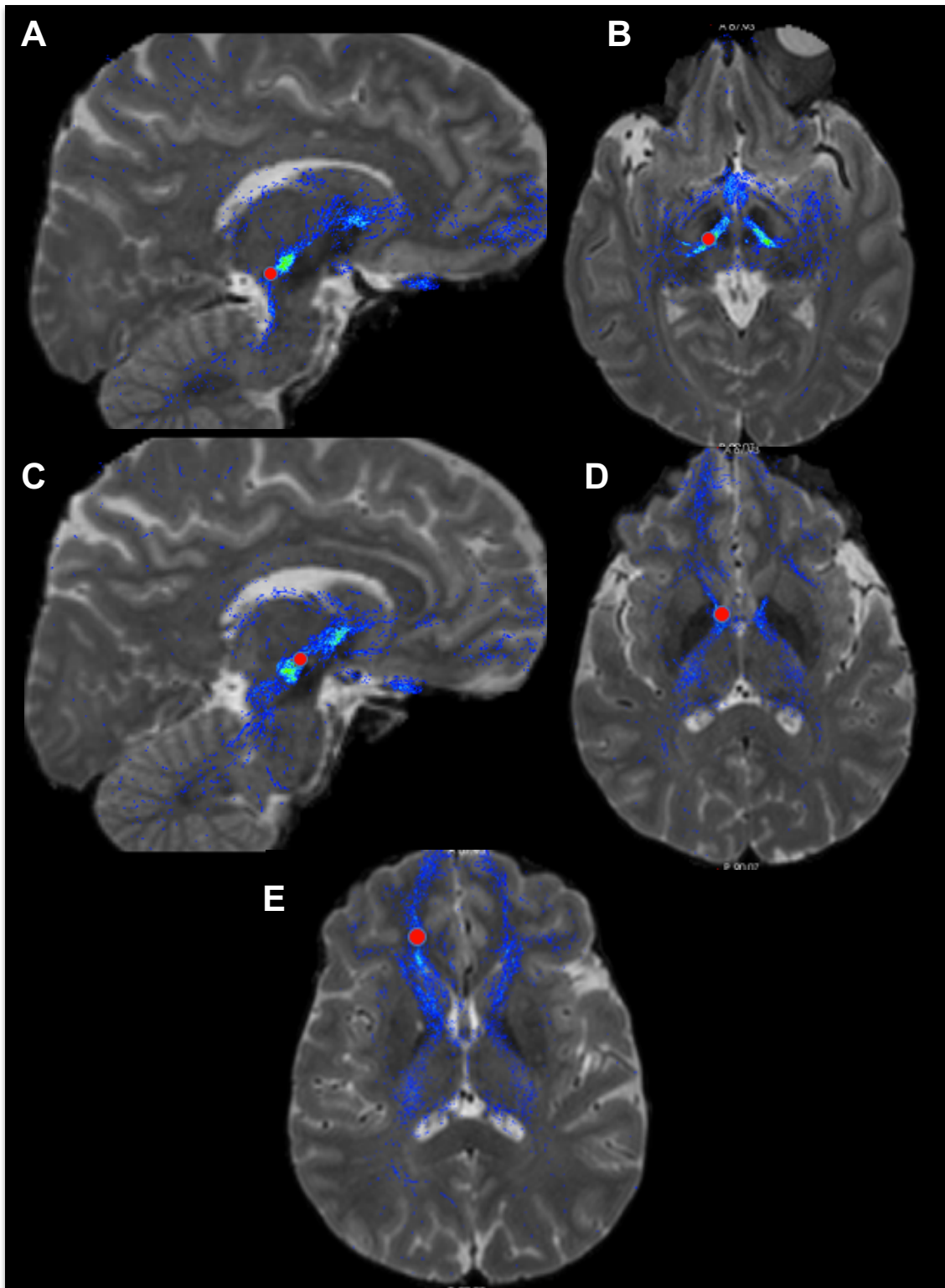
**Fig. 5.** Puntos de referencias anatómicos del tracto cerebelo – tálamo - cortical en relación a la máxima densidad de fibras considerados para la determinación de las coordenadas estereotáxicas de las Raprl. (A) Borde posteroinferior, (B) Centro, (C) Borde supero anterior, (D) Terminación Vop y (E) Terminación Vim.

Las coordenadas estereotáxicas del tracto globo pálido – NPP se determinaron en las siguientes referencias anatómicas en relación a su máxima densidad de fibras: A) borde posterior inferior, B) centro, C) borde supero anterior y D) pre- Gpi (**Fig. 6**).



**Fig. 6.** Puntos de referencias anatómicas del tracto globo pálido – NPP en relación a la máxima densidad de fibras considerados pde las coordenadas estereotáxicas de las Raprl. (A) Borde postero inferior, (B) Centro, (C) Borde supero anterior y (D) Pre- Gpi.

Las coordenadas estereotáxicas del tracto mesencéfalo – orbitofrontales se determinaron en las siguientes referencias anatómicas en relación a su máxima densidad de fibras: a) borde postero inferior, b) centro, c) borde supero anterior, d) nivel de cápsula interna y e) corteza orbitofrontal (**Fig. 7**).

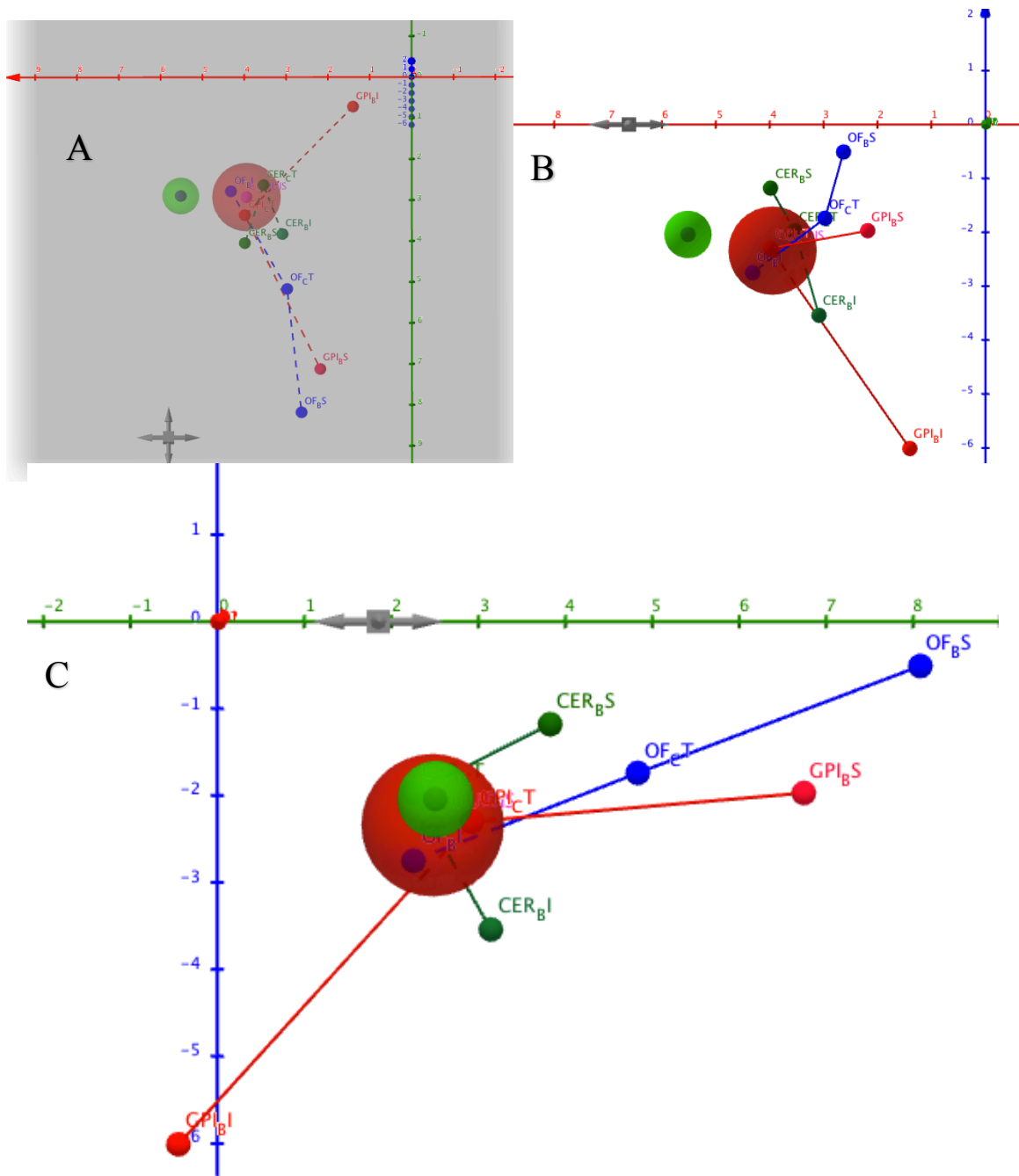


**Fig. 7.** Puntos de referencias anatómicos del tracto mesencéfalo – orbitofrontal en relación a la máxima densidad de fibras considerados para la determinación de las coordenadas estereotáxicas de las Raprl. (A) Borde postero inferior, (B) Centro, (C) Borde supero anterior, (D) Cápsula interna y (E) Corteza orbitofrontal.

El análisis de la localización estereotáctica de cada sitio se hizo tomando las distancias de las 3 coordenadas del espacio en milímetros por delante del borde anterior de la comisura posterior (CP) para la coordenada “y” (anteroposterior), por debajo de la línea CA-CP para “z” (dorsoventral) y la distancia del plano sagital para “x” (medio-lateral). Un segundo análisis se hizo dividiendo la longitud de la línea CA-CP en décimos y tomando las unidades resultantes para determinar las distancias de cada coordenada. Esta forma de estandarización intenta disminuir la variabilidad intersujeto.

### **Análisis geométrico de las coordenadas de las Rapri**

El análisis geométrico de las coordenadas estereotáctica de las Rapri se realizó con el programa GeoGebra v.5.0 ([www.geogebra.org](http://www.geogebra.org)). Se simuló los puntos de referencias en décimos de cada hemisferio cerebral de cada paciente con EP. Se determinaron los segmentos entre los puntos de referencias, así como los ángulos sagital y axial de dichos puntos en relación a la comisura posterior. Así mismo, se determinaron coordenadas estereotáxicas nuevas isocéntricas en relación al centro de cada tracto para cada hemisferio cerebral de los pacientes con EP para evaluar el tamaño y volumen de la lesión ideal que nos permita afectar a todos los tractos para un adecuado control de los síntomas motores de la EP (**Fig.8**). Los ángulos en el plano sagital (entrada) y medio lateral (ángulo de “x”) fueron determinados en base al centro de cada tracto con un ángulo máximo de 180° para una línea paralela y perpendicular a la línea intercomisural.



**Fig. 8.** Análisis geométrico de las coordenadas de las Rapri en vistas axial (A), coronal (B) y sagital (C). Los puntos y segmentos en color verde representan al tracto cerebelo – tálamo – cortical. Los puntos y segmentos en color azul representan al tracto mesencéfalo – orbitofrontal. Los puntos y segmentos en color rojo representan al tracto globo pálido – núcleo pedunculopontino. La esfera en color rojo representa una coordenada isométrica al centro de todos los trectos para determinar el radio de la lesión ideal. La esfera en color verde representa las coordenadas estereotáxicas, volumen y tamaño de la lesión realizada en el paciente tratado por ablación de radiofrecuencia.



## **Análisis estadístico**

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Statistical Package for Social Sciences Software (SPSS™ v. 22). Se realizó un análisis univariado para determinar los mínimos, máximos, medias, desviaciones estándar y errores estándar de las coordenadas estereotáxicas. Las diferencias entre la localización estereotáxica de los tractos que conforman las Raprl entre los hemisferios del mismo paciente con EP se determinó con una *t* de student para muestras independientes. Las diferencias entre las coordenadas estereotáxicas del borde inferior, centro y borde superior de los tractos de los pacientes con EP se determinó con ANOVA univariado y un test post hoc de Bonferroni para una línea intercomisural estandarizada. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado con significancia estadística.

## **Aspectos éticos**

De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, en el título primero, capítulo I, artículo 14 donde se mencionan los parámetros conforme a las bases científicas y éticas que lo justifiquen; artículo 16 considerando “En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice”; 17 “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos” el presente proyecto de investigación es considerado riesgo mayor que el mínimo; “... debido a que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento.

A su vez se siguieron las disposiciones legisladas en el título tercero, capítulo I artículos de 61 a 64 sobre De la investigación de nuevos Recursos Profilácticos, de Diagnóstico, Terapéuticos y de Rehabilitación.

Se le solicitó a todos los pacientes carta de consentimiento informado (**Anexo 2**)

## RESULTADOS

Localización estereotáctica de los diferentes tractos que componen las radiaciones Prelemniscasles (Raprl) en los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP).

Para el presente estudio se analizaron 15 IRM de cerebros de pacientes con EP. La localización estereotáctica en las coordenadas de “x”, “y” y “z”, en relación a la comisura posterior, de los tractos que conforman las Raprl entre el hemisferio derecho e izquierdo de los pacientes con EP no mostraron una variabilidad significativa medida en milímetros y en décimos.

**Tabla 3.** Localización estereotáctica en las coordenadas de “x”, “y” y “z del tracto cerebelo- tálamo- cortical entre el hemisferio cerebral derecho e izquierdo medido en milímetros y en décimos de pacientes con EP.

| <b>TRACTO CEREBELO - TÁLAMO - CORTICAL</b> |                                    |                                      |              |                                    |                                      |              |
|--|------------------------------------|--------------------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|--------------|
| <b>Punto Estereotático</b>                 | Hemisferio Cerebral Derecho (n=15) | Hemisferio Cerebral Izquierdo (n=15) | Variabilidad | Hemisferio Cerebral Derecho (n=15) | Hemisferio Cerebral Izquierdo (n=15) | Variabilidad |
|  | X mm (SD)                          | X mm (SD)                            | Valor p      | X Décimos (SD)                     | X Décimos (SD)                       | Valor p      |
| <b>Borde Inferior</b>                      | <b>9.86 (2.52)</b>                 | <b>9.91(1.82)</b>                    | <b>0.951</b> | <b>4.07 (0.89)</b>                 | <b>4.11 (0.76)</b>                   | <b>0.901</b> |
| <b>Centro del Tracto</b>                   | <b>11.51 (1.60)</b>                | <b>10.84 (1.59)</b>                  | <b>0.263</b> | <b>4.76 (0.49)</b>                 | <b>4.48 (0.51)</b>                   | <b>0.149</b> |
| <b>Borde Superior</b>                      | <b>9.67 (1.43)</b>                 | <b>9.64 (2.80)</b>                   | <b>0.968</b> | <b>4.07 (0.69)</b>                 | <b>4.03 (1.14)</b>                   | <b>0.901</b> |
| <b>Talámico Anterior</b>                   | 12.45 (4.54)                       | 10.88 (4.16)                         | 0.333        | 5.09 (1.82)                        | 4.60 (1.58)                          | 0.444        |
| <b>Talámico Posterior</b>                  | 14.81 (3.16)                       | 14.52 (3.01)                         | 0.804        | 6.12 (1.15)                        | 5.97 (1.01)                          | 0.710        |
| <b>Punto Estereotático</b>                 | Y Comisura Posterior mm (SD)       | Y Comisura Posterior mm (SD)         | Valor p      | Y Comisura Posterior Décimos (SD)  | Y Comisura Posterior Décimos (SD)    | Valor p      |
| <b>Borde Inferior</b>                      | <b>4.65 (1.59)</b>                 | <b>4.18 (1.34)</b>                   | <b>0.394</b> | <b>1.93 (0.67)</b>                 | <b>1.73 (0.57)</b>                   | <b>0.392</b> |
| <b>Centro del Tracto</b>                   | <b>5.98 (1.77)</b>                 | <b>5.58 (1.71)</b>                   | <b>0.535</b> | <b>2.47 (0.68)</b>                 | <b>2.29 (0.53)</b>                   | <b>0.419</b> |
| <b>Borde Superior</b>                      | <b>8.26 (2.61)</b>                 | <b>8.01 (2.09)</b>                   | <b>0.775</b> | <b>3.40 (0.96)</b>                 | <b>3.31 (0.74)</b>                   | <b>0.774</b> |
| <b>Talámico Anterior</b>                   | 9.08 (3.65)                        | 8.61 (3.48)                          | 0.723        | 3.77 (1.51)                        | 3.58 (1.43)                          | 0.718        |
| <b>Talámico Posterior</b>                  | 5.23 (2.56)                        | 4.70 (2.36)                          | 0.559        | 2.17 (1.04)                        | 1.93 (0.88)                          | 0.506        |
| <b>Punto Estereotático</b>                 | Z Comisura Posterior mm (SD)       | Z Comisura Posterior mm (SD)         | Valor p      | Z Comisura Posterior Décimos (SD)  | Z Comisura Posterior Décimos (SD)    | Valor p      |
| <b>Borde Inferior</b>                      | <b>-7.12 (1.18)</b>                | <b>-7.19 (1.32)</b>                  | <b>0.886</b> | <b>-2.96 (0.50)</b>                | <b>-2.98 (0.52)</b>                  | <b>0.921</b> |
| <b>Centro del Tracto</b>                   | <b>-4.24 (1.04)</b>                | <b>-4.27 (0.75)</b>                  | <b>0.921</b> | <b>-1.76 (0.42)</b>                | <b>-1.78 (0.33)</b>                  | <b>0.892</b> |
| <b>Borde Superior</b>                      | <b>-2.59 (0.83)</b>                | <b>-2.36 (1.04)</b>                  | <b>0.504</b> | <b>-1.07 (0.35)</b>                | <b>-0.96 (0.41)</b>                  | <b>0.439</b> |
| <b>Talámico Anterior</b>                   | -0.42 (1.63)                       | 0.008 (1.32)                         | 0.430        | -0.18 (0.69)                       | -0.004 (0.53)                        | 0.422        |
| <b>Talámico Posterior</b>                  | -0.30 (1.35)                       | -0.10 (1.50)                         | 0.703        | -0.12 (0.559)                      | -0.05 (0.61)                         | 0.715        |

El borde postero inferior, centro y borde supero anterior del tracto cerebelo-tálamo- cortical (CTC) no mostro diferencias significativas en su localización estereotáxica respecto a la comisura posterior medido en milímetros y décimos (Tabla 3).

En relación al borde inferior, centro y borde superior del tracto globo pálido – núcleo pedúnculo pontino tampoco mostró diferencias significativas en su localización estereotáxica respecto a la comisura posterior medido en milímetros y décimos en ambos hemisferios cerebrales (Tabla 4).

**Tabla 4.** Localización estereotáxica en las coordenadas de “x”, “y” y “z del tracto globo pálido- núcleo pedúnculo pontino entre el hemisferio cerebral derecho e izquierdo medido en milímetros y en décimos de pacientes con EP.

| <b>TRACTO GLOBO PÁLIDO - NÚCLEO PEDÚNCULO PONTINO</b> |                                    |                                      |              |                                    |                                      |              |
|---|------------------------------------|--------------------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|--------------|
| <b>Punto Estereotáctico</b>                           | Hemisferio Cerebral Derecho (n=15) | Hemisferio Cerebral Izquierdo (n=15) | Variabilidad | Hemisferio Cerebral Derecho (n=15) | Hemisferio Cerebral Izquierdo (n=15) | Variabilidad |
|   | X mm (SD)                          | X mm (SD)                            | Valor p      | X Décimos (SD)                     | X Décimos (SD)                       | Valor p      |
| <b>Borde Inferior</b>                                 | <b>4.96 (1.58)</b>                 | <b>5.8 (1.65)</b>                    | <b>0.162</b> | <b>2.05 (0.68)</b>                 | <b>2.41 (0.71)</b>                   | <b>0.172</b> |
| <b>Centro del Tracto</b>                              | <b>10.41 (1.50)</b>                | <b>10.34 (1.04)</b>                  | <b>0.889</b> | <b>4.31 (0.49)</b>                 | <b>4.30 (0.50)</b>                   | <b>0.974</b> |
| <b>Borde Superior</b>                                 | <b>8.59 (2.20)</b>                 | <b>8.29 (2.15)</b>                   | <b>0.709</b> | <b>3.53 (0.74)</b>                 | <b>3.41 (0.77)</b>                   | <b>0.684</b> |
| <b>Pre Gpi</b>  | 8.44 (1.92)                        | 8.92 (2.21)                          | 0.529        | 3.48 (0.64)                        | 3.68 (0.80)                          | <b>0.463</b> |
| <b>Punto Estereotáctico</b>                           | Y Comisura Posterior mm (SD)       | Y Comisura Posterior mm (SD)         | Valor p      | Y Comisura Posterior Décimos (SD)  | Y Comisura Posterior Décimos (SD)    | Valor p      |
| <b>Borde Inferior</b>                                 | <b>-0.85 (2.86)</b>                | <b>-1.11 (3.04)</b>                  | <b>0.807</b> | <b>-0.34 (1.17)</b>                | <b>-0.45 (1.26)</b>                  | <b>0.804</b> |
| <b>Centro del Tracto</b>                              | <b>6.46 (1.30)</b>                 | <b>6.60 (1.45)</b>                   | <b>0.793</b> | <b>2.68 (0.49)</b>                 | <b>2.71 (0.46)</b>                   | <b>0.830</b> |
| <b>Borde Superior</b>                                 | <b>12.63 (2.34)</b>                | <b>12.38 (2.03)</b>                  | <b>0.757</b> | <b>5.29 (1.23)</b>                 | <b>5.18 (1.07)</b>                   | <b>0.789</b> |
| <b>Pre Gpi</b>  | 18.56 (2.84)                       | 18.28 (3.27)                         | 0.802        | 7.78 (1.35)                        | 7.59 (1.29)                          | 0.705        |
| <b>Punto Estereotáctico</b>                           | Z Comisura Posterior mm (SD)       | Z Comisura Posterior mm (SD)         | Valor p      | Z Comisura Posterior Décimos (SD)  | Z Comisura Posterior Décimos (SD)    | Valor p      |
| <b>Borde Inferior</b>                                 | <b>-14.92 (2.33)</b>               | <b>-15.11 (2.12)</b>                 | <b>0.824</b> | <b>-6.19 (0.91)</b>                | <b>-6.25 (0.73)</b>                  | <b>0.824</b> |
| <b>Centro del Tracto</b>                              | <b>-4.72 (1.29)</b>                | <b>-4.79 (1.15)</b>                  | <b>0.883</b> | <b>-1.95 (0.46)</b>                | <b>-1.98 (0.41)</b>                  | <b>0.833</b> |
| <b>Borde Superior</b>                                 | <b>-1.52 (1.42)</b>                | <b>-1.97 (2.89)</b>                  | <b>0.594</b> | <b>-0.61 (0.57)</b>                | <b>-0.76 (1.06)</b>                  | <b>0.623</b> |
| <b>Pre Gpi</b>  | 1.12 (1.69)                        | 1.52 (1.68)                          | 0.522        | 0.45 (0.70)                        | 0.63 (0.70)                          | 0.484        |

En relación al borde inferior, centro y borde superior del tracto mesencéfalo – orbitofrontal tampoco mostró diferencias significativas en su localización estereotáxica respecto a la comisura posterior medido en milímetros y décimos en ambos hemisferios cerebrales (**Tabla 5**).

**Tabla 5.** Localización estereotáxica en las coordenadas de “x”, “y” y “z del tracto mesencéfalo- orbitofrontal entre el hemisferio cerebral derecho e izquierdo medido en milímetros y en décimos de pacientes con EP.

| <b>TRACTO MESENCÉFALO - ORBITOFRONTAL</b> |                                    |                                       |              |                                    |                                      |              |
|---|------------------------------------|---------------------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|--------------|
| <b>Punto Estereotáctico</b>               | Hemisferio Cerebral Derecho (n=15) | Hemisferio Cerebral Izquierdo (n= 15) | Variabilidad | Hemisferio Cerebral Derecho (n=15) | Hemisferio Cerebral Izquierdo (n=15) | Variabilidad |
|   | X mm (SD)                          | X mm (SD)                             | Valor p      | X Décimos (SD)                     | X Décimos (SD)                       | Valor p      |
| <b>Borde Inferior</b>                     | <b>10.94 (1.80)</b>                | <b>9.86 (1.97)</b>                    | <b>0.128</b> | <b>4.54 (0.68)</b>                 | <b>4.10 (0.81)</b>                   | <b>0.123</b> |
| <b>Centro del Tracto</b>                  | <b>9.02 (1.37)</b>                 | <b>9.06 (1.50)</b>                    | <b>0.950</b> | <b>3.74 (0.52)</b>                 | <b>3.76 (0.63)</b>                   | <b>0.923</b> |
| <b>Borde Superior</b>                     | <b>7.91 (1.73)</b>                 | <b>8.01 (1.37)</b>                    | <b>0.862</b> | <b>3.26 (0.58)</b>                 | <b>3.33 (0.59)</b>                   | <b>0.745</b> |
| <b>Cápsula Interna</b>                    | 10.36 (2.11)                       | 11.29 (2.73)                          | 0.305        | 4.28 (0.77)                        | 4.66 (0.98)                          | 0.257        |
| <b>Corteza</b>                            | 15.89 (2.16)                       | 17.16 (2.87)                          | 0.184        | 6.63 (1.14)                        | 7.16 (1.46)                          | 0.279        |
| <b>Punto Estereotáctico</b>               | Y Comisura Posterior mm (SD)       | Y Comisura Posterior mm (SD)          | Valor p      | Y Comisura Posterior Décimos (SD)  | Y Comisura Posterior Décimos (SD)    | Valor p      |
| <b>Borde Inferior</b>                     | <b>3.16 (1.47)</b>                 | <b>2.65 (2.18)</b>                    | <b>0.455</b> | <b>1.32 (0.60)</b>                 | <b>1.10 (0.87)</b>                   | <b>0.432</b> |
| <b>Centro del Tracto</b>                  | <b>8.56 (1.57)</b>                 | <b>8.33 (1.81)</b>                    | <b>0.710</b> | <b>3.54 (0.57)</b>                 | <b>3.43 (0.62)</b>                   | <b>0.627</b> |
| <b>Borde Superior</b>                     | <b>12.95 (2.10)</b>                | <b>13.06 (2.46)</b>                   | <b>0.890</b> | <b>5.35 (0.68)</b>                 | <b>5.40 (0.90)</b>                   | <b>0.875</b> |
| <b>Cápsula Interna</b>                    | 26.31 (2.74)                       | 26.38 (3.61)                          | 0.955        | 10.91 (0.91)                       | 10.93 (1.23)                         | 0.965        |
| <b>Corteza</b>                            | 52.68 (4.26)                       | 52.11 (4.64)                          | 0.731        | 21.95 (2.53)                       | 21.74 (2.83)                         | 0.829        |
| <b>Punto Estereotáctico</b>               | Z Comisura Posterior mm (SD)       | Z Comisura Posterior mm (SD)          | Valor p      | Z Comisura Posterior Décimos (SD)  | Z Comisura Posterior Décimos (SD)    | Valor p      |
| <b>Borde Inferior</b>                     | <b>-7.16 (2.28)</b>                | <b>-7.74 (2.07)</b>                   | <b>0.471</b> | <b>-2.95 (0.87)</b>                | <b>-3.20 (0.78)</b>                  | <b>0.432</b> |
| <b>Centro del Tracto</b>                  | <b>-3.46 (1.02)</b>                | <b>-3.41 (1.19)</b>                   | <b>0.903</b> | <b>-1.44 (0.44)</b>                | <b>-1.41 (0.51)</b>                  | <b>0.908</b> |
| <b>Borde Superior</b>                     | <b>-0.89 (0.95)</b>                | <b>-0.57 (0.79)</b>                   | <b>0.331</b> | <b>-0.37 (0.39)</b>                | <b>-0.24 (0.33)</b>                  | <b>0.341</b> |
| <b>Cápsula Interna</b>                    | 6.41 (2.47)                        | 6.74 (2.63)                           | 0.724        | 2.63 (0.96)                        | 2.77 (1.03)                          | 0.701        |
| <b>Corteza</b>                            | 11.12 (6.40)                       | 12.64 (7.04)                          | 0.542        | 4.61 (2.71)                        | 5.25 (3.00)                          | 0.544        |

En el análisis univariado post hoc con una prueba de Bonferroni en relación al borde inferior, centro y borde superior de los tractos que componen las Raprl de ambos hemisferios cerebrales con una línea intercomisural ajustada o estándar mostró diferencias significativas medidas en milímetros y décimos en su localización estereotáxica. El centro del tracto mesencéfalo- orbitofrontal en relación a la comisura posterior es más medial (“x”), anterior (“y”) y superficial (“z”) con respecto a los otros dos tractos componentes de las Raprl (**Tabla 6**).

**Tabla 6.** Localización estereotáctica en las coordenadas de “x”, “y” y “z” del centro de los tractos componentes de las Raprl medido en milímetros y en décimos de pacientes con EP.

| <b>Tractos componentes de las Raprl</b>              |                  |                       |                                     |  |                                     |  |
|--|------------------|-----------------------|-------------------------------------|--|-------------------------------------|--|
| <b>Centro del Tracto</b>                             | <b>X mm (SD)</b> | <b>X Décimos (SD)</b> | <b>Y Comisura Posterior mm (SD)</b> | <b>Y Comisura Posterior Décimos (SD)</b> | <b>Z Comisura Posterior mm (SD)</b> | <b>Z Comisura Posterior Décimos (SD)</b> |
| <b>Mesencéfalo – Orbitofral (n=30)</b>               | 9.04 (1.41)a     | 3.75 (0.57)a          | 8.45 (1.67)a                        | 3.49 (0.59)a                             | -3.43 (1.09)b                       | -1.42 (0.47)a                            |
| <b>Globo Pálido- Núcleo Pedúnculo Pontino (n=30)</b> | 10.37 (1.27)b    | 4.30 (0.49)b          | 6.53 (1.35)b                        | 2.69 (0.47)b                             | -4.76 (1.20)a                       | -1.96 (0.43)a                            |
| <b>Cerebelo – Tálamo - Cortical (n=30)</b>           | 11.17 (1.60)b    | 4.62 (0.51)b          | 5.78 (1.72)b                        | 2.38 (0.61)b                             | -4.26 (0.89)a                       | -1.77 (0.37)a                            |

Nota: Coordenadas estereotácticas ajustadas a una CA-CP de  $24.14 \pm 2.03$  mm ( $2.41 \pm 0.20$  décimos) y un PMC de  $12.07 \pm 1.01$  mm. ANOVA  $p < 0.05$

El borde superior del tracto mesencéfalo- orbitofrontal en relación a la comisura posterior es más medial (“x”), anterior (“y”) y superficial (“z”) con respecto a los otros dos tractos componentes de las Raprl. Así mismo el tracto cerebelo- tálamo- cortical es más lateral (“x”) y más posterior (“y”) con respecto al tracto globo pálido- núcleo pedúnculo pontino. (**Tabla 7**).

**Tabla 7.** Localización estereotáctica en las coordenadas de “x”, “y” y “z” del borde superior de los tractos componentes de las Raprl medido en milímetros y en décimos de pacientes con EP.

| <b>Tractos componentes de las Raprl</b>              |                  |                       |                                     |  |                                     |  |
|--|------------------|-----------------------|-------------------------------------|--|-------------------------------------|--|
| <b>Borde Superior del Tracto</b>                     | <b>X mm (SD)</b> | <b>X Décimos (SD)</b> | <b>Y Comisura Posterior mm (SD)</b> | <b>Y Comisura Posterior Décimos (SD)</b> | <b>Z Comisura Posterior mm (SD)</b> | <b>Z Comisura Posterior Décimos (SD)</b> |
| <b>Mesencéfalo – Orbitofral (n=30)</b>               | 7.96 (1.53)b     | 3.29 (0.58)b          | 13.00 (2.25)b                       | 5.38 (0.78)b                             | -0.73 (0.87)b                       | -0.30 (0.36)b                            |
| <b>Globo Pálido- Núcleo Pedúnculo Pontino (n=30)</b> | 8.44 (2.14)b     | 3.47 (0.75)b          | 12.50 (2.15)b                       | 5.23 (1.13)b                             | -1.75 (2.25)a                       | -0.69 (0.84)a                            |
| <b>Cerebelo – Tálamo - Cortical (n=30)</b>           | 9.66 (2.19)a     | 4.05 (0.93)a          | 8.14 (2.33)a                        | 3.36 (0.84)a                             | -2.47 (0.93)a                       | -1.02 (0.38)a                            |

Nota: Coordenadas estereotácticas ajustadas a una CA-CP de  $24.14 \pm 2.03$  mm ( $2.41 \pm 0.20$  décimos) y un PMC de  $12.07 \pm 1.01$  mm. ANOVA  $p < 0.05$ .

El borde inferior del tracto globo pálido- núcleo pedúnculo pontino en relación a la comisura posterior es más medial (“x”), posterior (“y”) y profundo (“z”) con respecto a los otros dos tractos componentes de las Raprl. Así mismo el tracto cerebelo- tálamo- cortical es similar en la coordenada de “x” y “z” y más anterior (“y”) con respecto al tracto mesencéfalo - orbitofrontal. (**Tabla 8**).

**Tabla 8.** Localización estereotáctica en las coordenadas de “x”, “y” y “z” del borde inferior de los tractos componentes de las Raprl medido en milímetros y en décimos de pacientes con EP.

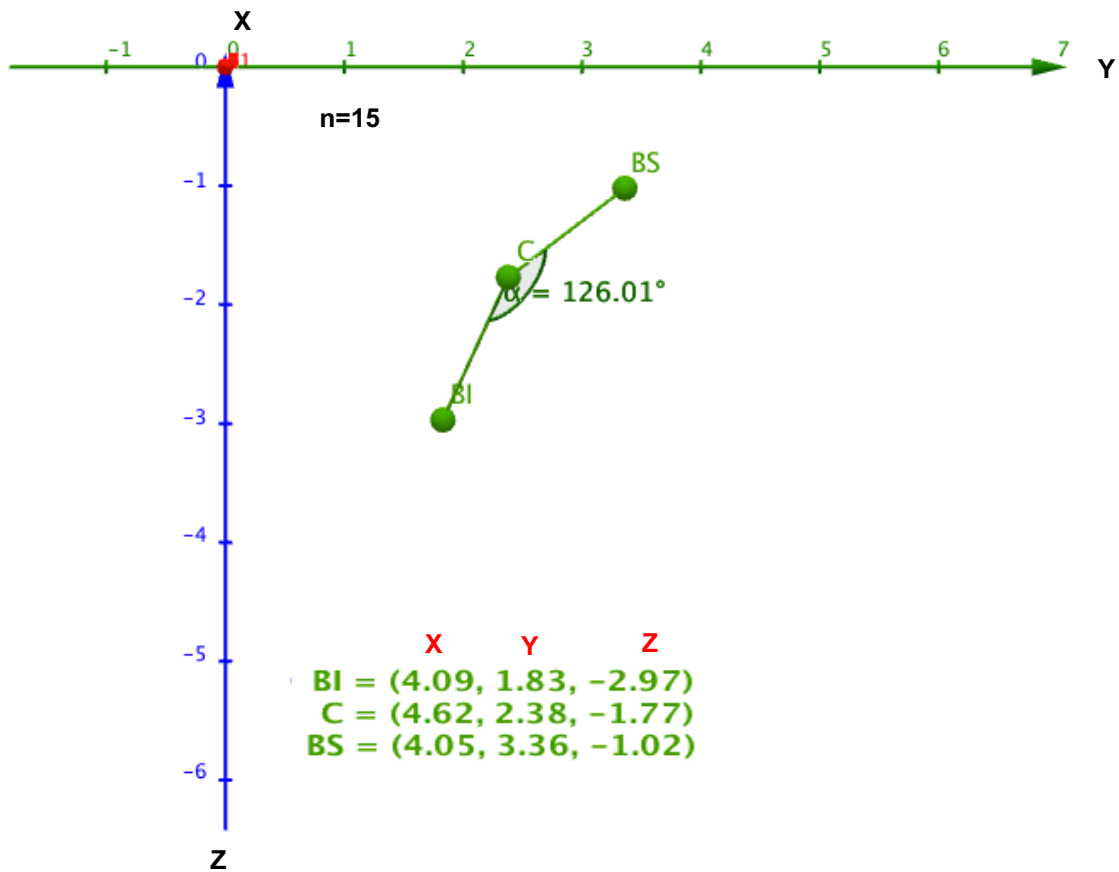
| Tractos componentes de las Raprl              |               |                |                              |                                   |                              |                                   |
|---|---------------|----------------|------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Borde Inferior del Tracto                     | X mm (SD)     | X Décimos (SD) | Y Comisura Posterior mm (SD) | Y Comisura Posterior Décimos (SD) | Z Comisura Posterior mm (SD) | Z Comisura Posterior Décimos (SD) |
| Mesencéfalo – Orbitofral (n=30)               | 10.40 (1.93)a | 4.32 (0.77)a   | 2.90 (1.85)c                 | 1.21 (0.74)c                      | -7.45 (2.16)a                | -3.07 (0.82)a                     |
| Globo Pálido- Núcleo Pedúnculo Pontino (n=30) | 5.38 (1.64)b  | 2.23 (0.70)b   | -0.98 (2.90)b                | -0.40 (1.19)b                     | -15.01 (2.19)b               | -6.22 (0.81)b                     |
| Cerebelo – Tálamo - Cortical (n=30)           | 9.88 (2.16)a  | 4.09 (0.81)a   | 4.41 (1.47)a                 | 1.83 (0.62)a                      | -7.16 (1.23)a                | -2.97 (0.50)a                     |

Nota: Coordenadas estereotácticas ajustadas a una CA-CP de  $24.14 \pm 2.03$  mm ( $2.41 \pm 0.20$  décimos) y un PMC de  $12.07 \pm 1.01$  mm. ANOVA  $p < 0.05$

### Coordenadas estereotácticas isocéntricas en relación al centro de cada tracto.

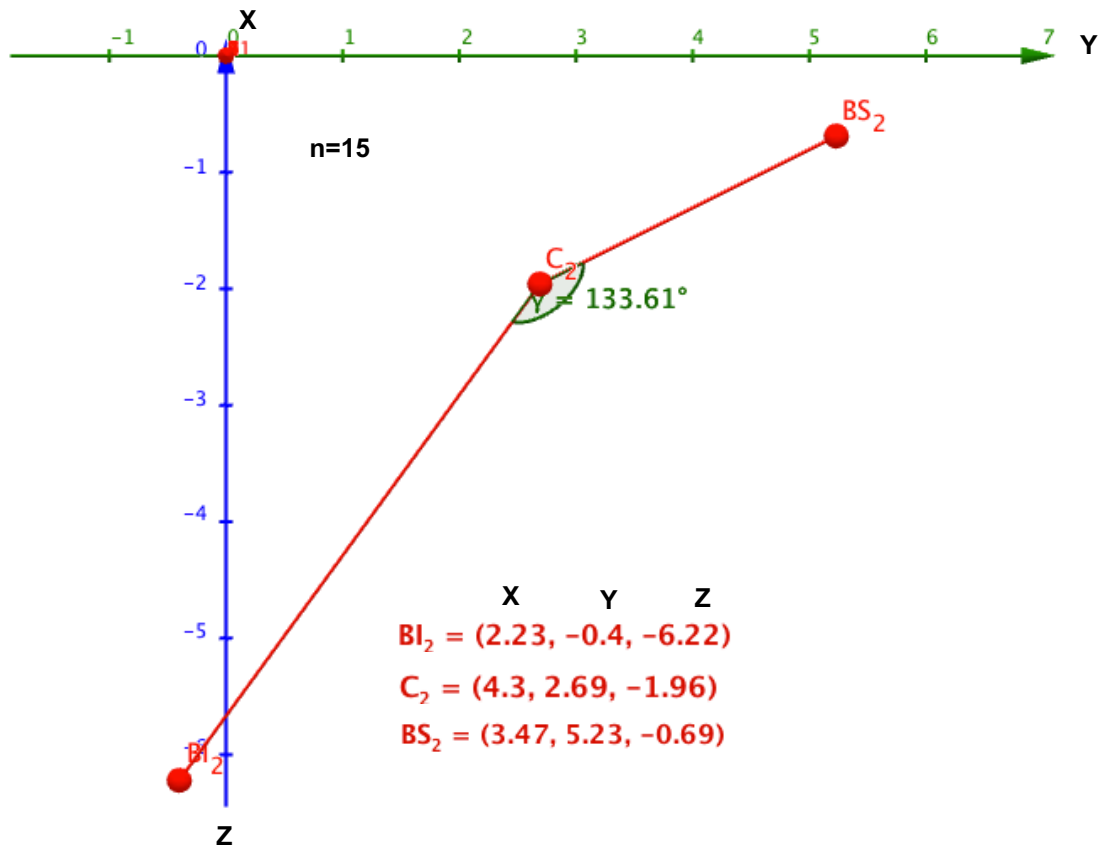
La localización estereotáctica de cada sitio se hizo tomando las distancias de las 3 coordenadas del espacio en milímetros por delante del borde anterior de la comisura posterior (CP). La coordenada “y” (anteroposterior) fue de 6.27 mm (2.60 décimos), por debajo de la línea CA-CP para “z” (dorsoventral) fue de -4.56 mm (-1.89 décimos) y la distancia del plano sagital para “x” (medio-lateral) fue de 10.33 mm (4.28 décimos). El ángulo sagital (entrada) del tracto cerebelo- tálamo- cortical fue de  $126.01^\circ$  ( $53.99^\circ$ ), el del tracto globo pálido – NPP fue de  $133.61^\circ$  ( $46.39^\circ$ ) y el del tracto mesencéfalo – corteza orbitofrontal fue de  $174.85^\circ$  ( $5.15^\circ$ ). El ángulo sagital o de entrada calculado del punto isocéntrico de todos los tractos componentes de las Raprl que nos permitiría tocar el mayor número de fibras fue  $134.82^\circ$  ( $45.17^\circ$ ). El ángulo medio lateral (“x”) fue de  $35.34 - 40.23^\circ$  en relación a una separación de la línea media de 2 – 3 cm, respectivamente, que nos permitiría tocar el mayor número de fibras componentes de las Raprl. Los resultados de los segmentos del tracto cerebelo- tálamo cortical fueron de 3.42 mm

(1.42 décimos) del punto postero inferior al centro y del centro al punto supero anterior de 3.27 mm (1.36 décimos) (**Fig. 9**).



**Fig. 9.** Análisis geométrico de las coordenadas del tracto cerebelo – tálamo – cortical en vista sagital. Los segmentos en color verde representan la distancia entre el punto postero inferior al centro y del centro al punto supero anterior. Las coordenadas estereotáxicas se encuentran ajustadas a una CA-CP de 24.14 mm (2.41 décimos).

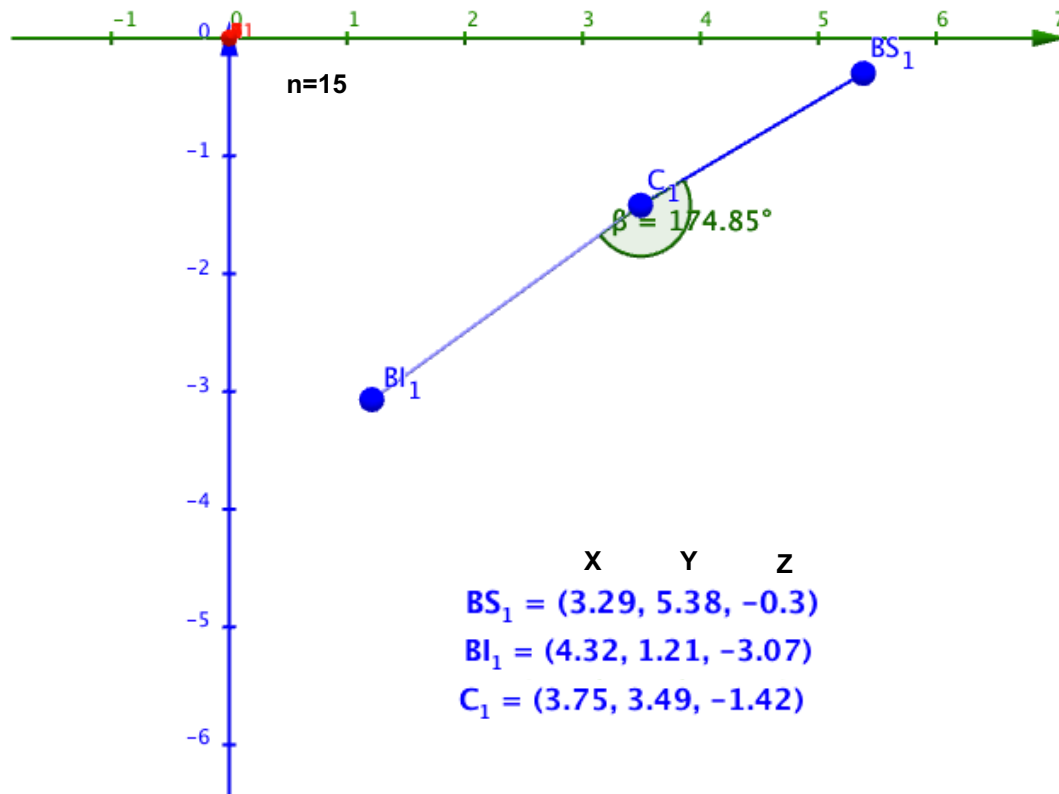
Los resultados de los segmentos del tracto globo pálido- núcleo pedunculo pontino fueron de 13.64 mm (5.66 décimos) del punto postero inferior al centro y del centro al punto supero anterior de 7.13 mm (2.96 décimos) (**Fig. 10**).



**Fig. 10.** Análisis geométrico de las coordenadas del tracto globo pálido – núcleo pedúnculo pontino en vista sagital. Los segmentos en color rojo representan la distancia entre el punto postero inferior al centro y del centro al punto supero anterior. Las coordenadas estereotáxicas se encuentran ajustadas a una CA-CP de 24.14 mm (2.41 décimos).

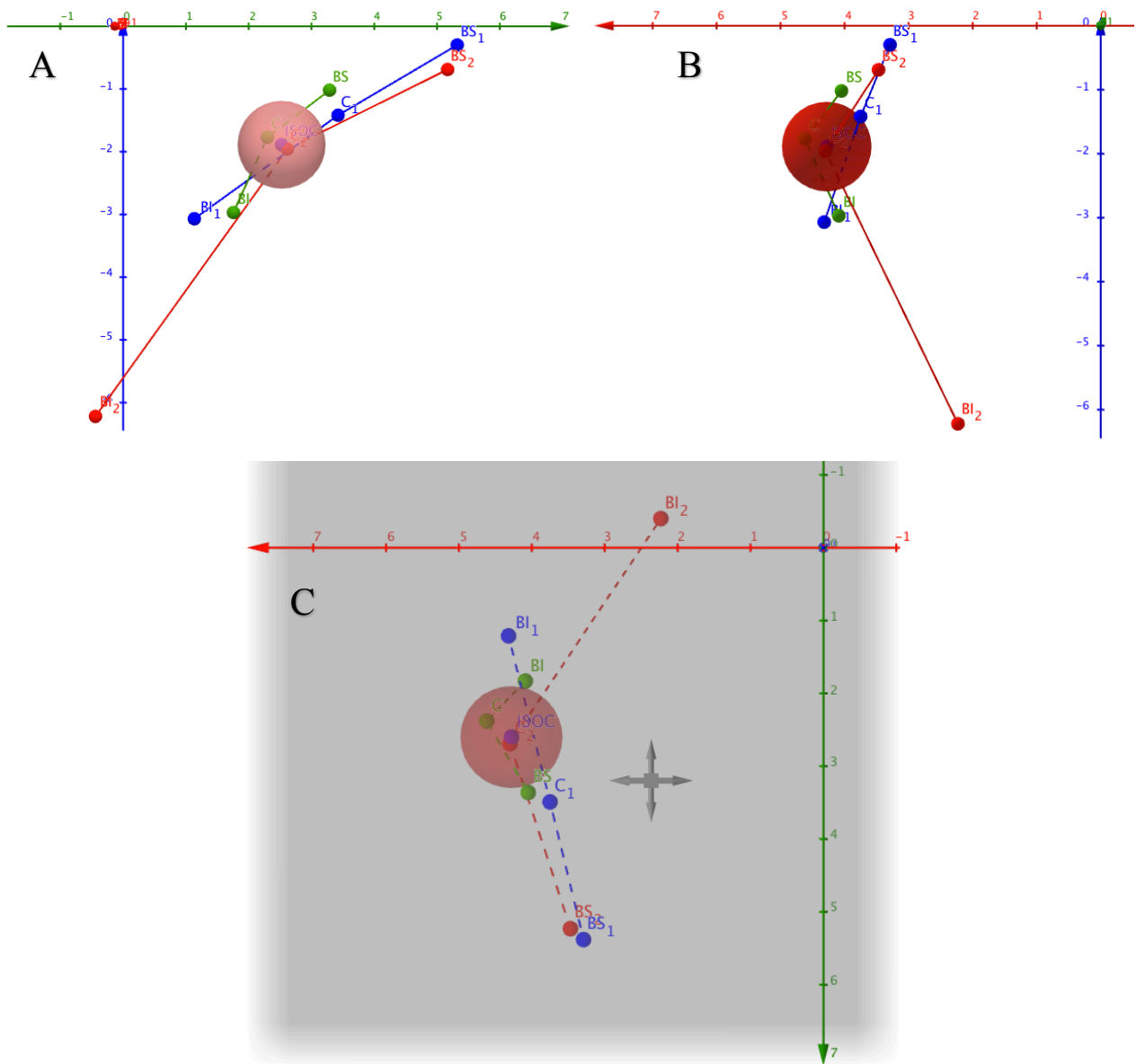
Los resultados de los segmentos del tracto mesencéfalo – corteza orbitofrontal fueron de 6.91 mm (2.87 décimos) del punto postero inferior al centro y del centro al punto supero anterior de 5.39 mm (2.24 décimos) (**Fig. 11**).



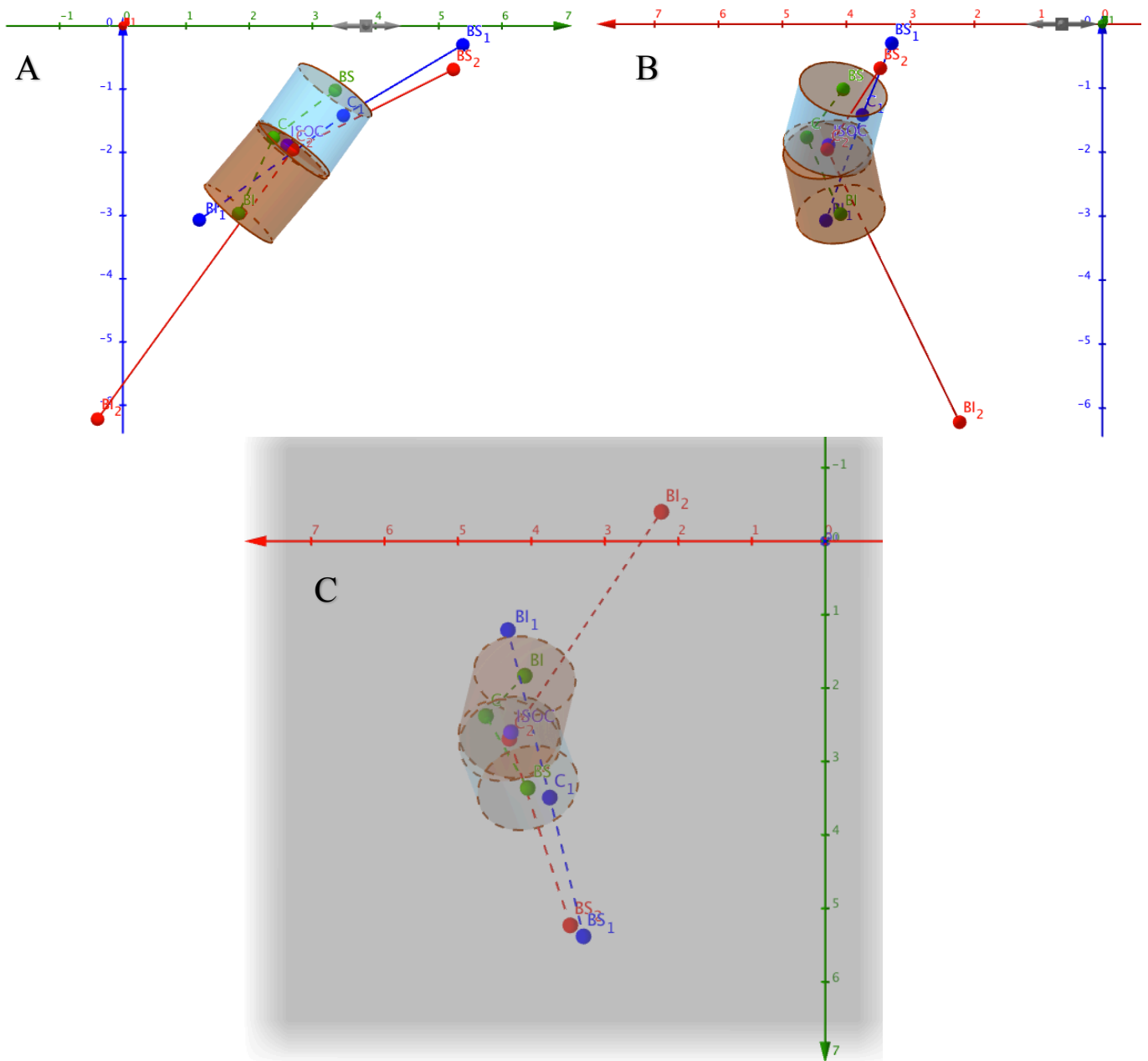


**Fig. 11.** Análisis geométrico de las coordenadas del tracto mesencéfalo – corteza orbitofrontal en vista sagital. Los segmentos en color azul representan la distancia entre el punto postero inferior al centro y del centro al punto supero anterior. Las coordenadas estereotáxicas se encuentran ajustadas a una CA-CP de 24.14 mm (2.41 décimos).

Se determinaron las coordenadas estereotáxica isométrica en relación al centro de cada tracto para cada hemisferio cerebral de los pacientes con EP para evaluar el tamaño y volumen de la ablación ideal que nos permita afectar a todos los tractos para un adecuado control de los síntomas motores de la EP. Se determinaron los volúmenes y diámetros de las lesiones ideales para dos tipos de electrodos de radiofrecuencia en modalidad monopolar (esfera) y bipolar (cilindro). El diámetro de la lesión ideal contenido en una esfera y en un cilindro fue de 3.36 mm ( $r=1.68$  mm). El volumen de una lesión con monopolar (esfera) a partir del isocentro que permita ablatir los tres tractos fue de  $19.86 \text{ mm}^3$  (**Fig. 12**). El volumen de una lesión con bipolar (cilindro) a partir del isocentro hacia el borde antero superior fue de  $38.83 \text{ mm}^3$ . El volumen una segunda lesión con bipolar (cilindro) a partir del isocentro hacia el borde postero inferior fue de  $44.15 \text{ mm}^3$  (**Fig.13**).



**Fig. 12.** Análisis geométrico de las coordenadas de las Raprh en vistas sagital (A), coronal (B) y axial (C). Los puntos y segmentos en color verde representan al tracto cerebelo – tálamo – cortical. Los puntos y segmentos en color azul representan al tracto mesencéfalo – orbitofrontal. Los puntos y segmentos en color rojo representan al tracto globo pálido – núcleo pedunculopontino. La esfera en color rojo representa una coordenada isométrica al centro de todos los tractos donde se determinó el diámetro de la lesión ideal de 3.36 mm y un volumen de 19,86 mm<sup>3</sup>.



**Fig. 13.** Análisis geométrico de las coordenadas de las Raprl en vistas sagital (A), coronal (B) y axial (C). Los puntos y segmentos en color verde representan al tracto cerebelo – tálamo – cortical. Los puntos y segmentos en color azul representan al tracto mesencéfalo – orbitofrontal. Los puntos y segmentos en color rojo representan al tracto globo pálido – núcleo pedunculopontino. El cilindro en color azul representa una coordenada isométrica al centro de todos los tractos hacia el punto mas antero superior de los mismos donde se determinó el diámetro de la lesión ideal de 3.36 mm y un volumen de 38,83 mm<sup>3</sup>. El cilindro en color café representa una coordenada isométrica al centro de todos los tractos hacia el punto mas postero inferior de los mismos donde se determinó el diámetro de la lesión ideal de 3.36 mm y un volumen de 44,15 mm<sup>3</sup>

## DISCUSIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es una entidad nosológica caracterizada por una disminución de dopamina en el cuerpo estriado. Su diagnóstico se establece por la presencia de por lo menos 2 síntomas de la triada de la enfermedad: temblor, rigidez y bradicinesia, que responden a la administración de L-DOPA con una disminución de >30% de la intensidad de los síntomas, valorados en la escala Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) parte III, síntomas motores<sup>27</sup>.

El tratamiento quirúrgico actual está dirigido a interrumpir circuitos anatómicos relacionados con la fisiopatología de diferentes síntomas, en sitios estratégicos, algunos propuestos en la hipótesis de la fisiopatología<sup>10</sup> y otros no considerados en esa hipótesis. La cirugía puede ser de tipo ablativa o más recientemente por estimulación eléctrica de estructuras cortico-subcorticales o DBS.

De los blancos quirúrgicos o terapéuticos, tres han mostrado efectividad en controlar la triada de síntomas motores: el globo pálido interno (Gpi), el núcleo subtalámico de Luys (NST) y el área subtalámica posterior. De ésta última, dos estructuras han sido propuestas como responsables del efecto sobre los síntomas motores: la zona incerta caudal (Zic) situada más lateral y superficial y las radiaciones prelemniscas (Raprl), localizadas más mediales extendiéndose desde del tálamo hasta el mesencéfalo. Aunque estos targets mejoran todos los síntomas motores, cada uno lo hacen de una forma diferente<sup>25</sup>. La DBS del núcleo subtalámico mejora los síntomas de una manera más uniforme, aunque el temblor es sensiblemente menos controlado que en la Zic y las Raprl, y la marcha y postura menos controlado que en el Gpi. Puesto que cada paciente tiene requerimientos diferentes de control de síntomas, uno puede y debe individualizar la cirugía de acuerdo a esos requerimientos.

Velasco y cols, han estudiado las Raprl en el tratamiento de la EP, definiendo su localización estereotáxica<sup>45</sup> y extensión en las diferentes coordenadas estereotáxicas, para proporcionar un análisis cuantitativo que permita llegar al sitio deseado con 95% de probabilidad<sup>46</sup>. Las ha identificado como un grupo de fibras localizadas entre el tegmento mesencefálico y el tálamo por métodos directos electrofisiológicos como estimulación eléctrica, registro con micro electrodos y potenciales evocados<sup>45,47</sup>. Carrillo y cols, ha analizado la eficacia de la DBS en las Raprol en el tratamiento de los síntomas motores de la enfermedad incluyendo el temblor, la rigidez y la bradicinesia<sup>25,53</sup>. Estos hallazgos han sido confirmados por varios grupos a nivel internacional<sup>48-51</sup>.

Nuevas técnicas de imagen, como la tractografía de alta resolución (DWI), acoplada a deconvolución, permitieron analizar la conectividad de esta diminuta región de sustancia blanca, identificando que está conformada por tres circuitos de fibras: cerebelo-tálamo-corticales, que a su vez se dividen al llegar al tálamo en

fibras que terminan en el núcleo ventral-intermedio (Vim), que proyecta a la corteza motora primaria y fibras que terminan en el núcleo ventral oral posterior (Vop), que proyectan a la corteza motora suplementaria; otro grupo de fibras provienen del Gpi y alcanzan el área subtalámica en el asa lenticular y unas terminan en el núcleo Vop y otras continúan por arriba del núcleo subtalámico, atraviesan las Raprl y terminan en el núcleo pedúnculo-pontino (PPN); un tercer grupo conectan el tegmento mesencefálico con la corteza orbitofrontal, pasando por las Raprl, continúan ventrales al STN, atraviesan el brazo anterior de la cápsula interna y terminan en la corteza frontal, parte en la región orbitofrontal y parte en la corteza dorso-lateral<sup>26,52</sup>.

Velasco y cols, como evidencia indirecta de la actividad neuronal y de fibras componentes de las Raprl, realizaron un análisis del efecto de la DBS en Raprl sobre la actividad metabólica de las regiones de interés determinadas por la tractografía de alta resolución de sus observaciones previas: cerebelo, Vim-Vop, CMP, CMS, Corteza Orbito-Frontal a través de Tomografía por Emisión de Positrones/ Tomografía Computarizada (PET/CT), utilizando como radiotrazador la 18 Fluor-deoxi-glucosa (FDG). Los resultados observados mostraron cambios significativos en la disminución de la actividad neuronal en todas las regiones de interés ipsilaterales a la DBS de las Raprl, los que sugiere la probabilidad de conectividad entre los distintos circuitos neuronales previamente estudiados.

Estas observaciones anatómicas han sido correlacionadas con 2 observaciones clínicas. La primera de ellas, donde Velasco y cols, han encontrado que la DBS en Raprl provoca diferente grado de mejoría de los síntomas motores en diferentes pacientes. Más aún, aquellos pacientes con resultados subóptimos tenían mejoría de un solo síntoma motor, lo que hizo sospechar que diferentes síntomas motores eran mediados por diferentes circuitos neuronales<sup>31</sup>. Actualmente se ha propuesto que cada uno de estos circuitos han sido relacionados con diferentes síntomas de la EP: el cerebelo-Vim-corteza motora primaria (CMP) con el temblor, el cerebelo-Vop-corteza motora suplementaria (CMS) con la rigidez; el Gpi al PPN con trastorno de la marcha y el mesencefálico-orbitofrontal- frontal dorso lateral con la bradicinesia<sup>26,31,52</sup>.

La segunda observación encontrada determinó que la localización estereotáxica de los contactos utilizados para DBS no evidenció una diferencia entre los casos con resultados óptimos y los que tuvieron resultados subóptimos en el control de los síntomas motores a pesar que todos convergían en las Raprl, lo que hizo sospechar que podría existir una variación individual en la localización espacial de esos tractos<sup>30</sup>.

El cálculo indirecto estereotáxico sobre RM convencionales utilizado actualmente para las Raprl, propuesto por Velasco y cols, es de 4.5 décimos lateral a la línea intercomisural para la coordenada "x", 2.0 décimos anterior al borde de la comisura posterior para "y" y 2 décimos por debajo la línea intercomisural para "z"<sup>28</sup>. En nuestro trabajo, utilizando imágenes de DWI de Resonancia Magnética 3T, evidenciamos que los distintos tractos componentes de las Raprl presentan una variabilidad en relación a su posición estereotáxica en relación al centro del tracto, borde antero superior y postero inferior. Así mismo, con estos hallazgos encontrados, observamos que el isocentro donde convergen o se aproximan este conjunto de fibras se localiza más anterior con respecto a la CP, y mas méial y superficial con respecto a la línea intercomisural. Las coordenadas esterotáxicas obtenidas fueron las siguientes: en "y" (anteroposterior) fue de 2.60 décimos, por debajo de la línea CA-CP para "z" (dorsoventral) fue de 1.89 décimos y la distancia del plano sagital para "x" (medio-lateral) fue de 4.28 décimos. Esto podría explicar porque las variaciones individuales de la localización estereotáxica de los diferentes componentes de las Raprl es un factor de error en la respuesta al tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson.

Un segundo análisis de la posición estereotáxica de cada uno de los tractos de pacientes con EP, para determinar su variabilidad intra-sujeto, en relación a ambos hemisferios cerebrales evidenció que no existe una variabilidad significativa en la posición espacial de los tractos. Este hallazgo podría explicar porque durante la DBS bilateral utilizando las mismas coordenadas estereotáxicas en ambos hemisferios cerebrales del mismo paciente con EP se produce la mejoría de los síntomas motores de manera global<sup>53</sup>.

Los métodos de estandarización, ya sea por división en décimos o ajuste de las observaciones a la distancia mediana de la longitud de la línea CA-CP, como una maniobra que minimiza las variaciones individuales, al disminuir el intervalo de confianza que incluye al 95% de las observaciones. El uso de tractografía en vez de IRM estructural para localizar el punto donde convergen los diferentes tractos y crear sitios de lesión que incluya a todos ellos en un volumen mínimo. Por el contrario, la perspectiva de poder encontrar sitios donde se incluyan solo aquellos tractos involucrados en los síntomas presentes en cada paciente en particular para individualizar el tratamiento.

## **CONCLUSIONES**

Las Raprl podría segmentarse adecuadamente con 3T MRI utilizando imágenes anatómicas de alta resolución y TDI que podría ser útil para la planificación de la neurocirugía. La tractografía probabilística basada en CSD permite la caracterización de Raprl. La localización estereotáctica basada en tractografía puede permitir la identificación de tractos de materia blanca elocuentes y, por lo tanto, proporcionar un mejor método para planificar el abordaje de los objetivos quirúrgicos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Zuñiga-Ramírez C, et al. Protocolo de estudio para una cohorte multicéntrica de pacientes mexicanos con enfermedad de Parkinson para evaluar los determinantes motores, no motores y genéticos sobre la progresión. *Arch Neuroci (Mex)*. 2012; 17:159-64.
2. Rodríguez-Violante M, Ramírez-Valadez C, Mathieu Betancour R, López Ruiz M, Cervantes-Arriaga A, Morales-Briceño H. Características clínicas y fenotipo motor de pacientes mexicanos con enfermedad de Parkinson de tres centros de referencia de la Ciudad de México. *Rev Mex Neuroci*. 2011; 12:288.
3. Rodríguez-Violante M, López-Ruiz M, Cervantes-Arriaga A, Morales-Briceño H. Estudio piloto de la implementación de la escala corta de evaluación de la enfermedad de Parkinson (SPES/SCOPA) en pacientes de dos centros de referencia de la Ciudad de México. *Rev Mex Neuroci*. 2011; 12:386.
4. Barney J. Stern. Trastornos neurológicos. Allen R. Myers. 5<sup>ta</sup> ed. Medicina Interna National Medical Series. México D.F; Mc Graw Hill, 2006. Pp. 685- 689.
5. Alexander, G. E., Crutcher, M. D., and DeLong, M. R. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, 'prefrontal' and 'limbic' functions. *Prog. Brain. Res.* 1990; 85, 119–146.
6. Kemp, J. M. and Powell, T. P. S. The connections of the striatum and globus pallidus: synthesis and speculation. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* 1971; 262, 441–457.
7. Jaffer, A., van der Spuy, G. D., Russell, V. A., Mintz, M., and Taljaard, J. J. Activation of the subthalamic nucleus and pedunculo-pontine tegmentum: ¿does it affect dopamine levels in the substantia nigra, nucleus accumbens and striatum? *Neurodegeneration*. 1995; 4, 139–145.
8. Gerfen, C. R. Dopamine receptor function in the basal ganglia. *Clin. Neuropharmacol.* 1995; 18, S162–S177.
9. Fogelson N, Pogosyan A, Kuhn AA, Kupsch A, van BG, Speelman H, et al. Reciprocal interactions between oscillatory activities of different frequencies in the subthalamic region of patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*. 2005; 22 (1): 257-66.



10. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.* 1990; 13:281-5.
11. Kojima, J., Yamaji, Y., Matsumura, M., Nambu, A., Inase, M., Tokuno, H., et al. Excitotoxic lesions of the pedunculo-pontine tegmental nucleus produce contralateral hemiparkinsonism in the monkey. *Neurosci. Lett.* 1997; 226,111–114.
12. Trottenberg T, Fogelson N, Kuhn AA, Kivi A, Kupsch A, Schneider GH, et al. Subthalamic gamma activity in patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 2006; 200 (1): 56-65.
13. Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003; 18 (4): 357-63.
14. Windels, F., Bruet, N., Poupard, A., Urbain, N., Chouvet, G., Feuerstein, C., and Savasta, M. Effects of high frequency stimulation of subthalamic nucleus on extracellular glutamate and GABA in substantia nigra and globus pallidus in the normal rat. *Euro. J. Neurosci.* 2000; 12: 4141–4146.
15. Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Di FM. Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity. *Trends Neurosci.* 2007; 30 (5): 211-9.
16. Groenewegen HJ. The basal ganglia and motor control. *Neural Plast.* 2003; 10 (1-2): 107-20.
17. Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez M, Guridi J, Mewes K, Chockkman V, Vitek J, et al. The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain.* 2001; 124 (Pt 9): 1777-90.
18. Nambu A, Takada M, Inase M, Tokuno H. Dual somatotopical representations in the primate sub-thalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J Neurosci.* 1996; 16 (8): 2671-83.
19. Kita H, Tachibana Y, Nambu A, Chiken S. Balance of monosynaptic excitatory and disynaptic inhibitory responses of the globus pallidus induced after stimulation of the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurosci.* 2005; 25 (38): 8611-9.
20. Alvarez L, Macias R, Guridi J, Lopez G, Alvarez E, Maragoto CT, et al. Dorsal subthalamotomy for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2001;16:72-8.

21. Patel NK, Heywood P, O'Sullivan K, McCarter R, Love S, Gill SS. Unilateral subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Brain*. 2003; 126:1136-45.
22. Su PC, Tseng HM, Liu HM, Yen RF, Liou HH. Subthalamotomy for advanced Parkinson disease. *J. Neurosurg*. 2002; 97: 598-606.
23. Vilela F, da Silva DJ. Unilateral subthalamic nucleus lesioning: a safe and effective treatment for Parkinson's disease. *Arq. Neuropsiquiatr*. 2002; 60: 935-48.
24. Jimenez F, Velasco F, Velasco M, Brito F, Morel C, Marquez I, Perez ML. Subthalamic prelemniscal radiation stimulation for the treatment of Parkinson's disease: electrophysiological characterization of the area. *Arch Med Res*. 2000; 31: 270-281.
25. Velasco F, Jimenez F, Perez ML, Carrillo-Ruiz JD, Velasco AL, Ceballos J, Velasco M. Electrical stimulation of the prelemniscal radiation in the treatment of Parkinson's disease: an old target revised with new techniques. *Neurosurgery*. 2001; 49: 293-306.
26. García-Gomar MG., Concha L, Alcauter S, Soto-Abraham J, Carrillo-Ruiz JD, Castro F, Velasco-Campos F. Probabilistic tractography of the subthalamic area in Parkinson's disease patients. *J Biomed Sci Eng*. 2013; 6: 381-390
27. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinical-pathological study of 100 cases. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry (JNNP)*. 1992; 55:181-184.
28. Velasco F, Palfi S, Jimenez F, Carrillo-Ruiz JD, Castro G, Keravel Y. Other Targets to treat Parkinson's disease (posterior sub-thalamic targets and motor cortex). In Lozano A, Gildenberg PL, Tasker RR (eds). *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. Berlin-Heidelberg, Springer. 2009; vol 2: pp 1665-1678.
29. Velasco F, Llanos S, Ávila-Rodríguez MA, Avendaño-Estrada A, Soto J, Concha L, García-Gomar MG, Carrillo-Ruiz JD. Metabolic changes induced by electrical stimulation of prelemniscal radiations for the treatment of Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2015; 93:333-341.
30. Castro G, Carrillo-Ruiz JD, Salcido V, Soto J, García-Gomar MG, Velasco F. Optimizing prelemniscal radiations as a target for motor symptoms of Parkinson's disease treatment. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2015; 93:283-291.
31. Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, Salcido V, Castro G, Soto J, Velasco AL. Unilateral stimulation of pre-lemniscal radiations in the treatment of acral

- symptoms of Parkinson's disease. *Neuromodulation*. 2016 DOI 10.1111/ner.12433
32. Leemans, A. & Jones, D. K. The B-matrix must be rotated when correcting for subject motion in DTI data. *Magn. Reson. Med. Off. J. Soc. Magn. Reson. Med.* 2009. 61: 1336–1349.
  33. Tournier, J.-D., Calamante, F. & Connelly, A. Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *NeuroImage*. 2007; 35: 1459–1472.
  34. Tournier, J.-D. *et al.* Resolving crossing fibres using constrained spherical deconvolution: validation using diffusion-weighted imaging phantom data. *NeuroImage*. 2008; 42: 617–625.
  35. Tournier, J.-D., Calamante, F. & Connelly, A. MRtrix: Diffusion tractography in crossing fiber regions. *Int. J. Imaging Syst. Technol.* 2012; 22: 53–66.
  36. Calamante, F., Tournier, J.-D., Jackson, G. D. & Connelly, A. Track-density imaging (TDI): super-resolution white matter imaging using whole-brain track-density mapping. *NeuroImage*. 2010; 53: 1233–1243.
  37. Den Dunnen, W. F. A. & Staal, M. J. Anatomical alterations of the subthalamic nucleus in relation to age: a postmortem study. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 2005; 20: 893–898.
  38. Kitajima, M. *et al.* Human subthalamic nucleus: evaluation with high-resolution MR imaging at 3.0 T. *Neuroradiology*. 2008; 50: 675–681.
  39. Massey, L. A. *et al.* High resolution MR anatomy of the subthalamic nucleus: imaging at 9.4 T with histological validation. *NeuroImage*. 2012; 59: 2035–2044.
  40. Forstmann, B. U. *et al.* Cortico-subthalamic white matter tract strength predicts interindividual efficacy in stopping a motor response. *NeuroImage*. 2012; 60: 370–375.
  41. Keuken, M. C. *et al.* Ultra-high 7T MRI of structural age-related changes of the subthalamic nucleus. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2013; 33: 4896–4900.
  42. Schaltenbrand G., W. W. *Atlas for Stereotaxy of the Human Brain*. (Stuttgart: Thieme, 1977).

43. Kerl, H. U. *et al.* Visualisation of the zona incerta for deep brain stimulation at 3.0 Tesla. *Clin. Neuroradiol.* 2012; 22: 55–68.
44. Kerl, H. U. *et al.* Imaging for deep brain stimulation: The zona incerta at 7 Tesla. *World J. Radiol.* 2013; 5: 5–16.
45. Velasco F, Molina-Negro P, Bertrand C, Hardy J. Further definition of the subthalamic target for arrest of tremor. *J Neurosurg.* 1972; 36:184-191.
46. Velasco F, Velasco M, Machado JP. A statistical outline of the subthalamic target for the arrest of tremor. *Appl Neurophysiol.* 1975; 35: 25-46.
47. Velasco F, Velasco M, Ogarrio C, Olvera A. Neglect induced by thalamotomy in humans. A quantitative appraisal of the sensory and motor deficits. *Neurosurgery.* 1986; 19: 744-751.
48. Ito Z. Stimulation and destruction of prelemniscal radiations or its adjacent area in various extrapyramidal disorders. *Confin Neurol.* 1975; 37: 41-48.
49. Bloomstedt P, Sandvik U, Fytagoridis A, Tisch S. The posterior subthalamic area in the treatment of movement disorders past, present and future. *Neurosurgery* 2009; 64: 1029-1042.
50. Murata J, Kitagawa M, Uesugi H, Saito H, Iwasaki Y, Kikuchi S. Electrical stimulation of the posterior subthalamic area in the treatment of intractable proximal tremor. *J Neurosurg* 2003; 99: 708-715.
51. Kitagawa M, Murata J, Uesugi H, Kikuchi S, Saito H, Tashiro K. Two year follow up of chronic electrical stimulation of posterior subthalamic white matter for tremor dominant Parkinson's disease. *Neurosurgery* 2005; 56: 281-289
52. Garcia-Gomar MG, Soto-Abraham J, Velasco-Campos F, Concha L. Anatomic characterization of prelemniscal radiations by probabilistic tractography: implications in Parkinson's disease. *Brain Struct Funct.* 2016 DOI 10. 1007/s00429-016-1201-5.
53. Carrillo-Ruiz JD, Velasco F, Jimenez F, Castro G, Velasco AL, Hernandez JA, Ceballos J, Velasco M. Bilateral electrical stimulation of prelemniscal radiations in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Neurosurgery.* 2008; 62: 347-359.

## **ANEXOS**

### ANEXO 1.

## RECORD DE CALIFICACIONES PARA LA UPDRS

### I. MENTALIZACIÓN Y CONDUCTA TALANTE

#### 1. Deterioro intelectual

0 = Ninguno

1 = Leve. Olvidos con recuerdo parcial de los eventos

2 = Pérdida moderada de la memoria, desorientación, alguna dificultad para resolver problemas complejos. Leve pero definitivo deterioro de la función en casa, con necesidad ocasional de ayuda.

3 = Severa pérdida de la memoria con desorientación de tiempo y lugar. Marcado deterioro para resolver problemas.

4 = Similar al anterior pero incapaz de hacer juicios. Requiere de ayuda todo el tiempo y no puede ser dejado solo.

#### 2. Alteraciones del pensamiento ( no debidas a demencia o intoxicación por drogas)

0 = Ninguna

1 = Sueños vívidos

2 = Alucinaciones incipientes ligeramente recordadas

3 = Alucinaciones frecuentes y / o delirio ocasional que podría interferir con su actividad diaria.

4 = Alucinaciones y delirio persistentes, psicosis florida. No se puede cuidar el solo.

#### 3. Depresión

0 = Ausente

1 = Períodos de tristeza o culpa, nunca persisten por más de una semana.

2 = Depresión sostenida por una semana o más.

3 = Depresión sostenida con síntomas vegetativos ( insomnio, anorexia y pérdida de peso)

4 = Similar al anterior con pensamientos o intentos suicidas.

#### 4. Motivación e Iniciativa

0 = Normal

1 = Menos positivo que lo usual, más pasivo

2 = Pérdida de la iniciativa al elegir actividades rutinarias

3 = Pérdida de la iniciativa en las actividades cotidianas ( rutinarias)

4 = Aislado, completa pérdida de la motivación.

## II.ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA.

#### 5. Lenguaje

0 = Normal

1 = Leve Afectado. Se puede entender.

2 = Moderadamente afectado. Algunas veces tenderá a repetir oraciones.

3 = Severamente afectado. Frecuentemente repite oraciones.

4 = Ininteligible casi siempre

#### 6. Salivación

0 = Normal

1 = Ligeramente nota un exceso de saliva en la boca

2 = Aumento moderado de saliva, "babeo" mínimo

3 = Exceso de saliva con "babeo" la mitad del tiempo

4 = Sialorrea marcada, requiere constantemente de un pañuelo

#### 7. Deglución

0 = Normal

1 = Rara vez el alimento pasa a las vías aéreas.

2 = La mitad del tiempo presenta este problema

3 = Requiere de alimentos blandos

4 = Para alimentarse necesita gastrostomía o sonda nasogástrica.

8. Escritura

0 = Normal

1 = Ligeramente lenta o pequeña

2 = Moderadamente lenta o pequeña, todas las palabras son legibles.

3 = Muy afectada la mitad de las palabras no son legibles.

4 = Escritura casi no legible.

9. Uso de cubiertos

0 = Normal

1 = Algunas veces lento y torpe, no necesita ayuda

2 = Puede cortar alimentos y a veces necesita ayuda

3 = Alguien debe cortar alimentos pero él puede comer lentamente

4 = Necesita ser alimentado

10. Vestirse

0 = Normal

1 = Algo lento, sin ayuda

2 = Ocasionalmente asistencia para abotonarse

3 = Requiere ayuda considerable pero algunas cosas las puede hacer solo.

4 = Auxilio completo

11. Higiene

0 = Normal

1 = Lento pero sin ayuda

2 = Necesita ayuda para bañarse o lo hace lentamente

3 = Requiere de asistencia para lavarse, cepillarse los dientes, ir al baño o peinarse.

4 = Requiere de sonda vesical y aseo mecánico.

12. Dar vuelta en la cama y destenderla

0 = Normal

1 = Algo lento y torpe, sin ayuda

2 = Puede voltearse solo o cubrirse pero con gran dificultad

3 = Inicia los movimientos pero no los termina

4 = Auxilio completo

13. Caídas ( no relacionadas a “congelamiento”)

0 = Ninguna

1 = Rara Vez

2 = Ocasionalmente, menos de una vez al día

3 = En promedio una vez al día

4 = Más de una vez al día

14. “Congelamiento”

0 = Ninguno

1 = Rara vez, puede tener indecisión al iniciar la marcha

2 = “Congelamiento” ocasional.

3 = “Congelamiento” frecuente. Caídas ocasionales por el mismo

4 = Caídas frecuentes por “congelamiento”

15. Marcha

0 = Normal

1 = Leve dificultad. Quizás no balancee los brazos y tal vez arrastre las piernas.

2 = Moderada dificultad, poca o ninguna asistencia

3 = Disturbio severo de la marcha requiere ayuda

4 = No puede caminar sin ayuda.

16. Temblor

0 = Ausente

1 = Ligero e infrecuente

2 = Moderado y molesto para el paciente



3 = Severo e interfiere con muchas actividades

4 = Marcado e interfiere con la mayoría de actividades.

#### 17. Molestias sensoriales relacionadas a Parkinsonismo

0 = Ninguna

1 = Ocasionalmente entumecimiento, escozor o adolorimiento.

2 = Son frecuentes los síntomas anteriores pero no angustiantes.

3 = Es frecuente el dolor angustiante.

4 = Dolor intolerable.

### III.EXAMEN MOTOR

#### 18. Lenguaje oral

0 = Normal

1 = Ligera pérdida de la expresión, dicción y /o volumen

2 = Monótono, mala pronunciación pero comprensible.

3 = Deterioro marcado, difícil de entender.

4 = Incomprensible.

#### 19. Expresión facial

0 = Normal

1 = Mínima hipomimia, podría ser normal “ cara de palo”

2 = Leve pero definitiva disminución de la expresión facial.

3 = Hipomimia moderada, labios ligeramente separados.

4 = Cara de máscara, pérdida completa de la expresión facial, labios separados un cuarto de pulgada o más.

#### 20. Temblor en reposo

0 = Ausente.

1 = Ligero e infrecuente.

2 = De amplitud leve y persistente. De moderada amplitud pero intermitente.

3 = De moderada amplitud pero persistente.

4 = Muy marcado y persistente.

21. Temblor de acción o postural en las manos.

0 = Ausente.

1 = Ligero, presente en la acción.

2 = Moderado, presente en la acción.

3 = Moderado, presente en la acción y en las posturas de sostén.

4 = Marcado, interfiere con la alimentación.

22. Rigidez

0 = Ausente

1 = Ligera y detectable solo por comparación

2 = Leve a moderada

3 = Marcada con rango completo de movimiento fácilmente alcanzado.

4 = Severa con rango de movimiento alcanzado con dificultad.

23. Toque de dedos ( el paciente toca el dedo pulgar con el índice en rápida sucesión y con la mayor amplitud posible, cada mano por separado)

0 = Normal.

1 = Levemente retardado y / o reducción en amplitud.

2 = Deterioro moderado. Se fatiga rápidamente. Puede tener movimiento incompleto.

3 = Deterioro severo. Indecisión para iniciar el movimiento o se para en el proceso.

4 = Apenas puede realizar la prueba.

24. Movimientos de mano (el paciente abre y cierra la mano en rápida sucesión con la máxima amplitud y cada mano por separado).

0 = Normal

- 1 = Levemente retardado y/o reducción en la amplitud.
- 2 = Deterioro moderado. Se fatiga rápidamente. Puede tener movimiento incompleto.
- 3 = Deterioro severo. Indecisión para iniciar el movimiento o se para en el proceso.
- 4 = Apenas puede realizar la prueba.

25. Movimientos rápidamente alternantes de manos (pronación supinación, movimiento vertical y horizontal, máxima amplitud y ambas manos a la vez).

- 0 = Normal
- 1 = Levemente retardado y / o reducción en la amplitud.
- 2 = Deterioro moderado. Se fatiga rápidamente. Puede tener movimiento incompleto.
- 3 = Deterioro severo. Indecisión para iniciar el movimiento o se para en el proceso.
- 4 = Apenas puede realizar la prueba.

26. Agilidad de los pies ( el paciente tocará el suelo con el talón en rápida sucesión, manteniendo un pie arriba. La amplitud será de aproximadamente 3 pulgadas).

- 0 = Normal.
- 1 = Levemente retardado y / o reducción en la amplitud.
- 2 = Deterioro moderado. Se fatiga rápidamente. Puede tener movimiento incompleto.
- 3 = Deterioro severo. Indecisión para iniciar el movimiento o se para en el proceso.
- 4 = Apenas puede realizar la prueba.

27. Levantarse de una silla ( el paciente intentará levantarse de una silla de respaldo recto con sus brazos cruzados sobre el tórax).

- 0 = Normal.
- 1 = Lento y necesita más de un intento.
- 2 = Necesita jalarse hacia arriba.
- 3 = Tiende a caer hacia atrás pero puede mantenerse sin ayuda.

4 = Incapaz de levantarse sin ayuda.

#### 28. Postura

0 = Normalmente erecta.

1 = No muy recto, ligeramente inclinado, tal vez normal para ancianos.

2 = Moderadamente inclinado, puede ser ligeramente desbalanceado hacia algún lado.

3 = Severamente inclinado con xifosis, moderadamente desbalanceada hacia un lado.

4 = Marcada flexión, postura extremadamente anormal.

#### 29. Marcha

0 = Normal

1 = Camina lentamente, pasos cortos, no festinación o propulsión.

2 = Camina con dificultad, poca o ninguna asistencia, ligera festinación o propulsión.

3 = Disturbios severos, requiere de asistencia.

4 = No puede caminar aún con ayuda.

30. Estabilidad postural (respuesta súbita a desplazamiento posterior producido por empujón sobre los hombros con el paciente parado, los ojos abiertos, los pies ligeramente separados y advertido).

0 = Normal

1 = Retropulsión, se recupera por sí solo.

2 = Ausencia de respuesta, puede caer si el examinador no lo detiene.

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

4 = Incapaz de mantenerse de pie sin ayuda.

31. Bradicinesia corporal (combinación de enlentecimiento, indecisión, disminución del balanceo de brazos, disminución de la amplitud, y pobreza de movimientos).

0 = Ninguna.

1 = Mínimo enlentecimiento, movimientos con carácter deliberado, amplitud reducida. Tal vez normal.

2 = Leve enlentecimiento, pobreza de movimientos, reducción en la

amplitud.

3 = Moderado enlentecimiento, movimientos pobres y poco amplios.

4 = Severo enlentecimiento, movimientos pobres y poco amplios.

#### IV.COMPLICACIONES DE LA TERAPIA (SEMANA PASADA)

##### A. Discinesias.

##### 32. Duración

0 = Ninguna

1 = 1 - 25% del día

2 = 26 – 50 % del día

3 = 51 – 75% del día

4 = 76 – 100% del día.

##### 33. Incapacidad producida por las discinesias.

0 = Ninguna.

1 = Mínima incapacidad.

2 = Leve incapacidad.

3 = Moderada incapacidad.

4 = Severa incapacidad.

##### 34. Discinesias dolorosas.

0 = Ninguna

1 = Mínima

2 = Leve

3 = Moderada.

4 = Severa.

##### 35. Presencia de distonia temprana (mañana)

0 = No.

1 = Sí.

B. Fluctuaciones clínicas.

36. ¿Son los períodos "OFF" predecibles para contar el tiempo después de la medicación?

0 = No.

1 = Sí.

37. ¿Son los períodos "OFF" impredecibles para contar el tiempo después de la medicación?

0 = No.

1 = Sí.

38. ¿Alguno de los períodos "OFF" vienen abruptamente (en unos cuantos segundos)?

0 = No

1 = Sí.

39. ¿Qué proporción del día para caminar es "OFF" en promedio?

0 = No

1 = Sí.

C. Otras complicaciones.

40. ¿El paciente tiene anorexia, náusea o vómito?

0 = No

1 = Sí.

41. ¿El paciente tiene alteraciones del sueño (insomnio o somnolencia)?

0 = No

1 = Sí

42. ¿El paciente tiene ortostasis sintomática?

0 = NO

1 = Sí

## RECORD DE CALIFICACIONES PARA LA ESCALA DE SCHWAB & ENGLAND

100% = Completamente independiente. Capaz de hacer todas las faenas sin lentitud, dificultad o deterioro. Esencialmente normal. Ignora cualquier dificultad.

90% = Completamente independiente, capaz de hacer sus faenas con algo de enlentecimiento, dificultad o deterioro. Debe tomar dos veces el tiempo para una actividad que antes tardaba la mitad. Empieza a notar dificultad.

80% = Completamente independiente en la mayoría de las tareas. Tarda el doble de sus faenas. Consciente de la dificultad y del enlentecimiento.

70% = Algo de dependencia. Más dificultad con algunas tareas. Tarda tres a cuatro veces el tiempo normal en sus faenas. Debe gastar gran parte del días en sus quehaceres.

60% = Algo de dependencia. Puede hacer casi todo muy lento y con mucho esfuerzo. Errores y algunas tareas imposibles.

50% = Más dependencia. Ayuda en la mitad de las tareas. Dificultad con todo.

40% = Muy dependiente. Necesita ayuda casi en todo pero algunas actividades las hace solo.

30% = Muy pocas cosas las hace solo o con mucho esfuerzo y requiere de mucha ayuda.

20% = Nada lo hace solo. En algunas cosas requiere poca ayuda. Severamente invalido.

10% = Totalmente dependiente. Siempre requiere de ayuda. Completamente inválido.

0% = Funciones vegetativas alteradas, falla del control de esfínteres, salivación constante. Confinado a la cama



## RÉCORD DE CALIFICACIONES PARA LA NYPDS

### RIGIDEZ

(Juzgado sobre movimientos pasivos de articulaciones mayores con el paciente relajado en posición sentada. “La rueda dentada” es ignorada. Se evalúa en cuello, hombros, codos, muñecas y rodillas).

0 = Ausente.

1 = Ligero o detectable solo por comparación.

2 = Moderado.

3 = Marcado, pero con un rango de movimiento completo y fácilmente alcanzado.

4 = Severo, el rango de movimiento alcanzado con dificultad.

### TEMBLOR

(Evaluado en extremidades y cara del lado predominantemente afectado)

0 = Ausente.

1 = Ligero e infrecuente.

2 = Moderado en amplitud.

3 = Moderado y presenta casi todo el tiempo.

### BRADICINESIA

(Combina inicio, lentitud y pobreza de movimientos)

0 = Ninguna

1 = Mínima lentitud, para algunas personas normal.

2 = Moderado grado de lentitud y pobreza de movimiento, pero definitivamente anormal.

3 = Severa lentitud, indecisión ocasional al iniciar el movimiento y se detiene durante el proceso.

4 = Marcada lentitud y pobreza, frecuentemente “congelamiento”, marcado retraso al iniciar el movimiento o acinesia completa.

### MARCHA

0 = Deambulación libre, pasos adecuados y facilidad al voltear.

1 = Camina lentamente, puede arrastrar los pies con pasos cortos, pero no existe festinación o propulsión.

2 = Camina con moderada dificultad y requiere de poca o ninguna asistencia.

3 = Disturbios severos en la marcha que requieren de ayuda frecuentemente, festinación, pasos cortos “congelamiento” y propulsión.

4 = No puede caminar, aún con ayuda.

### ESTABILIDAD POSTURAL

(Si el Romberg es normal, juzgar la respuesta al desplazamiento posterior súbito producido por un “empujón” sobre el esternón).

0 = Normal.

1 = Retropulsión, pero recupera la postura sin ayuda.

2 = Ausencia de respuesta postural, podría caer si el examinador no lo detiene.

3 = Muy inestable, cae espontáneamente durante el Romberg.

4 = Incapaz de mantenerse parado sin ayuda.