



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



## PROGRAMA DE RESIDENCIAS MÉDICAS

*Título del proyecto:*

*Mejoría clínica de los pacientes sometidos a cirugía de estimulación cerebral profunda en Enfermedad de Parkinson en Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. Estudio retrospectivo en México.*

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN ESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA

PRESENTA

*Dr. Alberto Camargo Lugo*

**Tutor de tesis:**

Dra. Alejandra Calderón Vallejo

**Investigadores asociados:**

Dr. Carlos Eduardo Martínez Cortés

Ciudad Universitaria, CD MX, 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

### TESISTA

Dr. Alberto Camargo Lugo

Médico Residente de Neurología

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

Tel: 56276900 Ext 21506 Cel: 6672036718

Correo electrónico: [albertocamargolugo@gmail.com](mailto:albertocamargolugo@gmail.com)

### TUTOR DE TESIS

Dra. Alejandra Calderón Vallejo

Jefe de servicio de Neurología

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

Tel: 56276900 Ext 21504

Correo electrónico: [alejandra.calderon@imss.gob.mx](mailto:alejandra.calderon@imss.gob.mx)

### INVESTIGADOR ASOCIADO

Dr. Carlos Eduardo Martínez Cortés

Médico Adscrito al Servicio de Neurología

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

Tel: 56276900 Ext 21504

Correo electrónico: [carlosmtz84@gmail.com](mailto:carlosmtz84@gmail.com)

## ÍNDICE

1.	<a href="#"><u>RESUMEN ESTRUCTURADO</u></a>	4
2.	<a href="#"><u>INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO</u></a>	5
3.	<a href="#"><u>JUSTIFICACIÓN</u></a>	14
4.	<a href="#"><u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u></a>	15
5.	<a href="#"><u>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</u></a>	15
6.	<a href="#"><u>OBJETIVOS</u></a>	16
7.	<a href="#"><u>HIPÓTESIS</u></a>	17
8.	<a href="#"><u>DISEÑO Y METODOLOGÍA</u></a>	18
9.	<a href="#"><u>DEFINICIÓN DE VARIABLES</u></a>	19
10.	<a href="#"><u>PROCEDIMIENTOS</u></a>	22
11.	<a href="#"><u>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</u></a>	23
12.	<a href="#"><u>CONSIDERACIONES ÉTICAS</u></a>	23
13.	<a href="#"><u>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</u></a>	24
14.	<a href="#"><u>RECURSOS PARA EL ESTUDIO</u></a>	25
15.	<a href="#"><u>SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO</u></a>	26
16.	<a href="#"><u>RESULTADOS</u></a>	28
17.	<a href="#"><u>DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES</u></a>	30
18.	<a href="#"><u>BIBLIOGRAFÍA</u></a>	37

## RESUMEN ESTRUCTURADO

### ***Mejoría clínica de los pacientes sometidos a cirugía de estimulación cerebral profunda en Enfermedad de Parkinson en Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. Estudio retrospectivo en México.***

**Dr. Alberto Camargo Lugo 1, Dra. Alejandra Calderón Vallejo 2, Dr. Carlos Eduardo Martínez Cortés 3.**

- 1. Médico residente de Neurología; 2. Médico Jefe de Servicio de Neurología; 3. Médico Adscrito al servicio de Neurología.**

#### **ANTECEDENTES:**

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa con manifestaciones motoras y no motoras. Dentro de este grupo de enfermedades, es la segunda más frecuente a nivel mundial, con una incidencia de 5 a 35 por cada 100 000 habitantes. En 2016, alrededor de 6.1 millones de personas tenían diagnóstico de enfermedad de Parkinson (1). Existen tratamientos tanto farmacológicos como no farmacológicos, dentro de los cuales está el quirúrgico (cirugía de estimulación cerebral profunda). Hasta la fecha de esta publicación, no existen tratamientos modificadores del curso de la enfermedad. La finalidad del tratamiento quirúrgico funcional es la de mejorar los síntomas motores y las complicaciones motoras asociadas a la progresión de la enfermedad y al tratamiento. En Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI, desde 2011 se realiza tratamiento quirúrgico funcional para pacientes con Enfermedad de Parkinson Idiopática. Consideramos evaluar la respuesta al tratamiento (mejoría clínica) posterior a la colocación del dispositivo de estimulación cerebral profunda, en comparativa al estadio clínico previo a la intervención quirúrgica.

#### **OBJETIVO GENERAL:**

Determinar la mejoría clínica de las manifestaciones motoras en pacientes diagnosticados con Enfermedad de Parkinson idiopática sometidos a cirugía de colocación de dispositivos de estimulación cerebral profunda en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI en el período 2011-2020.

### **MATERIAL Y MÉTODOS:**

El estudio que se realizará es de carácter observacional, transversal, comparativo, retrospectivo. Se incluirá a todos los pacientes sometidos a cirugía de colocación de dispositivos de estimulación cerebral profunda con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson idiopática en el período de 2011 a 2020. Se considerará significativa una diferencia estadística mayor que 0.05. El estudio no presenta un riesgo, según la Ley General de Salud. Se excluirá a aquellos pacientes que no cuenten con evaluaciones subsecuentes a los seis y doce meses posterior a la intervención quirúrgica; así como aquellos que no cuenten con el 80% de las variables en el expediente clínico.

### **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD:**

Se cuentan con los recursos materiales y humanos para la captura, análisis y descripción de la información, ya que se encuentran plasmados en los expedientes clínicos de los pacientes que se intervinieron en el período 2011-2020. Para nuestro protocolo no se requiere financiamiento.

### **EXPERIENCIA DE GRUPO:**

Los investigadores son médicos neurólogos con experiencia en pacientes con Enfermedad de Parkinson y protocolo de perfilamiento y seguimiento para Cirugía Funcional de Parkinson.

**TIEMPO A DESARROLLARSE:** 6 meses.

### **MARCO TEÓRICO**

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central, la cual se producto de la conjunción de factores genéticos, epigenéticos y ambientales, estos dan como consecuencia la agregación anormal de la proteína  $\alpha$ -sinucleína, disfunción mitocondrial, de lisosomas y vesículas transportadoras de productos

de desecho, alteración de la función sináptica y un medio neuroinflamatorio, los cuales como conjunto dan y la pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la *sustancia nigra pars compacta*. Clínicamente, la enfermedad se manifiesta con la triada clásica de: rigidez, temblor y bradicinesia. Si bien la incidencia de la enfermedad aumenta de forma gradual con la edad (a partir de los 55 años), alrededor del 10% de los casos son en pacientes menores de 40 años. Dentro de las opciones de tratamiento ...

## **EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Prevalencia. De acuerdo con el *Global Burden of Disease* de 2016, las enfermedades neurológicas son la principal causa de discapacidad a nivel global. En este reporte se documentó que 6.1 millones de personas a nivel mundial tenían Enfermedad de Parkinson, de las cuales 2.9 millones eran mujeres y 3.2 millones hombres. Globalmente, la Enfermedad de Parkinson causó 211296 defunciones, así como 3.2 millones de años de vida ajustados por discapacidad (1).

Respecto a la edad, el pico de prevalencia en hombres fue en el rango de 85 a 89 años. La prevalencia estandarizada por edad para la enfermedad de Parkinson fue mayor en hombres que en mujeres (1.4 veces).

En México, se reportaron 2299 muertes en 2016 relacionadas con la enfermedad de Parkinson, un incremento de 14.4% en relación con el período 1990-2016. Ese mismo año se reportó una prevalencia en México de 68715 personas con enfermedad de Parkinson; lo cual conlleva un aproximado de 35633 años de vida ajustados a discapacidad (1).

Incidencia por género. En un estudio publicado en la *American Journal of Epidemiology* en 2003, se calculó una incidencia anual ajustada por género de 13.4 casos por cada 100 000 habitantes (IC de 95%: 11.4, 15.5). La incidencia incrementó rápidamente después de los 60 años, con sólo alrededor del 4% de los casos en pacientes menores de 50 años. La tasa de incidencia en hombres (19 por cada 100000 hab, IC 95%: 16.1, 21.8) fue 91% mayor que en las mujeres, en quienes fue de 9.9 por 100000 habitantes (IC 95%: 7.6, 12.2).

Incidencia por grupo étnico/raza. La tasa de incidencia ajustada por edad y género por 100,000 hab fue mayor en hispanos (16.6 por 100,000 hab, IC 95%: 12.0,21.3), seguida de blancos no hispanos (13.6%, IC 95%: 6.4,14.0), asiáticos (11.3, IC 95%: 7.2, 15.3%) y negros (10.2, IC 95%: 6.4, 14.0). (2)

## **FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Los dos primeros factores relacionados con el riesgo de desarrollo de la enfermedad de Parkinson son el género y la edad. La enfermedad es más común en hombres (relación 2:1) (2), y tiene mayor prevalencia en el rango de 70-79 años, aunque generalmente el inicio de la enfermedad es después de los 50 años. Respecto a la raza/etnia como factor de riesgo, en estudios realizados en los Estados Unidos suele ser más prevalente en la población blanca que en las personas de ascendencia asiática, aunque estudios específicamente dedicados a determinar el riesgo de desarrollar la enfermedad asociado a esto no han demostrado diferencias significativas. En la única población específica que se ha objetivado un riesgo mayor a la media es en la población de Israel (judíos Ashkenazi).

Ambientales. Se han descrito como factores de riesgo la exposición a pesticidas (1-metil, -4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, MPTP), descrito en la cohorte HAAS (*Honolulu-Asia Ageing Study*) como un incremento en el riesgo de los trabajadores de plantaciones con un riesgo relativo (RR) de 1.9 por 20 años de exposición, en comparación con grupo control sin exposición (P=0.006) (3).

El consumo de lácteos también se ha descrito como factor de riesgo. En un metaanálisis que comprendió los resultados de las cohortes HAAS, HPFS (*Health Professionals Follow-up Study*) y CPS-IIN (*Cancer prevention Study II Nutrition*) describió un RR de 1.6 para el desarrollo de la enfermedad con el consumo de lácteos. (4)

El uso de metanfetaminas se ha descrito con un aumento del riesgo con un RR de 2.7 en un estudio de 30 casos de California, así como en otro estudio realizado en Utah con un RR de 2.8, ambos con una P significativa (0.019 y <0.001, respectivamente). (5)



El antecedente de melanoma también está documentado como factor de riesgo para el desarrollo de la Enfermedad de Parkinson. Existe evidencia de dos estudios grandes en Dinamarca y Suecia, los cuales con más de 8000 pacientes describieron un RR de 1.44 en pacientes de melanoma maligno en comparación con controles sanos, para el desarrollo de esta (6,7).

La lesión cerebral traumática, de acuerdo con Rughjerg y cols. (8), puede ocasionar una ruptura de la barrera hematoencefálica, inflamación cerebral crónica, afección de la función mitocondrial, un aumento en la liberación de glutamato y acumulación cerebral de alfa-sinucleína, todos estos factores pudiendo contribuir como potenciadores de un microambiente favorable para el desarrollo de la enfermedad de Parkinson. En otro estudio danés (9) se estimó un riesgo relativo de 6.6 dentro de los siguientes tres meses de la lesión, RR de 1.9 entre 4 a 12 meses, RR 1.8 entre 1 a 4 años, RR 1.4 de 5 a 9 años, y después de los 10 años de la lesión traumática el riesgo se igualaba al de la población general.

Factores protectores:

Tabaco. Aunque se describe controversia acerca de cómo el consumo de tabaco (en cigarrillos o masticado) se asocia con una disminución del riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson, el consenso general es de una reducción del riesgo de hasta el 74% en comparación con la población no fumadora. Esto es, al parecer, dependiente de dosis y de tiempo de exposición, y el factor protector va disminuyendo conforme pasan los años después de haber suspendido el hábito tabáquico (10).

Cafeína. Se ha descrito asociación con el consumo de más de 5 tazas de café (RR 0.18 a 0.85) en hombres; en mujeres este mismo consumo otorga un RR de 0.39 a 1.49. (11,12). El beneficio menos significativo en mujeres se ha atribuido a la interacción de la cafeína con los estrógenos en modelos con ratones.

Consumo de té negro y verde. Se ha documentado una asociación entre el consumo de estos (3 o más tazas/día) y la reducción del riesgo de desarrollar Enfermedad de Parkinson, con un RR de 0.29 en el tercil de consumo más alto (IC 95% 0.12-0.67) (13).

Actividad física. Cuando se realiza de forma frecuente, de intensidad moderada a vigorosa, se asocia con reducción del 34% de riesgo de desarrollar la Enfermedad de Parkinson (IC 95%: 22-43). (14).

Antiinflamatorios no esteroideos. El uso de inflamatorios no esteroideos de forma regular (definido como dos o más veces por semana) se asocia con una disminución del riesgo de desarrollo de Enfermedad de Parkinson hasta en un 45% (15).

## **FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

La enfermedad de Parkinson está definida -histológicamente- por la despigmentación de la sustancia negra. Aunque no hay un agente causal pivote identificado, la hipótesis descrita por Braak lleva la progresión histológica de la enfermedad en seis etapas, distinguidas por números romanos del I al VI. En la parte inicial de la enfermedad hay una agregación de inclusiones intracelulares de alfa-sinucleína en las neuronas colinérgicas y monoaminérgicas de las partes más caudales del tallo encefálico, siendo esta etapa asintomática (estadios I y II de Braak). Posteriormente, estos infiltrados se extienden a las neuronas del mesencéfalo y la región anterior de los hemisferios cerebrales, iniciando los síntomas motores de la enfermedad (estadios III y IV de Braak). Finalmente, se observan estos depósitos en la corteza límbica y la neocorteza, dando mayor exacerbación de síntomas motores y desencadenando las complicaciones no motoras de la enfermedad (deterioro cognitivo, manifestaciones neuropsiquiátricas; etapas V y VI de Braak).

La mayor parte de los casos de enfermedad de Parkinson son esporádicos (alrededor del 90%). Esto significa que no hay antecedente de agregación familiar de la enfermedad.

En los casos de enfermedad hereditaria, esta se divide en: a) enfermedad de Parkinson autosómica dominante, b) enfermedad de Parkinson de inicio temprano (herencia autosómica recesiva) y c) formas genéticas complejas.

Con relación a las formas autosómicas dominantes, estas son PARK-SNCA, PARK-LRRK2 y PARK-VPS35. Las formas de inicio temprano (autosómicas recesivas), son las denominadas: PARK-Parkin (mutación del gen PARK2, codificador de la parkina), PARK-PINK1, PARK-DK1 y PARK-DNAJC6. Las formas genéticas complejas son: PARK-ATP13A2, PARK-PLA2G6, PARK-SYNJ1 y la relacionada con la mutación del gen VPS13C (PARK23) (16).

Un factor común que tienen todas las formas de la enfermedad es la agregación de alfa-sinucleína, como se comentó previamente. Aunque no se conoce a la fecha con precisión la función de la proteína, se cree que tienen una función de transporte (molécula “chaperona”). En su forma patológica, esta se pliega inadecuadamente y se empieza a agregar en forma de fibrillas (cuerpos de Lewy). Esto produce una cascada de acumulación, que con el tiempo altera la homeostasis de las células en las que se deposita. La alteración homeostática produce estrés oxidativo, activación de la microglia (neuroinflamación), producción de especies reactivas de oxígeno, alteración de homeostasis del calcio, disfunción mitocondrial y finalmente apoptosis por autofagia.

## **PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson se dividen en a) Enfermedad de Parkinson prodrómica y b) Enfermedad de Parkinson clínicamente establecida.

- a) Enfermedad de Parkinson prodrómica. Se caracteriza por manifestaciones clínicas específicas, como: trastorno de comportamiento de sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) o RBD por sus siglas en inglés (REM behavior disorder), depresión, ansiedad, constipación e hiposmia/anosmia. Estos se presentan desde 5 hasta 20 años antes de las manifestaciones motoras de la enfermedad.

b) Enfermedad de Parkinson clínicamente establecida.

- i) Manifestaciones motoras: bradicinesia (disminución de la velocidad del movimiento voluntario, de la amplitud y de la espontaneidad general de este); rigidez, temblor en reposo. Alteración de la postura, alteraciones de la marcha (disminución de la cadencia, disminución de la amplitud de los pasos, festinación, disminución del braceo, congelamiento); inestabilidad postural, hipomimia, disminución del tono de la voz, alteración de la prosodia.
- ii) Manifestaciones no motoras: cardiovasculares (hipotensión ortostática), hipersomnolencia diurna, fatiga, insomnio, acatisia, apatía, ansiedad, depresión, alucinaciones; diplopia, visión borrosa, deterioro cognitivo (memoria, atención); salivación, disfagia, constipación, urinarios (urgencia, frecuencia, nicturia, retención urinaria), disminución o aumento de libido, disfunción eréctil, dolor, sudoración excesiva.

Los síntomas motores se evalúan en la consulta con el instrumento ya mencionado (MDS-UPDRS).

Los síntomas no motores se evalúan con el instrumento NMSS (escala de evaluación de síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson).

## **ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Criterios de la MDS para enfermedad de Parkinson:

Paso 1: Diagnóstico de parkinsonismo (característica nuclear)

- Presencia de bradicinesia como lentitud de movimiento y disminución en la amplitud o velocidad (o vacilación o interrupciones progresivas) durante la continuación del movimiento.
- En combinación con al menos uno de: rigidez y/o temblor en reposo.

## **INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON**

En 1999 se publicó por la MDS el consenso CAPSIT-PD (*Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's Disease*), en el cual se describen los criterios nucleares de inclusión para pacientes candidatos a cirugía de estimulación cerebral profunda. Estos son una modificación de los criterios descritos por CAPIT en 1993, y todos se describen como descripción de expertos.

1. Duración de la enfermedad: curso de al menos cinco años desde que se inició con la sintomatología motora de la enfermedad.
2. Respuesta dopaminérgica: Esta debe ser documentada con una prueba farmacológica con levodopa o apomorfina. La prueba debe inducir una mejoría de al menos 30% en UPDRS o de 24% en MDS-UPDRS. En adición a esto, se evalúan estadio de Hoen y Yahr (HyY), así como presencia de discinesias y distonía.
3. Evaluación cognitiva y de comportamiento. Esta consiste en dos pasos: excluir pacientes con deterioro cognitivo y/o depresión severa, así como a aquellos que tienen un trastorno de la conducta. El segundo paso consiste en una evaluación cognitiva estandarizada, para posteriormente evaluar el impacto de la cirugía en la esfera cognitiva. La primera se puede llevar a cabo con pruebas validadas como la Escala de puntuación de depresión de Montgomery y Asberg (MADRS), escala de demencia de Mattis (MDRS), la Evaluación cognitiva de Montreal (MoCA), por neuropsicólogos y médico psiquiatra. MDRS con punto de corte de 130 o 120, MADRS de 7-19.
4. Imagen por resonancia magnética (IRM) de encéfalo. Tiene dos objetivos: primero, la finalidad de descartar hallazgos que puedan orientar a diagnóstico de parkinsonismo atípico. Segundo -y más importante- obtener una imagen morfológica y volumétrica del encéfalo. Las tomas de IRM se recomiendan 0-3

meses antes de la cirugía (T2, T1 en 3D); en período post operatorio: IRM en la primera semana post quirúrgica y otra 1 año posterior al procedimiento.

## **JUSTIFICACIÓN**

Hasta la fecha no se cuenta con información estadística objetiva de la mejoría clínica de los pacientes a nivel nacional e institucional en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Ya que se trata de un centro de referencia a nivel público en el tratamiento quirúrgico funcional de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson idiopática el seguimiento post quirúrgico permitirá determinar el grado de mejoría y qué pacientes se benefician mejor de este tratamiento en la población de la región.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Dentro de los criterios de selección para el paciente que es candidato a cirugía de estimulación cerebral profunda, se realiza una prueba aguda con levodopa, con la cual se realiza una evaluación en OFF de los síntomas motores, y posteriormente se otorga una dosis de 120-150% la dosis habitual del paciente y se evalúa cuando se encuentra en ON; se busca la mejoría de los síntomas motores documentado como una disminución del puntaje de un 30% en caso de que se utilice la escala UPDRS, parte III, publicada en 2003. Cuando se utiliza la revisión MDS-UPDRS de 2008, la mejoría documentada debe ser igual o mayor al 24%. En el caso de los pacientes seleccionados en el Comité de Cirugía de Parkinson del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, no se cuenta con un estudio epidemiológico que registre, compile y compare el grado de mejoría observada en los pacientes en sus seguimientos posteriores a la intervención.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la mejoría de los síntomas motores en los pacientes sometidos a cirugía de colocación de dispositivo de estimulación cerebral profunda a seis y doce meses de seguimiento en comparación con tratamiento farmacológico?



## **OBJETIVO GENERAL**

- Identificar cuál es el grado de mejoría clínica de los síntomas motores de los pacientes con Enfermedad de Parkinson esporádica seleccionados y sometidos a cirugía de estimulación cerebral profunda.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar el grado de mejoría en la puntuación de MDS-UPDRS-III de los pacientes sometidos a cirugía de estimulación cerebral profunda, tomando como referencia su puntuación previa a procedimiento, comparando a seis y doce meses posterior a procedimiento.
2. Identificar si la diferencia en la mejoría motora con el tratamiento con levodopa previo a la cirugía, comparando punto de corte de 30% del UPDRS III, traduce una diferencia en comparación con el punto de corte de 24% del MDS-UPDRS III en la población del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## **OBJETIVOS SECUNDARIO**

1. Comparar qué pacientes presentaron mayor mejoría, ya sea quienes tenían predominancia de forma clínica con predominio rígido-acinética o predominio tremorígena.
2. Identificar en qué blanco terapéutico (STN contra GPI) se observó mayor mejoría en los síntomas motores.

## **HIPÓTESIS**

### **1. Hipótesis general:**

Las manifestaciones clínicas motoras de la Enfermedad de Parkinson idiopática presentarán una mejoría mayor del 24% medida con escala de MDS-UPDRS III o mayor del 30% en UPDRS III posterior a la colocación quirúrgica del dispositivo de estimulación cerebral profunda -independiente del tratamiento farmacológico- en pacientes de la Clínica de Trastornos del Movimiento del servicio de Neurología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

**Tipo de estudio por maniobra:** Descriptivo.

**Tipo de estudio por el número de mediciones:** Transversal.

**Tipo de estudio por la recolección de datos y dirección de estudio:** Retrospectivo.

**Tipo del estudio por el procesamiento de información:** Analítico.

## **METODOLOGÍA:**

### **Población de estudio:**

Pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson idiopática que hayan sido sometidos a cirugía de colocación de dispositivo de estimulación cerebral profunda, quienes se encuentren en seguimiento en la consulta externa de Trastornos del Movimiento del Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, del período de enero de 2011 a diciembre de 2020.

### **Criterios de inclusión:**

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson idiopática por criterios clínicos de la Sociedad Británica de Banco de Cerebros para Enfermedad de Parkinson.
3. Paciente con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson idiopática por criterios clínicos de la Sociedad de Trastornos del Movimiento.
4. Paciente portador de dispositivo de estimulación cerebral profunda, colocado en Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, entre enero de 2011 y diciembre de 2020.
5. Paciente que cuente con valoraciones de UPDRS III o MDS-UPDRS III de 0-3 meses previo al procedimiento quirúrgico, así como 6 meses y 12 meses después del procedimiento y que se encuentre consignado en nota médica del expediente clínico.

### **Criterios de exclusión.**

1. Pacientes que no cuenten con alguna de las tres evaluaciones consignadas de UPDRS III o MDS-UPDRS III en nota de expediente clínico.
2. Pacientes a quienes se retiró dispositivo de estimulación cerebral profunda antes de 12 meses de haber sido colocados.
3. Pacientes que hayan fallecido antes de 12 meses posterior a la cirugía.

### TAMAÑO DE LA MUESTRA

Obtención de muestra por conveniencia. Todos aquellos pacientes a quienes se haya colocado dispositivo de estimulación cerebral profunda por cirugía y que se encuentren en seguimiento en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, desde enero de 2011 a diciembre de 2020.

### VARIABLES:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN
<b>EDAD</b>	Tiempo de vida transcurrido de una persona desde el nacimiento	Años cumplidos, descrito en expediente clínico.	Cuantitativa, discreta.	21 a 40 años, 40 a 99 años.
<b>GÉNERO</b>	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras.	Sexo biológico descrito en ficha de identificación de expediente clínico.	Cualitativa, nominal, dicotómica.	Hombre, mujer.
<b>TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD</b>	Tiempo (en años) transcurrido desde el diagnóstico de una enfermedad.	Tiempo en años cumplidos desde el inicio de síntomas de la enfermedad de Parkinson, descrito en la nota del expediente clínico.	Cuantitativa, discreta.	5, 6, 7, 8, 9, 10.
<b>VARIANTE CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON</b>	Características de grupos de síntomas y signos	Presencia de síntomas de predominio	Cualitativa, dicotómica.	Tremorígena, rígido-acinética.

	de una enfermedad que la clasifican dentro de un fenotipo específico.	tremorígeno o rígido-acinético, descrito en nota del expediente clínico		
<b>COMORBILIDADES</b>	Presencia en una persona de uno o más trastornos o enfermedades además de la enfermedad o trastorno primario.	Descripción de otras enfermedades o padecimientos crónicos médicos orgánicos, no orgánicos (psiquiátricos), psicológicos y/o quirúrgicos, estipulado en nota clínica del expediente.	Cualitativa, nominal.	Diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad renal, tabaquismo, trastorno depresivo, trastorno de ansiedad.
<b>TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON</b>	Medicamentos que por evidencia clínica de alta calidad ofrecen mejoría de los síntomas motores y no motores de la enfermedad de Parkinson.	Uso de fármacos para el tratamiento de síntomas motores: levodopa, agonistas dopaminérgicos, inhibidores de MAO-B, inhibidores de COMT.	Cualitativa, nominal.	Levodopa/carbidopa, levodopa/benserazida, pramipexol, selegilina, rasagilina, amantadina, ropirinol, apomorfina.
<b>BLANCO ANATÓMICO DE DBS</b>	Sitio anatómico específico para colocación de DBS, descrito en CAPSIT con evidencia para mejoría de síntomas motores de Parkinson.	Sitios de colocación del DBS demostrado por nota postquirúrgica de expediente clínico	Cualitativa, nominal.	Núcleo subtalámico, globo pálido interno.
<b>COMPLICACIONES POST QUIRÚRGICAS</b>	Manifestaciones clínicas o paraclínicas que surgen en un paciente como efecto no deseado de un procedimiento quirúrgico.	Descripción en nota clínica de infección de sitio quirúrgico, colocación inadecuada de los electrodos del estimulador, rechazo al material.	Cualitativa, nominal.	Colocación subóptima de electrodo, infección de sitio quirúrgico, requerimiento de recambio de estimulador.

<p><b>PUNTUACIÓN TOTAL UPDRS III</b></p>	<p>Escala numérica validada para la evaluación sistemática de las manifestaciones clínicas motoras de la enfermedad de Parkinson.</p>	<p>Sumatoria del puntaje obtenido de las maniobras de evaluación motora descritas en el apartado III del UPDRS, descrita en nota de expediente clínico. Medición prequirúrgica (0 a 3 meses antes de la cirugía) post quirúrgica a 6 meses y a 12 meses.</p>	<p>Cuantitativa, discreta.</p>	<p>0, 1, 2, 3 ... 68.</p>
<p><b>ESTADIO DE HOEHN Y YAHR</b></p>	<p>Clasificación por estadios clínicos de la Enfermedad de Parkinson</p>	<p>Descripción del estadio clínico por el observador y descrito en nota del expediente clínico.</p>	<p>Cuantitativa, discreta.</p>	<p>0, 1, 2, 3, 4, 5.</p>

## PROCEDIMIENTOS

1. Se identificarán los expedientes clínicos correspondiente a los pacientes que cumplan criterios de inclusión, los cuales se encuentran en departamento de Archivo Clínico del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.
2. Se tomarán datos de edad y género del paciente.
3. Se realizará búsqueda de año de inicio de síntomas de la enfermedad, para integrar la variable tiempo de evolución de la enfermedad al momento del procedimiento quirúrgico.
4. Se integrará con la descripción de los síntomas de la enfermedad la variante clínica de esta (tremorígena o rígido-acinética).
5. Se realizará búsqueda de mención de comorbilidades del paciente.
6. Se realizará búsqueda de nota de valoración de Neurología donde se encuentre descrita la valoración o puntaje de UPDRS III o MDS-UPDRS III de 0 a 3 meses previos a la cirugía.
7. Se realizará búsqueda de nota post quirúrgica donde se describa el blanco quirúrgico de colocación de DBS.
8. Se realizará búsqueda de nota de valoración de Neurología donde se encuentre descrita la valoración o puntaje de UPDRS III o MDS-UPDRS III a 6 meses posterior al procedimiento quirúrgico.
9. Se realizará búsqueda de nota de valoración de Neurología donde se encuentre descrita la valoración o puntaje de UPDRS III o MDS-UPDRS III a 12 meses posterior al procedimiento quirúrgico.
10. Se registran los datos en hoja de cálculo de Microsoft Excel.
11. Se realiza el análisis estadístico de datos con el programa SPSS para Microsoft, versión 24, descrito de la siguiente forma en análisis estadístico.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realiza integración de la información descrita de los pacientes con sus respectivas variables en base de datos de programa de Microsoft Excel, misma que se exporta a IBM SPSS Statistics (versión 24).

Se realiza análisis univariado para el cálculo de las medidas de tendencia central y las medidas de dispersión para las variables cuantitativas; se establecen proporciones y porcentajes de frecuencias para variables cualitativas.

Se aplica análisis bivariado para pruebas estadísticas de comparación, en este caso prueba de T pareada para variables cuantitativas o su equivalente no paramétrico.

Se describen resultados, considerando significancia estadística cuando los valores de P sean igual o menor que 0.05.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El proyecto se ajusta a las normas en materia de investigación científica en seres humanos de acuerdo a las declaraciones de Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975, por la 35ª. Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre de 1983 y por la 41ª. Asamblea Médica Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989 con modificación en Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Nota de clarificación sobre el párrafo 29 añadida por la Asamblea General, Washington 2002.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, título segundo de Aspectos Éticos, artículo 17 fracción II, esta investigación se considera un estudio sin riesgo ya que solo se tomarán datos del expediente clínico.

Para el estudio se garantizará la confidencialidad de los datos otorgando un número alfanumérico al registro de cada paciente. Se considera que el balance riesgo – beneficio es mayor hacia el beneficio. Los pacientes no recibirán un beneficio directo de su participación en el estudio.

Consentimiento informado: Por ser un estudio sin riesgo, no se requiere consentimiento informado, sin embargo, el protocolo se someterá a autorización de los Comités Correspondientes.



## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	MESES						
	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre
Elaboración de base de datos de protocolo de información							
Recolección de datos de notas del expediente clínico							
Análisis estadístico de información							
Resultados y descripción de conclusiones							

## **RECURSOS PARA EL ESTUDIO**

### **RECURSOS HUMANOS:**

- Alberto Camargo Lugo, médico residente de tercer año de Neurología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Dra. Alejandra Calderón Vallejo, médica neuróloga, asesora de tesis.
- Dr. Carlos Eduardo Martínez Cortés, médico neurólogo, investigador asociado.

### **RECURSOS FÍSICOS Y TÉCNICOS:**

- Computadora portátil propia del investigador.
- Equipos de cómputo del IMSS con acceso a Expediente Clínico Electrónico a través de intranet.
- Expedientes Clínicos físicos, correspondientes al departamento de Archivo Clínico del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Software: Microsoft Excel, Hoja de Cálculo de Google Documents, SPSS para Microsoft, versión 24.

### **RECURSOS ECONÓMICOS:**

- Propios del investigador principal.

Fecha: 20 de mayo de 2022

## **SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación del Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación “Mejoría clínica de los pacientes sometidos a cirugía de estimulación cerebral profunda en Enfermedad de Parkinson en Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. Estudio retrospectivo en México”, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- Nombre.
- Afiliación.
- Sexo.
- Edad.
- **Antecedentes personales:** diabetes mellitus, hipertensión arterial, trastorno depresivo, trastorno por ansiedad generalizada, deterioro cognitivo leve, enfermedades autoinmunes, cáncer, enfermedad renal, antecedente de traumatismo craneoencefálico, tabaquismo.
- Tiempo de evolución de la enfermedad de Parkinson.
- Uso de medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- Evaluación clínica motora de la enfermedad de Parkinson (UPDRS-III) en tiempos: prequirúrgico, tres meses y doce meses posterior a la cirugía.
- Blanco quirúrgico de colocación del dispositivo de estimulación cerebral profunda (DBS).
- Complicaciones asociadas al procedimiento quirúrgico.

## **MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS**

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo “Mejoría clínica de los pacientes sometidos a cirugía de estimulación cerebral profunda en Enfermedad de Parkinson en Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. Estudio retrospectivo en México”, cuyo propósito es producto comprometido (tesis).

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: Alejandra Calderón Vallejo

Categoría contractual: N53 Jefe de departamento clínico

Investigador(a) Responsable

Nombre: Alberto Camargo Lugo  
Categoría contractual: Residente 5.  
Investigador asociado.

## RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Se incluyeron en nuestro estudio pacientes mayores de 18 años, que tuvieran diagnóstico de Enfermedad de Parkinson idiopática por criterios clínicos de la Sociedad Británica de Banco de Cerebros o por criterios de la Sociedad de Trastornos del Movimiento; que fuesen además portadores de dispositivo de estimulación cerebral profunda colocado en nuestro centro entre enero de 2011 y diciembre de 2020, y que contasen con valoraciones de UPDRS III o MDS-UPDRS III de 0-3 meses previo al procedimiento quirúrgico, así como 6 meses y 12 meses después del procedimiento y que se encuentre consignado en nota médica del expediente clínico. Se obtuvieron un total de 117 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

La edad de nuestra población fue de 35 a 74 años, con una media de 56.04 años y desviación típica de  $\pm 8.71$  años. Respecto a la composición de la población, 91 de estos fueron hombres y 26 mujeres (77.8 y 22.2%, respectivamente). En relación con las variantes clínicas, 89 pacientes tenían variante rígido acinética y 26 pacientes variante tremorígena. Respecto al tiempo de evolución de la enfermedad al momento de la cirugía, este cubrió un rango de 2 a 28 años, con una media de 12.46 años y una desviación típica de  $\pm 4.68$  años.

Referente a la carga de morbilidades, 99 pacientes (84.6%) no tenían otras enfermedades crónicas degenerativas, 11 (9.4%) tenían diabetes mellitus, hipertensión arterial o ambas; 4 pacientes (3.4%) tenían padecimiento psiquiátrico, 1 paciente (0.9%) tenía tumor del sistema nervioso central, 1 paciente (0.9%) con comorbilidad hematológica (hemofilia) y 1 paciente (0.9%) con diagnóstico de epilepsia.

El blanco quirúrgico en 53 pacientes (45.3%) fue el núcleo subtalámico (NST) y en 64 pacientes (54.7%) fue el globo pálido interno (GPi). Con respecto al estadio de Hoehn y Yahr al momento de la intervención quirúrgica, 84 pacientes se encontraban en estadio 2 (71.8%), 24 pacientes en estadio 3 (20.5%) y 9 pacientes en estadio 4 (7.7%).

## OBJETIVO PRIMARIO

Se obtuvo el puntaje de UPDRS-III o MDS-UPDRS III de 0 a 3 meses (inicial) antes de la cirugía, posteriormente se obtuvo el puntaje de 6 y 12 meses después de la intervención quirúrgica. En nuestra población de 117 pacientes, el puntaje inicial tuvo una media de 50.6 puntos, con una desviación típica de  $\pm 12.66$  puntos (IC 95% de 48.3 a 52.94); en la evaluación a los 6 meses, la media de puntaje UPDRS-III fue de 35.6 puntos, con una desviación típica de  $\pm 9.97$  puntos (IC 95% de 33.8 a 37.49); en la evaluación a los 12 meses, la media de puntaje UPDRS-III fue de 33.4 puntos, con una desviación típica de  $\pm 10.62$  puntos (IC 95% de 31.48 a 35.33).

Se aplicó análisis bivariado para pruebas estadísticas de comparación, en este caso prueba de t de Student para muestras relacionadas. Se observó una disminución en la media del puntaje basal de UPDRS-III de la primera a segunda toma (prequirúrgica a postquirúrgica a 6 meses) de 14.96 con una desviación típica de 10.97 (IC 95% de 12.95 a 16.97%), con un valor de t de 14.75 y valor de p  $<0.05$ . Comparando el estado prequirúrgico a 12 meses de postquirúrgico, se observó una disminución de la media del puntaje basal de 17.24, con una desviación típica de 11.2 (IC 95% de 15.18 a 19.3), valor de t 16.59 y valor de p  $<0.05$ . Realizando la comparación entre ambas mediciones postquirúrgicas (6 y 12 meses), se observó una diferencia de la media de 2.28, con desviación típica de 6.24 (IC 95% de 1.13 a 3.42) valor de t de 3.95 y valor de p  $<0.05$ .

## DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS Y CONCLUSIÓN

Nuestro objetivo general era determinar el grado de mejoría clínica de los síntomas motores de los pacientes sometidos a cirugía de estimulación cerebral profunda. El objetivo primario era determinar esto medido con la puntuación de UPDRS-III antes de la cirugía, y a 6 y 12 meses después de la intervención quirúrgica.

La diferencia observada en la media de puntaje UPDRS-III pre y a 6 meses de la cirugía fue una disminución del 29.54% (siendo significativa una reducción al menos del 24%), y a los 12 meses una reducción total del 34.04%.

Los valores de t en ambos casos rechazan la hipótesis nula con valores de p estadísticamente significativos, lo cual traduce que los pacientes intervenidos a cirugía de estimulación cerebral profunda en pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson idiopática en la población de nuestro centro hospitalario en el período estudiado, presentaron mejoría clínica significativa de los síntomas motores.

Las limitaciones incluyen que la evaluación fue retrospectiva y no se incluyeron los pacientes en los que los registros se encontraban incompletos.

Aún así, los resultados son similares a lo reportado en la literatura. Se está completando información para ajustar los resultados en análisis multivariado y publicar los resultados.

**TABLA 1. Características descriptivas de la población**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad	117	35.00	74.00	56.0427	8.71918
Tiempo de evolución (años)	117	2.00	28.00	12.4615	4.68589
Dosis equivalente levodopa prequirúrgica	117	30.00	2730.00	1145.7692	482.16572
Dosis equivalente posquirúrgica	12	750.00	2250.00	1214.5833	448.44534
UPDRSS 1	117	27.00	93.00	50.6581	12.66421
UPDRSS 2	117	14.00	60.00	35.6923	9.97623
UPDRSS 3	117	13.00	61.00	33.4103	10.62540
Estadio Hoehn y Yahr	117	2.00	4.00	2.3590	.62231

**TABLA 2. Distribución de la población por género**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Hombres	91	77.8	77.8	77.8
Mujeres	26	22.2	22.2	100.0
Total	117	100.0	100.0	

**TABLA 3. Comorbilidades**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ninguna	99	84.6	84.6	84.6
Diabetes/hipertensión arterial	11	9.4	9.4	94.0
Psiquiátrica	4	3.4	3.4	97.4
Tumor del SNC	1	.9	.9	98.3
Hematológica	1	.9	.9	99.1
Epilepsia	1	.9	.9	100.0
Total	117	100.0	100.0	

**TABLA 4. Blanco quirúrgico**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
NST	53	45.3	45.3	45.3
GPI	64	54.7	54.7	100.0
Total	117	100.0	100.0	

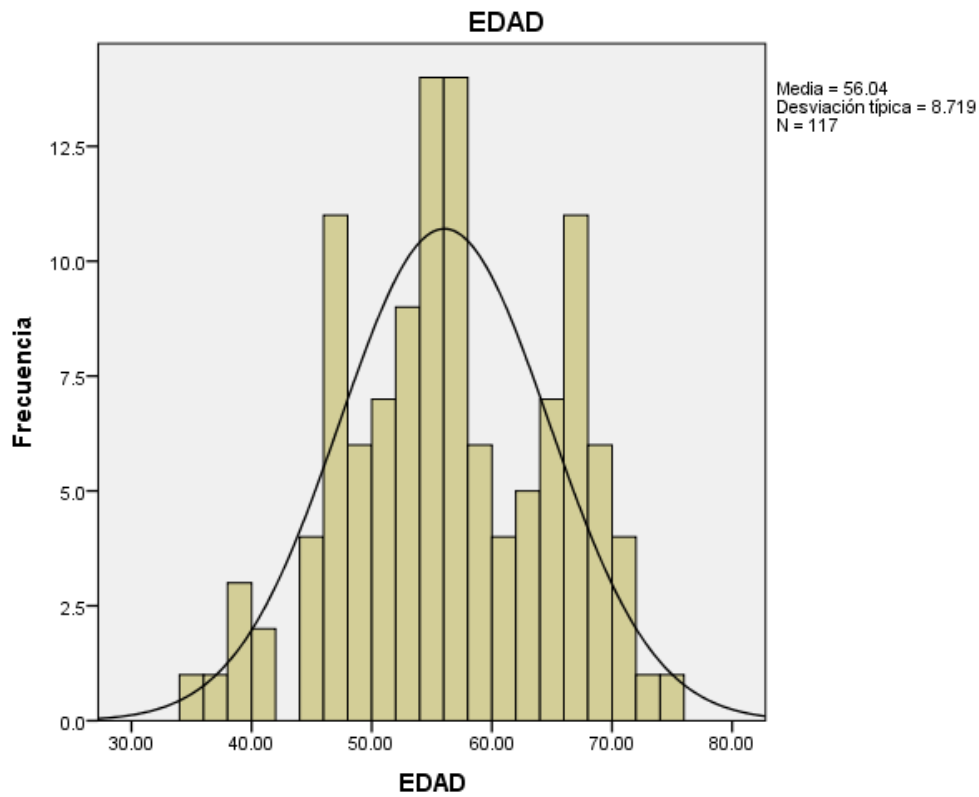
**TABLA 5. Complicaciones relacionadas al procedimiento quirúrgico**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ninguna	107	91.5	91.5	91.5
Infección el sitio	7	6.0	6.0	97.4
Dehiscencia	1	.9	.9	98.3
Sltio subóptimo	2	1.7	1.7	100.0
Total	117	100.0	100.0	

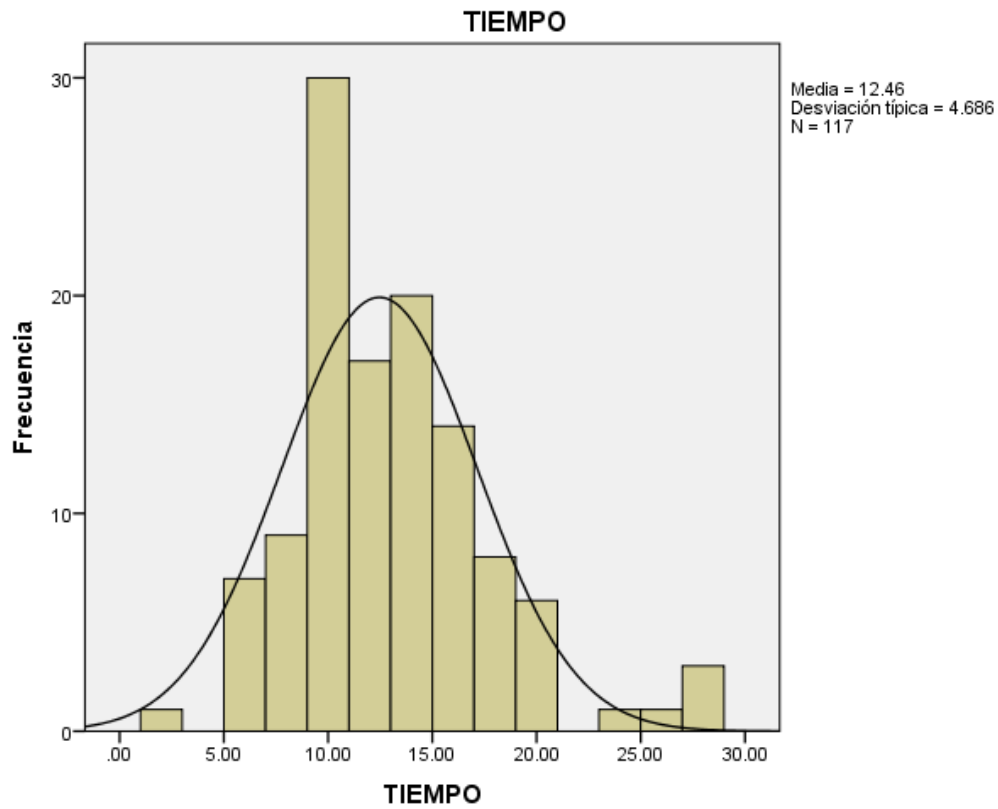


**TABLA 6. Estadio Hoehn y Yahr al momento de la cirugía**

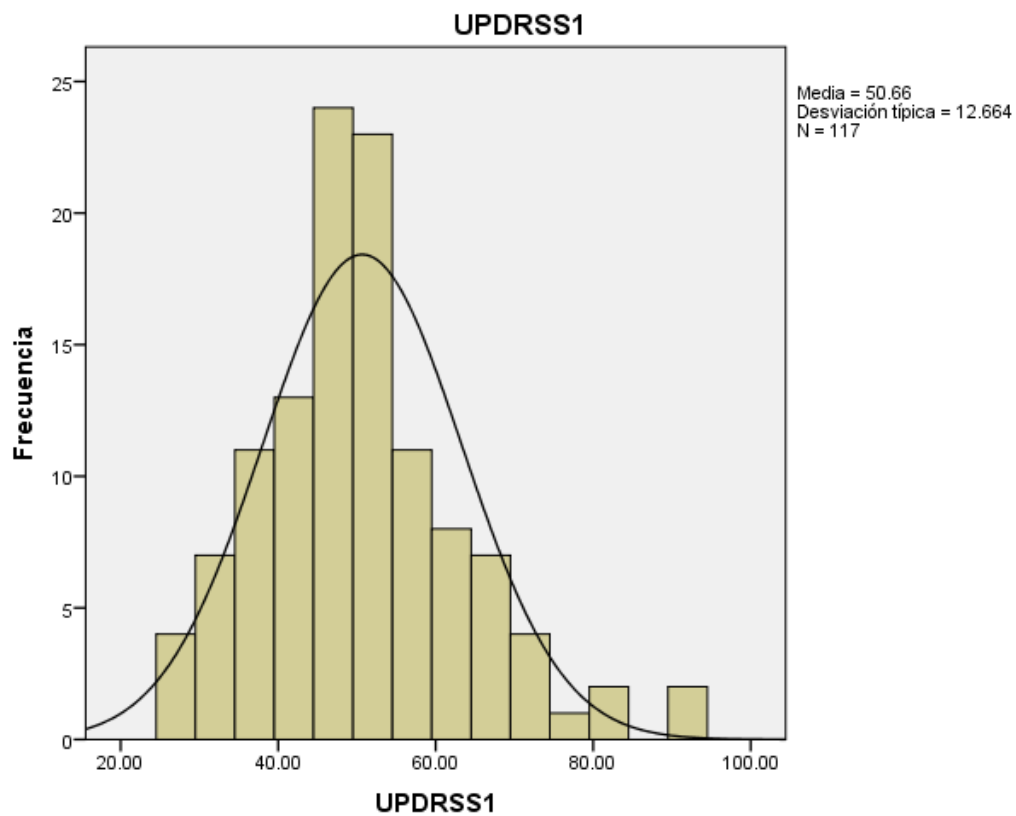
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
2	84	71.8	71.8	71.8
3	24	20.5	20.5	92.3
4	9	7.7	7.7	100.0
Total	117	100.0	100.0	



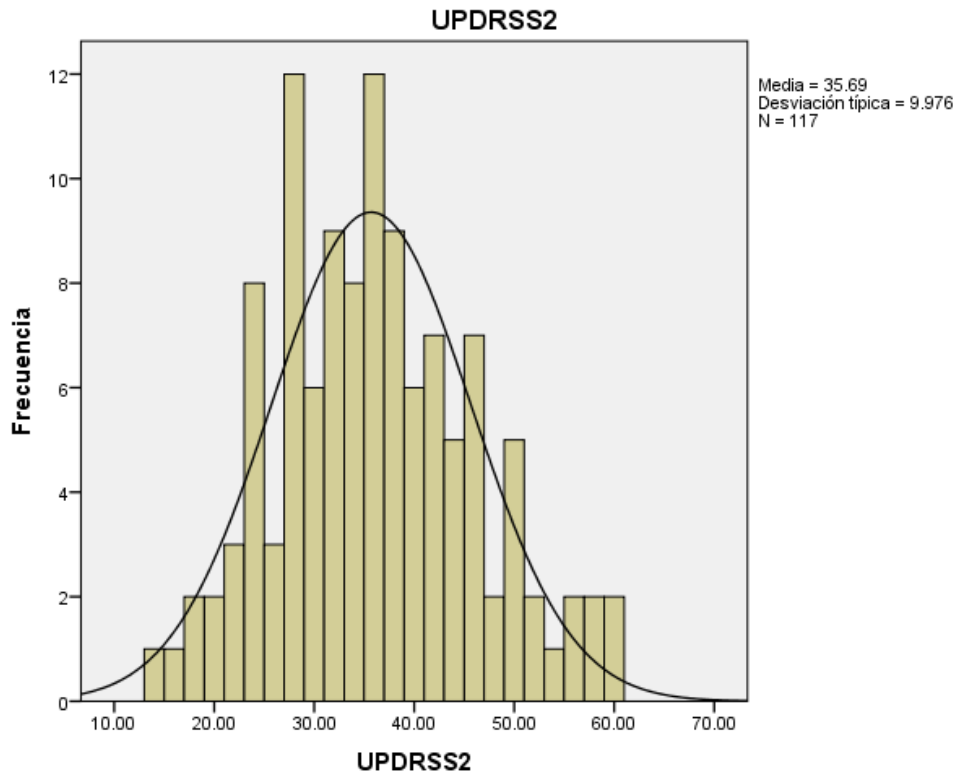
**GRÁFICA 1. Gráfico de barras y distribución de la población por edad, ambos géneros.**



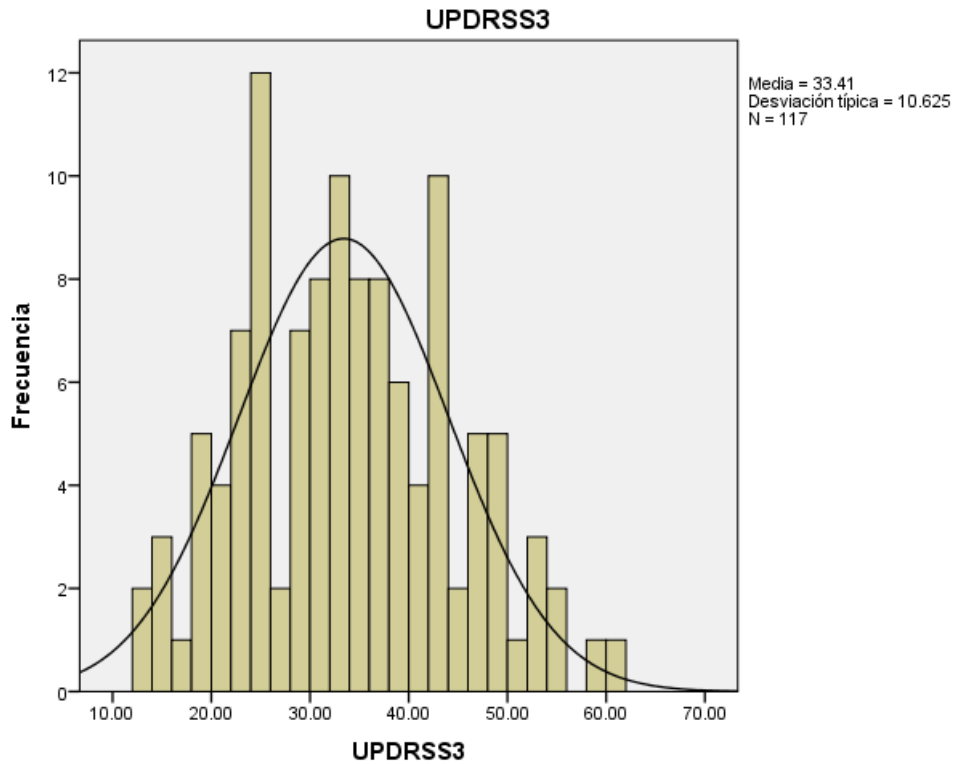
**GRÁFICA 2. Gráfico de barras del tiempo de evolución en años de la enfermedad.**



**GRÁFICA 3. Gráfico de barras de primera medición de UPDRS-III (prequirúrgica).**



**GRÁFICA 4. Gráfico de barras de segunda medición de UPDRS-III (posquirúrgica 6 meses).**



**GRÁFICA 5. Gráfico de barras de tercera medición de UPDRS-III (posquirúrgica 12 meses).**

**TABLA 7. Comparación de UPDRS-III prequirúrgico y postquirúrgico a 6 meses.**

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	UPDRSS1	50.6581	117	12.66421	1.17081
	UPDRSS2	35.6923	117	9.97623	.92230

**TABLA 8. Comparación de UPDRS-III prequirúrgico y postquirúrgico a 12 meses.**

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	UPDRSS1	50.6581	117	12.66421	1.17081
	UPDRSS3	33.4103	117	10.62540	.98232

**TABLA 9. Prueba de muestras relacionadas (t de Student para muestras relacionadas), prequirúrgico y postquirúrgico 6 meses.**

		Diferencias relacionadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	UPDRSS1 - UPDRSS2	14.96581	10.97013	1.01419	12.95708	16.97454	14.756	116	.000

**TABLA 10. Prueba de muestras relacionadas (t de Student para muestras relacionadas), prequirúrgico y postquirúrgico 6 meses.**

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	UPDRSS1	50.6581	117	12.66421	1.17081
	UPDRSS3	33.4103	117	10.62540	.98232

## BIBLIOGRAFÍA

1. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 1 October 2018. doi:10.1016/S1474-4422(18)30295-3.
2. Stephen K. Van Den Eeden, Caroline M Tanner, Allan L Bernstein; Incidence of Parkinson's Disease Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003;157:1015–1022.
3. Petrovitch H, Ross GW, Abbott RD, et al. Plantation work and risk of Parkinson disease in a population-based longitudinal study. *Arch Neurol* 2002; 59: 1787–92.
4. Chen H, O'Reilly E, McCullough ML, et al. Consumption of dairy products and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 998–1006.
5. Ascherio A, Michael A Schwarzschild; The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet Neurology*.
6. Olsen JH, Friis S, Frederiksen K. Malignant melanoma and other types of cancer preceding Parkinson disease. *Epidemiology* 2006;17: 582–87.
7. Wirdefeldt K, Weibull CE, Chen H, et al. Parkinson's disease and cancer: A register-based family study. *Am J Epidemiol* 2014;179: 85–94.
8. Rugbjerg K, Ritz B, Korbo L, Martinussen N, Olsen JH. Risk of Parkinson's disease after hospital contact for head injury: population based case-control study. *BMJ* 2008; 337: a249.
9. Fang F, Chen H, Feldman AL, Kamel F, Ye W, Wirdefeldt K.; Head injury and Parkinson's disease: a population-based study. *Mov Disord* 2012; 27: 1632–35.
10. Morozova N, O'Reilly EJ, Ascherio A. Variations in gender ratios support the connection between smoking and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 1414–19.
11. Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, et al. Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. *Ann Neurol* 2001; 50: 56–63.

12. Tan LC, Koh WP, Yuan JM, et al. Differential effects of black versus green tea on risk of Parkinson's disease in the Singapore Chinese Health Study. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 553–60.
13. Hu G, Bidel S, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee and tea consumption and the risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 2242–48.
14. Yang F, Trolle Lagerros Y, Belloc R, et al. Physical activity and risk of Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort. *Brain* 2015; 138: 269–75.
15. Chen H, Zhang SM, Hernán MA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2003; 60:1059–64.
16. Marras, C. et al. Nomenclature of genetic movement disorders: recommendations of the International Parkinson and Movement Disorder Society Task Force. *Mov. Disord.* 31, 436–457 (2016).