

11232

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN

ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA
EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE
PARKINSON

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN

NEUROCIRUGÍA

P R E S E N T A :

DR. OSCAR SOLIS SALGADO



MEXICO, D.F.

2005

0347927



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.

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL AL SERVICIO DE LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

DR MANUEL HERNANDEZ SALAZAR
ASESOR

DR OSCAR SOLIS SALGADO
AUTOR

DR ARMANDO GONZALEZ VAZQUEZ
JEFE DE SERVICIO

DR ANTONIO ZARATE MENDEZ
TITULAR DEL CURSO

DR MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR EMILIO MONTES NUÑEZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

Agradecimientos

A Dios

Por permitir que este sueño sea realidad, le doy las gracias por su bondad

A mi Familia

Romelia Salgado Batalla; Jaqueline, Xochilth y Tania Solís Salgado

A mi hija, Natalia Solís Fragoso, por ella la Neurocirugía tiene sentido

A Lucia Achell Nava, por su amor de hoy y siempre

Al Dr Armando González Vázquez y al Dr Antonio Zarate Méndez, por la gran oportunidad que me brindaron para iniciar y terminar mi formación como Neurocirujano en la misma casa donde ellos se formaron, de corazón y eternamente gracias.

A mis maestros que hicieron posible mi formación, a ellos con admiración y profundo respeto

Dr Héctor Rodríguez Ramos
Dr Manuel Hernández Salazar
Dr Daniel Rodríguez Díaz
Dr Daniel Baltasar
Dra Silvia García
Dr Cuauhtemoc Gil Ortiz
Dr Vicente Ramírez Castañeda
Dra Carmen Morel Trejo

A mis amigos

Alfredo López Parra, Antonio Bramasco, Ricardo Valdez, Israel de Dios Tello, Alonso Valderrama, Joel Martínez, Sergio Méndez, Lazaro Moreira

Contenido

Agradecimientos

Resumen

Introducción

Tabla 1

Tabla 2

Figura 1

Tabla 3

Figura 2

Figura 3

Figura 4

Figura 5

Figura 6

Tabla 4

Tabla 5

Material y pacientes

Tabla 6

Tabla 7

Tabla 8

Tabla 9

Tabla 10

Tabla 11

Tabla 12

Tabla 13

Tabla 14

Tabla 15

Tabla 16

Resultados

Tabla 17

Tabla 18

Tabla 19

Tabla 20

Tabla 21

Tabla 22

Tabla 23

Discusión
Conclusiones
Bibliografía

Resumen

La enfermedad de Parkinson, es el trastorno del movimiento más común en el mundo, afecta a cerca del 1 % de los adultos mayores de 60 años. Esta enfermedad se atribuye a pérdida de neuronas en la sustancia nigra, y su causa es un enigma en muchos pacientes. Los síntomas de la enfermedad de Parkinson responden a una grado variable a los fármacos, y la cirugía ofrece una esperanza a pacientes que no son controlados adecuadamente a largo plazo de esta manera. Desde los inicios de 1930, los médicos han desarrollado y refinado varios tratamientos quirúrgicos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Las técnicas ablativas incluyen palidotomía, talamotomía, y , más recientemente, subtalamotomía. Debido a lo concerniente de alta incidencia de efectos adversos asociados con los procedimientos ablativos bilaterales, abordajes alternativos fueron investigados. La estimulación cerebral profunda (DBS, Deep brain stimulation), fue subsecuentemente desarrollada y aplicada exitosamente en el globo palido interno, núcleo subtalámico y tálamo para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Recientes procedimiento incluyen técnicas neurorestaurativas biológicas, terapia genica, y factores de crecimiento, todos están siendo estudiados.

Abstract:

Parkinson's disease is the most common serious movement disorder in the world, affecting about 1 % of adults older than 60 years. The disease is attributed to selective loss of neurons in the substantia nigra, and its cause is enigmatic in most individuals. Symptoms of Parkinson's disease respond in varying degrees to drugs, and surgery offers hope for patients no longer adequately controlled in this manner. Since the early 1930's physicians have developed and refined various surgical therapies for the treatment of Parkinson's disease. Ablative techniques include pallidotomy, thalamotomy, and, more recently, subthalamotomy. Because of concern over the high incidence of side-effects associated with bilateral ablative procedures, alternative approaches were explored. Deep brain stimulation (DBS), was subsequently developed and successfully applied in the internal globus pallidus, subthalamic nucleus, and thalamus for the Parkinson's disease. Recent approaches include biological neurorestorative techniques- surgical therapies with transplantation, gene therapy, and growth factors are all being studied.

Introducción:

En 1917, James Parkinson publicó su famosa monografía: "An essay on the shaking palsy". En este reporte, él describió una enfermedad neurológica- ahora conocida como enfermedad de Parkinson- que consiste en temblor de reposo y en una forma peculiar de trastorno motor progresivo.

Terminología

El parkinsonismo describe un síndrome caracterizado por rigidez, temblor, y bradicinesia, del cual la enfermedad de Parkinson es la principal causa. La enfermedad de Parkinson es usualmente asimétrica y responde al tratamiento dopaminérgico, sin historia o exploración clínica que indique alguna causa de la misma. Los hallazgos patológicos muestran disminución de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra y los cuerpos de Lewy están presentes en las neuronas restantes. De esta manera, para obtener un diagnóstico definitivo de enfermedad de Parkinson, se necesita la autopsia.

La enfermedad de Parkinson familiar y el parkinsonismo familiar son términos usados para describir entidades clínicas con un modelo autosómico dominante (con penetrancia variable) o autosómico recesivo. El síndrome de Parkinson plus se refiere a enfermedades que incluyen parkinsonismo combinado con otros signos clínicos. Estos incluyen demencia con cuerpos de Lewy, atrofia de sistemas múltiples, parálisis supranuclear progresiva, y degeneración corticobasal.

Epidemiología

La prevalencia de la enfermedad de Parkinson en los países industrializados se estima en 0.3 % de la población general y cerca del 1 % en la población mayor a los 60 años. La gente de todas las etnias pueden ser afectadas, y los hombres son ligeramente más propensos a este desorden (1,2). En un estudio la incidencia anual de enfermedad de Parkinson fue cerca de 13 casos por 100 000 (3). La edad promedio de presentación en este desorden fue estimada en más de los 50 años(4), pero esta ocurriendo a edades más tempranas de los 60 años (5). En personas con enfermedad de Parkinson de presentación juvenil, los síntomas iniciales pueden surgir entre los 21 y 40 años (algunas veces 50 años), mientras que los primeros síntomas de la enfermedad de presentación juvenil ocurren antes de los 20 años de edad (6). La enfermedad de Parkinson de presentación juvenil afecta a 5-10 % de los pacientes (7).

Cuadro clínico

Los tres signos cardinales de la enfermedad de Parkinson son temblor de reposo, rigidez y bradicinesia. Los trastornos posturales, no son específicos y pueden estar ausentes en el inicio de la enfermedad, especialmente en pacientes jóvenes. Las alteraciones motoras definen el desorden, pero varios trastornos no motores son vistos, tales como disfunción autonómica, trastornos cognitivos y psiquiátricos así como síntomas sensoriales y trastornos del sueño.

El temblor de reposo con una frecuencia de 3-5 Hz, es el primer síntoma en 70 % de los pacientes con enfermedad de Parkinson. El temblor es usualmente asimétrico, se presenta y empeora con la ansiedad, con la actividad motora contralateral y durante la deambulación.

La rigidez es más pronunciada en la extremidad temblorosa, mejora con la actividad motora contralateral o al realizar una actividad mental.

La bradicinesia es el síntoma más incapacitante en la enfermedad de Parkinson temprana. Se manifiesta por dificultad para realizar actividades finas tal como escribir o abrocharse los botones de la camisa o manifestado con disminución del braceo durante la marcha.

La inestabilidad de la postura se refiere a un desarrollo gradual en el empeoramiento del balance, conduciendo al riesgo de caídas. La marcha es lenta, y el giro del cuerpo es en bloque. El congelamiento es caracterizado por dificultad para iniciar la marcha. Los trastornos de la marcha y posturales son raros en el inicio de la enfermedad.

La disfunción autonómica se manifiesta por constipación, urgencia urinaria y frecuencia, así como hipotensión ortostática. La demencia se desarrolla en cerca del 40 % de los pacientes (8), y se ha notado en más del 80 % de los pacientes en estado terminal (9). La combinación de demencia y drogas para el parkinsonismo conducen a alucinaciones y psicosis en algunos pacientes. La depresión es común afectando a la mitad de los pacientes (10). Los trastornos del sueño también se presentan.

Criterios diagnósticos

Para el diagnóstico definitivo de la enfermedad de Parkinson se necesita la autopsia. El diagnóstico clínico para este trastorno es más riguroso, incluyendo datos más certeros, como criterios clínicamente posibles, clínicamente probables y clínicamente definitivos (11).

Panel 1: Clinical diagnostic criteria for idiopathic Parkinson's disease^{18,20}

Clinically possible

One of:

- Asymmetric resting tremor
- Asymmetric rigidity
- Asymmetric bradykinesia

Clinically probable

Any two of:

- Asymmetric resting tremor
- Asymmetric rigidity
- Asymmetric bradykinesia

Clinically definite

- Criteria for clinically probable
- Definitive response to anti parkinson drugs

Exclusion criteria

- Exposure to drugs that can cause parkinsonism such as neuroleptics, some antiemetic drugs, tetrabenazine, and reserpine, flunarizine, and cinnarizine
- Cerebellar signs
- Corticospinal tract signs
- Eye movement abnormalities other than slight limitation of upward gaze
- Severe dysautonomia
- Early moderate to severe gait disturbance or dementia
- History of encephalitis, recurrent head injury (such as seen in boxers), or family history of Parkinson's disease in two or more family members
- Evidence of severe subcortical white-matter disease, hydrocephalus, or other structural lesions on MRI that may account for parkinsonism

THE LANCET. Vol 363. May 29, 2004. www.thelancet.com

Tabla 1.

Diagnóstico diferencial en la enfermedad de Parkinson

En diagnóstico diferencial en este trastorno incluyen:

1. envejecimiento normal
2. temblor esencial
3. parkinsonismo inducido por drogas
4. síndrome de Parkinson plus
5. parkinsonismo vascular
6. hidrocefalia de presión normal
7. entidades menos comunes como distonía que responde a L-dopa, enfermedad de Huntington de presentación juvenil y degeneración palidopontonigral.

Neuroimagen

La enfermedad de Parkinson se diagnostica clínicamente, y en los casos típicos no se necesita estudios de laboratorio o gabinete. Cuando la historia clínica o la exploración presenta hallazgos atípicos, la IRM puede ser de ayuda para detectar otra causa, como el parkinsonismo vascular⁽¹²⁾.

La neuroimagen funcional de la vía nigroestriatal dopaminérgica ha llegado a ser un método importante para cuantificar las terminales dopaminérgicas funcionales en el estriado⁽¹³⁾. En la enfermedad de Parkinson existe una reducción en el consumo de 6-(F)-fluoro-L-dopa (F-DOPA), medido por tomografía de emisión de positrones⁽¹⁴⁾. Esta reducción es más marcada en el putamen que el caudado.

Causas y patogénesis

Los hallazgos patológicos en la enfermedad de Parkinson es una lesión a las proyecciones dopaminérgicas de la pars compacta de la sustancia negra al núcleo caudado y putamen (estriado). Los cuerpos de Lewy intraneuronales y las neuritas de Lewy son hallazgos claves en la enfermedad de Parkinson. Los signos clínicos de la enfermedad de Parkinson son evidentes cuando cerca del 80 % de la dopamina del estriado y 50 % de las neuronas de la sustancia negra se pierde. Los cuerpos de Lewy no son confinados a la sustancia negra y pueden ser vistos en la corteza cerebral, amígdala, núcleo ceruleus, núcleo del vago, sistema nervioso autonómico periférico (15,16).

En pocos individuos con enfermedad de Parkinson en quienes se conoce una exposición a 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), o una mutación conocida, fuera de este grupo la causa es desconocida. La enfermedad de Parkinson es probablemente resultado de múltiples factores que actúan juntos, incluyendo envejecimiento, susceptibilidad genética y exposición a factores ambientales.

Gene locus (HUGO-approved name)	Chromosome locus	Gene product	Mode of inheritance
<i>PARK1</i> (SNCA)	4q21.3	α synuclein	Dominant
<i>PARK2</i>	6q25.2-q27	Parkin	Recessive
<i>PARK3</i>	2p13	Unknown	Dominant
<i>PARK4</i>	4p15	Unknown	Dominant
<i>PARK5</i> (UCHL1)	4p14	UCHL1*	Dominant
<i>PARK6</i>	1p35-p36	PINK1†	Recessive
<i>PARK7</i>	1p36	DJ1 protein	Recessive
<i>PARK8</i>	12p11.2-q13.1	Unknown	Dominant
<i>PARK10</i>	1p32	Unknown	Dominant

*Ubiquitin C-terminal hydrolase L1. †PTEN-induced kinase 1.

Genes linked to familial Parkinson's disease

THE LANCET, Vol 363, May 29, 2004, www.thelancet.com

Tabla 2.

Mecanismos de neurodegeneración

La neurodegeneración es relacionada con:

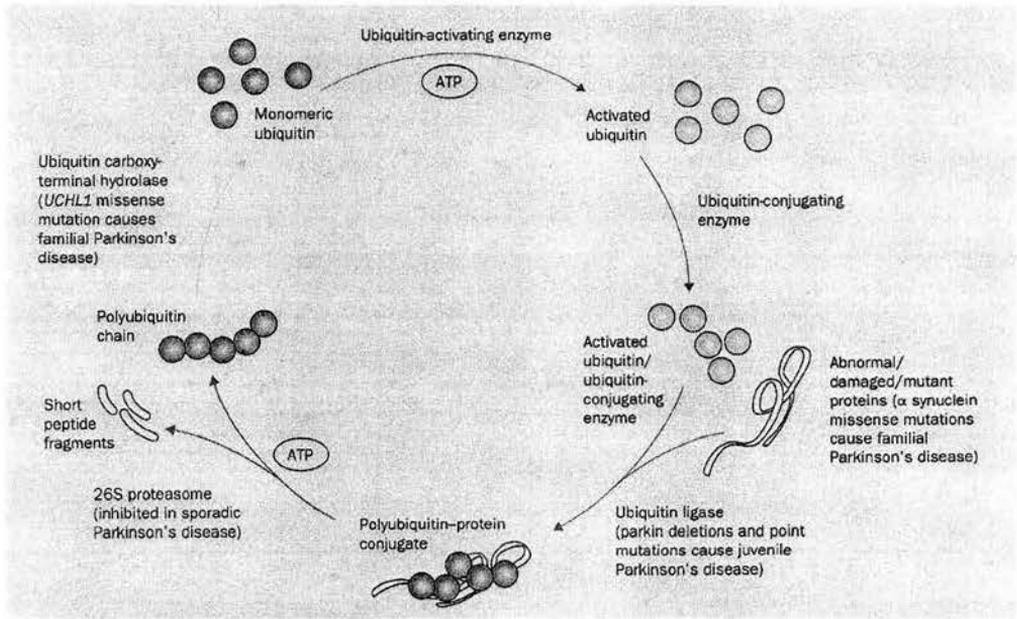
1. disfunción mitocondrial
2. estrés oxidativo
3. excitotoxicidad
4. apoptosis
5. inflamación

El descubrimiento en la mutación de los genes que codifican para alfa-synucleína, parkina e hidrolasa C-terminal de ubiquitina L1 en familias con enfermedad de Parkinson, sugieren que la

falla en el sistema ubiquitina-proteasoma, es la vía final común de la neurodegeneración. Las moléculas de ubiquitina normalmente se unen a proteínas dañadas como una sola unidad para su degradación. La conjugación ubiquitina-proteína son degradadas por proteasoma 26S (17).

La proteína alfa-synucleina mutante, tiende a agregarse y resistir la degradación por ubiquitina-proteasoma(18). La parkina es una ligasa de ubiquitina que catalisa la unión de ubiquitina a proteínas blanco para su degradación. Las cadenas de poliubiquitina que son liberadas por la degradación de proteínas son desambladas en monómeros de ubiquitina por la hidrolasa C-terminal de ubiquitina L1 para reentrar a su ciclo. La mutación en parkina e hidrolasa C-terminal de ubiquitina L1 son también probables que interfieran con la degradación normal de proteínas.

La pars compacta de la sustancia nigra en pacientes con enfermedad de Parkinson contienen altas concentraciones de proteínas oxidadas y nitradas que son resistentes a la degradación por proteosomas (19). La concentración amplificada de proteínas nitradas también sugiere una contribución para la excitotoxicidad (20). Una reducción en la actividad del complejo 1 mitocondrial en la pars compacta de la sustancia nigra de los pacientes con enfermedad de Parkinson (21) producen más radicales libres que dañan los componentes celulares y deterioran la degradación proteínica, la cual necesita energía.



THE LANCET, Vol 363, May 29, 2004, www.thelancet.com

Fig. 1. Degradación de proteínas anormales por parte del sistema ubiquitina-proteasoma.

La sección azul muestra una identificación dependiente de ATP y marcaje de proteínas anormales con múltiples moléculas de ubiquitina (ubiquitinación) como una señal de degradación dependiente de ATP por el complejo de proteosomas 26S (proteolisis; sección en rojo). La sección en verde muestra recuperación (deubiquitinación) y subsecuente reciclaje de moléculas de ubiquitina de cadenas de poliubiquitina que son liberadas de las proteínas.

Tratamiento quirúrgico para la Enfermedad de Parkinson

La terapia quirúrgica para la enfermedad de Parkinson tubo una larga historia, iniciando en 1030 con la resección de la corteza cerebral motora, extirpación del núcleo caudado, y resección abierta del palido y asa lenticularis (23,23). Estos procedimientos llevaron a una alta morbi-mortalidad por lo que fueron abandonados.

En 1952, Irving Cooper accidentalmente ligo la arteria coroidea anterior mientras realizaba una pedunculotomía mesencefalica en un paciente con enfermedad de parkinson. Después de abortar el procedimiento sin realizar la pedunculotomía, encontró que el paciente presento mejoría en los síntomas motores (24). El razono que la ligadura arterial producía infarto en el palido medial, conduciendo a la mejoría del parkinsonismo en el paciente. Estas observaciones y reportes tempranos del beneficio con la lesión al palido y asa lenticularis (25,26) aportaron que la lesión al palido como una terapia quirúrgica a la enfermedad de Parkinson.

Hossler, después de su trabajo neuroanatómico definio las proyecciones palidotálamicas al talamo, pionero en la talamotomía para la enfermedad de Parkinson y reporto excelentes resultados sobre temblor, la cual se convirtió en el procedimiento quirúrgico más utilizado. En 1960, Svännilson y Leksell (27), también despuntaron con la cirugía palidal, variando su blanco dentro del palido medial y descubrieron que la cirugía de la porción posteroventral del globo palido produce mas beneficio (27).

A partir de 1970, con el desarrollo de terapias farmacológicas para la enfermedad de Parkinson, la talamotomía se utilizaba para aquellos pacientes con temblor refractarios al tratamiento farmacológico. Durante este tiempo, Cooper y col., (28-31) iniciaron el uso de estimulación crónica con estimulación cerebelosa para epilepsia y espasticidad. La DBS no fue utilizada para enfermedad de Parkinson hasta 1987, cuando dos grupos (32,33) reportaron de manera independiente estimulación talámica crónica para temblor parkinsoniano, presentando significante mejoría en la supresión del temblor.

Los abordajes quirúrgicos contemporáneos para enfermedad de Parkinson se iniciaron en la década de 1990, con los mayores conocimientos en la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson.

Durante la era de la palidotomía, Siegfried y Lippitz (34) publicaron resultados de tres pacientes tratados exitosamente con DBS bilateral del globo palido interno en pacientes con enfermedad de Parkinson. En la misma época, Pollak y col., (35) reportaron substancialmente beneficio para todos los signos motores cardinales de la enfermedad de Parkinson durante la DBS del globo palido interno. Desde entonces numerosos estudios se han publicado sobre DBS a nivel de palido y núcleo subtalámico.

Selección de pacientes candidatos a Tratamiento quirúrgico

Los hallazgos consistentes con la palidotomía y en la DBS del palido y del subtálamo, es que la respuesta del paciente a las drogas anti-parkinsonianas, son los que mejor responden al tratamiento quirúrgico. La edad es otro factor, todos responden al tratamiento quirúrgico, pero con mejor respuesta los pacientes más jóvenes (16,17,18).

Inclusion criteria

1. Clinically definite Parkinson's disease
2. Hoehn and Yahr stage 2-4 (moderate to severe bilateral disease, but still ambulatory when on)
3. L-dopa responsive with clearly defined off and on periods
4. Persistent disabling motor fluctuations despite best drug treatment with some combination of
 - At least 3 h of off period daily
 - Unpredictable off periods
 - Disabling dyskinesia
5. Intact cognition as measured by neuropsychological testing and no active psychiatric disturbances
6. Strong social support system and commitment from patient and family members to keep follow-up appointments

Exclusion criteria

1. Parkinson-plus syndromes
2. Atypical parkinsonism—eg, vascular parkinsonism
3. Drug-induced parkinsonism
4. Medical contraindications to surgery or stimulation (serious comorbid medical disorders, chronic anticoagulation with warfarin, cardiac pacemakers, etc)
5. Dementia or psychiatric issues (untreated depression, psychosis, etc)
6. Intracranial abnormalities that would contraindicate surgery—eg, stroke, tumour, vascular abnormality affecting the target area
7. Severe brain atrophy on imaging (makes target localisation difficult)
8. Serious doubt about patient's commitment to return for follow-up visits (several no-shows in the past, poor compliance record, etc)

THE LANCET. Vol 363. May 29, 2004. www.thelancet.com

Tabla 3.

Criterios para la selección de pacientes candidatos a cirugía de Parkinson.

Selección y variabilidad del blanco quirúrgico

Los primeros procedimientos se realizaban con ventriculografía utilizando aire como contraste, para localizar el blanco; la TC y la IRM con técnica estereotáctica han reemplazado a las técnicas anteriores. Algunos centros utilizan la combinación de estas modalidades para localizar el blanco quirúrgico. El método de blanco "indirecto", utiliza ventriculografía o TC para localizar la línea entre la comisura anterior-comisura posterior, y el punto medio comisural u otros puntos de referencia. La localización del blanco es estimado por su distancia relativa de estos puntos en un atlas estereotactico. Algunos realizan el llamado blanco "directo", el cual usa IRM de alta resolución, lo cual precisa el blanco en los pacientes (39,40). Una vez que el blanco es elegido, el mapeo con microelectrodos es usado para determinar la región somatosensorial del blanco y confirmar los límites del blanco quirúrgico y su cercanía con estructuras cercanas(por ejemplo, cápsula interna, tracto óptico). El mapa generado es después utilizado para determinar la localización final de la lesión o la localización del electrodo (41).

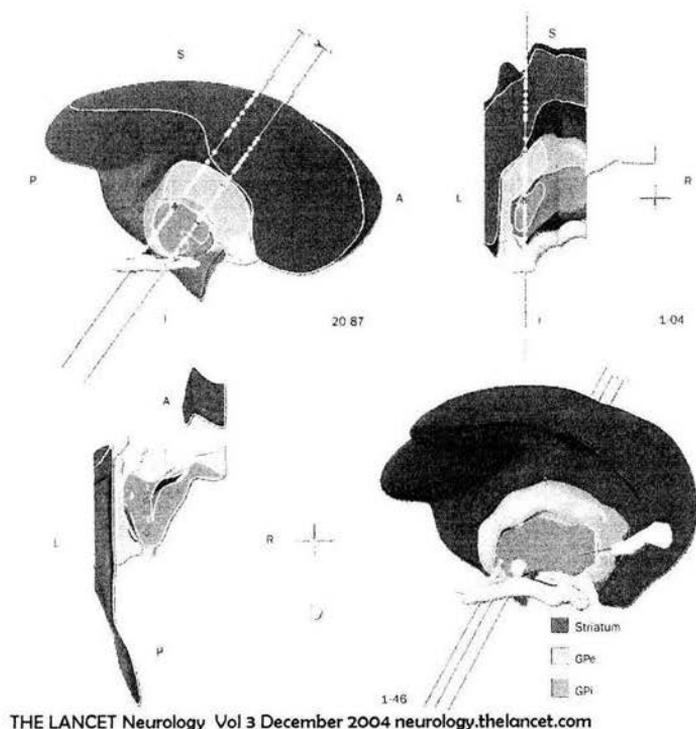


Fig. 2. Mapeo electrofisiológico palidal en la colocación de DBS.

Mapa electrofisiológico en tercera dimensión usando electrodo para DBS con guía electrofisiológica.

Cirugía ablativa

Talamotomía

En el tálamo, el núcleo ventralintermedio (vim), es el blanco para tratamiento del temblor. El vim cuando se lesiona es altamente efectivo en aliviar el temblor en el parkinsonismo en más del 85 % de los pacientes (42,43). Si se extiende anteriormente para incluir el postero ventral oralis, y posiblemente el antero ventral oralis, la rigidez y la disquinesia inducida por L-dopa también mejoran (44).

La talamotomía generalmente no mejora la bradicinesia o la aquinesia y puede exacerbar los trastornos del lenguaje y de la marcha en algunos pacientes (45,46). La talamotomía bilateral, resulta en un alto riesgo de trastornos del lenguaje y cognitivos (45-47), lo que limita su uso en para muchos pacientes con enfermedad de Parkinson; la talamotomía generalmente ya no es recomendada.

Palidotomía

Dos estudios randomizados prospectivos, comparando la palidotomía unilateral con la mejor terapia farmacológica se han realizado (37,48). El primer estudio multicentrico incluyo a 37 pacientes. El UPDRS (Unified Parkinson's disease rating scale) motor mejoro a un 31 % del tenido en cuenta inicialmente , mejoría vista a seis meses, mientras que en el grupo con terapia farmacológica empeoro un 7.6 % del inicial. El otro estudio fue de un centro único que enrolo 36 pacientes. Coincidieron los resultados con el estudio previo, su mejoría vista en el UPDRS motor "off" fue de 32 % a los 6 meses, mientras que los pacientes con terapia medica empeoraron en un 5 %.

Los análisis de los síntomas individuales mostró mejoría significativa en el temblor contralateral, rigidez, bradicinesia, y disquinesias. La marcha y el periodo "off" y el freezing mostraron mejoría, así como la rigidez ipsilateral, bradicinesia y disquinesias inducidas por drogas.

Los resultados a largo plazo son variables. Muchos estudios muestran perdida de la marcha y de la postura beneficiados mas allá de un año (37,49-53), sin embargo, en pocos se mostro mejoría mas allá de los dos años (27,54,55). La mejoría de los signos motores ipsilaterales generalmente no van mas allá del año (49,50,52,53,56). Un estudio randomizado por Vitek y col., mostro persistencia del 55 % en la reducción de la rigidez ipsilateral, bradicinesia y disquinesia inducida por L-dopaa los 2 años. Pacientes con seguimiento a los 4 años después de la palidotomía unilateral han mostrado reducción significativa del temblor contralateral y disquinesias (50,57).

La palidotomía para enfermedad de Parkinson ampliamente se ha restringido a procedimiento unilateral ya que reportes muestran hipofonía significativa, disartria, trastornos cognitivos y neuropsiquiatricos en la palidotomía bilateral (58-61). El análisis de los efectos de la localización de la lesión sobre la función cognitiva muestra que la lesión localizada anteromedialmente, fue asociada con deterioro en la memoria y cognición, mientras que la lesión posterolateral mejoro la cognición y la actividad motora (62).

Subtalamotomía

Mientras que abundan los datos sobre lesion palidal o talamaica, pocos grupos han investigado la lesión subtalamica para mejorar los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Con el advenimiento de la DBS del núcleo subtalamico, las series de casos se han reportado en décadas pasadas. En una serie con mas de 21 pacientes con subtalamotomía unilateral han mostrado mejoría en un 15-50 % en el UPDRS motor inicial con un seguimiento de dos años (63-65). Con la

subtalamiotomía bilateral, Alvarez y col., reportan (66) 18 pacientes con 58 % de mejoría en el UPDRS motor y 63 % de mejoría a los dos años de seguimiento (66). La corea pos-quirúrgica ocurre en más de la mitad de los pacientes, en muchos casos fue leve con duración de horas hasta 5 días (63,64).

La subtalamiotomía bilateral, parece tener pocos efectos adversos sobre el lenguaje y cognición, menos que la palidotomía bilateral o talamiotomía, y permite reducir la ingesta total de fármacos anti-parkinsonianos.

Estimulación cerebral profunda (DBS)

Estimulación de alta frecuencia (HFS) en pacientes con enfermedad de Parkinson: En mayor o en menor grado?

La estimulación crónica de alta frecuencia (HFS) del cerebro, también referida como estimulación cerebral profunda (DBS), se está incrementando en su importancia como tratamiento de trastornos del movimiento.

En el caso de la enfermedad de Parkinson, la cual resulta de la degeneración de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra, la HFS, del núcleo subtalámico (NST) es ampliamente utilizada como tratamiento neuroquirúrgico por su marcada mejoría en los signos cardinales de la enfermedad de Parkinson (temblor, rigidez y bradicinesia) y reduce la ingesta de los fármacos anti-parkinsonianos. La ingesta de medicamentos dopaminérgicos puede ser reducida a un 50 % durante el tratamiento con HFS-NST. Tanto en pacientes como en modelos animales, las neuronas del NST tienen una actividad patológica caracterizada por pérdida de la especificidad en los campos receptivos, descargas irregulares con una tendencia hacia brotes, y sincronización anormal(65-69).

Las observaciones que la actividad del NST es desorganizada en la enfermedad de Parkinson y que la lesión o la inactivación química de las neuronas del NST disminuyen los síntomas motores conduciendo a la hipótesis que la estimulación del NST a alta frecuencia silencia las neuronas del NST, eliminando la actividad patológica o una vía patológica, mejorando los síntomas.

La estimulación eléctrica del SNC usualmente causa, más que bloqueo, activación axonal, y las neuronas del NST pueden descargar espigas a alta frecuencia, originando duda en la llamada hipótesis de silencio. Otros estudios electrofisiológicos, farmacológicos y metabólicos, originan otra posibilidad, lo que los investigadores llaman la hipótesis de "more" o de estimulación en mayor grado. La HFS no solo suprime la actividad patológica del NST sino que mejora una actividad nueva sobre las neuronas del NST. No es una simple excitación (espigas evocadas espontáneamente), más que el reemplazo total de la actividad patológica de las neuronas del NST por un nuevo modelo de conducción mediado por HFS que puede influenciar en las neuronas blanco del NST- quien es una estructura de eferencia de los ganglios de la base.

Parámetros de la HFS

En pacientes, la HFS-NST, es un electrodo de cuatro contactos, con estimulación las 24 hrs del día, monopolar, catódico, extracelular. Tal estimulación induce un campo eléctrico que se disemina y despolariza membranas que lo rodean- aquellas de axones aferentes, cuerpos celulares, axones eferentes y axones que rodean al NST-dependiendo de la orientación y posición de los elementos neuronales en el campo estimulado así como de los parámetros de la estimulación (70,71).

Los resultados clínicos óptimos son obtenidos en una base empírica usando pulsos de 60 a 200 ms de duración y 1-5 V de amplitud, liberados en el NST a 120-180 Hz. La frecuencia es el parámetro más importante porque la estimulación a 5-10 Hz empeora los signos parkinsonianos y no existe mejoría significativa entre 10 Hz y 50 Hz.

Elementos neuronales activados en frecuencia baja vs; frecuencia alta

Los axones representan los componentes neuronales mas excitados y son activados a frecuencias bajas y altas de estimulación. La respuesta postsináptica resultado de la activación de axones aferentes varia de acuerdo a la frecuencia y duración de la estimulación. Estimulación a frecuencia baja del NST (LFS-NST, 0.1-30 Hz) despolariza terminales sinapticas GABAergicas y glutaminergicas cercanos al electrodo estimulante y evoca postenciales postsinápticos excitadores e inhibidores y espigas. En general, esta respuesta postsináptica muestra plasticidad y varia con la frecuencia y duración de la estimulación.

La HFS es denominada como terapéutica (mayor a 100 Hz) y no terapéutica (menor de 50 Hz).

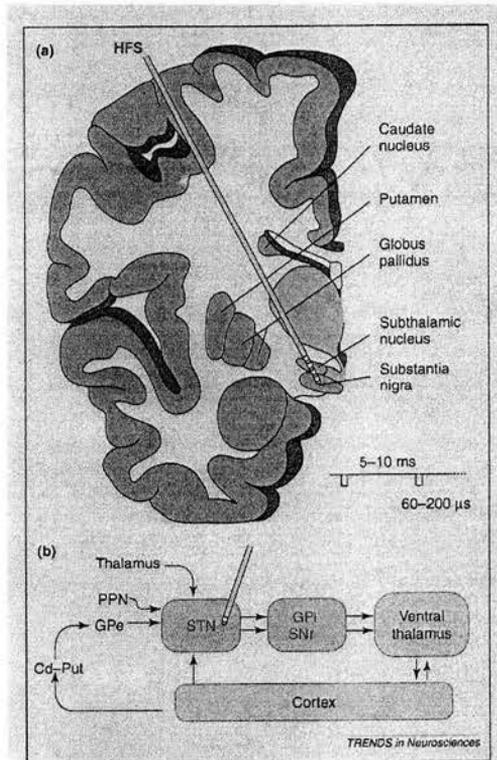


Fig. 3

Representación esquemática de los ganglios de la base con un electrodo implantado de alta frecuencia en el NST

Las neuronas del NST que disparan con un modelo patológico en la enfermedad de Parkinson, su inactivación puede disminuir la actividad en estructuras blanco del NST- globo pálido y sustancia nigra. Burbaud y col., y Tai y col., han mostrado que una breve HFS-NST (100-130 Hz, menor a 20-120 seg) en ratas control y lesionadas in vivo también disminuye la frecuencia de disparo en la par reticular de la SN (SNr). En el globo pálido origina modesta inhibición (12%) en la mitad de las neuronas registradas.

Se propone que la HFS a parámetros terapéuticos tiene un efecto dual: suprime la actividad espontánea y dirige la actividad de las neuronas del NST.

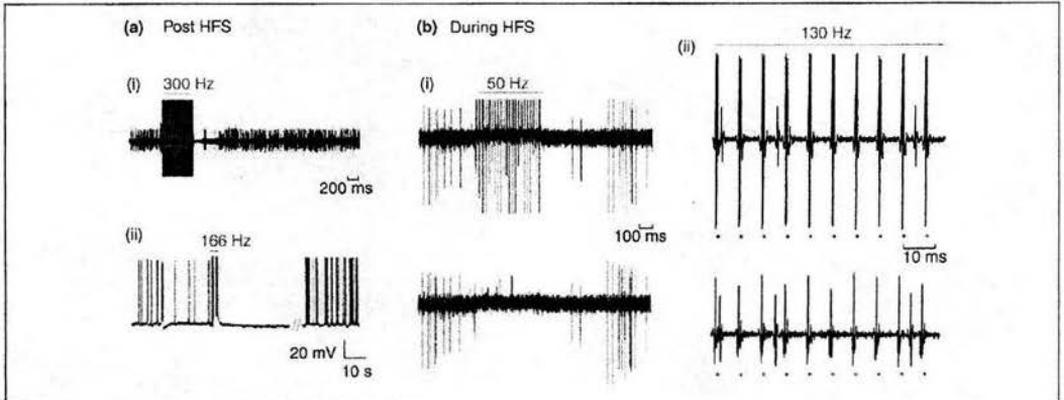
La hipótesis de un ritmo procinético

La pregunta de cómo la DBS de los ganglios de la base restauran la función motora en pacientes que sufren enfermedad de Parkinson es importante porque estos núcleos participan en el control del movimiento. La hipótesis inhibitoria (efecto de silencio) implica que la HFS tiene una ablación funcional más que supresión de la actividad del NST de las redes neuronales (el ejemplo "less", de menor grado). La hipótesis inversa, el efecto excitatorio, es que nuevas espigas evocadas únicas introducen dentro de las descargas del NST sobreponiéndose a la actividad que conduce a las redes neuronales. La hipótesis "more" (en mayor grado) es totalmente diferente a una simple excitación y aparece a estimulación a alta frecuencia. Esta HFS, excita estructuras estimuladas, evocando un patrón regular para un estímulo, el cual pasa por alto la actividad patológica del NST. Como consecuencia, la HFS remueve el patrón alterado del NST y también introduce un patrón regular y nuevo de actividad, el cual ejerce una acción positiva en las redes neuronales carentes de dopamina (el ejemplo "more", a mayor grado). Es necesario la estimulación a alta frecuencia para obtener el efecto dual de la HFS.

La HFS alcanza su efecto dual por activación directa de axones aferentes, somas y axones eferentes en el NST. La activación de axones aferentes dentro del NST y la actividad sináptica aferente espontánea no tienen un rol en la HFS, en contraste con la activación de somas y axones eferentes que originan la actividad dirigida por la HFS, la cual es propagada de manera otodromicamente a las terminales del NST.

La HFS es probable que ejerza una diseminación dentro y fuera de la red de los ganglios de la base.

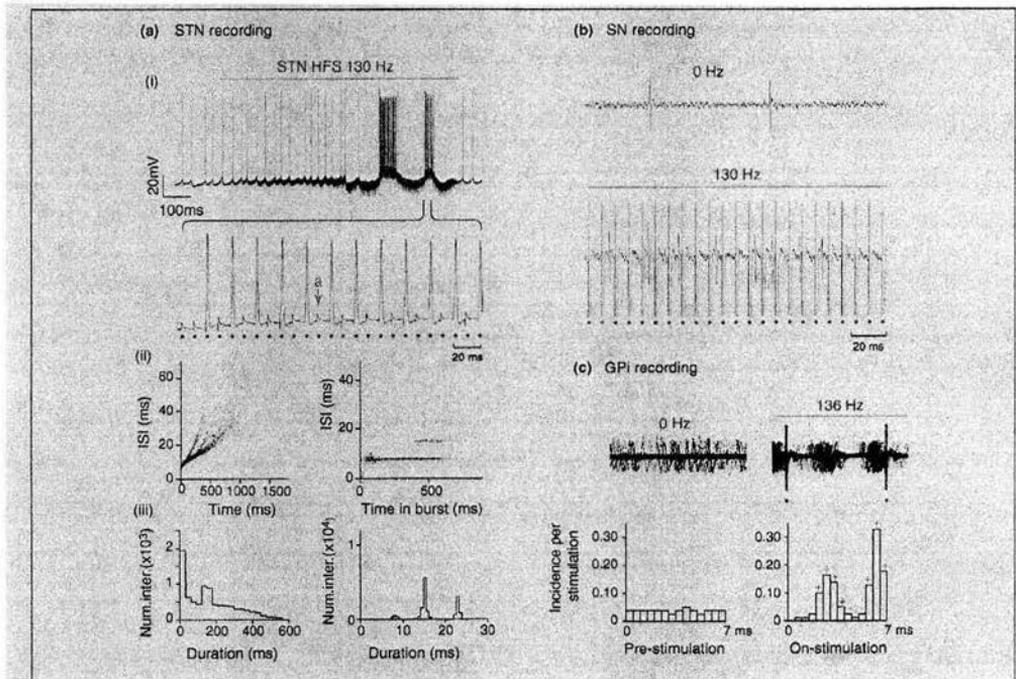
La hipótesis "more" es un arreglo dentro del concepto del ritmo procinético de alta frecuencia, primero propuesto por Brown y Marsden (72). El tratamiento con L-dopa en pacientes con enfermedad de Parkinson, mejora las oscilaciones sincronizadas a una frecuencia mayor a 70 Hz (73) y concomitantemente mejora el parkinsonismo. La reducción de un ritmo patológico de 11-30 Hz y la introducción de un ritmo de alta frecuencia provee un mecanismo común como efecto terapéutico visto en la L-dopa y la estimulación cerebral profunda.



TRENDS in Neurosciences Vol. 28 No. 4 April 2005

Fig. 4
Efecto inhibitorio de la estimulación de alta frecuencia (HFS).

- (a) disminuye la actividad del NST registrada inmediatamente después de la HFS (i) en pacientes (registro extracelular) y (ii) en NST de ratas. La barra roja indica la duración de la HFS.
- (b) Disminuye la actividad del NST durante un breve periodo de HFS-NST (i) en pacientes y (ii) en ratas in vivo.

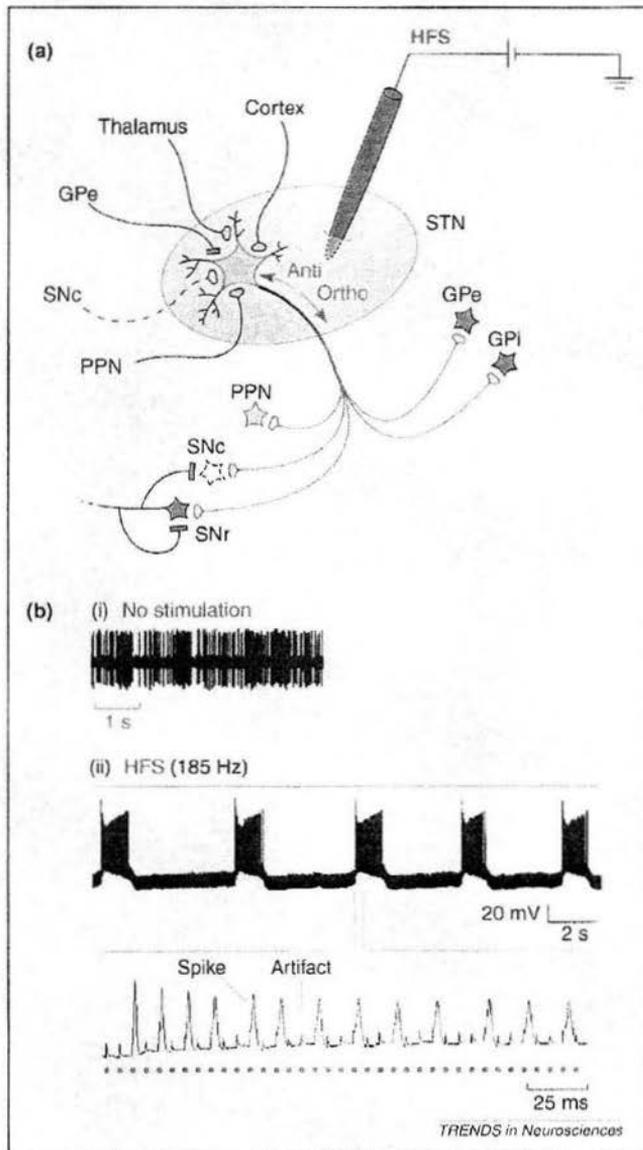


TRENDS in neurosciences Vol. 28 No.4 April 2005

Fig. 5

Efecto dual de la HFS en el NST y excitación sobre las neuronas blanco.

(a) Efecto dual de la HFS sobre el NST in vitro: (i) HFS provoca a las neuronas del NST a descargar en espigas (únicas u organizadas en brotes) que son localizadas en el momento de la estimulación. El trazo expandido muestra que algún estímulo (á, artefacto de estimulación) no evoca espigas y otras espigas evocadas sin latencia detectable. Notesé la ausencia de espigas espontáneas. (b, c) respuesta excitatoria evocada en las neuronas blanco del NST. (b) registro extracelular en la SNr en la rata in vivo durante la HFS-NST, mostrando espigas evocadas en cada 2-3 estímulos con un promedio de latencia de 3-6 ms. (c) registro extracelular en el Gpi durante la HFS-NST en mono tratado con MPTP, mostrando un patrón regular de descarga evocada.



TRENDS in Neurosciences Vol. 28 No. 4 April 2005

Fig. 6

La hipotesis: 'more'

- (a) HFS sobre el NST active directamente los axons o somas eferentes del NST. Un nuevo patrón que reemplaza al patológico uno propagada ortodromicamente (orto) a varias estructuras blanco del núcleo subtalámico.
- (b) La actividad alterada de las neuronas del NST registradas en ratas tratadas con 6-hidroxydopamina in vivo (i) sera completamente reemplazado durante la HFS por un patrón conducido por HFS estable provocando brotes de espigas evocadas. (ii). El trazo expandido muestra ausencia de espigas espontáneas entre estímulo y estímulo.

Estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson (DBS)

Núcleo ventral intermedio del tálamo (vim)

La estimulación eléctrica del tálamo para temblor ha sido bien estudiada, y la estimulación talámica es mejor que la talamotomía para mejorar el temblor. En la enfermedad de Parkinson y en el temblor esencial parece haber similares resultados sobre los síntomas del temblor y muchos de estos estudios han analizado cada uno de estos subgrupos. Dos grupos han estudiado la DBS del vim. Koller y col., (67) en un estudio multicéntrico de 24 pacientes con enfermedad de Parkinson y 29 con temblor esencial. Los investigadores encontraron que 58.3 % de los pacientes con enfermedad de Parkinson han mejorado en el temblor contralateral.

Ondo y col., (68) también mostraron reducción significativa en el temblor con un 82.6 % de mejoría en el temblor contralateral en 10 pacientes con enfermedad de Parkinson. Varios estudios de series de casos han mostrado eficacia con la DBS talámica para control del temblor. (69)

Schuurman y col., en un estudio randomizado (70) compararon la talamotomía unilateral con DBS talámica unilateral para el control del temblor; la mejoría en el estado funcional en los pacientes con enfermedad de Parkinson fue significativamente mayor en aquellos con DBS que en el grupo de talamotomía, con más efectos adversos en el grupo de ablación pero igual en el control del temblor. Ondo y col., randomizaron pacientes con enfermedad de parkinson o temblor esencial con DBS uni y bilateral, y mostraron significativamente mayor beneficio con la DBS bilateral.

En pocos estudios se ha mostrado beneficio sobre otros signos de la enfermedad de Parkinson la DBS talámica.

La complicación más común en la DBS del vim para el control del temblor en la enfermedad de Parkinson es deterioro de la disartria, la cual ocurre en 20 % de los pacientes.

Globo pálido interno (Gpi)

El único gran estudio, prospectivo, doble ciego, de DBS bilateral del Gpi fue un estudio multicéntrico que reportó 37 % de mejoría del UPDRS motor en 38 pacientes a los 3 meses de seguimiento (71).

Los resultados de otras series de casos de DBS bilateral del Gpi, han mostrado mejoría en el UPDRS motor por arriba del 56 %. Los estudios con DBS bilateral del Gpi con un seguimiento a dos años han mostrado un beneficio estable. Un estudio mostró el seguimiento de 11 pacientes por más de 5 años después de la DBS bilateral del Gpi. La disquinesias permanecieron significativamente reducidas, inicial mejoría del periodo "off" y las fluctuaciones no fueron sostenidas y gradualmente declinaron.

En contraste con otros procedimientos, la DBS del Gpi muestra mejoría en casi todos los signos cardinales de la enfermedad de Parkinson que incluyen acinesia, bradicinesia, rigidez, temblor y trastornos de la marcha. La distonía "off" es mejorada así como un efecto supresor de la disquinesia inducida por L-dopa, mejorando también los trastornos de la marcha y posturales. En resumen el periodo "on" es sostenidamente incrementado; los 38 pacientes con DBS bilateral mejoraron su periodo "on" de 28 a 64 % .

Núcleo subtalamico

Al igual que la DBS del Gpi, la estimulación del núcleo subtalamico, mejora todos los signos cardinales de la enfermedad de Parkinson. Ningún estudio randomizado ha mostrado superioridad de un blanco sobre el otro. Sin embargo la estimulación del núcleo subtalamico se prefiere sobre el Gpi en países de Europa, Cánada y EU.

El grupo de estudio de DBS en enfermedad de Parkinson, mostro una ligera ventaja en la mejoría del UPDRS motor sobre el periodo "off" en pacientes con estimulación bilateral del subtalamo (49%) que en el grupo de la estimulación sobre Gpi (37 %). Sin embargo este estudio no fue randomizado por lo que es difícil valorar los resultados.

La mejoría parece ser estable con continua eficacia y en 54% de beneficio en eperiodo "off" en un estudio a 5 años de 42 pacientes. El tiempo del periodo "on" también se incremento de un 27 % del día a un 74 % a los tres meses. La estimulación bilateral del subtalamo muestra marcado beneficio sobre la marcha, postura y balance.

La ingesta de drogas anti-parkinsonianas pueden ser sustancialmente reducidas, en algunos centros disminuyen las drogas después de la cirugía. La disquinesia inducida por la estimulación es mas marcada en la DBS del subtalamo que en el Gpi, donde se observa mas trastornos conductuales, del estado de animo, y cognitivos.

Study	Percentage improvement during follow-up (number of patients)				
	3 months	6 months	9 months	12 months	24 months
DBS Study Group ⁶⁰	37% (38)
Burchiel ⁶¹	39% (4)	..
Krack ⁶²	..	39% (5)
Scotto di Luzio ⁶³	49% (5)	44% (5)	..	42% (5)	..
Volkmani ⁶⁴	..	56% (11)	..	51% (11)	..
Ghika ⁶⁵	..	53% (6)	52% (6)	55% (6)	50% (6)
Volkmani ⁶⁶	44% (9)
Kumar ⁶⁶	..	31% (17)
Durr ⁶⁷	..	36% (6)	..	26% (6)	38% (6)
Loher ⁶⁸	36% (10)	41% (10)	..
Mean (total patients)	39% (62)	42% (50)	52% (6)	43% (42)	44% (12)

THE LANCET Neurology Vol 3 December 2004

Tabla 4

Porcentaje de mejoría en el registro motor en estudios con DBS bilateral del Gpi.

Study	Percentage improvement during follow-up (number of patients)						
	3 months	6 months	9 months	12 months	24 months	36 months	60 months
DBS Study Group ⁹⁹	49% (96)
Burchiel ⁹⁸	44% (5)
Krack ⁹¹	..	71% (8)
Scotto di Luzio ⁹²	44% (9)	54% (9)	..	57% (9)
Volkman ⁹³	..	67% (16)	..	60% (16)
Krack ¹⁰¹	66% (43)	..	59% (42)	54% (42)
Limousin ¹¹⁴	60% (20)
Brown ¹¹⁶	57% (6)
Moro ¹¹⁶	34% (7)	36% (6)	..	41% (5)
Pinter ¹¹⁷	54% (9)	55% (8)
Bejjani ¹¹⁸	..	62% (10)
Fraix ¹¹⁸	17% (24)	9% (24)
Molinuevo ¹²⁰	..	66% (15)
Alegret ¹²¹	57% (15)
Capus ¹²²	..	56% (7)
Lopiano ¹²³	57% (16)
Figueiras-Mendez ¹²⁴	63% (22)	49% (9)
Jansek ¹²⁵
Ostergaard ¹²⁶	57% (26)	64% (26)
Romito ¹²⁷	49% (10)	49% (7)	..
Simuni ¹²⁸	47% (12)
Thobois ¹²⁹	..	55% (18)	..	62% (14)
Vingerhoets ¹³⁰	46% (19)	49% (19)	..	49% (19)	53% (10)
Kleiner-Fisman ¹³¹	51% (25)
Mean (total patients)	47% (227)	58% (108)	..	54% (248)	50% (29)	58% (49)	54% (42)

THE LANCET Neurology Vol 3 December 2004

Tabla 5

Porcentaje de mejoría en el registro motor en estudio con DBS bilateral del núcleo subtalámico.

Material y Pacientes

Fueron seleccionados los pacientes con enfermedad de Parkinson candidatos a realizar **estimulación cerebral profunda** como tratamiento quirúrgico para la misma, bajo la siguientes ruta critica de selección de pacientes:

1. pacientes de menos de 65 años
2. diagnóstico clínico de enfermedad de Parkinson
3. deberá descartarse rutinariamente las patologías que con mayor frecuencia se asocian a manifestaciones parkinsonianas: intoxicación por metales pesados, falla hepática, procesos infecciosos del SNC, depósito de Fe en los ganglios de la base, alteraciones morfológicas de los ganglios basales.
4. mas de 5 años de evolución con la enfermedad
5. efectos adversos a la L-dopa: fenómeno de wearing off, fenómenos on-off, manifestaciones extrapiramidales, psicosis
6. ningún beneficio de la asociación de L-dopa a otros fármacos
7. calificación UPDRS global mayor a 60 en los periodos off o bien más del 50 % del tiempo que se encuentre despierto
8. clasificación de Hoehn-Yhar mayor a 2.5
9. evaluación de Schwab-England menor a 70 % en los periodos off o bien en más del 50 % del tiempo que se encuentre despierto
10. descartar y/o controlar padecimientos sistémicos de alto riesgo quirúrgico
11. el paciente debiera presentarse ante el comité de cirugía funcional para su aceptación.

Neuropsicología: todos los pacientes candidatos al protocolo se les deberá realizar evaluación neuropsicológica completa previa a la presentación del caso ante el comité, esta debiera ser resumida, presentada y comentada.

Durante su estancia preoperatoria, al paciente se le toma videograbación durante los periodos off(durante el cual se suspende el tratamiento en las 24 hrs previas), filmación durante los periodos on, así como la realización de estudios y valoración preoperatoria.

Tabla 6
Se han estudiado hasta el momento 9 casos de pacientes con enfermedad de Parkinson:

Numero de pacientes	9
Edades	46, 52, 43, 47, 55, 53, 54, 44, 46,
Rango de edad	Mínimo de 43, máximo de 55 años
Hombres	8 (90 %)
Mujeres	1 (10 %)

Tabla 7
Periodo; de evolución con la enfermedad

Meses de evolución	48, 120, 132, 88, 54, 136, 96, 108 y 120
Periodo mínimo	48
Periodo máximo	132

Tabla 8
Inicio y predominio de la enfermedad

Hemicuerpo derecho	5 pacientes (55.5 %)
Hemicuerpo izquierdo	4 pacientes (44.5 %)

Tabla 9
Numero de fármacos; utilizado; para el tratamiento de los; síntomas; de la enfermedad de Parkinson; por paciente antes; del tratamiento neuroquirurgico

promedio	6
Rango mínimo	4
Rango máximo	8

Tabla 10
Duración en años; del tratamiento con L-dopa

Promedio	6 años
Rango mínimo	2 años
Rango máximo	12 años

Tabla 11
Manifestación en años; de las complicaciones; por L-dopa desde el inicio del tratamiento

promedio	2-3 años
Rango mínimo	2 años
Rango máximo	5

Tabla 12**Indicación de cirugía**

Rigidez de hemicuerpo derecho	5 pacientes (55.5 %)
Rigidez de hemicuerpo izquierdo	4 pacientes (44.5 %)
	En un caso de rigidez de hemicuerpo derecho se sumo el temblor derecho

Tabla 13**Diagnósticos de enfermedades crónicas acompañantes a la enfermedad de Parkinson**

Diabetes mellitus	1
Hiperplasia prostática benigna	2
nefropatía	1
dislipidemia	1

Tabla 14**Efectos adversos de los fármacos antiparkinsonianos**

estreñimiento	50 %
Sequedad de boca	70 %
nauseas	100 %
Vómito	60 %

Tabla 15**Fármaco involucrado en los efectos adversos de la tabla 13**

bromocriptina	80 %
biperideno	20 %

Tabla 16**Porcentaje de efectos neuroconductuales no atribuibles a los fármacos antiparkinsonianos**

psicosis	20 %
depresión	80 %

Tabla 17
Eventos adversos; (historia del paciente)

paciente	Eventos: periodos on-off (%) durante el día	Wearing off (%) durante el día
1	80	50
2	35	50
3	70	60
4	60	50
5	30	40
6	60	40
7	60	40
8	70	60
9	70	50

Tabla 18
Condiciones actuales del paciente (pre-operatorias)

Paciente	Schwab-England (%) on	Schwab-England (%) off	Hoehn-Yhar on	Hoehn-Yhar off	UPDRS global	UPDRS motor	Disquinesias en on	Disquinesias en off
1	60	30	2	4	86	30	60	30
2	80	60	2	4	47	20	50	30
3	40	30	3	4	85	35	60	30
4	70	30	2.5	4	90	17	60	30
5	80	20	2.5	3	45	21	60	0
6	60	20	2.5	4	90	47	60	30
7	50	30	2.5	4	59	20	30	20
8	70	20	2.5	4	51	25	60	0
9	60	30	2	3	60	25	60	0

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Resultados

En el estudio se maneja a nueve pacientes candidatos en base al protocolo de estudio para la colocación de estimulación cerebral profunda, con los siguientes procedimientos y resultados de los mismos tomando en cuenta las escalas de medición y valoración.

Tabla 19

Blanco determinado para colocación de estimulación cerebral profunda en base al predominio e inicio del los síntomas dominantes en pacientes con enfermedad de Parkinson

Globo palido interno, derecho	5 (55.5%)
Globo palido interno, izquierdo	4 (44.5%)

Tabla 20

Valoración del UPDRS motor antes y después de la colocación de la estimulación cerebral profunda en el Gpi

Paciente	Pre-quirúrgico	Post-quirúrgico
1	30	40
2	20	16
3	35	35
4	17	13
5	21	17
6	47	27
7	20	18
8	25	13
9	25	18

Tabla 21

Paciente	Hoehn-Yhar Pre-qx	Hoehn-Yhar Post-qx	Schwab and England Pre-qx	Schwab and England Post-qx
1	4	1.5	60	50
2	4	1.5	80	60
3	4	4	60	50
4	4	2	70	70
5	3	1.5	80	80
6	4	1.5	60	80
7	4	1.5	50	80
8	4	2.5	70	70
9	3	1.5	60	80

Tabla 22

Paciente	Disquinesias Pre-qx (%)	Disquinesias Post-qx (%)	Freezing Pre-qx (%)	Freezing Post-qx (%)
1	60	60	50	50
2	50	30	40	20
3	60	60	40	10
4	60	20	35	20
5	60	30	40	20
6	60	30	45	30
7	50	30	40	20
8	60	30	40	20
9	60	30	50	30

Tabla 23**Porcentaje de mejoría en el tiempo de duración de los periodos on y off posterior a la colocación de estimulación cerebral profunda en el Gpi**

Paciente	Periodo on % (aumento en su latencia)	Periodo off % (disminución en su latencia)
1	25	25
2	35	20
3	0	0
4	35	25
5	40	25
6	35	20
7	40	20
8	35	20
9	40	25

Las complicaciones que se presentaron durante la colocación de estimulación cerebral profunda en los pacientes con enfermedad de Parkinson, fueron en un caso la exposición a través de la piel de la pila, en el caso de la mujer; en otro caso contaminación del trayecto del estimulador a nivel del cuello y cráneo, se retiro y recoloco el sistema proximal.

Discusión

Existe un surgimiento importante en la cirugía para tratar los signos cardinales de la enfermedad de Parkinson. Esto es analizado en base a muchos factores. La terapia farmacológica para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson pierde su efectividad a través del tiempo de manejo, es ineficaz para proteger a largo plazo la evolución de la enfermedad.

En segundo lugar las técnicas neuroquirúrgicas han mejorado y ahora permiten un mejor abordaje con menor número de complicaciones que en el pasado. En tercer lugar el mayor entendimiento en la fisiopatología de los ganglios de la base ha permitido la aparición de modelos experimentales y a su vez la mejora en las técnicas neuroquirúrgicas.

El tratamiento neuroquirúrgico se basa en tres categorías bien estudiadas:

1. lesión
2. estimulación cerebral crónica profunda
3. trasplante de tejidos y terapia con factores crecimiento neuronal

Con el advenimiento de la estimulación cerebral profunda, la talamotomía ha caído en desuso, la cual tiene las mismas indicaciones generales con la alternativa de no originar lesión irreversible.

Desde la reintroducción de la palidotomía por Laitining en 1992, existe un número grande de estudios que retoman la palidotomía para el manejo de los signos de la enfermedad de Parkinson. La mejora en la función del periodo "on" se ha reportado con la palidotomía, el paciente permanece más tiempo en el periodo on. La mejora sobre las alteraciones posturales y de la marcha son menos duraderas.

Con lo que respecta a la estimulación crónica cerebral profunda para pacientes con enfermedad de Parkinson, los modernos estimuladores son electrodos multipolares y son activados por un implante programable que genera pulsos, posee una pila de litio que puede durar años funcionando. La ventaja de la estimulación cerebral profunda con la lesión es su ventaja sobre la seguridad, reversibilidad y adaptabilidad.

La estimulación del vim es altamente efectivo, pero está asociado con alteraciones motoras, sensoriales, cerebelosas y del lenguaje.

Los trabajos de Benabid y col., para el manejo del temblor en 117 pacientes, ha mostrado una eficacia hasta del 85 % con buenos resultados sobre el control del temblor en la extremidad contralateral.

Al igual que la estimulación del Gpi y del núcleo subtalámico, se ha producido mejora importante en casi todos los signos cardinales de la enfermedad de Parkinson.

En nuestra serie de 9 pacientes con enfermedad de Parkinson, donde la principal manifestación e indicación para colocación de estimulación cerebral profunda fue la rigidez y temblor, se han obtenido resultados muy favorables en comparación a series grandes.

En nuestro estudio, a los nueve pacientes se determino como blanco para estimulación cerebral crónica al globo pálido en su porción interna, realizando 5 colocaciones de electrodos para estimulación crónica en el Gpi derecho y 4 en el Gpi izquierdo. Los primeros resultados fueron mejoría en la rigidez y temblor contralateral a la colocación del estimulador, así como mejoría en la bradicinesia y en la marcha de estos pacientes.

No se ha logrado hasta el momento una reducción en la cantidad y número de dosis de los fármacos antiparkinsonianos como en otras series se observa, para evitar mayor número de complicaciones por estos como las fluctuaciones motoras, las cuales se han visto mejoradas en nuestro grupo de pacientes a niveles favorables. Se ha determinado la estimulación crónica del Gpi sobre otros blancos para estimulación crónica, en base a la experiencia y en segundo lugar por no contar con microregistros para la colocación de implantes en estructuras cerebrales profundas, como se cuenta en otros centros hospitalarios.

Conclusiones

Hemos observado y analizado los datos obtenidos en nuestra serie de pacientes con enfermedad de Parkinson candidatos a colocación de estimulación cerebral crónica profunda como alternativa en el tratamiento de la misma, los cuales son datos alentadores.

Se ha observado mejoría clínica en los signos cardinales dominantes por los cuales ingresan los pacientes al tratamiento quirúrgico, el análisis de las escalas de valoración y seguimiento son en estos momentos a corto plazo, ya que el programa de cirugía para la enfermedad de Parkinson es de reciente introducción es este CMN 20 de Noviembre del ISSSTE.

El éxito futuro en el manejo de estos pacientes con colocación de estimulación cerebral crónica será su seguimiento adecuado tanto farmacológico como del manejo en el uso adecuado de los parámetros de estimulación, lo cual dependerá a su vez del manejo interdisciplinario entre Neurólogos y neurocirujanos así como las especialidades de Psiquiatría y rehabilitación.

Bibliografia

1. Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, et al. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. *Neurology* 2000;55:1358-63.
2. Lai BC, Schulzer M. The prevalence of Parkinson's disease in British Columbia, Canada, estimate by using drug tracer methodology. *Parkinson Related Disord* 2003;9:233-38.
3. Mayeux R. The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan, 1988-1993. *Am J Epidemiol* 1995; 142:820-27.
4. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17:427-42.
5. Inzelberg R, Schechtman E. Onset age of Parkinson disease. *Am J Med Genet* 2002;111:459-60.
6. Muthane UB. Early onset Parkinson's disease: are juvenile- and young-onset different? *Mov Disord* 1994;9:539-44.
7. Golbe. Young-onset Parkinson's disease: a clinical review. *Neurology* 1991;41: 168-73.
8. Emre. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:229-37.
9. Cedarbaum. Sixteen-year follow-up of 100 patients begun on levodopa in 1968: emerging problems. *Adv Neurol* 1987;45:469-72.
10. McDonald WM. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2003;54:363-69.
11. Calne DB. Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1992; 32 (suppl):S125-27.
12. Demirkiran M. Vascular parkinsonism: a distinct, heterogeneous clinical entity. *Acta Neurol Scand* 2001; 104:63-67.
13. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002;287:1653-61.
14. Vingerhoets FJ. Longitudinal fluorodopa positron emission tomographic studies of the evolution of idiopathic parkinsonisms. *Ann Neurol* 1994; 36:759-64.
15. Braak H. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
16. Wakabayashi K. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1997; 38 (suppl 2): 2-7.
17. McNaught KS. Failure of the ubiquitin-proteasome system in Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:589-94.
18. Goedert M. Alpha-synuclein and neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2:492-501.
19. Halliwell B. Impaired clearance of oxidized proteins in neurodegenerative diseases. *Lancet* 1998; 351:1510.
20. Good PF. Protein nitration in Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57:338-42.
21. Schapira AH. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Lancet* 1989; i1269.
22. Bicy PC. Tremor: physiologic mechanism and abolition by surgical means. *Arch Neurol Psychiatry* 1939;41:721-46.
23. Meyers R. Surgical experiments in the therapy of certain "extrapyramidal" diseases: a current evaluation. *Acta Neurol* 1951;67:7-42.
24. Cooper IS. Ligation of the anterior choroidal artery for involuntary movements; parkinsonism. *Psychiatr Q* 1953;27:317-19.

25. Meyers R. Surgical interruption of pallidofugal fibres: its effect on the syndrome parlysis agitans and technical considerations in its application. N Y State J Med 1942;42:317-25.
26. Benjamin L. Walter. Surgical treatment for Parkinson's disease. The lancet Neurology vol 3 dec 2004. 719-728.
27. Liliana Garcia. High-frequency stimulation in Parkinson's disease: more or less?. Trends in neurosciences Vol. 28 No. 4 April 2005