



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

TITULO

COMPARACION DE LA EFECTIVIDAD DE ESTIMULACION CEREBRAL PROFUNDA  
CONTRA LESION UNILATERAL DEL GLOBO PALIDO INTERNO EN PACIENTES CON  
ENFERMEDAD DE PARKINSON AVANZADA. EXPERIENCIA EN EL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

TESIS QUE PRESENTA

DR. JORGE ALONSO LÓPEZ MAGAÑA

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE  
NEUROCIRUGIA

ASESOR

DR. LUIS GARCIA MUÑOZ

---

Ciudad de México D.F.

Febrero 2009

---



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**DOCTORA**  
**DIANA G. MENEZ DIAZ**  
**JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD**  
**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES**  
**CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

---

**DOCTOR**  
**GERARDO GUINTO BALAZAR**  
**JEFE DEL SERVICIO DE NEUROCIRUGIA**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROCIRUGIA**  
**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES**  
**CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

---

**DOCTOR**  
**LUIS GARCIA MUÑOZ**  
**ASESOR DE LA TESIS**  
**MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROCIRUGIA**  
**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES**  
**CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

## **1.- DATOS DEL ALUMNO:**

DR. Jorge Alonso López Magaña

### **ORIGEN :**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

### **ESPECIALIDAD:**

NEUROCIRUGIA

## **2.- DATOS DEL ASESOR:**

DR. LUIS GARCIA MUÑOZ

Asesor de Tesis

MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE NEUROCIRUGIA MODULO DE NEUROCIRUGIA FUNCIONAL Y ESTEREO TACTICA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

## **3.- DATOS DE LA TESIS**

“COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA CONTRA LESIÓN UNILATERAL DEL GLOBO PALIDO INTERNO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON AVANZADA. EXPERIENCIA EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

## **4.- NUMERO DE PAGINAS**

47 PAGINAS

**Dedicada a Dios,  
a mis padres Dr. Jorge Arnulfo López Estrada y Juana Magaña Páez,  
y a mis hermanos Carlos Alberto y Karen Janet.**

## **AGRADECIMIENTOS:**

**A Dios** por ser el motivo más fuerte y la inspiración constante.

**A mis padres** por el apoyo incondicional y por la formación que me han dado.

**A mis hermanos** por ser excelentes compañeros de vida y por ser mis mejores amigos.

**A todos mis maestros** del Servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades y del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI por compartir conmigo sus conocimientos.

**INDICE**

<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCION</b>	<b>2</b>
<b>OBJETIVO</b>	<b>15</b>
<b>MATERIAL, PACIENTES Y METODOS</b>	<b>16</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>22</b>
<b>DISCUSION</b>	<b>31</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>33</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	<b>34</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>40</b>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa que afecta a personas ancianas. En México, la población mayor de 50 años es de 15, 400, 000 habitantes. En estudios realizados en hospitales de tercer nivel se ha encontrado una prevalencia de 40-50 casos por cada 100, 000 habitantes, por lo que se estima que hay aproximadamente 50, 000 pacientes con enfermedad de Parkinson. Los pacientes presentan en etapa avanzada y después del quinto año de tratamiento farmacológico fluctuaciones en su respuesta y discinesias, además se asocia con deterioro cognitivo, depresión que puede tener impacto en la calidad de vida. Por lo que se indicó el tratamiento quirúrgico debido a que disminuye la sintomatología, los medicamentos y disminuye la depresión. En nuestro hospital los procedimientos quirúrgicos que han mostrado mayor eficacia para el tratamiento de enfermedad de Parkinson en estadios avanzados son la lesión unilateral del globo pálido y la estimulación cerebral profunda a nivel del globo pálido interno. En esta tesis se plantea realizar una evaluación comparativa entre los resultados obtenidos mediante estos dos procedimientos quirúrgicos.

¿Cuál es la evolución de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson avanzada que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico?

¿Qué procedimiento quirúrgico muestra mejores resultados en el tratamiento de la sintomatología de la enfermedad de Parkinson?



## RESUMEN.

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa progresiva caracterizada por la pérdida de células dopaminérgicas de la sustancia negra. Estas neuronas se proyectan al estriado y a otras regiones de los ganglios basales involucrados en el control motor de forma normal. El tratamiento quirúrgico se inició en la década de los 40s con la ablación quirúrgica de las regiones del globo pálido interno y las regiones motoras del tálamo. Sin embargo, esta técnica cayó en desuso con el advenimiento con la terapia con levodopa en las década de los sesentas. Sin embargo, a raíz de la experiencia lograda con el uso de medicamentos antiparkinsonianos y los conocidos efectos secundarios se renovó el interés por el tratamiento quirúrgico. La indicación general de la cirugía esta destinada a aquellos pacientes menores de 60 años que están muy discapacitados por la progresión de la enfermedad, refractarios a la terapia médica o con severas fluctuaciones motoras y/o discinesias asociadas a la terapia con levodopa. El objetivo de este estudio es desarrollar un análisis prospectivo sobre los efectos de lesión unilateral contra estimulación eléctrica unilateral de el globo pálido interno para el tratamiento de enfermedad de Parkinson avanzada. Material y metodos: Estudiamos a 20 pacientes en estadios III-IV en la escala de Hoehn y Yahr (H-Y) teniendo prominentemente rigidez, bradicinecia, temblor y problemas de la marcha. Diez pacientes fueron tratados con lesión y diez con estimulación eléctrica. Ambos grupos se evaluaron usando la escala unificada de graduación para enfermedad de Parkinson (UPDRS) y la escala Hoehn y Yahr (H-Y). Ambos procedimientos quirúrgicos, lesión y colocación de estimuladores en globo pálido interno fueron realizados por estereotaxia y fue confirmado en el postoperatorio con imágenes de resonancia magnética. Cambios significativos fueron evaluados con la prueba de Wilcox después de tres y seis meses. La significancia de las diferencias entre grupos será evaluada usando la prueba de Mann-Withney U. La estimulación cerebral profunda del globo pálido interno es un procedimiento más seguro y eficaz en el control de la sintomatología de la enfermedad de Parkinson. Las lesiones unilaterales y la estimulación eléctrica pueden mejorar los síntomas bilaterales hasta el punto de hacer a los pacientes autosuficientes.

## **INTRODUCCION.**

La enfermedad de Parkinson es un proceso neurodegenerativo del sistema extrapiramidal. Fue descrita por primera vez por James Parkinson en 1817, médico británico que publicó una ponencia sobre lo que él llamó "la parálisis temblorosa". En ese documento, expone los síntomas principales de la enfermedad que posteriormente llevaría su nombre. Durante el siglo y medio que siguió, la comunidad científica luchó por identificar las causas y tratamientos de la enfermedad, definió su gama de síntomas, la distribución en la población y las posibilidades de cura.

A principios de la década de 1960, los investigadores identificaron un defecto cerebral fundamental que es el distintivo de la enfermedad: las pérdidas de neuronas de la sustancia negra (SN) que producen dopamina. Estas neuronas se proyectan hacia el cuerpo estriado y a otras regiones de los núcleos basales involucradas en el control motor de forma normal, que ayuda a dirigir la actividad muscular.

Una vez que se identificaron las estructuras anatómicas involucradas con la fisiopatología de la enfermedad, se comenzaron a desarrollar técnicas de cirugía ablativa.

### **Epidemiología.**

Es una enfermedad muy frecuente que afecta a 2 de cada 1000 personas y a aproximadamente al 1% de las personas mayores de 50 años.

Se desarrolla de igual forma entre hombres y mujeres. Tiene una prevalencia de 84-270 personas por cada 100,000. Se presenta una incidencia de 5 a 24 personas por cada 100,000 en el mundo. El inicio de la enfermedad

es entre los 50 y 70 años. Rara vez antes de los 30; 4-10% de los casos antes de los 40. La incidencia y prevalencia aumentan con la edad.

#### Etiología.

Las causas de esta enfermedad no se conocen completamente. En algunos casos puede tener componente familiar y en raras ocasiones se asocia a infecciones neurotrópicas virales o a tóxicos como el manganeso o derivados de la heroína.

#### Fisiopatología.

En el individuo normal el globo pálido interno (GPi) y la parte reticular de la sustancia negra (SNr), ofrecen estímulos inhibitorios utilizando el neurotransmisor GABA, a centros de control motor en tálamo (grupos nucleares ventrolateral y ventral anterior) y en tronco cerebral (núcleos pedunculopontinos). Estos se encargan, mediante la neurotransmisión con glutamato, de la estimulación de centros corticales moduladores del movimiento (área premotora y área motora suplementaria). El neostriado (caudado y putamen), posee receptores para la dopamina formada en la SN. A su vez, el estriado modula la acción de GPi y SN a través de dos vías: una directa que por la estimulación de receptores dopaminérgicos D1 actúa por intermedio de GABA frenando al GPi y además, otra vía indirecta por inhibición de D2, actúa a través de GABA frenando al globo pálido externo (GPe) y este a su vez inhibiendo al núcleo subtalámico (NST). Este, utilizando glutamato, es el principal centro estimulador de la acción de GPi y SNr. (1).

En el paciente con enfermedad de Parkinson, La entrega baja e intermitente de dopamina al neostriado por parte de una SN en degeneración, favorece la acción inhibitoria de receptores D2 sobre el GPe lo que lleva a una disminución de la inhibición normal del NST, así, este produce una gran estimulación de GPi y SN los que a su vez frenan fuertemente la acción del tálamo y tronco y por ende también la acción de los centros corticales del control motor.

Clínica.

El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson se considera comúnmente simple; pero, en realidad, solo el 75% de los diagnósticos clínicos de enfermedad de parkinson se confirman por estudios anatomopatológicos en la autopsia de pacientes que tenían este diagnóstico; esto se debe al hecho de que los signos característicos de la enfermedad de Parkinson llamados signos extrapiramidales también pueden encontrarse frecuentemente en otras enfermedades, que se han denominado “parkinsonismos atípicos” atrofia multisistémica (AMS), parálisis supranuclear progresiva (PSP), degeneración corticobasal (DCB), enfermedad de cuerpos de Lewy difusos (DLBD) y otras degeneraciones multisistemicas o, de forma más genérica, “síndromes parkinsonianos” incluyendo también las formas secundarias a hidrocefalia normotensa, lesiones vasculares, encefalitis y uso de fármacos neurolépticos, entre otros. Del análisis retrospectivo de las casuísticas clínicas de las cuales se disponía del resultado de la autopsia, se han desarrollado criterios para el diagnóstico clínico de la enfermedad de parkinson idiopática. Entre aquellos utilizados más comúnmente, se consideran importantes los criterios de la United Kingdom Parkinson’s Disease Society Brain Bank (2), que identifican:

1. Síntomas esenciales para el diagnóstico del síndrome parkinsoniano.
2. Criterios de exclusión para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson.
3. Criterios de apoyo para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson.

Una revisión más reciente e interesante de los criterios diagnósticos de la enfermedad de Parkinson subraya la importancia de que el diagnóstico clínico de la enfermedad de Parkinson se base en la combinación de algunos signos motores “cardinales” y en la exclusión de síntomas considerados atípicos.

Criterios diagnósticos de la enfermedad de Parkinson.

Signos motores cardinales.

- Temblor en reposo, distal (3-6Hz): Constituye el tipo de temblor más frecuente observado en la enfermedad de Parkinson (69 a 100% de los casos), aunque puede encontrarse también en otros cuadros extrapiramidales.
- Rigidez: Es un signo común a muchos trastornos clínicos, pero esta presente en un alto porcentaje en los casos de enfermedad de Parkinson (89 a 99%).
- Bradicinesia: Se manifiesta en el 77 a 98 % de los casos, pero no puede considerarse una característica exclusiva de la enfermedad de Parkinson.
- Inicio asimétrico: Constituye la forma más frecuente de la presentación inicial de la sintomatología (72 a 75% de los casos), aunque puede ser una característica no exclusiva.

La inestabilidad postural no se considera como un signo cardinal, y se encuentra solo en el 37 % de los pacientes con una duración de la enfermedad de cinco años, mientras que, frecuentemente es el síntoma más común de inicio de los parkinsonismos atípicos.

Respuesta a la levodopa.

A los signos motores cardinales se suma el criterio de la respuesta a la levodopa, que se presenta en el 94 a 100% de los casos; aunque con excepciones esporádicas, constituye un requisito necesario para el diagnóstico, pero no exclusivo, dado que puede encontrarse también en el inicio de las formas atípicas.

Entre sus rasgos clínicos más importantes figura el temblor de reposo, la rigidez, la lentitud en los movimientos corporales, la inestabilidad postural y la inexpresividad facial. Los síntomas característicos: Rigidez muscular. Temblor, puede ser de diferentes intensidades.

Hipocinesia, falta de movimientos. Dificultades al andar, parece que se siguen a sí mismos.

Mala estabilidad al estar parado, parece que pendulan. Al comenzar a andar tienen problemas, les cuesta empezar. Si un movimiento no se termina tiene dificultades para reiniciarlo, o terminarlo.

Cara de pez o máscara, por falta de expresión de los músculos de la cara.

Lentitud de movimientos. Acatisia, se dice de una falta de capacidad de estar sentado sin moverse. Movimiento de los dedos como si estuvieran contando dinero. Boca abierta, con dificultad para mantenerla cerrada. Voz de tono bajo, y monótona. Dificultad para escribir, para comer, o para movimientos finos.

Deterioro intelectual, a veces. Estreñimiento. Depresión, ansiedad, atrofia muscular.

## Tratamiento

El tratamiento quirúrgico se inició en la década de los 40s con la ablación quirúrgica de las regiones del globo pálido interno (GPi) y las regiones motoras del tálamo. Principales dianas quirúrgicas: Globo Pálido, Tálamo, Area Subtalámica.

Russell Meyers, 1942, lesionó por vía transventricular la cabeza del núcleo caudado y el ansa lenticular con mejoría del temblor y la rigidez, pero alta mortalidad.

Fenelon, Guiot y Brion publicaron mejoría de temblor y rigidez (40-70%) con coagulación del globo pálido-ansa lenticular tras abordaje subfrontal.

Irving Cooper lesionó accidentalmente la arteria coroidea anterior con mejoría del temblor pero se producen grandes lesiones isquémicas con alta mortalidad.

Spiegel y Wycis, 1947, realizó la primera Talamotomía Estereotáctica en humanos en trastornos psiquiátricos.

Talairach y Leksell, 1948-1949, crearon sus propios aparatos y los emplean para el tratamiento de síndromes dolorosos y alteraciones del movimiento, abordando el tálamo y el globo pálido.

Hassler y Riechert, 1954, fueron los primeros en lesionar el tálamo para tratamiento de los signos parkinsonianos, abordando el núcleo ventral intermedio, que recibe aferencia cerebelosa, y el ventral lateral que recibe aferencia palidal.

Cooper y Narabayashi en la década del 1950 realizaron quimiopalidotomía y quimiotalamotomía con alcohol, observando mejoría del temblor y rigidez en un 80%.

Bravo, 1958-1959, realiza una talamotomía con buen resultado tras un error de cálculo al realizar una palidotomía

Obrador y Svennilson, 1957-1960, lesionaron el globo pálido con termolesión y logran mejoría significativa de más del 80% en 81 pacientes con EP con seguimiento entre 1 y 5 años.

Spiegel, Wycis, Andy y Fager, 1963-1968, publicaron resultados similares a los obtenidos con la talamotomía lesionando el campo de Forel (campotomía) o la región subtalámica posterior pero con mayor morbilidad.

Los resultados iniciales de estas técnicas quirúrgicas para la EP fueron variables, desde la mejoría intensa hasta la falta de beneficio motor, los abordajes bilaterales no fueron satisfactorios ya que existía un alto riesgo de disartria.

Las complicaciones de los abordajes a estas tres estructuras principales comprendían déficit sensitivo y motor, disfagia, alteraciones del lenguaje, aparición de movimientos anormales y hemorragia, representando una morbilidad transitoria entre 0.3-3.9%, permanente en 1.8% y una mortalidad por hemorragia del 3%.

Todos los procedimientos estereotácticos se llevaban a cabo tras la realización de una ventriculografía.

Guiot y col, 1962, fueron los primeros en introducir el registro electrofisiológico para delimitar la diana quirúrgica en el momento de la intervención.



La cirugía estereotáctica quedó prácticamente en desuso en 1968, con la introducción de la Levodopa que ciertamente podía controlar el temblor y la rigidez además de mejorar la acinesia. Considerándose a partir de entonces candidatos quirúrgicos para la talamotomía a los pacientes hemiparkinsonianos con temblor o bien a los que no toleraban la medicación (inferior a un 5%).

El tratamiento médico de la enfermedad de Parkinson se realiza para controlar los síntomas, supliendo la alteración de los transmisores. El uso de Levodopa, que es la molécula precursora de Dopamina, mejora la coordinación de movimientos, se suele asociar con otros medicamentos agonistas dopaminérgicos (Carbidopa). Dado que una respuesta terapéutica favorable a la terapia crónica con levodopa o dopaminérgicos es uno de los criterios principales para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson, el suministro de forma aguda de una dosis de levodopa (100 a 250mg VO) o de apomorfina (50 a 100 mg/Kg SC) puede ser predictiva de la respuesta crónica y representar potencialmente una importante ayuda para el diagnóstico diferencial entre la enfermedad de Parkinson y los parkinsonismos. El valor predictivo de esta prueba es elevado, de aproximadamente 80 a 90%; desafortunadamente, los falsos negativos pueden ser del 40 % sobretodo en los pacientes con enfermedad de Parkinson inicial. Por tanto, la validez de la prueba resulta mayor en los pacientes con parkinsonismo avanzado y, de todos modos en casos de respuesta positiva.

Sin embargo tras 5 años de experiencia con Levodopa severos problemas aparecieron. No todos los pacientes eran capaces de tolerar la terapia por la aparición de efectos indeseables tales como psicosis,

alteraciones gastrointestinales, diskinesias relacionadas con la Levodopa y fluctuaciones motoras.

La amantadina se utiliza para tratar el temblor. A veces se asocian antihistamínicos, antidepresivos, bromocriptina, IMAO, y otros medicamentos para tratar otros síntomas. En cada caso el tratamiento farmacológico será individualizado, según las características del paciente y los síntomas predominantes en cada caso.

La indicación general de la cirugía esta destinada a aquellos pacientes menores de 60 años, que están muy incapacitados por la progresión de la misma enfermedad, refractarios a la terapia médica o con severas fluctuaciones motoras y/o discinesias asociadas a la terapia con levodopa.

El tratamiento quirúrgico se contraindica en aquellos pacientes que tienen un déficit cognitivo, una edad mayor a 85 años, portadores de un síndrome Parkinson plus, hemianopsia ipsilateral y discrasia sanguínea.

Opciones de tratamiento quirúrgico:

A. Ablación quirúrgica:

Tálamo

G. Pálido interno

Subtálamo

B. Estimulación cerebral profunda crónica:

Tálamo

G. Pálido interno

Subtálamo

C. Terapia restaurativa:

Transplante adrenal autólogo

Transplante de tejido mesencefálico embrionario humano

Otras en estudio:

Xenotransplante de células fetales porcinas

Factor de crecimiento neuronal

Xenotransplante en microcápsulas sintéticas

Transferencia génica

La era moderna de la estimulación cerebral profunda (DBS) comenzó en los principios de 1980 cuando el trabajo pionero de Benabid y colaboradores en la universidad de Grenoble, Francia (2, 3, 4, 5). Ellos realizaron estimulación crónica con frecuencias altas apreciando resultados clínicos iguales a los de lesión quirúrgica, por lo que se revolucionó el uso de la neurocirugía funcional para el tratamiento de las enfermedades de movimientos anormales (6). La estimulación cerebral profunda talámica para el temblor intratable reemplazó virtualmente a las lesiones ablativos de tálamo (2, 3, 4, 5, 7). Actualmente la estimulación cerebral profunda del tálamo o globo pálido interno ha reemplazado a la palidotomía en el tratamiento de los síntomas cardinales de la enfermedad de Parkinson (temblor de reposo, rigidez y bradicinesia). (8).

El area posteroventral del globo pálido interno ha sido propuesta como un efectivo objetivo estereotáctico para tratar síntomas en enfermedad de Parkinson avanzada, así como discinesia inducida por la terapia de control con L-DOPA. Ambos, lesión (9-20) y estimulación eléctrica (ES) (21-31) inducen efectos similares, pero hasta la fecha no hay información suficiente de los resultados comparativos de estas dos técnicas. También son numerosos los reportes de la eficacia de palidotomía unilateral posteroventral, el consenso general es que las lesiones bilaterales son necesarias para tratar síntomas

bilaterales sin embargo están acompañados por efectos indeseables (2,22). También ha sido reportado que la estimulación eléctrica bilateral induce pocos y reversibles efectos colaterales, como hipotonía o disartria severa, fue reportado que ocurrieron en algunos casos, así como se incrementó el desequilibrio (35%) (2,13,15,16,22). La estimulación eléctrica puede ser ajustada individualmente para abolir efectos colaterales indeseables, consecuentemente, es una mejor alternativa para casos bilaterales (16,22).

La neurocirugía funcional para el tratamiento de la EP se reevalúa en la actualidad por cuatro motivos principales:

- Mejor conocimiento fisiopatológico de la organización anatomofuncional de los ganglios basales.
- El gran desarrollo de las técnicas de neuroimagen.
- La necesidad de un tratamiento alternativo al farmacológico con Levodopa.
- Posibilidad de estudio y caracterización de estructuras por su propia actividad eléctrica, usando técnicas de registro profundo.

Nuestro estudio fue desarrollado en dos grupos de pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, evaluados en escala de Hoehn-Yahr (H-Y) estadios III-IV, un grupo fue tratado con lesión del globo pálido interno y el otro con estimulación eléctrica.

## **OBJETIVOS**

### Objetivos Generales:

Realizar una evaluación prospectiva de los resultados quirúrgicos a largo plazo de un grupo de pacientes intervenidos quirúrgicamente en el Centro Médico Nacional Siglo XXI mediante el implante de estimuladores cerebrales profundos y mediante lesión del globo pálido interno, establecer el grado de correlación clínica entre la mejoría de las escalas motoras y el estado mental.

### Objetivos Específicos:

- Definir la respuesta clínica en las escalas de la medición (motora, mental y funcional) antes y después del tratamiento.
- Valorar la reducción farmacológica en respuesta a cambios de la escala clínica antes y después del tratamiento.

## **HIPÓTESIS.**

La estimulación cerebral profunda a nivel del Globo Pálido interno es igualmente efectiva que la lesión del mismo objetivo estereotáctico.

La estimulación cerebral profunda a nivel del Globo Pálido interno es más efectiva que la lesión del mismo, para el tratamiento de la sintomatología de la enfermedad de Parkinson avanzada.

## **MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS:**

- 1. Diseño del estudio:** Longitudinal, prospectivo, comparativo, cohortes.
- 2. Universo de trabajo:** Un grupo de 20 pacientes con síntomas bilaterales de enfermedad de Parkinson dividido en dos grupos: uno tratado por estimulación eléctrica (n=10), y el otro por palidotomía (n=10).

### **3. Descripción de las variables:**

#### **Variable independiente:**

Estimulación cerebral profunda del globo pálido interno.

Lesión del globo pálido interno.

#### **Variable dependiente:**

Efecto de el procedimiento quirúrgico sobre la sintomatología en enfermedad de Parkinson avanzada.

#### **Variable de confusión:**

Tratamiento médico con levodopa.

### **Selección de la muestra:**

**a) Tamaño de la muestra:** Un grupo de 20 pacientes con síntomas bilaterales de enfermedad de Parkinson fue dividido en dos grupos: uno fue tratado por estimulación eléctrica (n=10), y el otro por palidotomía (n=10). El tamaño de la muestra fue determinado de acuerdo a la fórmula de proporciones; significancia alpha fue de 0.05 y beta (el poder) 0.20. Ambos grupos (ES vs palidotomía) fueron comparados en sexo, edad, y el tiempo de evolución, y la severidad de la sintomatología fue comparada por medio de la escala de rango unificada para enfermedad de Parkinson (UPDRS).

**b) Criterios de selección:**

- I. Criterios de inclusión: Pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, estadios III y IV (H-Y). Que ya habían recibido tratamiento médico con levodopa durante cinco años, sin observar mejoría en cuanto a la sintomatología de la enfermedad. Tratados quirúrgicamente con estimulación cerebral profunda o con lesión del Globo pálido interno.
  
- II. Criterios de no inclusión: Pacientes que se consideraron en una etapa muy avanzada (estadio V H-Y) de la enfermedad de Parkinson. Tampoco se incluyeron pacientes que ya habían sido tratados quirúrgicamente. Ni pacientes que padecían una patología neurológica agregada.



III. Criterios de exclusión: Se excluyeron pacientes en los que no se contaba con la información suficiente en el expediente clínico.

### **Procedimientos:**

Evaluación clínica.

Una serie de escalas para enfermedad de Parkinson fue usada para obtener una evaluación semicuantitativa de la condición preoperatoria, incluyendo la escala H-Y, la escala Schwab-England y UPDRS. Los pacientes fueron reevaluados a tres y seis meses después del procedimiento quirúrgico. Ambas evaluaciones, pre- y postoperatorias fueron desarrolladas con la medicación en "OFF". En el grupo de estimulación eléctrica, evaluaciones postoperatorias fueron desarrolladas después de 24 horas con medicación "OFF", estimulación "ON". Cambios en las calificaciones de las diferentes escalas a 3 y 6 meses fueron estimados independientemente para cada grupo, y la significancia de cambios fue evaluada por prueba de Wilcoxon. Diferencias observadas entre los grupos de palidotomía y estimulación eléctrica fueron analizados y la significancia fue estimada por una prueba de Mann-Whitney U.

Procedimientos Quirúrgicos.

Bajo anestesia local con solución de lidocaina al 2%, el marco Zamorano-Dujovny (Stryker-Leibinger, Freiburg, Alemania) fue fijado, alineando el marco con la línea orbitomeatal.

Tomografía computada (CT) helicoidal desarrollada con contraste iopamidol. Cortes axiales obtenidos para identificar la comisura anterior (AC)-comisura

posterior (PC) nivel; cortes de 5 mm de grosor con 2mm de espacio paralelo a el AC-PC nivel fue tomado. El objetivo de las coordenadas vario de 18.8 a 27.5 mm para X, de 0 a 5 mm anterior a el puntomedio comisural para Y, y de 0 a 5 mm por debajo del nivel de AC-PC para Z. Una vez que el objetivo fue determinado, el paciente fue llevado a el quirófano y el trepano fue hecho inmediatamente anterior a la sutura coronal, 25-35 mm lateral a la línea media, para obtener una trayectoria oblicua de los electrodos en la dirección anteroposterior 60-70° le la linea AP-PC y 10-20° de el plano medio sagital para la dirección mediolateral.

En el caso de palidotomia, se realizó estimulación transoperatoria utilizando 130 Hz 450  $\mu$ s, incrementando el voltaje de 1 a 5 V. Estimulación en Globo Pálido interno induce una disminución en la rigidez contralateral y también un conspicuo incremento en la velocidad de movimientos y en la intensidad de la voz. Estimulación eléctrica transitoria fue también usada para probar por efectos colaterales, así como contracciones motoras de la cara, parestesias contralaterales, hipofonia y escotomas. También corregimos los objetivos y la corrección nunca excedió 2 mm. El electrodo para estimulación fue sustituido por un leucotomo y la lesión fue desarrollada en el área ventroposterior del globo pálido interno con el asa del leucotomo. El tamaño del asa puede ser ajustado para producir una lesión de 6 a 12 mm de diámetro. Tres meses después, se realizó estudio de resonancia magnética con un 1.5- tesla Modular Edge, versión 9.3 Picker MR. La linea AC-PC fue identificada y dibujada en el corte mediosagital y una imagen de palidotomía fue desarrollada en 2.5 mm de grosor cortes axiales sin interespacio entre secciones usando fase T2.

En casos de implantación de electrodos para estimulación crónica, el mismo electrodo de 4 contactos fue usado para estimulación transoperatoria, como se describió previamente. Inmediatamente después de la operación, nueva resonancia magnética fue obtenida y fusionada con las imágenes con secciones anatómicas del atlas (32). Los estimuladores fueron internalizados el siguiente día bajo anestesia general, conectando el electrodo a el generador de pulso (IPG Itrel II, Medtronic) por un cable extensión subcutáneo. En el periodo postoperatorio, fue desarrollado ajuste de los parámetros de estimulación de acuerdo con la respuesta clínica. Los parámetros de estimulación fueron: frecuencia de 130 Hz, pulso de 270-330  $\mu$ s, y amplitud de 1.5-2.5 V durante 24 horas/día.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

El presente protocolo esta dentro de los principios contenidos en la declaración de Helsinki.

### **RECURSOS PARA EL ESTUDIO.**

#### **Recursos humanos:**

Un neurocirujano con subespecialidad en neurocirugía funcional.

Dos ayudantes (Residentes de neurocirugía).

Neuroanestesiologo.

Enfermeras quirúrgicas.

Radiologos.

#### **Recursos materiales:**

Tomógrafo helicoidal.

Marco para estereotaxia Z-D.

Equipo para lesión del globo pálido por estereotaxia. (NC50 o leucotomo).

Neuroestimuladores medtronic. (DBS 3387, Medtronic, Inc.).

**Recursos financieros.**

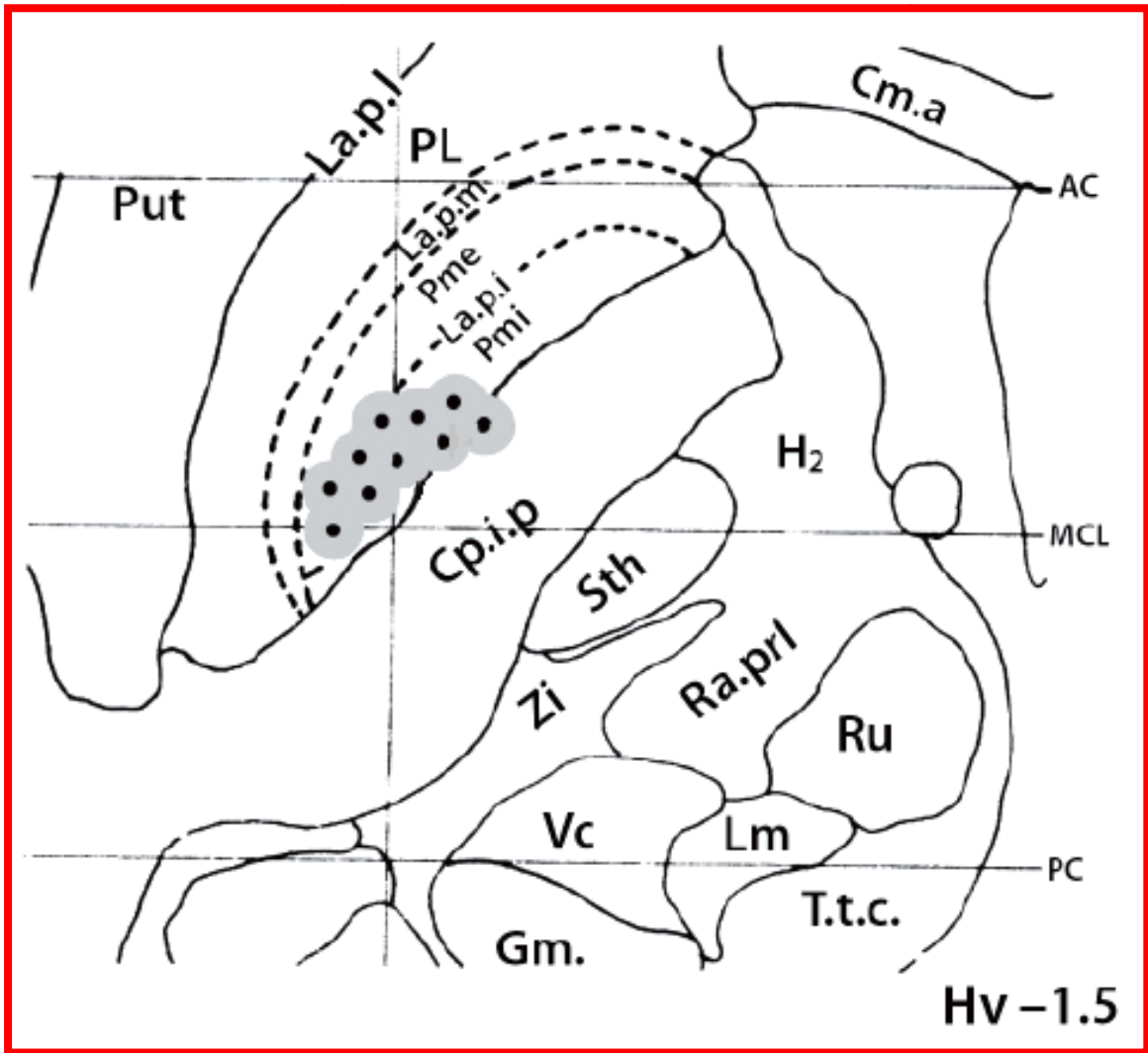
Ninguno especialmente. Los pacientes evaluados ya fueron operados, los estimuladores ya fueron implantados.

## RESULTADOS.

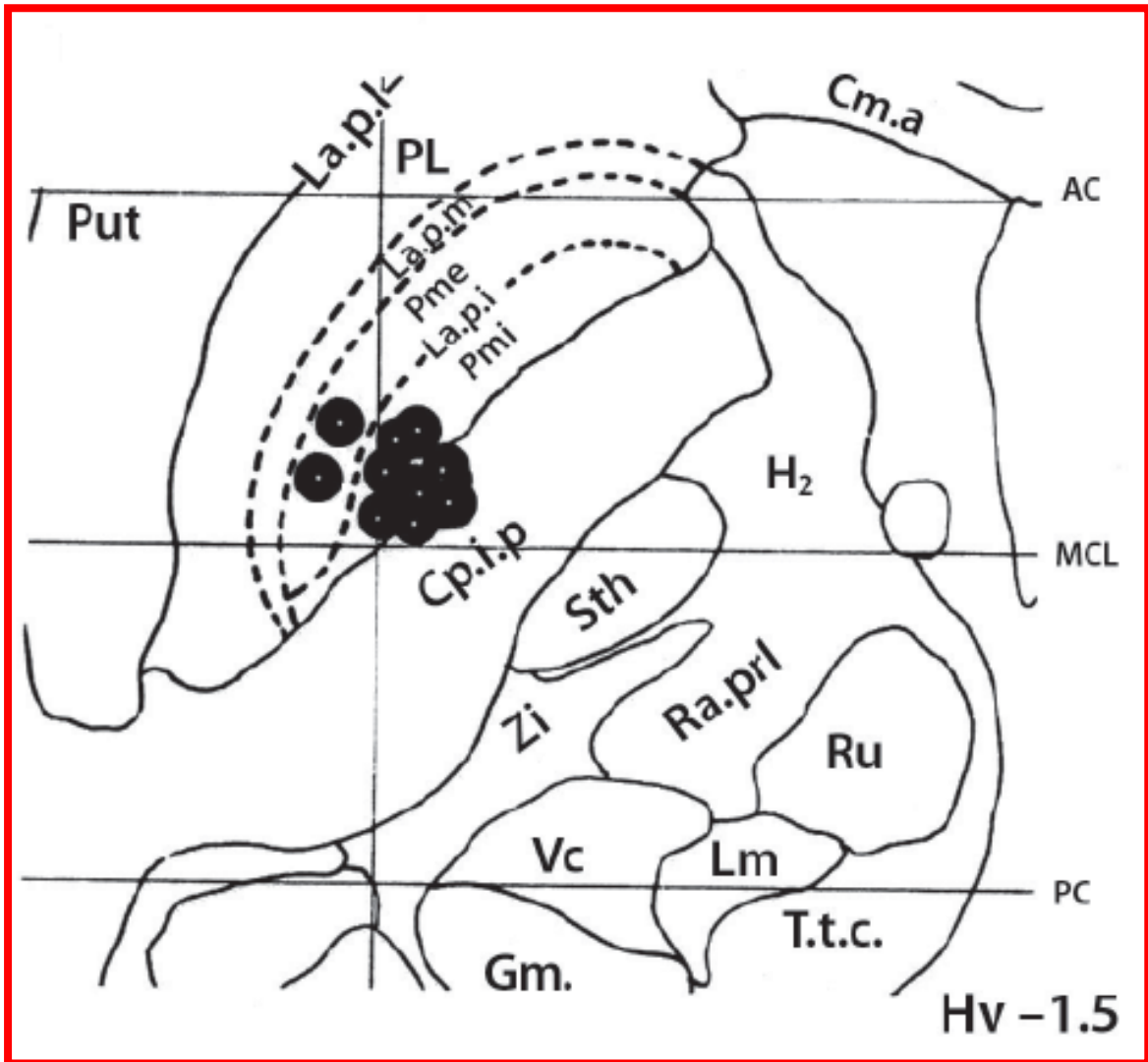
Lesión y localización de los electrodos.

La localización y extensión de las lesiones en todos los casos es mostrada en la figura 1 a, de acuerdo a lo mostrado en la resonancia magnéticas posoperatoria, estas fueron delimitadas en el -1.5- Hv sección de el atlas Schaltenbrand y Wahren (S-W) (32). Las lesiones incluyeron la parte posterior y ventral del globo pálido interno, cercanas todas, incluyendo una porción lateral del brazo posterior de la cápsula interna adyacente a el globo pálido interno. El centro de la lesión varió para X de 19.2 a 23 mm (promedio 21.1 +/- 1 mm), para Y de 0.0 a 4.2 mm anterior a el punto mediocomisural (promedio, 2.1 +/- 1 mm), y para Z de 2.0 a 5.0 mm debajo de la línea Comisura anterior-Comisura posterior (promedio, 3.5 +/- 2 mm). Las lesiones tuvieron un diámetro promedio de 10 mm.

En la figura 2, el lugar de contacto de los electrodos usados para la estimulación eléctrica crónica ha sido delimitado sobre -1.5- Hv sección de el atlas Schaltenbrand y Wahren, La mayoría de los electrodos fueron colocados en la porción medial del globo pálido interno (Pmi) a lo largo de el borde de la cápsula interna.



**Figura 1.** Localización y extensión de lesión en los 10 casos como aparecen en la imagen de resonancia magnética posoperatoria a los 3 meses, sobrepuesta a la sección horizontal (HV -1.5) del atlas anatómico.



**Figura 2.** Localización de los electrodos en los 10 casos como aparecen en la resonancia magnética posoperatoria en la misma sección que en la figura 1.

Evolución Clínica.

Se obtuvieron los siguientes resultados utilizando diferentes escalas para enfermedad de Parkinson.

Paciente	H-Y Pre	S-E Pre	UPDRS Pre	H-Y Pos 3m	S-E Pos 3m	UPDRS Pos 3m	H-Y Pos 6m	S-E Pos 6m	UPDRS Pos 6m
1 Estimulación	3	70	96	2	80	74	2	80	72
2 Estimulación	4	70	97	3	90	62	2	90	60
3 Estimulación	4	50	69	3	70	53	3	70	53
4 Estimulación	4	40	54	3	60	45	3	60	47
5 Estimulación	4	70	67	2	90	56	2	90	51
6 Estimulación	3	80	114	2	80	84	2	80	79
7 Estimulación	4	60	65	3	80	48	3	80	46
8 Estimulación	4	50	63	4	70	52	3	70	51
9 Estimulación	4	60	72	3	80	42	3	80	42
10 Estimulación	3	50	76	2	80	51	2	80	47
1 Lesión GPi	4	40	77	3	70	65	2	90	63
2 Lesión GPi	4	60	82	2	70	64	2	80	66
3 Lesión GPi	4	60	67	3	80	54	3	80	51
4 Lesión GPi	4	70	69	2	90	58	2	90	55
5 Lesión GPi	3	70	74	2	90	56	2	90	54
6 Lesión GPi	4	70	83	3	80	60	3	80	58
7 Lesión GPi	4	40	57	2	50	52	2	60	50
8 Lesión GPi	4	50	65	2	70	61	2	80	59
9 Lesión GPi	4	70	68	3	70	54	3	70	56
10 Lesión GPi	4	70	73	3	90	63	3	90	61

Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

Hoehn and Yahr (H-Y)

Schwab-England (S-E)

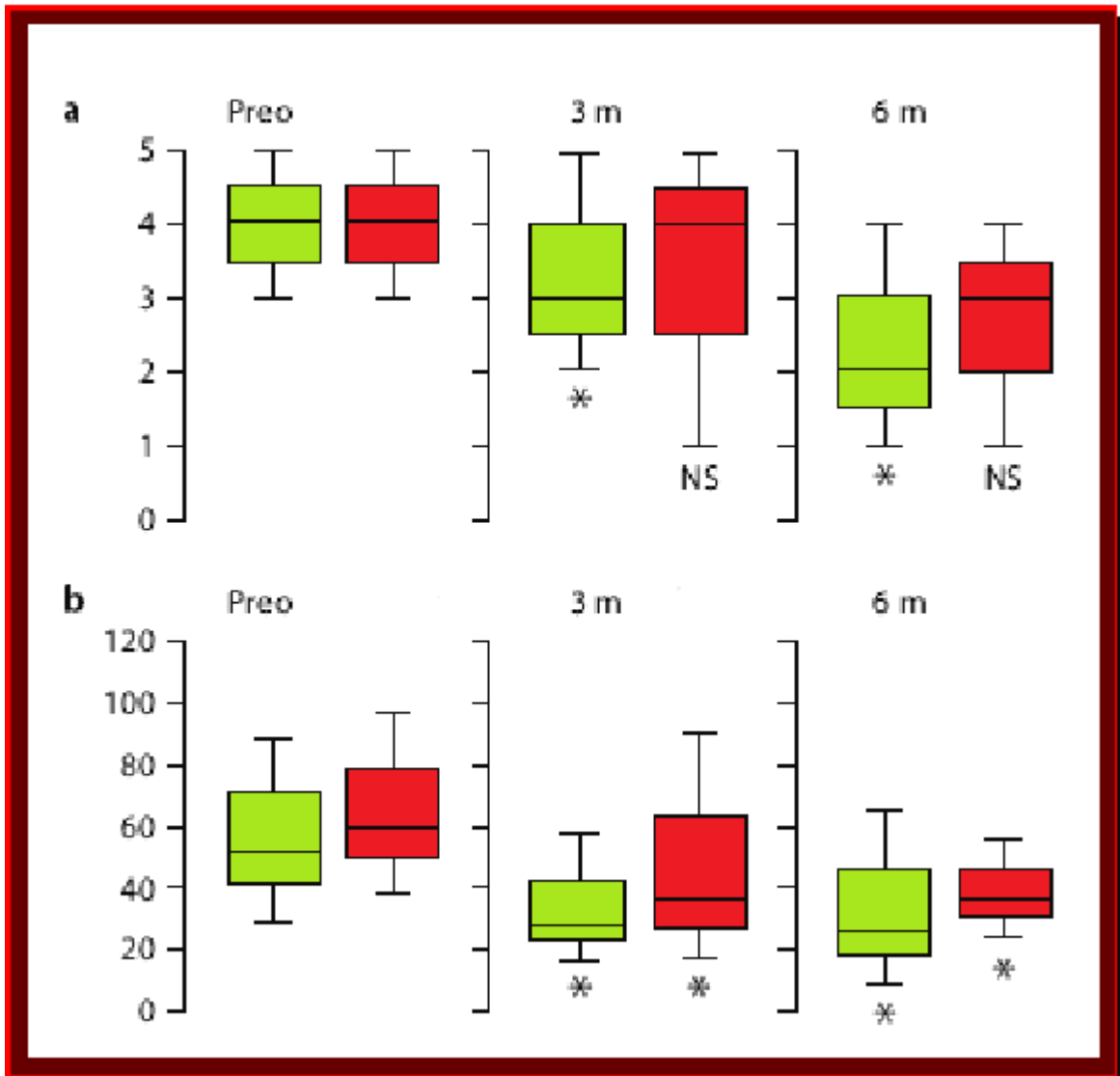
La severidad de los síntomas fue ligeramente mayor para el grupo de palidotomía, presentaron significativa mejoría en ambos grupos evaluados por la escala UPDRS, también una mejoría significativa fue observada solo para el



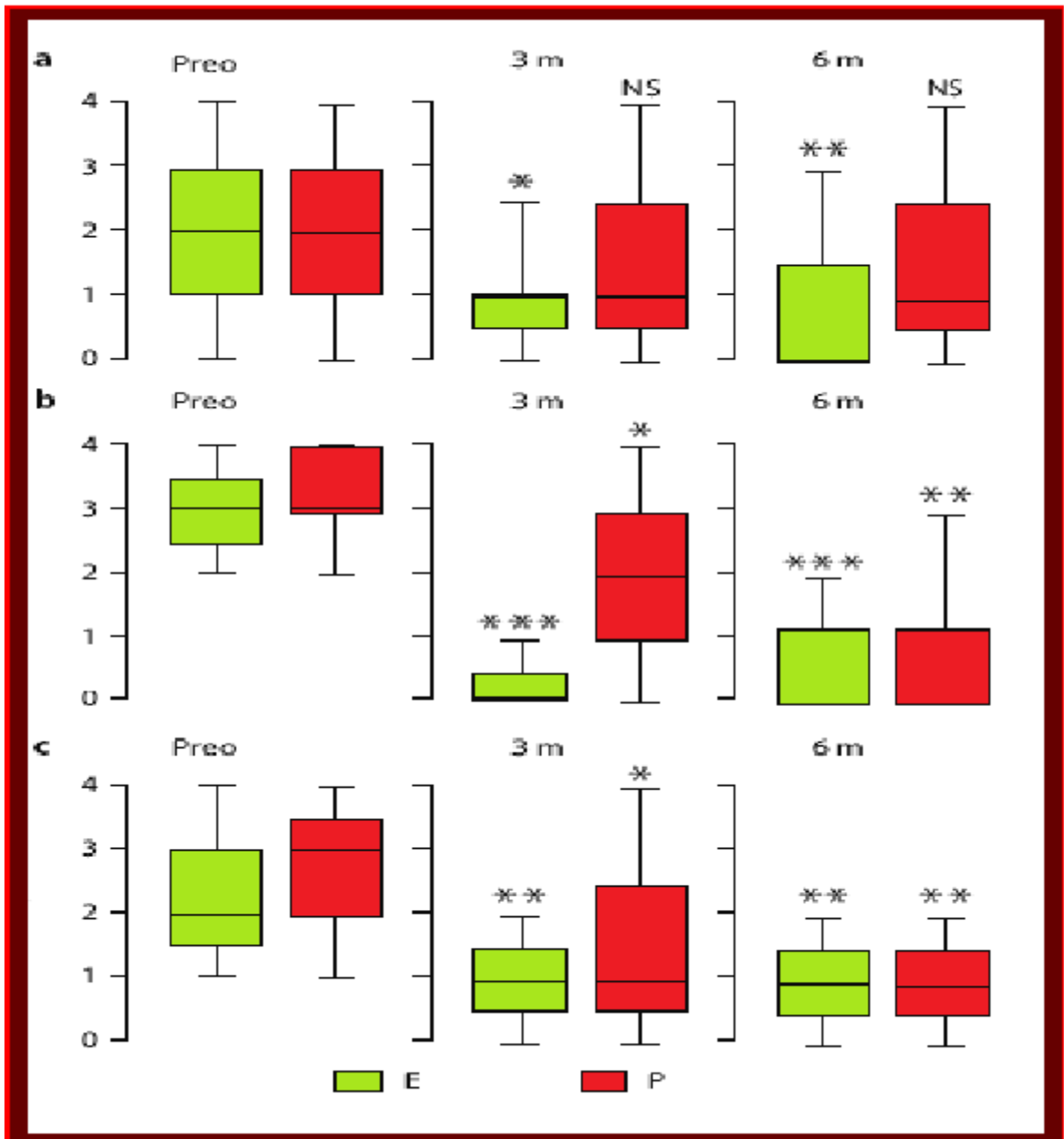
grupo de estimulación cuando fue evaluado por medio de la escala H-Y. Sin embargo para el sexto mes de posoperados, hubo una clara tendencia a mejorar para el grupo de palidotomía en la escala H-Y. Aunque en el puntaje de la escala H-Y hubo una mejoría significativa en el grupo de estimulación cerebral profunda, no se observaron diferencias estadísticas en el análisis entre grupos. La escala Schwab-England no mostró mejoría significativa para ningún grupo.

El análisis individual mostró que el temblor contralateral significativamente mejoró para el tercer mes de operado y se volvió incluso más significativo para el sexto mes de operado en el grupo de estimulación eléctrica, así como en el grupo de palidotomía hubo una tendencia a la mejoría que nunca mostró significancia. La rigidez contralateral dramáticamente mejoró en el grupo de estimulación eléctrica para el tercer mes, a su vez hubo una mejoría progresiva en el grupo de palidotomía. La bradicinecia significativamente mejoró en ambos grupos, también la mejoría fue mas importante en el grupo de estimulación eléctrica al tercer mes.

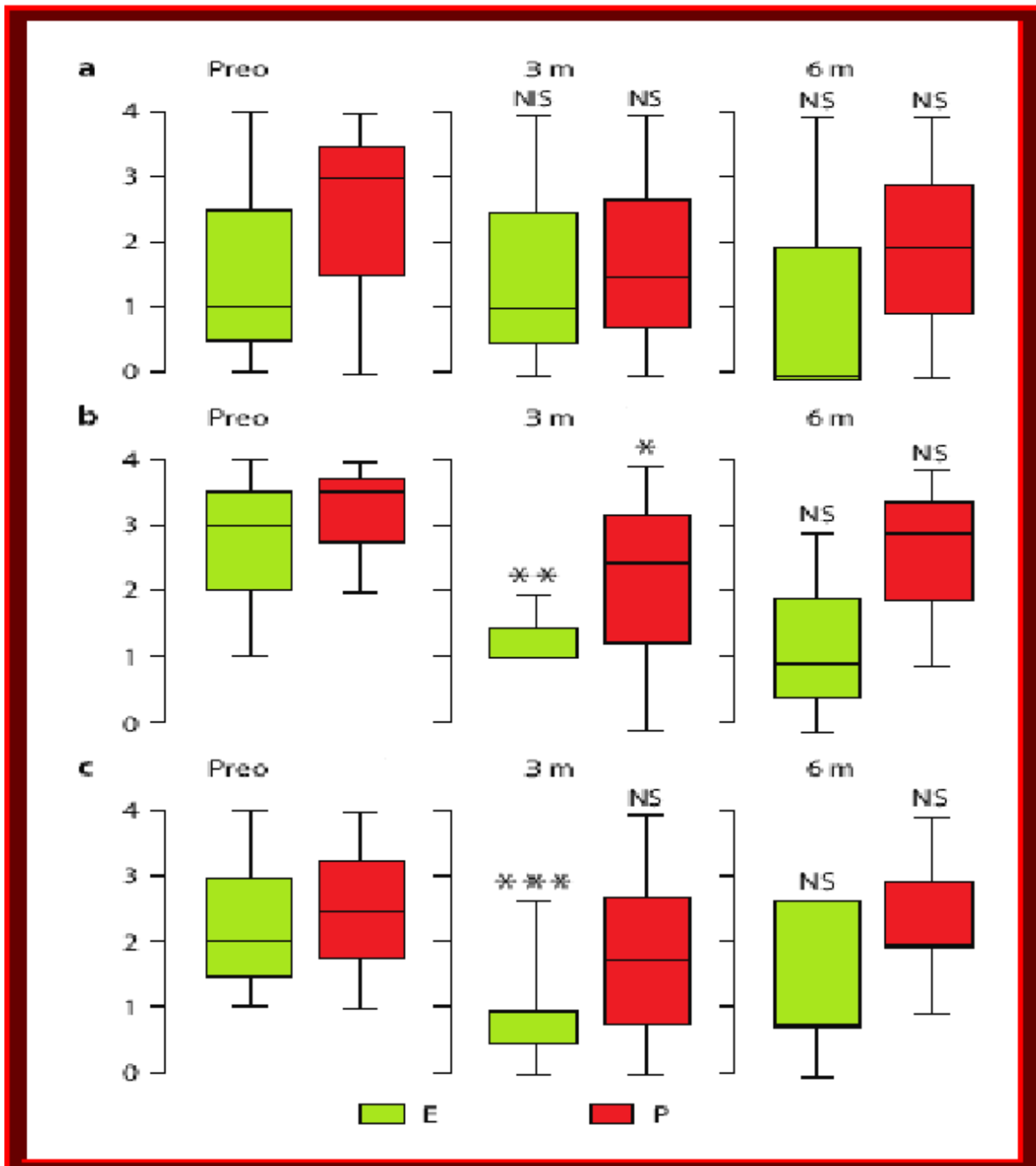
El temblor ipsilateral mostró una tendencia a la mejoría que nunca se volvió significativa en ningún grupo. La rigidez y la bradicinecia significativamente mejoraron en las extremidades ipsilaterales en el grupo de estimulación eléctrica, solo altercar mes. El grupo de palidotomía también mostró mejoría significativa en cuanto a la rigidez solo al tercer mes.



**Figura 2. a.** Evaluación usando la escala H-Y para los grupos tratados con estimulación eléctrica (verdes) y lesiones (rojos) en condiciones de control a los 3 y 6 meses después de la cirugía. La significancia de los cambios fue evaluada por la prueba de Wilcoxon, **b.** Igual que en a. para la escala UPDRS. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ . La barra horizontal es el valor medio.



**Figura 3.** Evaluación de los síntomas en las extremidades contralaterales, usando la escala del Hospital General; **a.** Temblor contralateral; **b.** Rigidez contralateral; **c.** Bradicinesia contralateral. La estimulación eléctrica indujo cambios significativos para temblor, rigidez y bradicinesia. Pallidotomía indujo cambios significativos para rigidez y bradicinesia, pero no para temblor. \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.005$ .



**Figura 4.** Evaluación de los cambios en los síntomas ipsilaterales usando la misma escala que en la figura 3. **a.** Temblor ipsilateral; **b.** Rigidez ipsilateral; **c.** Bradicinecia ipsilateral. Cambios significativos fueron inducidos para rigidez en extremidades ipsilaterales por estimulación eléctrica y lesión, y para bradicinecia solo por estimulación eléctrica. \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.005$ .

La dosis de L-Dopa se redujo aproximadamente 30% (225 mg/día) en ambos grupos, lo cual no fue significativo. Discinecias prácticamente desaparecieron en ambos grupos.

## **DISCUSION.**

Las principales desventajas de este estudio son evidentemente un limitado número de pacientes y un periodo corto de seguimiento.

Localización del blanco.

Las lesiones del globo pálido interno y la estimulación eléctrica han sido reportadas como exitosas en el tratamiento de síntomas bilaterales de enfermedad de Parkinson. Después del trabajo pionero de Laitinen (13, 14), la parte posteroventral del núcleo ha sido considerado el mejor blanco y ha sido abordado usando técnicas estereotácticas guiadas por imagen, macroestimulación, grabación de potenciales evocados visuales, grabaciones con microelectrodos (MER), microestimulación (MIS), o una combinación de dos o más de esos procedimientos. Independientemente de las técnicas utilizadas para la localización del blanco, variaciones individuales de las coordenadas estereotácticas son reportadas en diferentes estudios.

Se ha postulado que MER y MIS previenen la mala colocación de los electrodos fuera del globo pálido interno y ayudan a una mejor caracterización de el area relacionada electrofisiológicamente con control motor en el núcleo (33, 34). Sorpresivamente, coordenadas estereotácticas para reportes utilizando MER y MIS y de otros empleando solamente imagen y macroestimulación son similares: para X 20.4 versus 21.2 mm de promedio, para Y 2.4 versus 2.2 mm de promedio, y para Z -5.0 versus -4.0 mm de promedio.

Lesión versus estimulación: Ambos procedimientos dieron como resultado sustancial mejoría con respecto a síntomas individuales, particularmente rigidez y bradicinecia, así como en las escalas globales. Sin embargo, la mejoría

ocurrió más rápido y se incrementó en un grado más significativo en prácticamente todas las evaluaciones en el grupo de estimulación eléctrica. En la escala H-Y, solo se obtuvieron resultados significativos con estimulación eléctrica. Mejoría de los estadios III-IV-V a estadio II en la escala H-Y representa un mejoría en cuanto a la autosuficiencia.

Al evaluar las extremidades independientemente, mejoría bilateral asociada con lesiones unilaterales o estimulación eléctrica es evidente particularmente para rigidez y bradicinecia. Se observó una mejoría significativa para el grupo de estimulación eléctrica que para el grupo de palidotomía.

En el caso de lesiones, es recomendable evaluar el efecto de lesión unilateral antes de que el procedimiento bilateral sea desarrollado. En el caso de estimulación eléctrica unilateral versus bilateral implantación como procedimiento inicial puede ser cuestión de costo-beneficio. Adicionalmente, procedimientos unilaterales en el globo pálido interno pueden ser eficaces en el control de la rigidez y bradicinecia, dejando la posibilidad de blancos alternativos como el núcleo ventral intermedio, núcleo subtalámico y radiaciones prelemniscas para controlar temblor residual cuando sea necesario.

## **CONCLUSION.**

La estimulación cerebral profunda del globo pálido interno es un procedimiento más seguro y eficaz en el control de la sintomatología de la enfermedad de Parkinson. Las lesiones unilaterales y la estimulación eléctrica pueden mejorar los síntomas bilaterales, hasta el punto de hacer a los pacientes autosuficientes.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. Second of two parts. *N Engl J Med*. 1998 Oct 15;339(16):1130-43. Review.
2. Benabid AL, Benazzous A, Pollak P. Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord*. 2002;17 Suppl 3:S73-4.
3. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*. 1987;50(1-6):344-6.
4. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, Perret JE, de Rougemont J. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*. 1991 Feb 16;337(8738):403-6.
5. Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, Payen I, Benazzouz A. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg*. 1996 Feb;84(2):203-14.
6. Gross RE, Lozano AM. Advances in neurostimulation for movement disorders. *Neurol Res*. 2000 Apr;22(3):247-58. Review.
7. Kleiner-Fisman G, Fisman DN, Sime E, Saint-Cyr JA, Lozano AM, Lang AE. Long-term follow up of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson disease. *J Neurosurg*. 2003 Sep;99(3):489-95.

8. Obeso JA, Olanow CW, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Macias R, Alvarez L, Guridi J, Vitek J, DeLong MR. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2001 Sep 27;345(13):956-63.
9. Dogali M, Fazzini E, Kolodny E, et al: Stereotactic ventral pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45: 753–761.
10. Favre J, Burchiel KJ, Taha JM, Hammerstad J: Outcome of unilateral and bilateral pallidotomy for Parkinson's disease: patient assessment. *Neurosurgery* 2000; 46: 344–355.
11. Guridi J, Lozano A: A brief history of pallidotomy. *Lancet* 1997; 41: 1169–1183.
12. Iacono RP, Shima F, Lonser R, Kuniyoshi S, Maeda G, Yamada S: The results, indications and physiology of posteroventral pallidotomy for patients with Parkinson's disease. *Neurosurgery* 1995; 36: 1118–1127.
13. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI: Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992; 76: 53–61.
14. Laitinen LV: Ventroposterolateral pallidotomy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994; 62: 41–52.
15. Lozano A, Lang AE, Gálvez N, et al: Effect of Gpi pallidotomy on motor function in Parkinson's disease. *Lancet* 1995; 346: 1383–1387.
16. Merello M, Nouzeilles MI, Kuzis G, et al: Unilateral radiofrequency lesion versus electrostimulation of posteroventral pallidum: a prospective randomized comparison. *Mov Disord* 1999; 14: 50–56.

17. Merello M, Nouzeilles MI, Cammarota A, Betti O, Leiguarda R: Comparison of 1-year follow-up evaluations of patients with indication for pallidotomy who did not undergo surgery versus patients with Parkinson's disease who did undergo pallidotomy: a case control study. *Neurosurgery* 1999; 44: 461–468.
18. Ondo G, Jankovic J, Lai EC, Sankhla C, Khan M, Ben-Arie L, Schwartz K, Grossman K, Krauss JK: Assessment of motor function after stereotactic pallidotomy. *Neurology* 1998; 50: 266–270.
19. Scharg A, Samuel M, Caputo E, Scaravilli T, Troyer M, Marsden CD, Thomas DGT, Lees AJ, Brooks DJ, Quinn NP: Unilateral pallidotomy for Parkinson's disease: results after more than 1 year. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 511–517.
20. Sutton JP: Ventroposteromedial pallidotomy in patients with advanced Parkinson's disease. *Neurosurgery* 1995; 36: 1112–1117.
21. Ghika J, Villemure J-G, Fanhauser H, Favre J, Assal G, Ghika-Schmid F: Efficiency and safety of bilateral contemporaneous pallidal stimulation (deep brain stimulation) in levodopa-responsive patients with severe motor fluctuation: a 2-year follow-up review. *J Neurosurg* 1998; 89: 713–718.
22. Gross C, Rougier A, Guehl D: High-frequency stimulation of the globus pallidus internalis in Parkinson's disease: a study of seven cases. *J Neurosurg* 1997; 87: 491–498.
23. Krause M, Fogel W, Heck A, Bonsato M, Trenkwalder C, Tronnier V: Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: subthalamic

- nucleus versus globus pallidus internus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 464–470.
24. Kumar R, Lang AE, Rodríguez-Oroz MC, et al: Deep brain stimulation of globus pallidus pars interna in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55(suppl 6):S34–S39.
25. Linden C, Caemaert J, Vandewalle V, Abbeele DV, Lagae B: Chronic unilateral stimulation of the internal globus pallidus (Gpi) in advanced Parkinson's disease (PD): a 3- month follow-up in 9 patients. *Neurology* 1997; 48(suppl 3):A430–A431.
26. Pahwa R, Wilkinson S, Smith D: High-frequency stimulation of the globus pallidus for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49: 249–253.
27. Robertson LT, Horak FB, Anderson VC, Burchiel KJ, Hammerstad JP: Assessments of axial motor control during deep brain stimulation in parkinsonian patients. *Neurosurgery* 2001; 48: 544–552.
28. Siegfried J, Lippitz B: Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery* 1994; 35: 1126–1130.
29. Tronnier VM, Fogel W, Kronenbueger M: Pallidal stimulation: an alternative to pallidotomy? *J Neurosurg* 1997; 87: 700–705.
30. Volkmann J, Sturm V, Weiss P, Kappler J, Voges J, Koulousakis A, Lehrke R, Hefter H, Freund HJ: Bilateral high-frequency stimulation of the internal globus pallidus in advanced Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 44: 953–961.

31. Obeso JA, Olanow CW, Rodríguez-Oroz MC, Krack P, Kumar R, Lang AE: Deepbrain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 956–963.
32. Schaltenbrand G, Wahren W: Atlas for Stereotaxy of the Human Brain. Stuttgart, Thieme, 1977, p 69.
33. Alterman RL, Sterio D, Beric A, Kelly PJ: Microelectrode recording during posteroventral pallidotomy: impact on target selection and complications. *Neurosurgery* 1999; 4: 315–323.
34. Guridi J, Gorospe A, Ramos E, Linazasoro G, Rodríguez MC, Obeso JA: Stereotactic targeting of the globus pallidus internus in Parkinson's disease: imaging versus electrophysiological mapping. *Neurosurgery* 1999; 45: 278–289.
35. Jiménez F, Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, García L, Madrigal A, Velasco AL, Márquez I. Comparative evaluation of the effects of unilateral lesion versus electrical stimulation of the globus pallidus internus in advanced Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2006;84(2-3):64-71.
36. Goto S. Deep brain stimulation in the treatment of movement disorders. *Rinsho Shinkeigaku.* 2007 Nov;47(11):948-50.
37. Voges J, Koulousakis A, Sturm V. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Acta Neurochir Suppl.* 2007; 97(Pt 2):171-84. Review.
38. Rodrigues JP, Walters SE, Watson P, Stell R, Mastaglia FL. Globus pallidus stimulation improves both motor and nonmotor aspects of quality of life in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007 Oct 15;22 (13):1866-70.

39. Limousin P, Martinez-Torres I. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurotherapeutics*. 2008 Apr;5 (2):309-19. Review.
40. Hariz MI, Rehncrona S, Quinn NP, Speelman JD, Wensing C; Multicentre Advanced Parkinson's Disease Deep Brain Stimulation Group. Multicenter study on deep brain stimulation in Parkinson's disease: an independent assessment of reported adverse events at 4 years. *Mov Disord*. 2008 Feb 15;23 (3):416-21.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

	SEMANAS																			
	Marzo 2008				Abril 2008				Mayo 2008				Junio 2008				Julio 2008			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Revisión Bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X								
Planeación del proyecto de investigación					X	X	X	X	X	X	X	X								
Recopilación de datos													X	X	X	X				
Presentación del protocolo															X	X				X
Análisis de datos																			X	X
Presentación de la tesis																				X