



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas y Odontológicas y
de la Salud

**Comparación de la reducción de la medicación dopaminérgica en la
enfermedad de Parkinson en pacientes con estimulación cerebral
profunda del globo pálido interno versus el núcleo subtalámico**

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

Que presenta:

Carolina Candelaria Ramírez Gómez

Tutores:

Dr. José Damián Carrillo Ruíz

Hospital General de México

Dr. Alfonso Fasano

Toronto Western Hospital

Miembro del comité tutor:

Dr. José de Jesús Rivera Sánchez

Hospital General de México

Ciudad Universitaria, CD. MX., Mayo 2024



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.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ANTECEDENTES	3
Fisiología de los núcleos de la base	3
Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
JUSTIFICACIÓN	16
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
HIPÓTESIS	17
OBJETIVO GENERAL	18
Objetivos específicos	18
DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	19
METODOLOGÍA	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27
RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS	28
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	28
CONSIDERACIONES ÉTICO-LEGALES	29
RESULTADOS	30
CONCLUSIONES	51
REFERENCIAS	52
ANEXOS	56
BIBLIOGRAFÍA	57

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente a nivel mundial. Su tratamiento se basa en la administración de levodopa, pero durante su evolución se presentan complicaciones motoras que requieren manejo avanzado, uno de los cuales es la estimulación cerebral profunda del núcleo subtálmico (NST o STN) o del núcleo globo pálido interno (GPi), ambas intervenciones mejoran los signos cardinales de la enfermedad (bradicinesia, rigidez, temblor), además en el caso del primero se logra reducir en gran medida la medicación en el paciente, pero se ha asociado a problemas de la marcha, equilibrio, lenguaje y deglución en el seguimiento, que afectan la calidad de vida y carga económica del paciente. En nuestro centro con alta experiencia en trastornos del movimiento y estimulación cerebral profunda hemos observado que algunos pacientes a los que se interviene el GPi logran una reducción muy similar a la observada con el NST, por lo que es de interés el estudio de los factores que condicionan esta reducción.

OBJETIVO: Se comparó la reducción de la dosis total de equivalencia de levodopa en pacientes sometidos a estimulación cerebral profunda del GPi vs NST y los factores asociados a la misma.

METODOLOGÍA:

Se reclutaron pacientes con enfermedad de Parkinson que acudieron a una clínica de tercer nivel especializada en trastornos del movimiento y estimulación cerebral profunda de enero 2019 a mayo 2021 que requirieron tratamiento avanzado mediante estimulación cerebral profunda del NST o GPi, según los criterios de inclusión, exclusión y eliminación. Se midieron variables preoperatorias y en el seguimiento a uno y tres años para comparar factores asociados a la reducción de la dosis total de equivalencia de levodopa (LEDD) en ambos blancos quirúrgicos.

RESULTADOS: La reducción de la LEDD fue mayor en pacientes con EP sometidos a estimulación cerebral profunda del NST.

Aun así, 35.6% (26) de los pacientes sometidos a intervención de estimulación del GPi pudo reducir el 30% de su LEDD al año de seguimiento, una cifra cercana a la reducción que logran los pacientes con estimulación del STN.

Dentro de los factores asociados a la reducción de LEDD en ambos grupos en la regresión logística multivariada se encontraron las variables MDS UPDRS III y el no haber presentado apatía en el preoperatorio con una asociación positiva.

Hubo una asociación negativa para la reducción de LEDD relacionado al haber sido sometido a estimulación del GPi y el sexo femenino.

CONCLUSIONES: El fenotipo clínico preoperatorio de los pacientes que se sometieron a estimulación del GPi puede ser el factor más relevante en la influencia de la reducción de LEDD. Encontramos factores interesantes asociados al comportamiento de la LEDD que deberán estudiarse como son: sexo femenino y estimulación anteromedial del GPi.

Palabras Clave: Parkinson, Levodopa, DBS, LEDD, STN

ANTECEDENTES

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda condición neurodegenerativa más frecuente a nivel mundial después de la enfermedad de Alzheimer, su incidencia y prevalencia aumentan con la edad, sin embargo, casi un 25% de los afectados inician antes de los 65 años y un 5-10% es menor de 50 años en el inicio de la enfermedad.

Afecta a ambos sexos, pero su incidencia es menor en mujeres, especialmente en las edades de 50-59 años, con una edad de presentación mayor en éstas.

Hasta un 5% de los pacientes tienen una causa monogénica, pero un porcentaje mayor tiene causa multifactorial, en donde se involucran factores genéticos y ambientales (exposición a pesticidas, trauma craneal repetitivo, entre otros).

Fisiopatológicamente existen varias vías afectadas actualmente reconocidas que incluyen la agregación anormal de la alfa-sinucleína, disfunción mitocondrial, lisosomal y transporte vesicular, transporte sináptico y neuroinflamación; lo cual culmina en la muerte acelerada de neuronas dopaminérgicas y otros circuitos neuronales. La afección del circuito nigroestriatal dopaminérgico ocasiona depleción dopaminérgica estriatal produciendo una actividad descoordinada entre las vías directa e indirecta de los núcleos basales. (1,2)

Fisiología de los núcleos de la base

Los núcleos basales son estructuras subcorticales que incluyen el globo pálido y estriado (caudado y putamen) y estructuras asociadas como el núcleo subtalámico (STN o NST), sustancia nigra (SN) y núcleo pedúnculo pontino (PPN), principalmente involucrados en el control y aprendizaje motor, que incluye la ejecución motora dependiente de un procesamiento emocional, comportamiento dirigido a la meta y monitorización de conflictos. Su afectación provoca movimientos involuntarios anormales. (3)

Funcionalmente los núcleos basales pueden ser categorizados como aferentes, eferentes e intermedios.

Los núcleos aferentes incluyen al estriado, núcleo accumbens y tubérculo olfatorio (estos dos últimos se consideran una extensión ventral del estriado y corresponden al área límbica de los núcleos basales, involucrada en el aprendizaje de recompensa y adicción), que reciben aferencias de la corteza, el tálamo y la sustancia nigra.

Los núcleos eferentes incluyen la pars reticular de la SN (SNr) y el Globo pálido parte interna (GPi), estos ejercen control sobre el tálamo, que, a su vez, envía aferencias a la corteza cerebral cerrando el circuito cortico-basal.

Los núcleos intermedios incluyen al Globo pálido externo (GPe), STN y la sustancia nigra pars compacta (SNc). (Figura 1)(3)

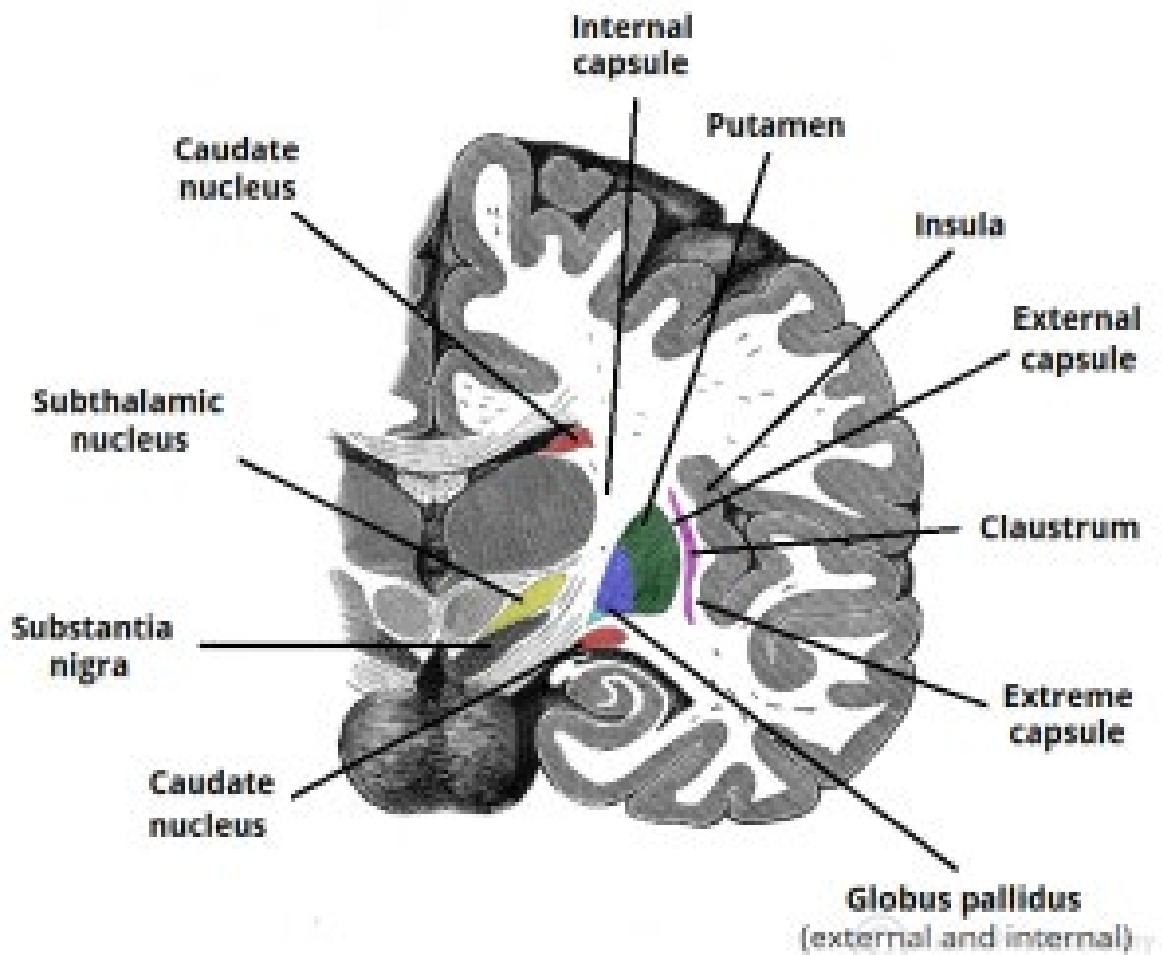


Figura 1. Núcleos de la base

El estriado contiene 2 tipos de neuronas, neuronas de proyección (neuronas espinosas medianas o MSNs) e interneuronas. Las MSNs representan el 90% de la población y son gabaérgicas inhibitorias, a su vez reciben eferencias excitatorias glutamatérgicas de la corteza y aferencias modulatorias dopaminérgicas de la SNc, que tienen un efecto variable en las MSNs dependiendo del receptor dopaminérgico que posean. Las que poseen receptores D1 proyectan hacia el GPi y la SNr que activa la adenilciclase y la vía directa, por el contrario, la vía indirecta es liberada por los receptores D2 que inhiben la adenilciclase a través de señalización de la proteína G y se dirigen al GPe, que a su vez se conecta al STN, el GPi y la SNr.

Estas vías además expresan otros neuropéptidos, a saber, encefalina (vía indirecta), sustancia P y dinorfina (vía directa), que modulan la entrada dopaminérgica al estriado.

Las interneuronas son un complejo circuito intraestriatal que vinculan las vías directa e indirecta, representan el 10% de las neuronas estriatales, la mayoría son colinérgicas y una minoría son gabaérgicas de 3 tipos (parvalbumina unida a calcio, calretinina unida a calcio y nitrérgicas). Tanto las colinérgicas como el subtipo de gabaérgicas que contiene parvalbúmina unida al calcio son tónicamente activas y modulan la actividad de las MSNs, y a su vez, son reguladas por las aferencias dopaminérgicas de la SN. Las gabaérgicas que contienen calretinina y las nitrérgicas inervan a los otros tipos de interneuronas. (3)

El modelo clásico del funcionamiento de los núcleos de la base consta de dos vías, las vías directa e indirecta, que establece una interacción entre transmisión glutamatérgica y dopaminérgica en el estriado, y llevan información de la corteza cerebral a través de los núcleos de la base hacia el tálamo y de regreso a la corteza.

Los núcleos eferentes (GPi y SNr) ejercen un efecto tónico inhibitorio gabaérgico hacia el circuito talamocortical, que inhibe el movimiento planeado por la corteza.

La vía directa excita a los receptores D1 de las MSNs estriatales, lo cual inhibe a los núcleos eferentes y, por lo tanto, desinhibe al circuito talamocortical, permitiendo el movimiento. La modulación dopaminérgica proveniente de la SNc promueve a esta vía.

La vía indirecta en cambio activa a los receptores D2 inhibiendo al GPe, el cual, a su vez, libera al STN, y éste estimula a los núcleos eferentes GPi/SNr aumentando su efecto inhibitorio inactivando el movimiento. La modulación dopaminérgica hacia esta vía es inhibitoria.

Por lo anterior, ambas vías se encuentran en competencia en la ejecución del movimiento, y la dopamina modula y se inclina hacia la vía directa, promoviendo la ejecución del movimiento. Entonces, cuando existe depleción dopaminérgica, por ejemplo, en la enfermedad de Parkinson, hay hiperactividad de la vía indirecta con sobreactividad del STN y, por tanto, incremento de la actividad inhibitoria de los núcleos eferentes hacia el tálamo y la corteza. (Figura 2)(3)

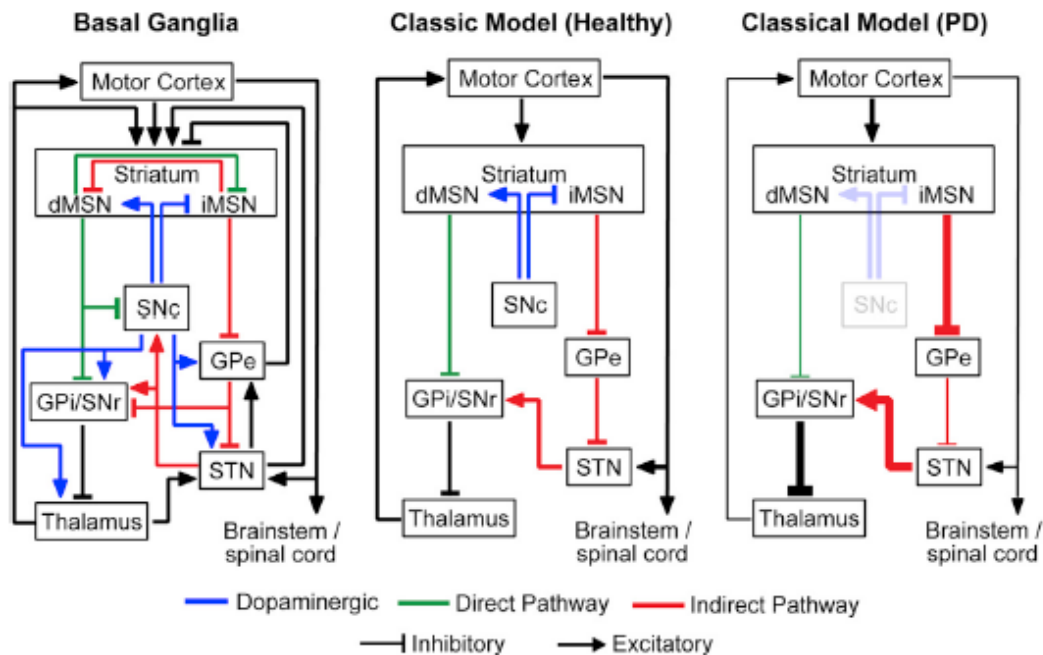


Figura 2. Modelo clásico de los núcleos de la base

Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson

La enfermedad tiene una fase prodrómica caracterizada por síntomas no motores (constipación, desorden del comportamiento del sueño REM, hiposmia, depresión) que pueden estar presentes hasta 10-20 años antes de la presentación clínica motora y, sin embargo, por sí mismos no permiten el diagnóstico temprano de la enfermedad.

El diagnóstico definitivo solo se puede dar en el contexto de una mutación monogénica causante de parkinsonismo o post-mortem con la identificación del acúmulo de alfa sinucleína en los cuerpos de Lewy y las neuritas de Lewy.

Actualmente se sabe que esta patología Lewy puede ser encontrada en órganos como la piel, colon y glándulas salivales, incluso en estadios tempranos de la enfermedad; sin embargo, en la práctica diaria, la enfermedad de Parkinson es un diagnóstico clínico basado en la historia clínica y la exploración física en base al cumplimiento de los criterios diagnósticos de la Sociedad Internacional de Enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento (anexo 1). (1,4)

De acuerdo con sus características clínicas puede dividirse en dos subtipos: temblor dominante (TD) y dificultad de la marcha con inestabilidad postural (PIGD), los cuales ayudan a predecir su progresión, siendo este último subtipo asociado a progresión más rápida de la enfermedad y mayor deterioro de la función motora, con menos respuesta a la terapia con levodopa y a la estimulación cerebral profunda, con más congelamiento de la marcha y riesgo de caídas. (5)

Existen también diferencias clínicas en el transcurso de la enfermedad entre ambos sexos, encontrando que las mujeres tienen más discinesias, fluctuaciones motoras, depresión y molestias urinarias, en cambio los hombres tienen mayor riesgo de deterioro cognitivo.

En general la enfermedad tiene una lenta progresión con acúmulo de discapacidad y necesidades específicas en cada individuo a través del tiempo, dada su heterogénea presentación y evolución clínica.

La evaluación clínica del paciente con enfermedad de Parkinson incluye la realización de la escala MDS-UPDRS que consta de cuatro partes: parte I (experiencias no motoras de la vida diaria), parte II (experiencias motoras de la vida diaria), parte III (exploración motora) y parte IV (complicaciones motoras). (6,7)

Para la determinación del subtipo de EP se utilizan subscores basados en ítems de la parte II y III de la MDS-UPDRS (anexo 2). (8)

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson

Las manifestaciones de la EP se generan principalmente por disminución de dopamina, por lo que la piedra angular del tratamiento consiste en la administración de levodopa y

otras terapias dopaminérgicas (inhibidores de la mono-amino-oxidasa B, agonistas dopaminérgicos, antagonistas del receptor de adenosina A2a, amantadina, inhibidores de la catecolo-metil-transferasa) cuyo mecanismo de acción consiste en la intervención en el metabolismo de la levodopa para de esa manera aumentar la biodisponibilidad de dopamina a nivel cerebral (figura 3). (9)

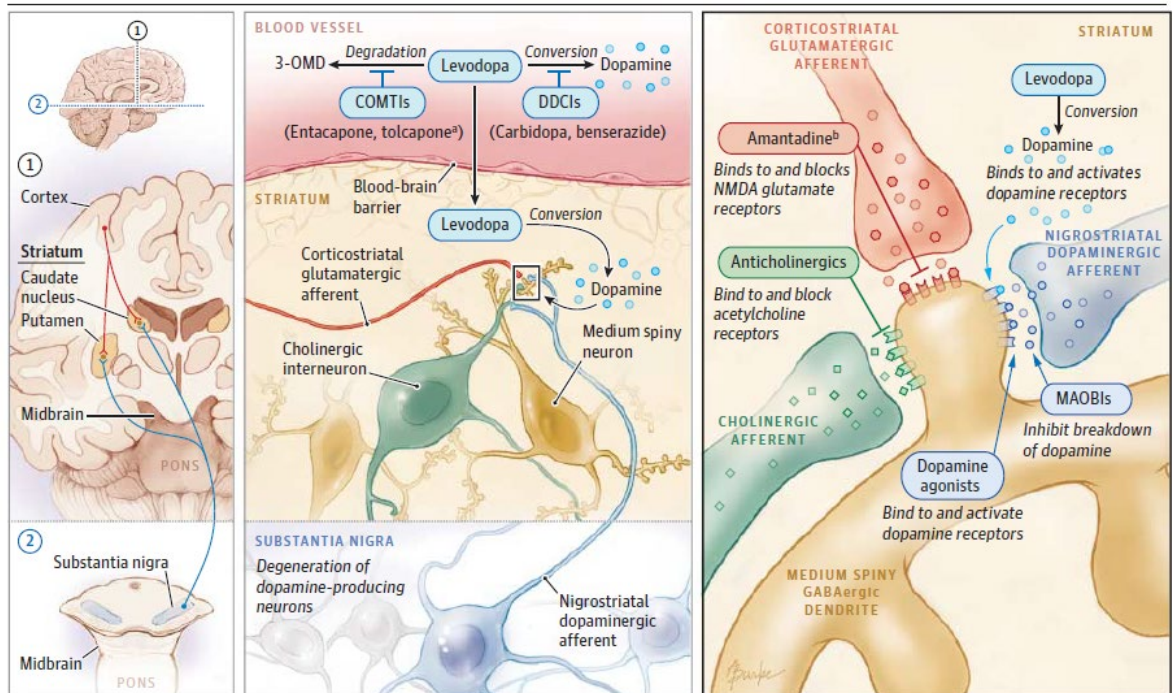


Figura 3. Mecanismo de acción de los diferentes fármacos anti-parkinsonianos

Sin embargo, en estadios avanzados la enfermedad cursa con complicaciones motoras como son fluctuaciones motoras (en donde la duración del efecto de la levodopa se reduce, ocasionando al paciente varios episodios de rigidez, bradicinesia, temblor, etc., que lo incapacitan en sus actividades de la vida diaria), y disquinesias (movimientos anormales, generalmente coreicos, que se presentan en pacientes en tratamiento con levodopa y con pérdida sustancial de neuronas dopaminérgicas), las cuales se han beneficiado del tratamiento con estimulación cerebral profunda, en el que el núcleo subtalámico (NST o STN) y el globo pálido interno (GPi) son los blancos comúnmente elegidos. (10–14)

La estimulación cerebral profunda consiste en estimulación eléctrica de alta frecuencia a través de electrodos dirigidos a núcleos cerebrales específicos (STN y GPi en el caso de la EP). El mecanismo de acción de esta terapia parece ser la interrupción de la actividad neuronal excesiva y anormal en los núcleos basales eferentes.

Los blancos son alcanzados mediante coordenadas estandarizadas basadas en mediciones obtenidas de un atlas estereotáctico y el uso de un marco rígido externo, así como un software de planeación que utiliza imágenes de resonancia magnética y tomografía cerebral del paciente.

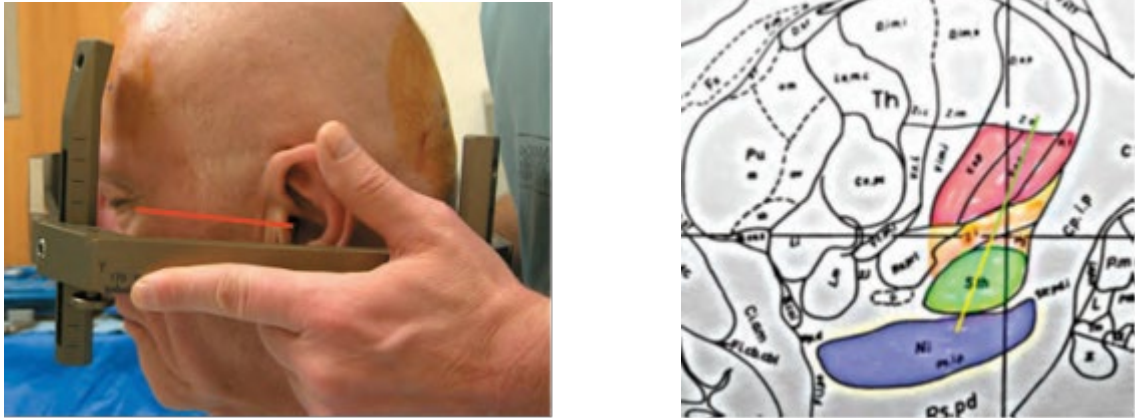


Figura 4. Marco rígido externo y anatomía del STN en atlas de Schaltenbrand (en rojo, tálamo; naranja, zona incierta; verde, STN; azul, sustancia nigra)

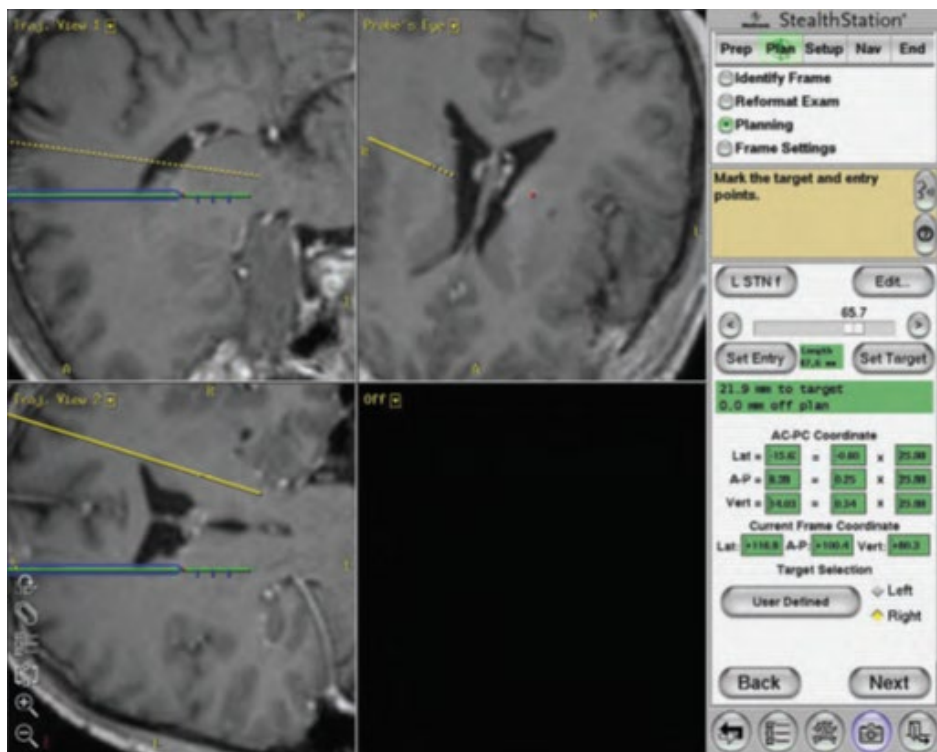


Figura 5. Software de planeación

Durante la cirugía se utilizan mecanismos para confirmación del blanco quirúrgico, como son: la examinación neurológica intraoperatoria, el microregistro de la actividad neuronal y técnicas con imagen de resonancia magnética.

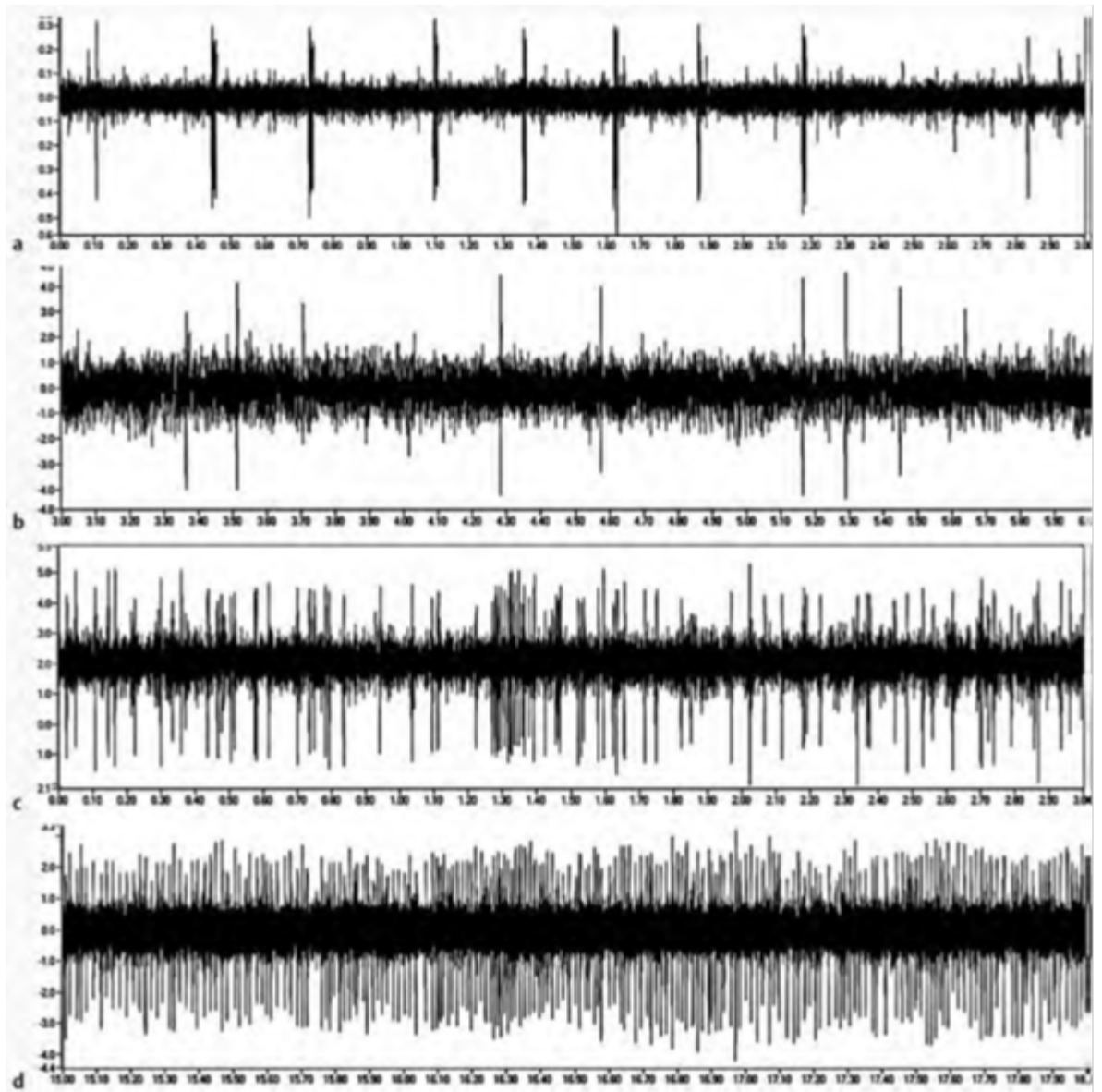


Figura 6. Micro registro de la actividad neuronal (a, tálamo; b, zona incerta; c, STN; d, SNr)

Desde el 2014 más de 100 000 personas con enfermedad de Parkinson se han sometido a cirugía de estimulación cerebral profunda. La disminución del valor absoluto de la parte III de la escala MDS-UPDRS posterior a la cirugía, fue de un 52%, la disminución de los periodos OFF durante el día fue del 68.2%.⁽¹⁵⁾

La estimulación cerebral profunda ha llegado a mejorar la discapacidad de estos pacientes con EP, ambos blancos (NST y GPi) aminoran el periodo off (tiempo en el que el paciente se encuentra sintomático debido a falta de efecto de la medicación) en 4 a 6 horas.

El tratamiento se elige de acuerdo con el perfil específico del paciente según la experiencia de cada centro, considerando que la efectividad en el temblor, la rigidez y la bradicinesia es similar en ambos blancos según diversos estudios. (10,16–19)

Aunque un amplio rango de factores determina la respuesta clínica a la estimulación cerebral profunda, incluyendo el estado de enfermedad del paciente, el núcleo de estimulación seleccionado, la localización del electrodo dentro del núcleo, los parámetros de estimulación, etc. (20)

La reducción de las discinesias se obtiene en ambos blancos por mecanismos distintos, en el caso del globo pálido interno, esto se produce por estimulación directa y en el caso del núcleo subtalámico, se debe principalmente a la reducción de los fármacos dopaminérgicos. A pesar de lo anterior, en algunos casos, el núcleo subtalámico puede ser generador de disquinesias o exacerbador de las mismas, que, en el peor de los casos, no logran controlarse con cambios en la programación y medicación, requiriendo cirugía de rescate con estimulación del GPi.

Además, dado que la estimulación del GPi logra el control de las disquinesias con independencia de la dosis de levodopa, lo convierte en una ventaja, por el hecho de que los pacientes no presentarán empeoramiento de otros síntomas por reducción de la medicación, por lo que el GPi parece ser un mejor blanco en el caso de pacientes en los cuales las discinesias son el problema más relevante. (19,21–24)

Los problemas axiales, tales como la marcha, equilibrio, lenguaje y deglución no suelen mejorar con la estimulación cerebral profunda, de hecho, es importante que el paciente que tiene este tipo de problemas previo a la cirugía, los cuales no mejoran con el tratamiento farmacológico, sean conscientes de que no obtendrán beneficios de los mismos con la intervención quirúrgica, y aún más, algunos estudios han mostrado empeoramiento de éstos con la estimulación del núcleo subtalámico. (25–29)

En general, síntomas no motores, tales como disfunción autonómica (disfunción vesical, estreñimiento, hipotensión ortostática), depresión, ansiedad, dolor, sueño, no suelen tener un beneficio clínicamente significativo con la estimulación cerebral profunda en la mayoría de los estudios realizados. (17,19,30,31)

El núcleo globo pálido interno es de mayor tamaño que el núcleo subtalámico, requiriendo mayor densidad de carga y por tanto mayor consumo de la batería, aumentando el número de recambios y el riesgo de complicaciones por las intervenciones, en contraste el núcleo subtalámico, al ser más pequeño, omite lo antes mencionado, sin embargo, genera una extensión más amplia de la corriente a áreas vecinas, con el incremento de efectos no deseados, por estimulación de áreas asociativas y límbicas, conduciendo a efectos adversos psiquiátricos y cognitivos, predominantemente en la velocidad de procesamiento y en el dominio visuoespacial; también se reporta mayor alteración de la deglución y el lenguaje. (21,24,32–35)

El tratamiento farmacológico (medido como la dosis diaria equivalente de levodopa, LEDD (ver el cálculo en anexos), por sus siglas en inglés) es ampliamente reducido posterior a la cirugía de estimulación cerebral profunda que tiene por blanco al núcleo subtalámico y la reducción es ligera en el caso de la estimulación del globo pálido interno, siendo en general de un 38% para el NST y de 3% para el GPi, con importantes variaciones en el seguimiento y en los distintos estudios. (23,31,36–44)

En la experiencia de nuestra clínica de tercer nivel, altamente especializada en trastornos del movimiento y estimulación cerebral profunda, hemos observado que existen pacientes en seguimiento por EP con estimulación del GPi y NST en los que la reducción de levodopa es extrema, logrando en casos muy específicos la suspensión de la misma, sin embargo, en la literatura no se han estudiado los factores que pueden determinar esta reducción. En el caso del GPi, una de las hipótesis es que los pacientes con estimulación del área más dorsolateral (más cercana al globo pálido externo (GPe)), lograrían una mayor reducción de levodopa, dado que en la literatura se ha reportado mayor beneficio en el control de los síntomas parkinsonianos con estimulación en esta área; Krack y Bejjani describieron el triángulo del GPi caracterizado por una zona dorsal considerada anti-parkinsoniana e inductora de diskinesias, una zona ventral relacionada con mejoría en la rigidez y diskinesia que empeora la akinesia y que elimina el efecto de la levodopa y un punto intermedio entre ambos, propuesto como el mejor blanco. (45)

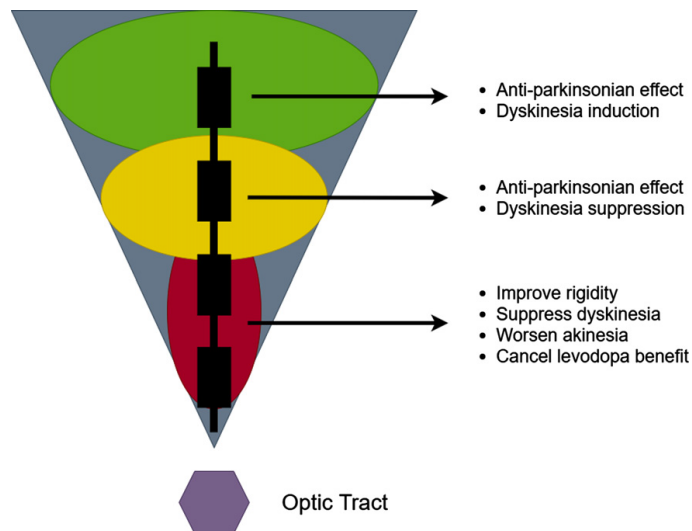


Figura 7. Triángulo del Globo pálido interno

El área estimulada se puede conocer de manera más precisa con la evaluación mediante un software que determina el volumen de tejido activado (VTA), sin embargo, no existen estudios que asocien el tejido activado con el comportamiento farmacológico. (24)

El volumen de tejido activado es la expansión espacial que se obtiene mediante modelos de estimación del campo eléctrico que rodea un contacto de estimulación cerebral profunda activado en una programación de parámetros específica. Se determina mediante la información del contacto activado, voltaje, ancho de pulso, impedancia, imágenes cerebrales pre y post operatorias y un atlas cerebral 3D. (20,46)

El lograr una reducción importante de los fármacos tiene un efecto positivo en el paciente, al aminorar los efectos adversos provocados por las drogas, tales como, hipotensión ortostática, discinesias, somnolencia diurna, alucinaciones, trastorno del control de los impulsos, etc., que son relevantes en la percepción de salud, calidad de vida y apego terapéutico que modifica la evolución de la EP. (10,47)

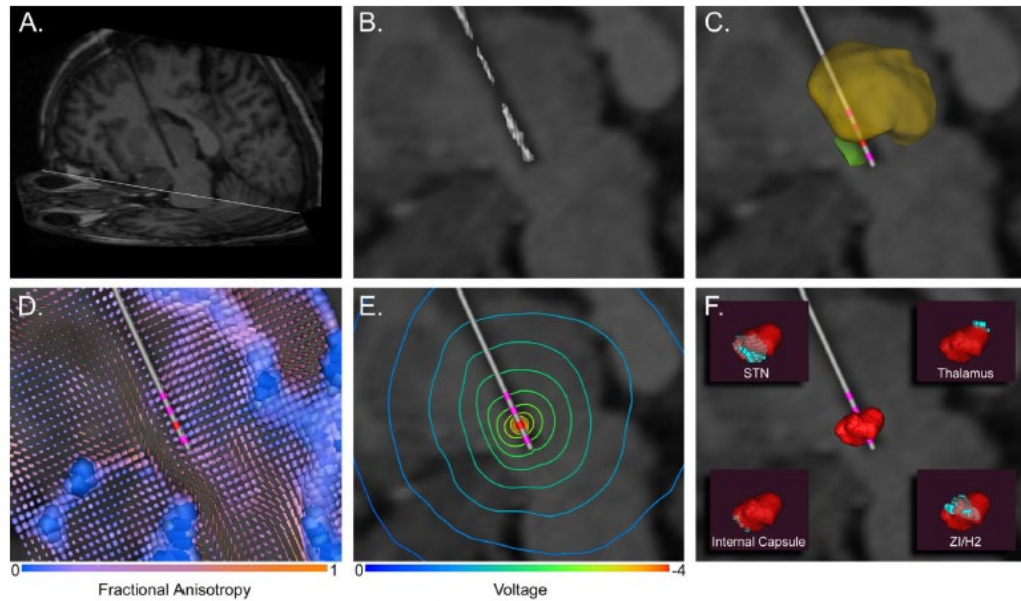


Figura 8. Métodos de modelado para la obtención del VTA. A) localización del electrodo mediante RM post operatoria corte oblicuo sagital. B) intensidad del halo alrededor del electrodo se fue disminuyendo hasta que emergió la superficie sobre los contactos del electrodo. C) las superficies anatómicas del atlas cerebral 3D fueron incorporadas en la localización del electrodo (tálamo-amarillo; STN-verde). D) la representación anatómica del modelo DBS específico del paciente fue co-registrada con un atlas cerebral de tensor de difusión para la anisotropía e inhomogeneidad 3D del tejido. E) el campo eléctrico es modulado por tensores de conductividad de tejido 3D como es mostrado en las isolíneas de voltaje. F) el VTA (rojo) es derivado de la distribución del votaje en el tejido. Su intersección con volúmenes anatómicos locales (azul) se muestra en los recuadros.(20)

Además, en la literatura se considera que existe equivalencia de ambos blancos quirúrgicos en el control de los síntomas de la EP, aun así, el NST es el más elegido a nivel mundial a pesar de ser vinculado en el seguimiento con el desarrollo de complicaciones previamente comentadas (alteraciones de la marcha, cognitivas, y de la deglución) que a largo plazo están relacionados con un mayor número de desenlaces funcionales funestos, por lo que la elección de éste con base en la reducción de la medicación, no debe ser el único factor que debería determinarla, y obliga al estudio de otras posibilidades para la reducción de levodopa como se observa en algunos pacientes con estimulación de GPi, cuyas peculiaridades podrían contribuir en la selección más adecuada del blanco quirúrgico en el paciente con EP.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común a nivel mundial, condicionando en su evolución complicaciones que generan discapacidad importante, que, de no tratarse, repercuten de manera severa en la calidad de vida y en la carga económica del paciente, la familia y la sociedad.

Actualmente la estimulación cerebral profunda es un tratamiento aprobado y efectivo para el control de las principales complicaciones motoras en la progresión de la enfermedad, teniendo como principales blancos dos núcleos en la base cerebral, ellos son el núcleo subtalámico y el globo pálido interno, la elección de alguno de ellos se basa en la experiencia de los centros, tomando en cuenta el perfil clínico del paciente, principalmente, el síntoma considerado más discapacitante previo a la cirugía, ya sean las discinesias, las fluctuaciones motoras y la presencia o ausencia de síntomas axiales.

En estudios previos se ha reportado que una reducción importante de la medicación posterior a la cirugía logra realizarse con los pacientes intervenidos en el núcleo subtalámico, lo cual conlleva a mejoría de los efectos adversos que pueden presentar los pacientes con el uso de los estos fármacos y esto además es el mecanismo en este blanco para la mejoría de las discinesias y un factor determinante para su selección, sin embargo, también es sabido, que a largo plazo el perfil de efectos negativos, como es el caso de afección cognitiva, de la marcha, la deglución, etc, es mayor con la estimulación de este núcleo.

En nuestra clínica de trastornos del movimiento y estimulación cerebral profunda, hemos observado que existen pacientes con EP en estimulación del NST que logran una reducción importante de la medicación dopaminérgica, concordante con lo reportado en la literatura, sin embargo, también hemos registrado casos de reducción muy similar (incluso total) en pacientes con estimulación del GPi, no conocemos los factores asociados a la heterogeneidad de este resultado, pero consideramos que uno de ellos con contribución relevante, podría ser el volumen de tejido activado del GPi, por lo que es imperativo evaluar ésta y otras variables que pueden contribuir a la mejor selección del blanco ideal para el paciente con EP.

JUSTIFICACIÓN

La estimulación cerebral profunda del núcleo globo pálido interno cuando se compara con el núcleo subtalámico muestra la misma efectividad global en el control de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson (rigidez, bradicinesia, temblor).

El núcleo subtalámico tiene una incidencia negativa en los síntomas axiales de la enfermedad (cognición, marcha y postura, deglución), pero presumiblemente mejora el perfil de efectos adversos de los fármacos al mostrar una reducción de la dosis de los mismos posterior a la cirugía.

El manejo del núcleo GPi es más sencillo en la programación, suprime directamente las discinesias al ser estimulado, y tiene un mejor perfil de efectos en los síntomas axiales (cognición, marcha, postura, deglución), por lo que el determinar los factores que se asocian a la reducción de la dosis diaria total de equivalencia de levodopa en estos pacientes, cambiaría el paradigma actual en la selección del blanco quirúrgico en la enfermedad de Parkinson, reduciendo los efectos deletéreos de la estimulación cerebral a largo plazo, conservando sus ya conocidos efectos positivos, mejorando en gran medida la independencia, costo y calidad de vida de los pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la diferencia y los factores relacionados en la reducción de la dosis diaria equivalente de Levodopa en el paciente con enfermedad de Parkinson intervenido mediante cirugía de estimulación cerebral profunda del globo pálido interno vs núcleo subtalámico?

HIPÓTESIS

Si algunos pacientes con enfermedad de Parkinson sometidos a intervención de estimulación cerebral profunda del globo pálido interno tienen una reducción similar de la dosis total diaria de equivalencia de levodopa a la reducción que se observa en aquellos sometidos a núcleo subtalámico, que es mayor a un 30%, entonces, existen factores (área de estimulación del núcleo, fenotipo de la enfermedad, etc.), que contribuyen a este resultado.

OBJETIVO GENERAL

Determinar, comparar y analizar los factores asociados a la reducción de la dosis total de equivalencia de levodopa en pacientes sometidos a estimulación cerebral profunda del GPi vs NST.

Objetivos específicos

Establecer la densidad de carga y el volumen de tejido activado del GPi para determinar el área estimulada (dorsolateral, anteromedial, posterior) y evaluar su efecto en la reducción de levodopa.

Observar la reducción en la escala MDS-UPDRS en los dos blancos intervenidos.

Evaluar el efecto en los síntomas axiales de la estimulación cerebral del GPi comparada con el NST en el seguimiento.

Evaluar el efecto en los síntomas no motores, cognitivos y psiquiátricos en el seguimiento en ambos blancos.

Evaluar variables preoperatorias asociadas a la reducción de levodopa, tales como, fenotipo clínico de la enfermedad, principal indicación para la cirugía, indicaciones secundarias de la cirugía.

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Se trata de un estudio clínico cuasiexperimental ambielectivo, ambispectivo, analítico, longitudinal.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson por los criterios clínicos propuestos por la Movement Disorders Society.
2. Edad mayor a 18 años y menor a 80 años
3. EP de por lo menos 5 años de evolución
4. Pacientes con complicaciones motoras por la enfermedad de Parkinson, como son fluctuaciones motoras, disquinesias o distonía que no tengan control con el mejor tratamiento médico.
5. Pacientes que hayan llevado un seguimiento posterior a la intervención de por lo menos 3 meses.
6. Que cuenten con imagen de resonancia magnética cerebral pre y postoperatoria
7. Pacientes que firmen el consentimiento informado para participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que muestran mejoría de sus síntomas de EP con el ajuste del tratamiento médico.
2. Pacientes que no tienen una respuesta a levodopa mayor a 30% (mejoría en la escala MDS-UPDRS III).
3. Pacientes con depresión no controlada.
4. Pacientes con trastorno del control de los impulsos no controlado o con alguna afección psiquiátrica no controlada.
5. Pacientes con diagnóstico de demencia.
6. Pacientes que en la evaluación neuropsicológica muestren deterioro cognitivo moderado de dominio visuoespacial.

7. Pacientes que tengan comorbilidades importantes (cáncer, enfermedad cardíaca descompensada).
8. Pacientes embarazadas.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes que durante el seguimiento deseen salir del estudio
2. Pacientes que no acudan a sus citas de seguimiento
3. Pacientes que presenten complicaciones postoperatorias que requieran reintervención o eliminación del sistema de DBS.
4. Pacientes con datos incompletos en la base de datos de su expediente clínico.

Cálculo del tamaño de la muestra

Utilizaremos la variable reducción de dosis de equivalencia de levodopa para el cálculo del tamaño de la muestra, que en el caso del NST se ha registrado de un 60% y una desviación estándar de 413mg.

Calculando de acuerdo a la DE

$$n = \frac{Z^2 \sigma^2}{e^2}$$

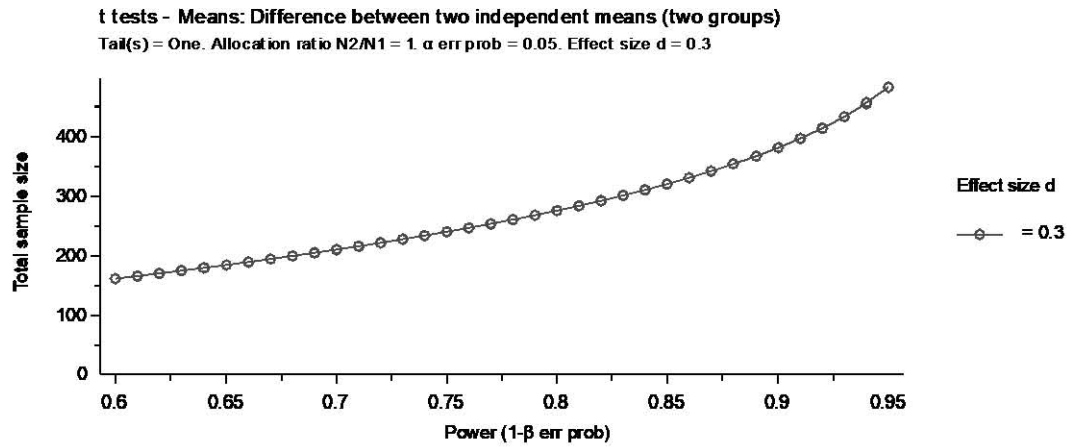
$N = \frac{(1.96)^2 (413)^2}{100^2}$	$\frac{3.84 \times 170,569}{10000}$	65.49
--------------------------------------	-------------------------------------	--------------

Calculando de acuerdo a proporción

$$n = \frac{Z^2 p(1 - p)}{e^2}$$

$N = \frac{(1.96)^2 (0.60)(.40)}{0.15^2}$	$\frac{.9216}{.0225}$	40.96
---	-----------------------	--------------

Cálculo de acuerdo al tamaño del efecto



METODOLOGÍA

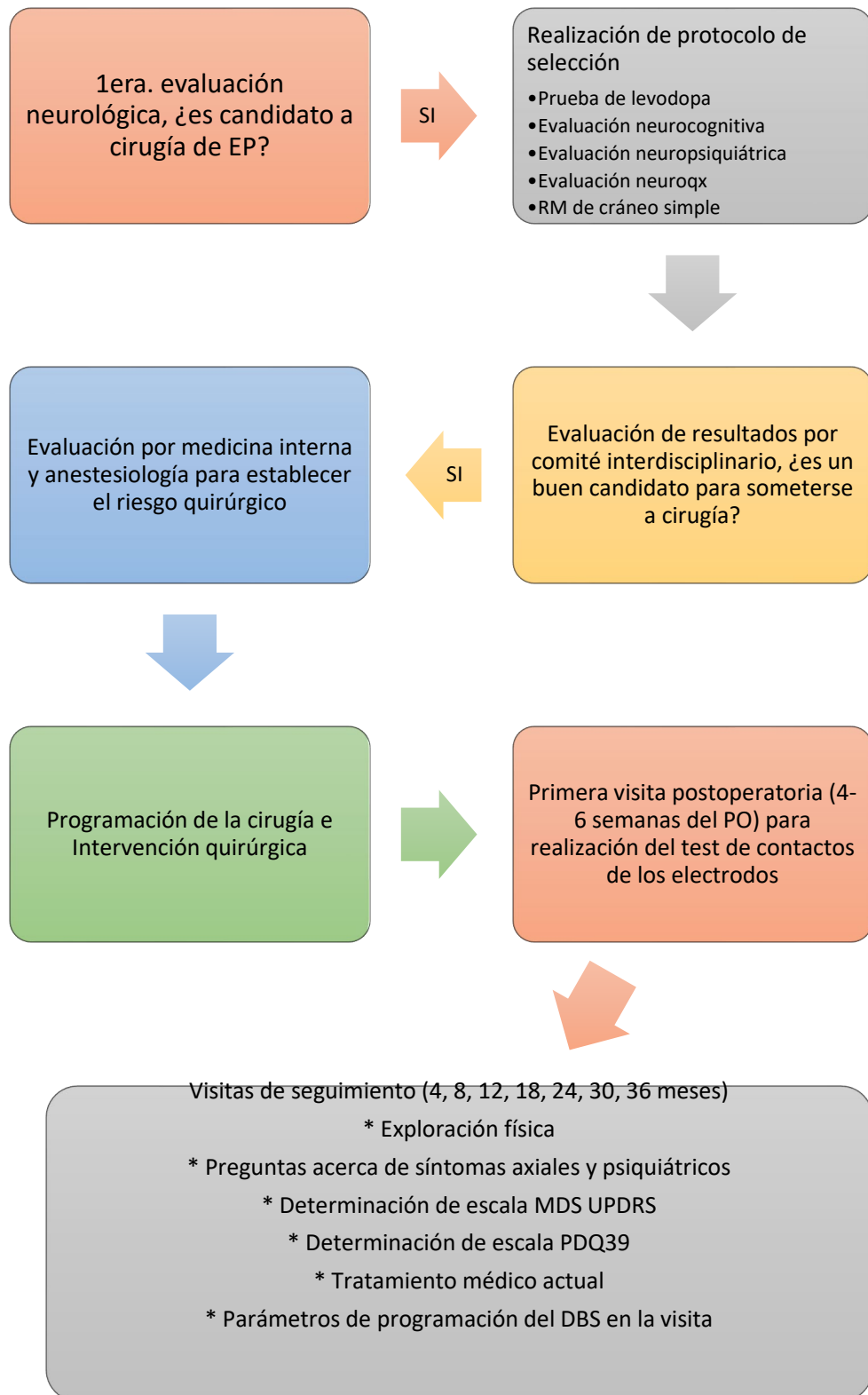


Figura 9. Diagrama de flujo de metodología

Se evaluaron las siguientes variables previo a la cirugía:

NOMBRE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD	TIPO	MÉTODO ESTADÍSTICO
Sexo	Condición de masculino o femenino	Masculino Femenino	Binomial	X ²
Edad en el diagnóstico de la enfermedad	Tiempo vivido en años hasta el dx de la EP	años	cuantitativa continua	Comparación de medias con test T
Edad previa a la cirugía	Tiempo vivido en años hasta la intervención qx.	años	cuantitativa continua	Comparación de medias con test T
Dominancia manual	Mano con mayor eficacia y destreza	Derecha Izquierda Ambidiestro	nominal	X ² tendencia
Antecedente familiar de enfermedad de Parkinson	Antecedente de EP en familiares de primer grado (padres, hermanos, hijos)	SI NO	binomial	X ²
Lado de inicio de la enfermedad	Hemicuerpo en el que inicio el primer signo de la EP	Derecho Izquierdo Bilateral	Nominal	X ²
Primer síntoma de la enfermedad	Primer signo o síntomas de la EP	Temblor Rigidez Bradicinesia Problemas de la marcha Otro	nominal	X ² tendencia
Presencia de hipotensión postural previo a la cirugía	Diferencia Cifra tensional sistólica en supino y de pie > 30 o diastólica > 15	SI NO	binomial	X ²
Presencia de síntomas axiales previos a la cirugía	Síntomas motores y no motores que no responden a tratamiento habitual	Congelamiento de la marcha Festínación Alteración del equilibrio Disartria	nominal	X ² tendencia
Presencia de síntomas psiquiátricos previos a la cirugía	Síntomas de la esfera psiquiátrica previo a la cirugía	Ansiedad Depresión Alucinaciones Apatía	Nominal	X ² tendencia

		Trastorno del control de los impulsos Insomnio		
Dosis total diaria equivalente de levodopa previo a la cirugía	Es la suma de la equivalencia con levodopa de todos los fármacos antiparkinsonianos que el paciente consume previo a la cirugía	miligramos	Cuantitativa continua	Comparación de medias con test T
MDS UPDRS previo a la cirugía en OFF medicación	Calificación en la escala que evalúa las características motoras y no motoras del paciente con EP previo a la cirugía y con 12 horas sin el uso de medicación dopaminérgica.	Número absoluto	Ordinal	X ² tendencia
MDS UPDRS previo a la cirugía en ON medicación	Calificación en la escala que evalúa las características motoras y no motoras del paciente con EP previo a la cirugía y una hora después del consumo de levodopa.	Número absoluto	Ordinal	X ² tendencia
Escala PDQ 39 previo a la cirugía	Calificación en la escala de calidad de vida en la evaluación prequirúrgica.	Número absoluto	Ordinal	X ² tendencia

Las siguientes variables se evaluaron en el seguimiento a 1 y 3 años:

NOMBRE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD	TIPO	MÉTODO ESTADÍSTICO
Edad en el seguimiento	Tiempo vivido en años en el momento de la evaluación de seguimiento	Años	Cuantitativa continua	Comparación de medias con test T
Años con enfermedad de Parkinson en el seguimiento	Años desde el diagnóstico de EP hasta la consulta de seguimiento	Años	Cuantitativa continua	Comparación de medias con test T
Meses transcurridos desde la cirugía	Meses transcurridos desde la cirugía hasta la visita de seguimiento	Meses	Cuantitativa continua	Comparación de medias con test T
Síntomas axiales	Síntomas motores y no motores que no responden a tratamiento habitual referidos en la visita de seguimiento	Congelamiento de la marcha Festínación Alteración del equilibrio Disartria	nominal	X ² tendencia
Síntomas psiquiátricos	Síntomas de la esfera psiquiátrica en la visita de seguimiento	Ansiedad Depresión Alucinaciones Apatía Trastorno del control de los impulsos	nominal	X ² tendencia
Dosis total diaria equivalente de levodopa en el seguimiento	Suma de la equivalencia con levodopa de todos los fármacos antiparkinsonianos que el paciente consume en la visita de seguimiento	miligramos	Cuantitativa continua	Comparación de medias con test T
MDS UPDRS ON medicación ON estimulación	Calificación en la escala que evalúa las características motoras y no motoras del paciente con EP una hora	Número absoluto	Ordinal	X ² tendencia

	después del consumo de levodopa en la visita de seguimiento				
Escala PDQ 39	Calificación en la escala de calidad de vida en la visita de seguimiento	Número absoluto	Ordinal	X ² tendencia	
Programación de la estimulación en el seguimiento	Parámetros de estimulación en la visita de seguimiento	Frecuencia en Hz Voltaje en mv Ancho de pulso	Cuantitativa continua	Comparación de medias con test T	
Volumen de tejido activado del GPI	Reproducción virtual en 3 dimensiones del campo eléctrico liberado del electrodo a las estructuras anatómicas	Dorsolateral Anteromedial Posterior	Nominal	X ² tendencia	

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En la estadística descriptiva para las variables cualitativas se establecieron porcentajes, para las variables cuantitativas medias o medianas, desviación estándar e intervalos intercuartiles, según su distribución.

Para la estadística inferencial en el caso de la variable principal, **dosis total equivalente de levodopa**, se realizó una determinación de diferencia de medias, por normalidad y homocedasticidad de la variable, considerando una significancia con un p valor menor a 0.05 a una cola.

Al ser una variable que se midió en 3 ocasiones, se realizó una prueba de ANOVA de medidas repetidas.

En el caso del resto de las variables, en las cualitativas usamos el test X^2 o test exacto de Fisher, según se cumplieron los supuestos.

Se realizó regresión logística y lineal múltiple para explicar las variables que se asocian a la reducción de levodopa en los dos blancos, así como en el GPi dependiendo de su área de estimulación.

RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS

Pacientes con enfermedad de Parkinson candidatos a cirugía de estimulación cerebral profunda en una clínica de trastornos del movimiento en un hospital de tercer nivel.

Equipo médico y de enfermería del grupo de trastornos del movimiento.

Se contó con una enfermera especialista en estimulación cerebral profunda, quien colaboró recabando la información en la base de datos diseñada para la recolección.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

EVALUACIÓN INICIAL	ENERO 2019-MAYO 2021
PROTOCOLO DE SELECCIÓN	ENERO 2019-MAYO 2021
INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA	ENERO 2019-JUNIO 2021
1ERA VISITA DE SEGUIMIENTO	MARZO 2019-AGOSTO 2021
VISITA REGISTRADA AL AÑO (3 A 12 MESES)	ABRIL 2019-JUNIO 2022
ÚLTIMA VISITA REGISTRADA (18-36 MESES)	JUNIO 2020-ENERO 2022
ANÁLISIS DE DATOS	FEBRERO-NOV 2022
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	NOV 2022
PUBLICACIÓN DE RESULTADOS	Pendiente

CONSIDERACIONES ÉTICO-LEGALES

Aspectos bioéticos

Esta investigación se condujo según los principios éticos de la investigación médica en humanos de la declaración de Helsinki, acordados en la 64 asamblea general de la asociación médica mundial, en Fortaleza, Brasil, octubre 2013, actualización del 2017.

Así como con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud,

Título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos

Capítulo I disposiciones comunes:

- ❖ Artículo 14, apartado V, y artículos 20, 21 y 22 referentes al consentimiento informado**
- ❖ artículo 17, apartado II, Investigación con riesgo mínimo**

RESULTADOS

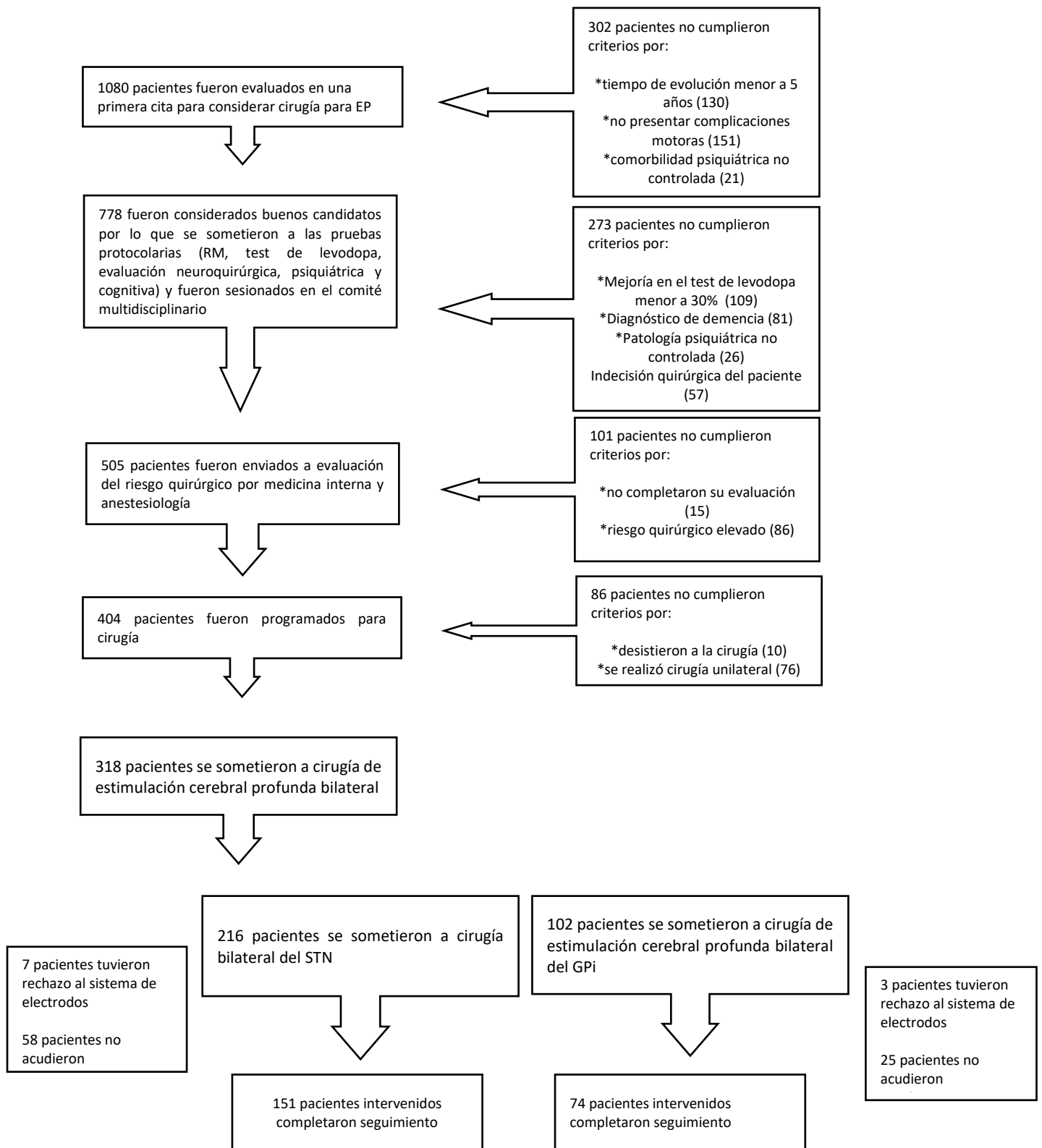


Figura 10. Diagrama de flujo de participantes

Tabla 1. Características demográficas

Variable	STN (n 151)	GPI (n 74)	p
Sexo			
H	110 (72.8)	45 (60.8)	0.91
# (%) M	41 (27.2)	29 (39.2)	
Edad en la cirugía			0.001
Mediana (IQR)	58 (10)	64 (10)	
Min 35 Max 73		Min 37 Max 77	
Edad en el inicio de la enfermedad			0.001
Media (SD)	44.6 (7.68)	52.03 (8.268)	
Min 21 Max 63		Min 29 Max 68	
Dominancia manual			0.346
# (%) I	17 (11.3)	5 (6.8)	
D	134 (88.7)	69 (93.2)	
Duración de la enfermedad en la cirugía			0.514
Mediana (IQR)	11 (6)	11 (6)	
Min 5 Max 29		Min 5 Max 25	

Pruebas estadísticas utilizadas: χ^2 , prueba T y prueba U de Mann-Whitney según corresponda.

Un total de 225 pacientes completaron el estudio, 151 se sometieron a cirugía de estimulación cerebral profunda del núcleo subtálmico y 74 a cirugía de estimulación cerebral profunda del globo pálido interno, dentro de las características demográficas en ambos blancos quirúrgicos, fueron comparables en sexo, duración de la enfermedad en el momento de la cirugía y dominancia manual, hubo diferencia significativa en la edad en el inicio de la enfermedad y en la edad en la cirugía, con una media y mediana mayor para los pacientes intervenidos en GPI.

Tabla 2. Características clínicas

Variable	STN (n 151)	GPI (n 74)	p
Historia familiar			
# (%)	27 (17.8)	17 (23)	0.107
Lugar del primer síntoma			
# (%)			0.007
<i>brazo</i>	20 (13.24)	10 (13.5)	0.95
<i>brazo y pierna</i>	14 (9.27)	8 (10.8)	0.71
<i>pie</i>	7 (4.6)	3 (4.1)	0.84
<i>marcha</i>	2 (1.3)	3 (4.1)	0.19
<i>mano</i>	78 (50.99)	27 (36.5)	0.03
<i>mano y pie</i>	4 (2.64)	1 (1.4)	0.53
<i>pierna</i>	17 (11.25)	6 (8.1)	0.46
<i>cuello</i>	3 (1.32)	1 (1.4)	0.73
<i>hombro</i>	3 (1.98)	2 (2.7)	0.73
<i>desconocido</i>	3 (3.31)	13 (17.6)	0.001
Primer síntoma			
# (%)			0.002
<i>bradicinesia</i>	45 (29.8)	23 (31.1)	0.84
<i>distonia</i>	4 (2.6)	0	0.15
<i>desequilibrio</i>	1 (0.7)	2 (2.7)	0.21
<i>dolor</i>	2 (1.3)	0	0.32
<i>rigidez</i>	18 (11.9)	5 (6.8)	0.22
<i>alteraciones sensoriales</i>	1 (0.7)	1 (1.4)	0.60
<i>temblor</i>	74 (49)	28 (37.8)	0.11
<i>otros</i>	6 (4.0)	15 (20.3)	0.001
Indicación principal de la cirugía			
# (%)			0.001
<i>fluctuaciones</i>	28 (18.5)	20 (27.02)	0.14
<i>motoras</i>			
<i>discinesias</i>	1 (0.7)	5 (6.75)	0.007
<i>temblor refractario</i>	12 (7.9)	0 (0)	0.012
<i>distonia</i>	1 (0.7)	5 (6.75)	0.007
<i>fluctuaciones motoras y discinesias</i>	109 (72.2)	44 (60.81)	0.054
Indicación secundaria de la cirugía			
# (%)			0.001
<i>alteraciones del equilibrio</i>	0	34 (45.94)	
<i>alteraciones cognitivas</i>	0	37 (50)	
<i>alteraciones de la marcha</i>	0	44 (59.45)	
<i>alteraciones psiquiátricas</i>	0	17 (22.97)	

Pruebas estadísticas utilizadas: X^2 , prueba T y prueba U de Mann-Whitney según corresponda.

Dentro de las características clínicas en ambos grupos de pacientes, hubo diferencia estadísticamente significativa para el lugar de primer síntoma, presentándose en mano en el 50% de los pacientes que se sometieron a STN y 36% para GPi. También la indicación principal de la cirugía tuvo significancia estadística, con elección a favor del GPi en pacientes en los cuales la indicación principal fueron diskinesias o distonía, y selección del STN en casos de temblor refractario.

Dentro de las indicaciones secundarias para la cirugía se seleccionó el GPi en pacientes con alteraciones del equilibrio, alteraciones cognitivas, de la marcha y psiquiátricas.

Regresión logística con la variable dependiente blanco quirúrgico y las variables independientes edad de inicio, indicación primaria de la cirugía, edad en la cirugía, MDS-UPDRSIII, con resultado significativo para:

	B	p	Exp (B)
Edad de inicio	-,103	,010	,902
Indicación para la cirugía (discinesias)	-2,725	,031	,066

Este resultado es concordante con lo comentado previamente, relacionado a que los pacientes sometidos a intervención del GPi fueron aquellos con indicación de la cirugía por diskinesias y con una mayor edad en el inicio de la enfermedad.

Tabla 3. Comparación de la variable dosis diaria de equivalencia de levodopa

LEDD Preop (mg) Mediana (IQR)	STN (n 151)	GPI (n 74)	p
	1499.12 (922.19) Min 40 Max 3776	1400 (707.38) Min 75 Max 3160	.152
LEDD 1 año (mg) Mediana (IQR)	STN (n 143)	GPI (n 73)	
	800 (625) Min 50 Max 3750	1216 (890) Min 100 Max 2825	.001
LEDD 3 años (mg) Mediana (IQR)	STN (n 145)	GPI (n 36)	
	900 (615) Min 50 Max 4200	1333 (800) Min 300 Max 3275	.001
LEDD Reducción 1 año (%)	46.63	13.14	.001
LEDD Reducción 3 años (%)	39.96	4.78	.001

Pruebas estadísticas utilizadas: Prueba U de Mann-Whitney y X^2 según corresponda.

La dosis diaria de equivalencia de levodopa previo a la cirugía fue equivalente en ambos grupos, con una diferencia estadísticamente significativa en el seguimiento a 1 y 3 años, con mayor reducción observada en los pacientes sometidos a estimulación del núcleo subtalámico.

Tabla 4. ANOVA de medidas repetidas para la variable LEDD con efecto del blanco quirúrgico

ANOVA de medidas repetidas					
LEDD de acuerdo a blanco quirúrgico					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Contraste	951194,850	1	951194,850	4,110	,044
Error	51615879,251	223	231461,342		

F prueba el efecto del blanco quirúrgico. Esta prueba se basa en las comparaciones por parejas linealmente independientes entre las medias marginales estimadas.

La mejor valoración de la variable LEDD se determinó mediante ANOVA de medidas repetidas, siendo significativa la diferencia de reducción de acuerdo con el blanco quirúrgico, lo cual se aprecia claramente en el gráfico de perfiles a continuación.

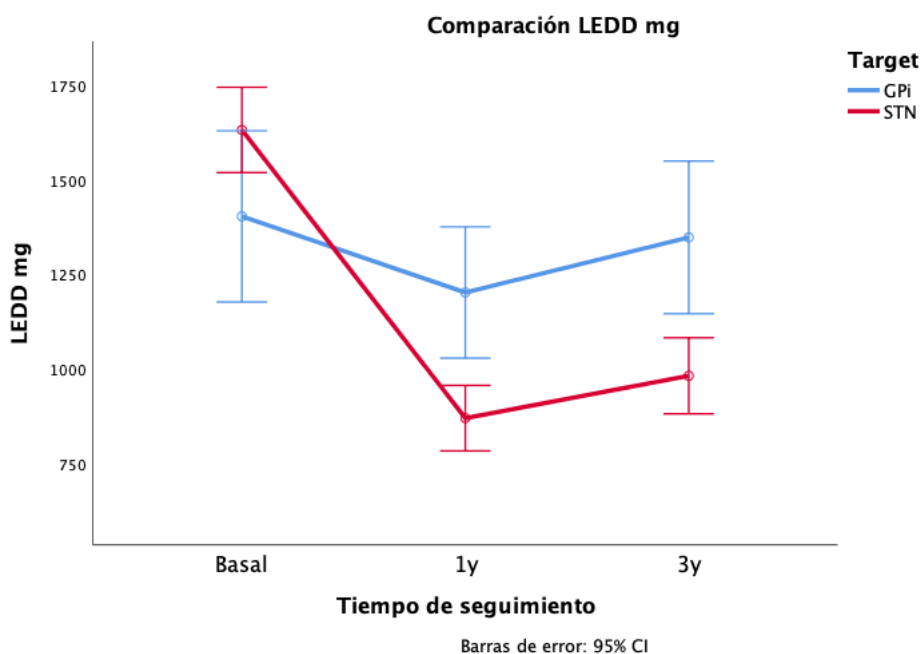


Figura 11. Comparación LEDD entre ambos blancos

Tabla 5. Comportamiento de la escala MDS-UPDRS-III

Preop	STN (n 151)	GPI (n 74)	p
Mediana (IQR)			
	21.50 (9)	26 (9.5)	.001
	Min 10	Min 11	
	Max 57	Max 48	
1 año	STN (n 151)	GPI (n 73)	.001
Mediana (IQR)			
	20 (11.5)	28 (12.5)	
	Min 7	Min 10	
	Max 47.5	Max 61	
3 años	STN (n 151)	GPI (n 35)	.001
Mediana (IQR)			
	23 (16)	34 (26)	
	Min 7	Min 10	
	Max 53	Max 70	
MDS_UPDRS_III	7	-7	.001
Reducción 1 año			
(%)			
MDS_UPDRS_III	-6	-30	.001
Reducción 3 años			
(%)			

Pruebas estadísticas utilizadas: Prueba U de Mann-Whitney y X^2 según corresponda.

La calificación en la escala MDS-UPDRS apartado III tuvo diferencia estadísticamente significativa tanto antes de la cirugía como en el seguimiento, siendo más alta en todos los casos en los pacientes sometidos a estimulación del GPI.

Tabla 6. ANOVA de medidas repetidas para la variable MDS - UPDRS parte III con efecto del blanco quirúrgico

ANOVA de medidas repetidas					
MDS_UPDRS_III					
	Tipo III de suma				
Origen	de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Intersección	223051,993	1	223051,993	1767,831	,0001
Target	4814,298	1	4814,298	38,156	,0001
Error	22963,434	182	126,173		

En la prueba de ANOVA de medidas repetidas para la variable MDS-UPDRS parte III con efecto del blanco quirúrgico vemos una diferencia significativa entre ambos blancos. En el gráfico de perfiles a continuación observamos una reducción en el seguimiento al año para el caso de los pacientes intervenidos en el núcleo subtalámico, con un muy ligero empeoramiento respecto al basal en el seguimiento a los 3 años; observamos que la calificación en la escala es mayor desde el estado preoperatorio para los pacientes sometidos a estimulación del globo pálido interno, su nivel empeora en el seguimiento en el caso de este blanco.

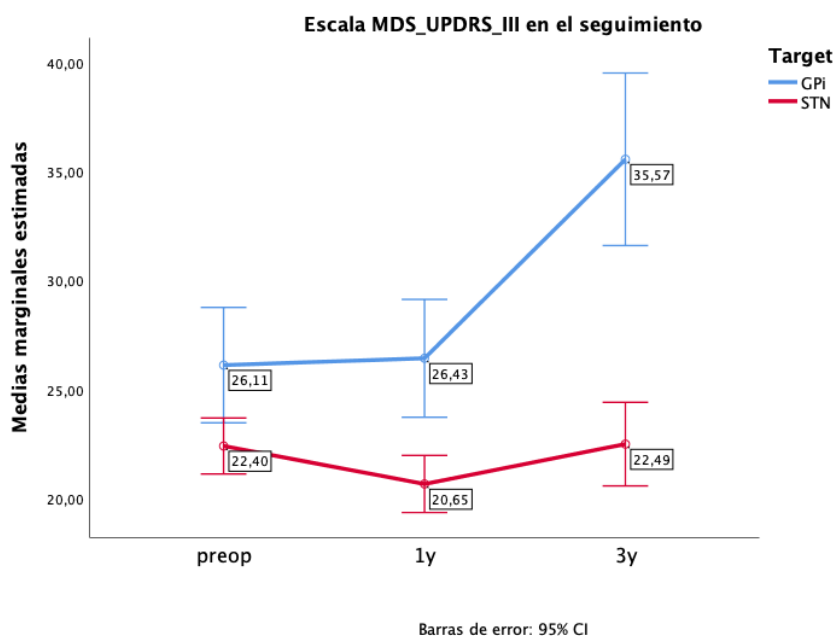


Figura 12. Comparación de la escala MDS-UPDRS III en ambos blancos

Tabla 7. Fenotipo clínico de los pacientes antes de la cirugía y en el seguimiento (variables cuantitativas)

VARIABLE	STN (151)	Gpi (74)	p
PIGD_preOff			0.12
Median (IQR)	1.60 (1.10)	1.80 (1.0)	
Min,max	0.20, 4.0	0.20, 3.2	
PIGD_preOn			.001
Median (IQR)	0.30 (0.40)	0.60 (0.60)	
Min,max	0, 2.67	0, 2.8	
PIGD_1y_On			.001
Median (IQR)	0.30 (0.67)	1 (1.20)	
Min,max	0, 2.9	0, 3.4	
PIGD_3y_On			.001
Median (IQR)	0.50 (0.70)	0.0 (1.2)	
Min,max	0, 2.75	0.40, 4	
Tremor_preOff			.002
Median (IQR)	0.77 (1.11)	0.50 (1.06)	
Min,max	0, 3.33	0.0 0, 3.0	
Tremor_preOn			0.11
Median (IQR)	0.083 (0.22)	1.0 (0.25)	
Min,max	0, 1.83	0, 1.25	
Tremor_1y_On			.003
Median (IQR)	0 (.11)	0.09 (0.25)	
Min,max	1, 1.0	0, 1.88	
Tremor_3y_On			0.11
Median (IQR)	0.09 (.36)	0 (0.14)	
Min,max	0, 1.0	0, 1.14	
Speech_pre_On			0.26
Median (IQR)	1 (1)	1.0 (0)	
Min,max	0, 3	0, 3	
Speech_pre_Off			0.45
Median (IQR)	1.0 (1.0)	1.0 (1.0)	
Min,max	0, 3	0, 3	
Speech_1y_On			0.18
Median (IQR)	1.0 (1.0)	1.0 (1.0)	
Min,max	0, 3	0, 4	
Speech_3y_On			0.55
Median (IQR)	2.0 (1.0)	2.0 (4.0)	
Min,max	1, 4	0, 4	
Dyskinesias_pre_On			0.72
Median (IQR)	3.0 (3.0)	2.0 (3.0)	
Min,max	0, 7	0, 8	
Dyskinesias_1y_On			0.1
Median (IQR)	0 (1)	0 (1)	
Min,max	0, 5	0, 4	

Prueba U de Mann-Whitney

En cuanto al fenotipo clínico de los pacientes en ambos grupos, observamos que en la evaluación preoperatorio sin efecto de la levodopa no existen diferencias significativas para el fenotipo PIGD en ambos grupos, sin embargo, evidenciamos que con el efecto de levodopa hay diferencia significativa, con menor índice de pacientes con este fenotipo en el grupo de los sometidos a estimulación del STN, por lo que estos pacientes tenían un congelamiento de la marcha que mejoraba con el efecto de la levodopa previo a la cirugía. Este comportamiento persiste en el seguimiento con efecto de estimulación más levodopa con menor índice PIGD para los pacientes sometidos estimulación del subtálamo, lo que se puede visualizar en el siguiente gráfico de perfiles.

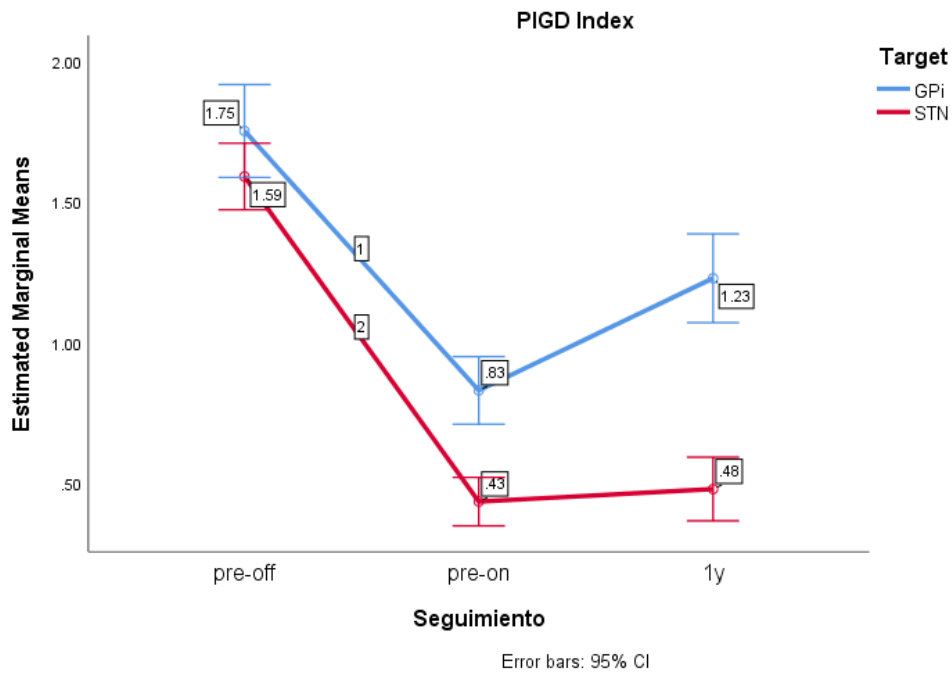


Figura 13. Comparación del índice PIGD en ambos grupos

Respecto al fenotipo temblor vemos una diferencia significativa en la evaluación prequirúrgica sin efecto de la levodopa, con mayor índice en los pacientes del grupo del STN. No existe diferencia significativa con el efecto de levodopa en el estado preoperatorio en ambos grupos. A un año de seguimiento con evaluación de los pacientes con efecto de estimulación más levodopa observamos una diferencia significativa con un índice ligeramente más elevado en el grupo de pacientes sometidos a estimulación del GPi, como podemos evidenciar en el siguiente gráfico.

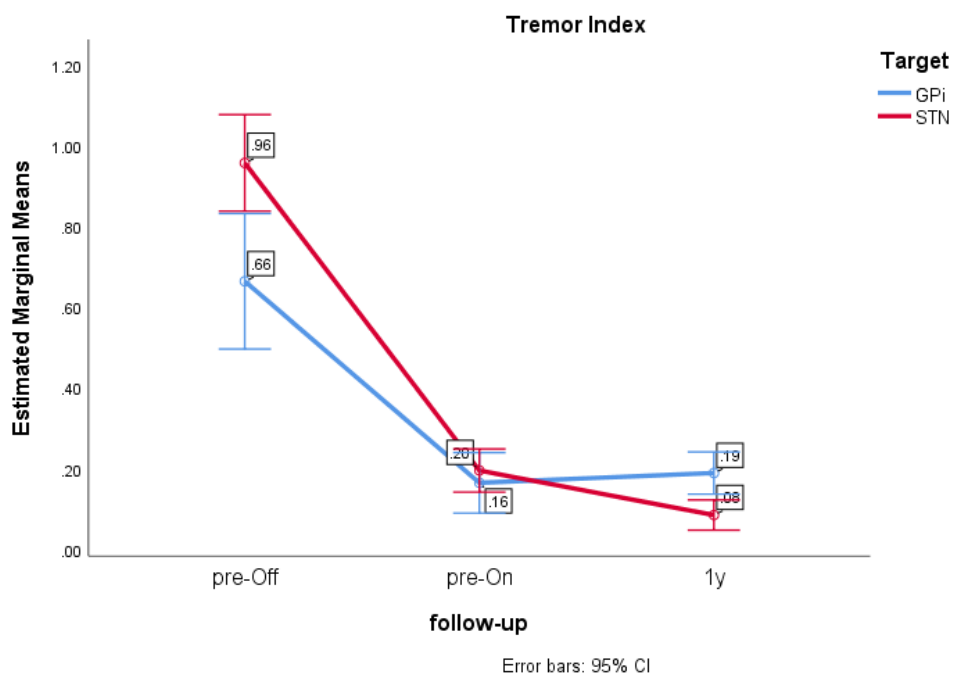


Figura 14, Comparación del índice de temblor en ambos grupos

Respecto a la evaluación preoperatoria del lenguaje con y sin efecto de levodopa no hubo diferencia significativa en ambos grupos, ni tampoco en el seguimiento, como se observa en la gráfica hay mejoría en este índice respecto a la basal al año de seguimiento en ambos grupos, pero este empeora a los 3 años en ambos grupos.

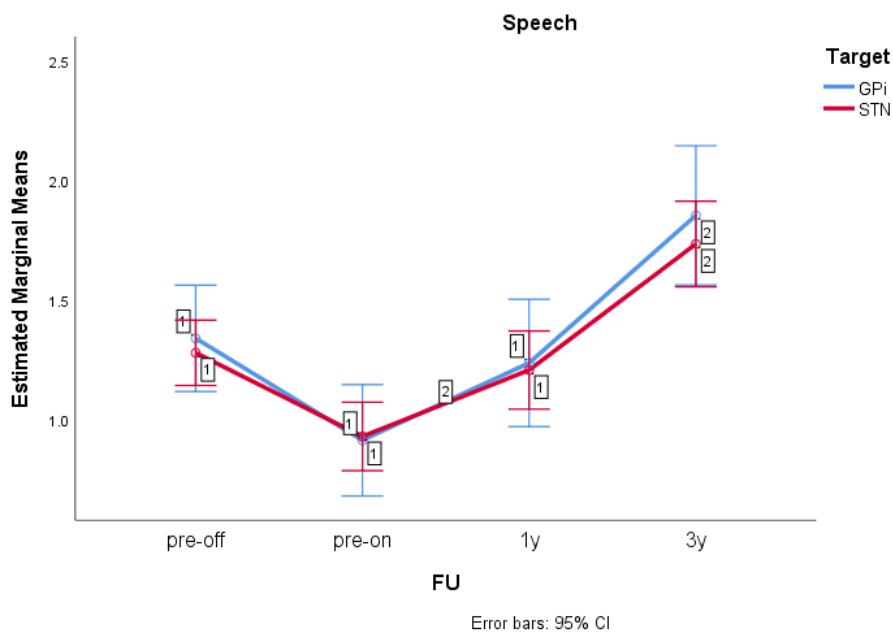


Figura 15. Comparación del lenguaje en ambos grupos

No hubo diferencia significativa en el índice de diskinesias en ambos grupos en la evaluación preoperatoria y en el seguimiento a un año con efecto de levodopa más estimulación, con igual control de las mismas con ambos blancos, como se aprecia por la reducción en el siguiente gráfico en ambos grupos.

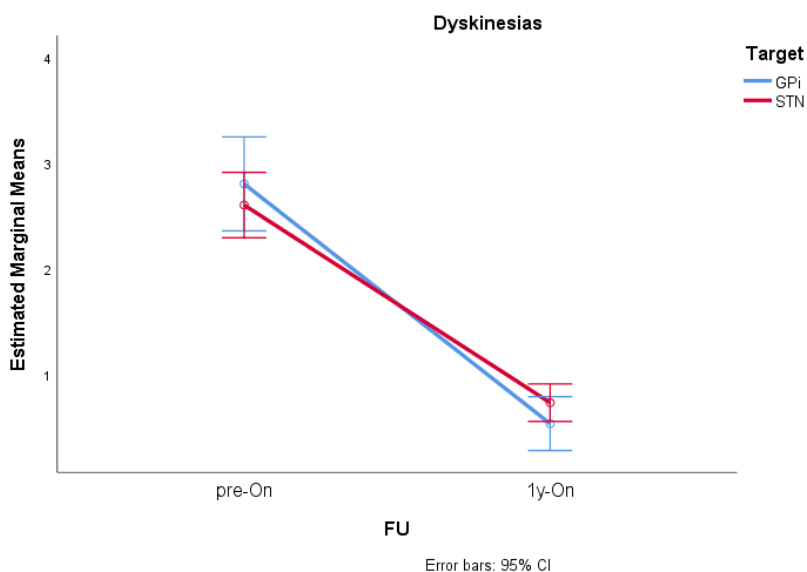


Figura 16. Comparación de las diskinesias en ambos grupos

Tabla 8. Fenotipo clínico de los pacientes antes de la cirugía y en el seguimiento (variables cualitativas)

VARIABLE	STN (151)	GPI (74)	p
Phenotype_pre_Off			0.51
Valor absoluto (%)			
Indeterminado	15 (9.9)	6 (8.2)	
Tremor dominant	24 (15.9)	8 (11)	
PIGD	112 (74.2)	59 (80.8)	
Phenotype_pre_On			0.42
Valor absoluto (%)			
Indeterminado	16 (10.6)	6 (8.2)	
Tremor dominant	23 (15.2)	7 (9.6)	
PIGD	112 (74.2)	60 (82.2)	
Phenotype_1y_On			.001
Valor absoluto (%)			
Indeterminado	49 (32.5)	1 (1.4)	
Tremor dominant	8 (5.3)	5 (6.8)	
PIGD	94 (62.3)	66 (90.4)	
Phenotype_3y_On			.001
Valor absoluto (%)			
Indeterminado	47 (31.1)	0 (0)	
Tremor dominant	10 (6.6)	1 (1.4)	
PIGD	94 (62.3)	34 (46.6)	

Prueba X²

En la evaluación del fenotipo clínico mediante variables cualitativas, observamos que antes de la cirugía sin efecto y con efecto de levodopa no existió una diferencia significativa entre ambos grupos.

En el seguimiento al año con efecto de estimulación más levodopa existe una diferencia significativa estadísticamente, con una mayor de pacientes con fenotipo PIGD en el grupo de GPI.

Tabla 9. Análisis de los síntomas no motores

VARIABLE	STN (N=151)	GPI (N=74)	P
RBD_PREOP frequency (%)	58 (0.38)	43 (0.58)	.004
OH_PREOP frequency (%)	4 (0.02)	9 (0.12)	.006
DEPRESSION_PREOP frequency (%)	48 (0.31)	13 (0.17)	.021
DEPRESSION_FU frequency (%)	47 (0.31)	9 (0.12)	.001
APATHY-PREOP frequency (%)	76 (0.50)	2 (0.02)	.001
APATHY-FU frequency (%)	85 (0.56)	2 (0.02)	.001
MC NEMAR TEST (P)	.002	.60	

Pruebas estadística utilizada: X^2 de Pearson

En cuanto a los síntomas no motores hubo una diferencia significativa en el estado preoperatorio, con un mayor número de pacientes con trastorno del sueño REM e hipotensión ortostática en el grupo de pacientes sometidos a GPI y mayor apatía y depresión para el grupo de STN, estas dos últimas características se mantuvieron más frecuentes en el grupo de STN en el seguimiento con significancia estadística.

De los pacientes que en el seguimiento tuvieron apatía, en el caso del GPI, los 2 pacientes que tuvieron apatía redujeron más del 15% y 30% la LEDD al año y en este grupo de los que no tuvieron apatía, solo el 35.8% (24 pacientes) redujeron más del 30% la LEDD y 49.3% (33 pacientes) la redujeron más del 15%. No hubo significancia estadística en el

test X^2 para la variable apatía en el seguimiento cuando se asoció a la variable % de reducción del 15 y del 30% de LEDD al año.

En el caso del STN, de los 85 pacientes que tuvieron apatía, 76 (89.4%) de ellos redujeron más del 15% la LEDD, mientras que 65 (76.5%) la redujeron más del 30%. De los que no tuvieron apatía, el 80% (40 pacientes) redujo 15% y 70% (35 pacientes) más del 30%. Hubo significancia estadística en el test tanto para 15% de reducción como 30% con un X^2 0.039 y 0.029, respectivamente.

De los pacientes que se sometieron a STN, 128 (84.8%) pacientes lograron una reducción de LEDD mayor al 15% al año de seguimiento, mientras que 112 (74.2%) lograron una reducción mayor al 30%. En el caso del GPi 36 (49.3%) pacientes pudieron reducir más del 15% de LEDD al año, y 26 (35.6%) pacientes redujeron más del 30%.

Modelo de regresión logística múltiple para evaluar los factores asociados a la reducción de más del 30% de LEDD al año de seguimiento. R cuadrado de cox and snell de .37

Variable	P	B	Exp (B)
MDS UPDRS ON	.011	-.249	.77
ON 1y			
Preop-No apathy	.045	2.66	14

Mientras que los que se asociaron a no lograr una reducción mayor al 30% en la RLM, fueron

Variable	P	B	Exp (B)
GPi	.001	1.9	7.2
Female	.003	-1.29	.27

Las variables asociadas a la reducción del 30% de LEDD en el caso del GPi fueron (R^2 0.23):

Variable	P	B	Exp (B)
MDS UPDRS ON	.013	-.213	.62
ON 1y			
Female	.047	-1.05	.34

Las variables asociadas a la reducción del 30% de LEDD en el caso del STN fueron (R^2 0.20)

Variable	P	B	Exp (B)
MDS UPDRS ON	.028	-.173	.84
ON 1y			
Preop-No apathy	.047	2.4	11

No encontramos correlación entre la reducción de LEDD y la activación cercana al GPe (región dorsolateral del GPi).

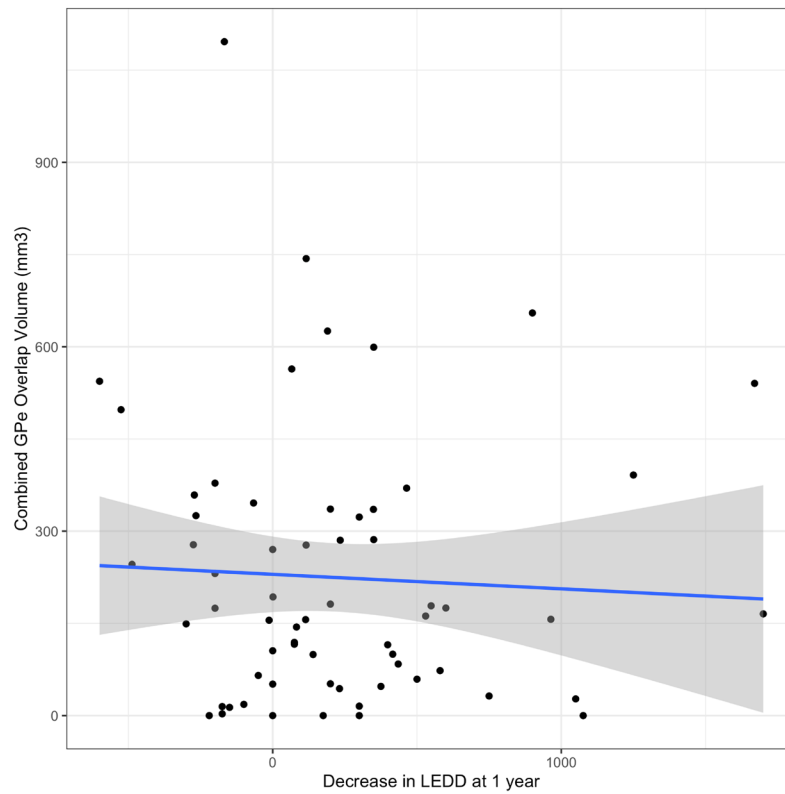


Figura 17. Correlación entre reducción de LEDD y activación cercana al GPe

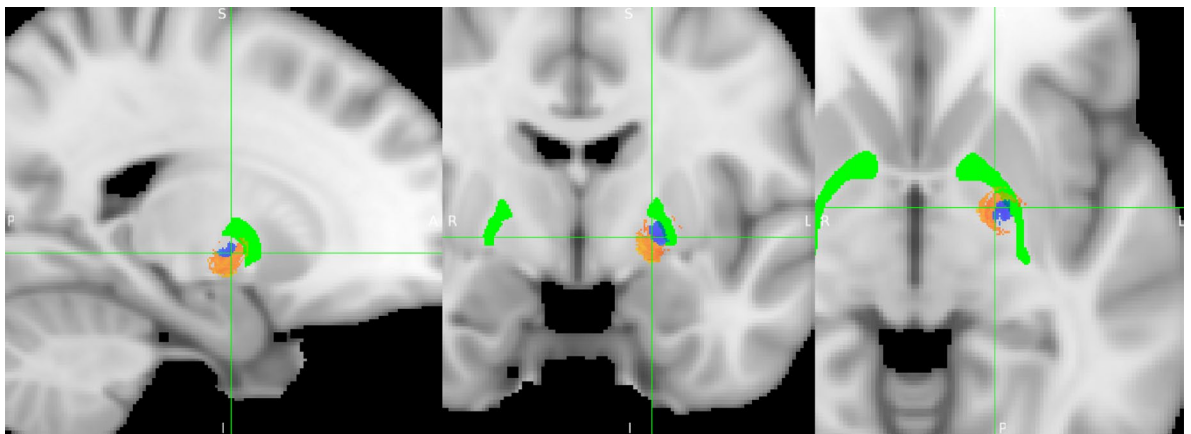


Figura 18. Volumen del tejido activado en el Globo pálido.

La imagen en verde representa el área del globo pálido (GPe/GPi), los colores cálidos (rojo -> amarillo) indican disminución de LEDD y el azul indica incremento de LEDD.

En el análisis del volumen de tejido activado se observó una mayor reducción de la LEDD con la estimulación anteromedial del GPi.

DISCUSIÓN

Un número mayor de pacientes se sometió a cirugía de STN (151 vs 74 en GPi) porque en general es el blanco más estudiado y seleccionado a nivel mundial.

Los pacientes que se sometieron a cirugía del GPi tuvieron una edad mayor al inicio de la enfermedad y en el momento de la cirugía, por lo que la edad representa un factor relevante que pudiera condicionar la respuesta a la estimulación cerebral, y con ello la posibilidad de poder realizar un descenso en la medicación dopaminérgica, por lo que este hallazgo es compatible con lo descrito en la literatura, respecto a que la edad es un criterio relativo para someter a un paciente a cirugía de Parkinson. (48)

Llama la atención que la duración de la enfermedad al momento de la cirugía no tuvo diferencia significativa en ambos grupos, lo que sugiere que no necesariamente a mayor tiempo de progresión es mayor la discapacidad, por lo que existen otros factores que intervendrían, como son el fenotipo clínico-genético.

En cuanto a la indicación de la cirugía no dista de lo recomendado en la literatura, respecto a que si las diskinesias y la distonía es el síntoma más discapacitante y sobretodo es asociado con dosis bajas de levodopa, la indicación más conveniente es la intervención del GPi, lo cual pudiera también ser un factor que en el seguimiento contribuiría a no poder realizar un descenso, sino por el contrario, realizar un ascenso de la dosis para el mejor control del parkinsonismo, una vez que están ausentes las diskinesias.

El núcleo STN fue mayormente seleccionado cuando la indicación principal de la cirugía fue temblor refractario, por lo que esto representa también relevancia, ya que, por los estudios previos, se sabe que el fenotipo tremorígeno se asocia a un mejor pronóstico a largo plazo en análisis de clusters. (49,50) En la evaluación formal que realizamos del fenotipo clínico, hubo una diferencia significativa con predominancia del fenotipo tremorígeno en el grupo de pacientes sometidos a STN cuando se midió sin efecto de levodopa previo a la cirugía.

Independientemente de lo comentado respecto a la indicación principal de la cirugía, existieron factores secundarios, como la presencia de alteraciones del equilibrio, de la marcha y psiquiátricas, considerando a esos pacientes no aptos para cirugía del STN, debido a que se ha descrito empeoramiento de estos síntomas en los pacientes sometidos a estimulación de dicho núcleo. A su vez, estos síntomas axiales se asocian a mayor discapacidad y peor pronóstico.

Esto se ve reflejado en el análisis formal del fenotipo clínico de los pacientes en ambos grupos, en el cual observamos que previo a la cirugía, los pacientes evaluados sin efecto de la medicación dopaminérgica no parecían tener una diferencia estadísticamente significativa en su fenotipo, sin embargo, una vez evaluados con el efecto dopaminérgico, hubo una diferencia significativa con mayor número de pacientes con fenotipo PIGD en el grupo de los pacientes sometidos a GPi. Lo anterior, tiene relevancia, ya que traduce un congelamiento de la marcha que aun mejoraba con medicación dopaminérgica en el grupo de pacientes sometidos a STN y por lo tanto, una menor respuesta en los sometidos a GPi. El predominio del fenotipo PIGD se mantuvo en el grupo GPi en el seguimiento, con diferencia estadísticamente significativa.

Aunado a esto, en la evaluación de los síntomas no motores, los pacientes que se sometieron a GPi, tuvieron mayor hipotensión ortostática y trastorno del sueño REM, síntomas ya descritos en la literatura se asocian con peor pronóstico. (51)

En términos generales, en nuestro estudio la reducción de la dosis diaria equivalente de levodopa (LEDD) fue mayor en pacientes con enfermedad de Parkinson sometidos a estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico que en aquellos sometidos a estimulación del globo pálido interno, lo cual es concordante con lo reportado en la literatura.

Aun así, nosotros pudimos observar que un 35.6% (26 pacientes) de los pacientes sometidos a intervención de estimulación del GPi pudo reducir el 30% de su LEDD al año de seguimiento, una cifra cercana a la reducción que logran los pacientes con estimulación del STN.

Dentro de los factores asociados a la reducción de LEDD en ambos grupos en la regresión logística multivariada se encontraron las variables MDS UPDRS III y el no haber presentado apatía en el preoperatorio con una asociación positiva.

Hubo una asociación negativa para la reducción de LEDD relacionado al haber sido sometido a estimulación del GPi y el sexo femenino.

En cuanto al blanco quirúrgico (GPi), esto puede explicarse debido a que, como se comentó previamente, los pacientes sometidos a GPi se asociaron con características clínicas adversas que los condicionan a un peor pronóstico, como la mayor edad al inicio

de la enfermedad y mayor edad en la cirugía, presencia de hipotensión ortostática, trastorno del sueño REM, fenotipo de inestabilidad postural y desorden de la marcha; lo antes mencionado tiene influencia en que estos pacientes mantengan peores niveles en la escala motora MDS-UPDRS III, que es uno de los principales factores involucrados en la reducción de levodopa en el seguimiento, según nuestro modelo de regresión logística múltiple.

A pesar de que la estimulación del GPi se asoció a menor reducción de la LEDD y peor calificación en la escala motora MDS UPDRS III en el seguimiento, llama la atención, que en los índices aislados (temblor, discinesias, lenguaje e incluso en el índice de inestabilidad postural y trastorno de la marcha) hay un control similar en ambos blancos, cuando intuitivamente se esperaría que los pacientes con estimulación del GPi, al ser de entrada pacientes con peores características clínicas preoperatorias, tuvieran peores resultados. Desde otra perspectiva, se esperaría que, dado que los pacientes sometidos a STN tenían un mejor perfil clínico preoperatorio, mantuvieran ese perfil en el seguimiento con diferencia significativa respecto a los pacientes del grupo GPi, Lo anterior, pudiera conducir a asociar un peor pronóstico axial en los pacientes sometidos a STN.

Será interesante el estudio posterior del sexo femenino, como uno de los factores limitantes en la reducción de la LEDD, una de las posibles explicaciones a este hallazgo es que, aunque la enfermedad de Parkinson tiene una prevalencia mayor en el sexo masculino, las mujeres tienen una progresión más rápida y mayor índice de mortalidad, según lo reportado en la literatura. Además, dentro de los síntomas no motores predominantes en la mujer, se encuentra la depresión, ansiedad, y síntomas gastrointestinales, todos los cuales pueden influir en la necesidad de mantener dosis altas de fármacos dopaminérgicos en estas pacientes. (52)

También es de relevancia mencionar que los pacientes con GPi tuvieron menor presencia de apatía (síntoma de difícil control y relacionado a peor calidad de vida), y que ésta última se relacionó con estimulación del STN y reducción de levodopa.

A pesar de que nosotros consideramos que uno de los factores relevantes para la reducción de la LEDD sería la estimulación más dorsal del GPi, nuestros resultados nos muestran

interesantemente la estimulación anteromedial del GPi como un factor asociado positivamente a la reducción de LEDD.

Nuestro estudio muestra limitaciones por no contar con aleatorización de los pacientes, que evitaría sesgos importantes, sin embargo, dada la información actual respecto al peor pronóstico de síntomas axiales de los pacientes con estimulación del STN y a que ciertas características clínicas (diskinesias, distonía, temblor refractario) tienen mejor control con la elección de un blanco específico, la selección del núcleo suele realizarse por conveniencia del paciente según sus características, lo cual genera dificultad para tener una muestra homogénea de pacientes; en una situación ideal, la aleatorización permitiría tener fenotipos de pacientes sin diferencia estadística significativa en el basal de ambos grupos, que pudieran determinar de manera aguda los factores asociados a la reducción de LEDD, sin embargo, podemos comentar al respecto, que según los resultados de nuestro estudio, una de las consideraciones para que los pacientes sometidos a GPi tengan menos posibilidad de reducir medicación en el seguimiento es su peor fenotipo clínico, por lo que es probable que lo reportado en la literatura respecto a que la reducción de la medicación de los pacientes sometidos a estimulación cerebral del GPi sea menor, tiene que ver con este hecho, más que propiamente con la función del núcleo en el control del parkinsonismo.

Este estudio anima a la realización de estudios aleatorizados y cegados con reducción de los sesgos (que en nuestro estudio implicó el no poder realizar una aleatorización de la intervención quirúrgica para reducir la carga de variables clínicas adversas en el grupo de GPi) que pudieran reproducir nuestros resultados con mayor nivel de evidencia.

CONCLUSIONES

La reducción de levodopa posterior a la cirugía de estimulación profunda en pacientes con enfermedad de Parkinson es mayor en el blanco subtálamo, los factores encontrados en nuestro estudio que evitan la reducción de levodopa en los sometidos a blanco globo pálido interno, principalmente fue la escala MDS UPDRS asociada al fenotipo de la enfermedad. Novedosamente encontramos que los individuos con estimulación de la región anteromedial del GPi experimentaron mayor reducción de medicación dopaminérgica que aquellos con estimulación posteroventral del mismo, una consideración importante que podría mejorar los resultados postoperatorios de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. Vol. 397, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2021. p. 2284–303.
2. Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Ghiglieri V, Di Filippo M. Direct and indirect pathways of basal ganglia: A critical reappraisal. Vol. 17, *Nature Neuroscience*. Nature Publishing Group; 2014. p. 1022–30.
3. Fazl A, Fleisher J. Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review. *Semin Pediatr Neurol*. el 1 de abril de 2018;25:2–9.
4. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Vol. 30, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc; 2015. p. 1591–601.
5. Rezvanian S, Lockhart T, Frames C, Soangra R, Lieberman A. Motor subtypes of Parkinson's disease can be identified by frequency component of postural stability. *Sensors (Switzerland)*. el 5 de abril de 2018;18(4).
6. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, et al. MDS-UPDRS Autores: Official MDS Spanish Translation [Internet]. 2015. Disponible en:
www.movementdisorders.org/ratingscales@movementdisorders.org
7. Hentz JG, Mehta SH, Shill HA, Driver-Dunckley E, Beach TG, Adler CH. Simplified conversion method for unified Parkinson's disease rating scale motor examinations. *Movement Disorders*. el 1 de diciembre de 2015;30(14):1967–70.
8. Stebbins GT, Goetz CG, Burn DJ, Jankovic J, Khoo TK, Tilley BC. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: Comparison with the unified Parkinson's disease rating scale. *Movement Disorders*. el 15 de abril de 2013;28(5):668–70.
9. Elsworth JD. Parkinson's disease treatment: past, present, and future. Vol. 127, *Journal of Neural Transmission*. Springer; 2020. p. 785–91.
10. Kogan M, McGuire M, Riley J. Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease. Vol. 30, *Neurosurgery Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 137–46.
11. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol*. 2020;27(1):27–42.
12. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;323(6):548–60.
13. Hirsch EC, Jenner P, Przedborski S. Pathogenesis of Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2013;28(1):24–30.
14. Reich SG, Savitt JM. Parkinson's Disease. Vol. 103, *Medical Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 337–50.
15. Gross RE, Boulis NM. *Neurosurgical Operative Atlas: Functional Neurosurgery*. 3rd Ed.
16. Artusi CA, Lopiano L, Morgante F. Deep brain stimulation selection criteria for parkinson's disease: Time to go beyond capsit-pd. Vol. 9, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2020. p. 1–14.

17. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al. Pallidal versus Subthalamic Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(22):2077–91.
18. Malek N. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. Vol. 67, *Neurology India*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2019. p. 968–78.
19. Mansouri A, Taslimi S, Badhiwala JH, Witiw CD, Nassiri F, Odekerken VJJ, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Meta-analysis of results of randomized trials at varying lengths of follow-up. *J Neurosurg*. el 1 de abril de 2018;128(4):1199–213.
20. Butson CR, Cooper SE, Henderson JM, McIntyre CC. Patient-Specific Analysis of the Volume of Tissue Activated During Deep Brain Stimulation.
21. Mirza S, Yazdani U, Dewey R, Patel N, Dewey RB, Miocinovic S, et al. Comparison of Globus Pallidus Interna and Subthalamic Nucleus in Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease: An Institutional Experience and Review. *Parkinsons Dis*. 2017;2017.
22. Williams NR, Foote KD, Okun MS. Subthalamic Nucleus Versus Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation: Translating the Rematch Into Clinical Practice. *Mov Disord Clin Pract*. 2014;1(1):24–35.
23. Schuurman R, van den Munckhof P, Odekerken V, Beute G, Hoffmann C, Lenders M, et al. Randomized multicenter trial comparing bilateral globus pallidus internus DBS and subthalamic nucleus DBS for advanced parkinson's disease [Internet]. Vol. 90, *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2012. p. 47. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L70900257%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1159/000342226%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=10116125&id=doi:10.1159%2F000342226&atitle=Randomized+multicenter+trial+comparing>
24. Loong Kelvin Au Joshua Wong Takashi Tsuboi Robert S Eisinger Kathryn Moore Janine Lemos Melo Lobo Jofili Lopes Marshall T Holland Vanessa M Holanda Zhongxing Peng-Chen Addie Patterson Kelly D Foote Adolfo Ramirez-Zamora Michael S Okun Leonardo Almeida KK. Globus Pallidus Internus (GPi) Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: Expert Review and Commentary. *Neurol Ther* [Internet]. 10. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40120-020-00220-5>
25. Brozova H, Barnaure I, Ruzicka E, Stochl J, Alterman R, Tagliati M. Short- and Long-Term Effects of DBS on Gait in Parkinson's Disease. *Front Neurol*. el 8 de octubre de 2021;12.
26. Yu H, Takahashi K, Bloom L, Quaynor SD, Xie T. Effect of Deep Brain Stimulation on Swallowing Function: A Systematic Review. *Front Neurol*. 2020;11(July).
27. Cernera S, Eisinger RS, Wong JK, Ho KWD, Lopes JL, To K, et al. Long-term Parkinson's disease quality of life after staged DBS: STN vs GPi and first vs second lead. *NPJ Parkinsons Dis* [Internet]. 2020;6(1):1–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41531-020-0115-3>
28. Berardi A, Regoli E, Tofani M, Valente D, Fabbrini G, Fabbrini A, et al. Tools to assess the quality of life in patients with Parkinson's disease: a systematic review [Internet]. Vol. 21, *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes*

- Research. Taylor & Francis; 2021. 55–68 p. Disponible en:
<https://doi.org/10.1080/14737167.2021.1841638>
29. Visser-Vandewalle V, Van Der Linden C, Temel Y, Celik H, Ackermans L, Spincemaille G, et al. Long-term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson disease: A four year follow-up study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005;11(3):157–65.
 30. Limousin P, Foltynie T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. Vol. 15, *Nature Reviews Neurology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 234–42.
 31. Peng L, Fu J, Ming Y, Zeng S, He H, Chen L. The long-term efficacy of STN vs GPi deep brain stimulation for Parkinson disease: A meta-analysis. Vol. 97, *Medicine (United States)*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018.
 32. Negida A, Elminawy M, el Ashal G, Essam A, Eysa A, Abd Elalem Aziz M. Subthalamic and Pallidal Deep Brain Stimulation for Parkinson’s Disease. *Cureus*. 2018;10(2).
 33. Odekerken VJJ, van Laar T, Staal MJ, Mosch A, Hoffmann CFE, Nijssen PCG, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson’s disease (NSTAPS study): A randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013;12(1):37–44.
 34. Wang JW, Zhang YQ, Zhang XH, Wang YP, Li JP, Li YJ. Cognitive and psychiatric effects of STN versus GPi deep brain stimulation in Parkinson’s disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2016;11(6):1–15.
 35. Ryu HS, Kim MS, You S, Kim MJ, Kim YJ, Kim J, et al. Comparison of Pallidal and Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson’s Disease: Therapeutic and Adverse Effects. *J Mov Disord*. 2017;10(2):80–6.
 36. Okun MS, Foote KD. Subthalamic nucleus vs globus pallidus interna deep brain stimulation, the rematch: Will pallidal deep brain stimulation make a triumphant return? *Arch Neurol*. 2005;62(4):533–6.
 37. Cury RG, Barbosa ER, de Andrade DC. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2015;72(8):948.
 38. Vizcarra JA, Situ-Kcomt M, Artusi CA, Duker AP, Lopiano L, Okun MS, et al. Subthalamic deep brain stimulation and levodopa in Parkinson’s disease: a meta-analysis of combined effects. *J Neurol* [Internet]. 2019;266(2):289–97. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-018-8936-2>
 39. Xu H, Zheng F, Krischek B, Ding W, Xiong C, Wang X, et al. Medication dose reductions after pallidal versus subthalamic stimulation in patients with Parkinson’s disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2012;10(2):37–44. Disponible en:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L70900257%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1159/000342226%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=10116125&id=doi:10.1159%2F000342226&atitle=Randomized+multicenter+trial+comparing>
 40. Sidiropoulos C, Lewitt PA. GPi vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease: Three-year follow-up. *Neurology*. 2016;87(7):745–6.

41. Evidente VGH, Premkumar AP, Adler CH, Caviness JN, Driver-Dunckley E, Lyons MK. Medication dose reductions after pallidal versus subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2011;124(3):211–4.
42. Weaver FM, Stroupe KT, Cao L, Holloway RG, Vickrey BG, Simuni T, et al. Parkinson's disease medication use and costs following deep brain stimulation. *Movement Disorders*. 2012;27(11):1398–403.
43. Xu H, Zheng F, Krischek B, Ding W, Xiong C, Wang X, et al. Subthalamic nucleus and globus pallidus internus stimulation for the treatment of Parkinson's disease: A systematic review. *Journal of International Medical Research*. 2017;45(5):1602–12.
44. Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J, Hammerstad JP. Pallidal vs Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease [Internet]. Disponible en: <http://archneur.jamanetwork.com/>
45. Wong JK, Hilliard JD, Holanda VM, Gunduz A, Wagle Shukla A, Foote KD, et al. Time for a New 3-D Image for Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation Targeting and Programming. *J Parkinsons Dis*. 2021;11(4):1881–5.
46. Butson CR, Cooper SE, Henderson JM, Wolgamuth B, McIntyre CC. Probabilistic analysis of activation volumes generated during deep brain stimulation. *Neuroimage*. el 1 de febrero de 2011;54(3):2096–104.
47. Tagliati M. Turning tables: Should GPI become the preferred DBS target for Parkinson disease? *Neurology*. 2012;79(1):19–20.
48. Deuschl G, Antonini A, Costa J, Śmiłowska K, Berg D, Corvol JC, et al. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society-European Section Guideline on the Treatment of Parkinson's Disease: I. Invasive Therapies. Vol. 37, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 1360–74.
49. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. Vol. 33, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc.; 2018. p. 1248–66.
50. Fereshtehnejad SM, Zeighami Y, Dagher A, Postuma RB. Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: Biomarkers and longitudinal progression. *Brain*. el 1 de julio de 2017;140(7):1959–76.
51. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. Vol. 20, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2021. p. 385–97.
52. Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? Vol. 9, *Journal of Parkinson's Disease*. IOS Press; 2019. p. 501–15.
53. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. noviembre de 2010;25(15):2649–53.

ANEXOS

BIBLIOGRAFÍA

Anexo 1. Criterios diagnósticos para EP de la MDS

TABLA 1. Criterios de diagnóstico clínico de MDS para la EP: resumen ejecutivo/formulario para completar

El primer criterio esencial es el parkinsonismo, que se define como bradicinesia, en combinación con al menos uno de temblor en reposo o rigidez. El examen de todas las manifestaciones cardinales debe realizarse como se describe en la MDS-Unified Parkinson Disease Rating Scale. Una vez diagnosticado el parkinsonismo:

El diagnóstico de EP clínicamente establecida requiere:

1. Ausencia de criterios de exclusión absoluta
2. Al menos dos criterios de apoyo, y
3. Sin señales de alerta

El diagnóstico de EP clínicamente probable requiere:

1. Ausencia de criterios de exclusión absoluta
2. Presencia de señales de alerta contrarrestadas por criterios de apoyo

Si hay una señal de alerta, también debe haber al menos un criterio de apoyo.

Si hay 2 señales de alerta, se necesitan al menos 2 criterios de apoyo

No se permiten más de 2 banderas rojas para esta categoría.

Criterios de apoyo

(Marque la casilla si se cumplen los criterios)

1. Respuesta beneficiosa clara y espectacular a la terapia dopaminérgica. Durante el tratamiento inicial, el paciente volvió a su nivel de función normal o casi normal. En ausencia de una documentación clara de la respuesta inicial, una respuesta dramática se puede clasificar como:

a) Mejoría marcada con aumentos de dosis o empeoramiento marcado con disminuciones de dosis. Los cambios leves no califican. Documente esto objetivamente (>30% en UPDRS III con cambio en el tratamiento), o subjetivamente (historia claramente documentada de cambios marcados por parte de un paciente o cuidador confiable).

b) Fluctuaciones de encendido/apagado inequívocas y marcadas, que en algún momento deben haber incluido una desaparición predecible del final de la dosis.

2. Presencia de discinesia inducida por levodopa
3. Temblor en reposo de una extremidad, documentado en un examen clínico (en el pasado o en el examen actual)
4. La presencia de pérdida olfativa o denervación simpática cardíaca en la gammagrafía MIBG

Criterios de exclusión absoluta: La presencia de cualquiera de estas características descarta la EP:

1. Anomalías cerebelosas inequívocas, como marcha cerebelosa, ataxia de las extremidades o anomalías oculomotoras cerebelosas (p. ej., mirada sostenida evoca nistagmo, sacudidas de onda macro cuadrada, sacudidas hiperométricas)

2. Parálisis de la mirada supranuclear vertical hacia abajo o desaceleración selectiva de las sacudidas verticales hacia abajo

3. Diagnóstico de probable demencia frontotemporal variante conductual o afasia progresiva primaria, definido según criterios de consenso dentro del primeros 5 años de enfermedad

- 4. Características parkinsonianas restringidas a las extremidades inferiores durante más de 3 años
- 5. Tratamiento con un bloqueador de los receptores de dopamina o un agente depletor de dopamina en una dosis y duración compatibles con el parkinsonismo inducido por fármacos
- 6. Ausencia de respuesta observable a dosis altas de levodopa a pesar de una gravedad al menos moderada de la enfermedad
- 7. Pérdida sensorial cortical inequívoca (es decir, grafestesia, estereognosis con modalidades sensoriales primarias intactas), apraxia ideomotora clara de las extremidades o afasia progresiva.
- 8. Neuroimagen funcional normal del sistema dopaminérgico presináptico
- 9. Documentación de una afección alternativa que se sabe que produce parkinsonismo y que está posiblemente relacionada con los síntomas del paciente, o el médico experto que evalúa, basándose en la evaluación diagnóstica completa, considera que es más probable un síndrome alternativo que la EP.

Banderas rojas

- 1. Progresión rápida del deterioro de la marcha que requiere el uso regular de silla de ruedas dentro de los 5 años posteriores al inicio
- 2. Ausencia total de progresión de síntomas o signos motores durante 5 años o más, a menos que la estabilidad esté relacionada con el tratamiento.
- 3. Disfunción bulbar temprana: disfonía o disartria grave (habla ininteligible la mayor parte del tiempo) o disfagia grave (que requiere alimentos blandos, sonda nasogástrica o alimentación por gastrostomía) dentro de los primeros 5 años
- 4. Disfunción respiratoria inspiratoria: estridor inspiratorio diurno o nocturno o suspiros inspiratorios frecuentes
- 5. Insuficiencia autonómica grave en los primeros 5 años de la enfermedad. Esto puede incluir:
 - a) Hipotensión ortostática: disminución ortostática de la presión arterial dentro de los 3 minutos de estar de pie en al menos 30 mm Hg sistólica o 15 mm Hg diastólica, en la ausencia de deshidratación, medicación u otras enfermedades que puedan explicar de manera plausible la disfunción autonómica, o
 - b) Retención urinaria grave o incontinencia urinaria en los primeros 5 años de la enfermedad (excluyendo la incontinencia de esfuerzo de larga duración o de pequeña cantidad en mujeres), eso no es simplemente incontinencia funcional. En los hombres, la retención urinaria no debe ser atribuible a una enfermedad de la próstata y debe estar asociada con problemas de disfunción eréctil
- 6. Caídas recurrentes (>1/año) debido a deterioro del equilibrio dentro de los 3 años posteriores al inicio
- 7. Anterocolis desproporcionada (distónica) o contracturas de manos o pies dentro de los primeros 10 años
- 8. Ausencia de cualquiera de las características no motoras comunes de la enfermedad a pesar de los 5 años de duración de la enfermedad. Estos incluyen disfunción del sueño (insomnio de mantenimiento del sueño, somnolencia diurna excesiva, síntomas del trastorno de conducta del sueño REM), disfunción autonómica (estreñimiento, urgencia urinaria diurna, ortostasis sintomática) hiposmia o disfunción psiquiátrica (depresión, ansiedad o alucinaciones).
- 9. Signos del tracto piramidal inexplicables, definidos como debilidad piramidal o hiperreflexia patológica clara (excluyendo asimetría refleja leve y respuesta plantar extensora aislada)
- 10. Parkinsonismo simétrico bilateral. El paciente o cuidador informa inicio de síntomas bilateral sin predominio de lado, y no se observa predominio de lado en un examen objetivo

Aplicación de criterios:

1. ¿Tiene el paciente parkinsonismo, según lo definen los criterios de MDS? Sí No

En caso negativo, no se puede diagnosticar ni la EP probable ni la EP clínicamente establecida. En caso afirmativo:

2. ¿Existe algún criterio de exclusión absoluta? Sí No

En caso afirmativo, no se puede diagnosticar ni la EP probable ni la EP clínicamente establecida. Si no:

3. Número de señales de alerta presentes ____

4. Número de criterios de apoyo presentes ____

5. ¿Hay al menos dos criterios de apoyo y no hay señales de alerta? Sí No

En caso afirmativo, el paciente cumple con los criterios de EP clínicamente establecida. Si no:

6. ¿Hay más de 2 señales de alerta? Sí No

En caso afirmativo, no se puede diagnosticar una EP probable. Si no:

7. ¿El número de señales de alerta es igual o menor que el número de criterios de apoyo? Sí No

En caso afirmativo, el paciente cumple con los criterios de probable EP.

(4)

UPDRS**Puntuación de temblor****Parte II**

2.16. Temblor

Parte III

3.20. Temblor en reposo de cara

3.20. Temblor de reposo RUE

3.20. Temblor en reposo LUE

3.20. Temblor de reposo RLE

3.20. Temblor de reposo LLE

3.21. Temblor de acción RUE

3.21. Temblor de acción RUE

Puntuación PIGD**Parte II**

2.13. Caídas

2.14. Congelamiento

2.15. Marcha

Parte III

3.29. Paso

3.30. Estabilidad postural

MDS-UPDRS**Puntuación de temblor****Parte II**

2.10. Temblor

Parte III

3.15. Temblor postural RUE

3.15. Temblor postural LUE

3.16. Temblor cinético RUE

3.16. Temblor cinético LUE

3.17. Temblor de reposo RUE

3.17. Temblor en reposo LUE

3.17. Temblor de reposo RLE

3.17. Temblor de reposo LLE

3.17. Temblor en reposo labio/mandíbula

3.18. Constancia en reposo

Puntuación PIGD**Parte II**

2.12. Caminar y equilibrio

2.13. Congelamiento

Parte III

3.10. Paso

3.11. Congelación de la marcha

3.12. Estabilidad postural

En los cálculos de la UPDRS (primera columna), los valores medios de las puntuaciones del temblor (0–4 para cada ítem)/los valores medios de las puntuaciones PIGD (0–4 para cada ítem) divide los fenotipos clínicos en TD (proporción 1.5) y PIGD (proporción 1).

En la segunda columna se muestran los elementos comparables evaluados para un algoritmo MDS-UPDRS. Para calcular la puntuación del MDS-UPDRS TD/PIGD, la media de los ítems 2.10, 3.15a, 3.15b, 3.16a, 3.16b, 3.17a, 3.17b, 3.17c, 3.17d, 3.17e y 3.18 se divide por la media de MDS-UPDRS ítems 2.12, 2.13, 3.10, 3.11 y 3.12. Si la relación resultante es mayor o igual que 1.15, entonces el paciente se clasifica con TD. Si la relación es igual o menor que 0,90, entonces el paciente está clasificado con PIGD. Si la relación está entre 0,90 y 1,15, entonces el paciente se clasifica como indeterminado.

(8)

Anexo 2. Subscores para clasificación de subtipos de la EP

Ítems utilizados para calcular temblor dominante e inestabilidad postural /dificultad para caminar

Anexo 3. Factor de conversión para cálculo de la dosis equivalente de levodopa

<i>FARMACO</i>	FACTOR DE CONVERSION
<i>Dosis de levodopa de liberación inmediata</i>	x 1
<i>Dosis de levodopa de liberación controlada</i>	x 0.75
<i>Entacapone (o Stalevo^{MR})</i>	Levodopa x 0.33
<i>Tolcapone</i>	Levodopa x 0.5
<i>Duodopa^{MR}</i>	x 1.11
<i>Pramipexol</i>	x 100
<i>Ropirinol</i>	x 20
<i>Rotigotina</i>	x 30
<i>Selegilina oral</i>	x 10
<i>Selegilina SL</i>	x 80
<i>Rasagilina</i>	x 100
<i>Amantadina</i>	x 100
<i>Apomorfina</i>	x 10

(53)

Anexo 4. MDS-UPDRS

Parte III: Exploración motora

Visión de conjunto: esta parte de la escala evalúa los signos motores de la EP. Al administrar la Parte III de la MDS-UPDRS, el evaluador debe cumplir las siguientes directrices:

Al comienzo del formulario, marque si el paciente está tomando medicación para tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson y, si está tomando levodopa, el tiempo que ha pasado desde la última dosis.

Si el paciente está tomando medicación para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, marque también el estado clínico del paciente usando las siguientes definiciones:

ON es el estado funcional característico del paciente cuando toma medicación y muestra una buena respuesta.

OFF es el estado funcional característico del paciente cuando muestra una pobre respuesta a pesar de tomar la medicación.

El evaluador debe “evaluar lo que ve.” Es evidente que problemas médicos concomitantes tales como un ictus, parálisis, artritis, contractura, y problemas ortopédicos tales como prótesis de cadera o rodilla y escoliosis pueden interferir con ítems concretos de la exploración motora. En situaciones en las que sea totalmente imposible la evaluación (p.ej., amputaciones, paraplejía, miembro escayolado), anote “NV” (no valorable). En las demás circunstancias, puntúe la ejecución de cada tarea tal como la realice el paciente en el contexto de su comorbilidad.

Todos los ítems deben puntuarse con un número entero (sin medios puntos ni datos ausentes).

Se proporcionan instrucciones específicas para valorar cada ítem. En todos los casos deben seguirse estas instrucciones. El evaluador muestra al paciente las maniobras a realizar mientras las describe y realiza la evaluación inmediatamente a continuación. Los ítems Espontaneidad Global del Movimiento y Temblor de Reposo (3.14 y 3.17) han sido situados intencionadamente al final de la escala, ya que la información clínica correspondiente se obtiene durante la exploración completa.

Indique al final de la evaluación si hubo discinesias (corea o distonía) durante la exploración, y en caso afirmativo, si estos movimientos interfirieron con la exploración motora.

3a ¿Está recibiendo el paciente medicación para tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson?

No

Sí

3b Si el paciente está tomando medicación para tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson, marque el estado clínico del paciente de acuerdo con las siguientes definiciones:

ON: “On” es el estado funcional característico cuando los pacientes están recibiendo medicación y tienen una buena respuesta.

OFF: “Off” es el estado funcional característico cuando los pacientes tienen una mala respuesta a pesar de tomar la medicación.

3c ¿Está el paciente tomando levodopa?

No

Sí

3c.1. En caso afirmativo, minutos transcurridos desde la última dosis de levodopa: __

3.1. LENGUAJE

Instrucciones para el evaluador: Escuche el lenguaje espontáneo del paciente y mantenga una conversación con él, si es necesario. Temas sugeridos: pregúntele sobre su trabajo, aficiones, ejercicio o cómo ha llegado hasta la consulta. Evalúe el volumen, modulación (prosodia) y claridad, incluyendo mala articulación del lenguaje, palilalia (repetición de sílabas) y taquifemia (lenguaje rápido, juntando sílabas).

0: Normal	Sin problemas de lenguaje.
1: Mínimo	Pérdida de modulación, dicción o volumen, pero todas las palabras se entienden fácilmente.
2: Leve Sin problemas de lenguaje.	Pérdida de modulación, dicción o volumen, con algunas palabras poco claras, pero se pueden entender las frases en conjunto
3: Moderado	El lenguaje es difícil de entender hasta tal punto que algunas, pero no todas las frases, se entienden mal.
4: Grave	La mayor parte del lenguaje es difícil de entender o ininteligible.

3.2. EXPRESIÓN FACIAL

Instrucciones para el evaluador: Observe al paciente sentado en reposo durante 10 segundos, mientras habla y sin hablar. Observe la frecuencia del parpadeo, si existe “cara de máscara” (amimia), o pérdida de la expresión facial, sonrisa espontánea y apertura de labios.

0: Normal	Expresión facial normal.
1: Mínimo	Mínima “cara de máscara” (amimia), manifestada únicamente por disminución de la frecuencia del parpadeo.
2: Leve	Además de la disminución de la frecuencia de parpadeo, también presenta amimia en la parte inferior de la cara, es decir, hay menos movimientos alrededor de la boca, como menos sonrisa espontánea, pero sin apertura de los labios.
3: Moderado	“Cara de máscara” (amimia) con apertura de labios parte del tiempo cuando la boca está en reposo.
4: Grave	

3.3. RIGIDEZ

Instrucciones para el evaluador: la rigidez se evalúa mediante movimientos pasivos lentos de las grandes articulaciones con el paciente en una posición relajada y el evaluador manipulando las extremidades y el cuello. Primero, explore sin maniobra de activación. Explore y evalúe el cuello y cada extremidad por separado. Para los brazos, examine las articulaciones de muñecas y codo simultáneamente. Para las piernas, examine las articulaciones de cadera y rodilla simultáneamente. Si no se detecta rigidez, utilice una maniobra de activación, como por ejemplo el golpeteo de dedos (tapping), abrir/cerrar el puño, o taconeo, con una extremidad que no esté siendo explorada. Explique al paciente que permanezca tan relajado como sea posible mientras usted explora la rigidez.

0: Normal	Sin rigidez.	
1: Mínimo	Rigidez solo detectable con maniobra de activación.	
2: Leve	La rigidez se detecta sin maniobra de activación, pero se consigue fácilmente el rango completo de movimiento.	
3: Moderado	La rigidez se detecta sin maniobra de activación; se consigue el rango de movimiento completo con esfuerzo.	
4: Grave	La rigidez se detecta sin maniobra de activación y no se consigue el rango completo de movimiento.	MII MID Cuello MSD MSI

3.4. GOLPETEO DE DEDOS (FINGER TAPPING)

Instrucciones para el evaluador: Explore cada mano por separado. Haga una demostración de la tarea, pero no continúe realizándola mientras evalúa al paciente. Instruya al paciente para que golpee el índice con el pulgar 10 veces tan rápida y ampliamente como sea posible. Puntúe cada lado por separado, evaluando velocidad, amplitud, titubeos, interrupciones y disminución de la amplitud.

0: Normal	Sin problemas.
1: Mínimo	Cualquiera de los siguientes: a) el ritmo regular se rompe con una o dos interrupciones o titubeos en el movimiento de golpeteo; b) mínimo enlentecimiento; c) la amplitud disminuye cerca del final de los 10 golpeteos.
2: Leve	Cualquiera de los siguientes: a) de 3 a 5 interrupciones durante el golpeteo; b) enlentecimiento leve; c) la amplitud disminuye hacia la mitad de la secuencia de 10 golpeteos.
3: Moderado	Cualquiera de los siguientes: a) más de 5 interrupciones durante el golpeteo o al menos una interrupción más prolongada (congelación) durante el movimiento en curso; b) enlentecimiento moderado; c) la amplitud disminuye después del primer golpeteo.
4: Grave	No puede o apenas puede realizar la tarea debido a enlentecimiento, interrupciones o decrementos.

3.5. MOVIMIENTOS CON LAS MANOS

Instrucciones para el evaluador: Explore cada mano por separado. Haga una demostración de la tarea, pero no continúe realizándola mientras evalúa al paciente. Instruya al paciente para que cierre fuerte el puño con el brazo doblado por el codo de forma que muestre la palma de la mano al evaluador. Pida al paciente que abra y cierre la mano 10 veces tan rápida y completamente como le sea posible. Si el paciente no cierra fuerte el puño o no abre la mano completamente, recuérdale que lo haga. Puntúe cada lado por separado, evaluando velocidad, amplitud, titubeos, interrupciones y disminución de la amplitud.

0: Normal	Sin problemas.
1: Mínimo	Cualquiera de lo siguiente: a) el ritmo regular se rompe con una o dos interrupciones o titubeos en el movimiento; b) mínimo enlentecimiento; c) la amplitud disminuye cerca del final de la tarea.
2: Leve	Cualquiera de los siguientes: a) de 3 a 5 interrupciones durante los movimientos; b) enlentecimiento leve; c) la amplitud disminuye hacia la mitad de la tarea.
3: Moderado	Cualquiera de los siguientes: a) más de 5 interrupciones durante el movimiento o al menos una interrupción prolongada (congelación) durante el movimiento en curso; b) moderado enlentecimiento; c) la amplitud disminuye después de la primera secuencia de “abrir y cerrar”.
4: Grave	No puede o casi no puede ejecutar la tarea debido a enlentecimiento, interrupciones o decrementos.

3.6. MOVIMIENTOS DE PRONACIÓN-SUPINACION DE LAS MANOS

Instrucciones para el evaluador: Explore cada mano por separado. Haga una demostración de la tarea, pero no continúe realizándola mientras evalúa al paciente. Instruya al paciente para que extienda el brazo hacia el frente con la palma de la mano hacia abajo y luego que gire la palma de la mano hacia arriba y hacia abajo alternativamente 10 veces, tan rápida y completamente como sea posible. Puntúe cada lado por separado, evaluando velocidad, amplitud, titubeos, interrupciones y disminución de la amplitud.

0: Normal	Sin problemas.
1: Mínimo	Cualquiera de los siguientes: a) el ritmo regular se rompe con una o dos interrupciones o titubeos en el movimiento; b) mínimo enlentecimiento; c) la amplitud disminuye cerca del final de la secuencia.
2: Leve	Cualquiera de los siguientes: a) de 3 a 5 interrupciones durante los movimientos; b) enlentecimiento leve; c) la amplitud disminuye hacia la mitad de la secuencia.
3: Moderado	Cualquiera de los siguientes: a) más de 5 interrupciones durante el movimiento o al menos una interrupción más prolongada (congelación) durante el movimiento en curso; b) moderado enlentecimiento; c) la amplitud disminuye después de la primera secuencia de supinación-pronación.
4: Grave	No puede o casi no puede ejecutar la tarea debido a enlentecimiento, interrupciones o decrementos.

3.7. GOLPETEO CON LOS DEDOS DE LOS PIES (TOE TAPPING)

Instrucciones para el evaluador: Haga que el paciente se siente en una silla con respaldo recto y reposabrazos, con ambos pies sobre el suelo. Explore cada pie por separado. Haga una demostración de la tarea, pero no continúe realizándola mientras evalúa al paciente. Instruya al paciente para que coloque los talones en el suelo en una posición cómoda y luego golpee con los dedos de los pies (antepié) 10 veces tan amplia y rápidamente como sea posible. Puntúe cada lado por separado, evaluando velocidad, amplitud, titubeos (dubitaciones), interrupciones y disminución de la amplitud.

0: Normal	Sin problemas.
1: Mínimo	Cualquiera de los siguientes: a) el ritmo regular se rompe con una o dos interrupciones o titubeos en el movimiento de golpeteo; b) mínimo enlentecimiento; c) la amplitud disminuye cerca del final de los 10 golpeteos.
2: Leve	Cualquiera de los siguientes: a) de 3 a 5 interrupciones durante los movimientos; b) enlentecimiento leve; c) la amplitud disminuye hacia la mitad de la tarea.
3: Moderado	Cualquiera de los siguientes: a) más de 5 interrupciones durante el movimiento o al menos una interrupción más larga (congelación) durante el movimiento en curso; b) enlentecimiento moderado; c) la amplitud disminuye después del 1er golpeteo.
4: Grave	No puede o casi no puede ejecutar la tarea debido a enlentecimiento, interrupciones o decrementos.

3.8. AGILIDAD DE LAS PIERNAS

Instrucciones para el evaluador: Haga que el paciente se siente en una silla con respaldo recto y reposabrazos. El paciente debe tener ambos pies colocados cómodamente en el suelo. Puntúe cada pierna por separado. Haga una demostración de la tarea, pero no continúe realizándola mientras evalúa al paciente. Instruya al paciente para que ponga un pie en el suelo en una posición cómoda y luego lo levante y golpee el suelo 10 veces tan rápida y ampliamente como le sea posible. Puntúe cada lado por separado, evaluando velocidad, amplitud, titubeos, interrupciones y disminución de la amplitud.

0: Normal	Sin problemas.
1: Mínimo	Cualquiera de los siguientes: a) el ritmo regular se rompe con una o dos interrupciones o titubeos en el movimiento; b) mínimo enlentecimiento; c) la amplitud disminuye cerca del final de la tarea.
2: Leve	Cualquiera de los siguientes: a) de 3 a 5 interrupciones durante los movimientos; b) enlentecimiento leve; c) la amplitud disminuye hacia la mitad de la tarea.
3: Moderado	Cualquiera de los siguientes: a) más de 5 interrupciones durante el movimiento o al menos una interrupción más larga (congelación) durante el movimiento en curso; b) enlentecimiento moderado; c) la amplitud disminuye después del 1er golpeteo.
4: Grave	No puede o casi no puede ejecutar la tarea debido a enlentecimiento, interrupciones, o decrementos.

3.9. LEVANTARSE DE LA SILLA

Instrucciones para el evaluador: Haga que el paciente se siente en una silla con respaldo recto y reposabrazos, con ambos pies en el suelo y la espalda apoyada en el respaldo (si el paciente no es demasiado bajo). Pida al paciente que cruce los brazos sobre el pecho y se levante. Si no lo consigue, repita el intento hasta dos veces más, como máximo. Si sigue sin conseguirlo, permita al paciente que avance un poco hacia adelante en la silla para levantarse con los brazos cruzados sobre el pecho. Permita solo un intento en esta situación. Si tampoco lo consigue, permita al paciente que se levante apoyando las manos en el reposabrazos. Permita hasta tres intentos de levantarse. Si no lo consigue, ayude al paciente a levantarse. Después de que el paciente se levante, observe la postura para el ítem 3.13.

0: Normal	Sin problemas. Es capaz de levantarse rápidamente sin titubeo.
1: Mínimo	Se levanta más lentamente de lo normal; o puede necesitar más de un intento; o puede necesitar avanzar un poco hacia adelante en la silla para levantarse. No necesita usar los reposabrazos de la silla.
2: Leve	Se levanta sin dificultad apoyándose en los reposabrazos.
3: Moderado	Necesita apoyarse, pero tiende a caer hacia atrás; o puede tener que intentarlo más de una vez utilizando los reposabrazos, pero puede levantarse sin ayuda.
4: Grave	Incapaz de levantarse sin ayuda.

3.10. MARCHA

Instrucciones para el evaluador: La marcha se explora mejor haciendo que el paciente camine alejándose y acercándose al evaluador, de forma que se pueda observar fácilmente los lados izquierdo y derecho del cuerpo de manera simultánea. El paciente debe caminar al menos 10 metros (30 pies), luego girar y volver hacia el evaluador. Este ítem evalúa varios aspectos: amplitud de la zancada, velocidad de la zancada, altura a la que se levantan los pies, taloneo al caminar, giro y balanceo de los brazos, pero no la congelación (freezing). Evalúe también la “congelación de la marcha” (siguiente ítem 3.11) mientras el paciente camina. Observe la postura para el ítem 3.13.

0: Normal	Sin problemas.
1: Mínimo	Camina independientemente con mínima alteración de la marcha.
2: Leve	Camina independientemente pero con alteración sustancial de la marcha.
3: Moderado	Requiere un dispositivo de ayuda para caminar de forma segura (bastón, andador) pero no ayuda de otra persona.
4: Grave	No puede andar en absoluto o solo camina con ayuda de otra persona.

3.11. CONGELACIÓN DE LA MARCHA

Instrucciones para el evaluador: Mientras evalúa la marcha, evalúe también la presencia de cualquier episodio de congelación de la marcha. Observe si hay dubitación al inicio y movimientos “de titubeo” (stuttering) especialmente en el giro y cuando esté llegando al final de la tarea. Hasta donde la seguridad lo permita, los pacientes NO deben usar trucos sensoriales durante la evaluación.

0: Normal	Sin congelación.
1: Mínimo	Congelación al inicio, al girarse o al pasar una puerta con solo una interrupción durante cualquiera de estas actividades, pero luego continúa sin congelaciones durante la marcha en línea recta.
2: Leve	Congelación al inicio, al girarse o al pasar una puerta con más de una interrupción durante cualquiera de estas actividades, pero luego continúa sin congelaciones durante la marcha en línea recta.
3: Moderado	Aparece congelación una vez durante la marcha en línea recta.
4: Grave	Aparece congelación varias veces durante la marcha en línea recta.

3.12. ESTABILIDAD POSTURAL

Instrucciones para el evaluador: Esta prueba explora la respuesta a un desplazamiento súbito del cuerpo producido por un empujón rápido y enérgico sobre los hombros del paciente mientras permanece erguido de pie con los ojos abiertos y los pies comodamente separados y paralelos entre sí. Examine la retropulsión. Colóquese detrás del paciente y explíquele lo que va a ocurrir.

Explique que puede dar un paso atrás para evitar caerse. Debe haber una pared sólida detrás del evaluador, a 1-2 metros de distancia al menos para poder observar el número de pasos en retropulsión. El primer empujón es sólo de demostración, intencionadamente leve y no se evalúa. En el segundo, se empuja los hombros vigorosamente hacia el evaluador, con suficiente fuerza como para desplazar el centro de gravedad del paciente y que éste TENGA QUE dar un paso hacia atrás. El evaluador debe estar preparado para sujetar al paciente, pero debe ponerse suficientemente atrás como para permitir que el paciente dé varios pasos y se pueda recuperar por sí solo. No permita que el paciente flexione el cuerpo hacia delante anormalmente anticipándose al empujón. Observe el número de pasos hacia atrás o si se cae. Hasta dos pasos hacia atrás para recuperarse se considera normal, por lo que se considera anormal a partir de tres pasos. Si el paciente no comprende la prueba, el evaluador puede repetirla, de tal forma que la puntuación se base en la valoración que el evaluador piense que refleja las limitaciones del paciente en lugar de la falta de comprensión o de preparación. Observe la postura al estar de pie para el ítem 3.13.

0: Normal	Sin problemas. El paciente se recupera en uno o dos pasos.
1: Mínimo	De 3 a 5 pasos, pero el paciente se recupera sin ayuda.
2: Leve	Más de 5 pasos, pero el paciente se recupera sin ayuda.
3: Moderado	Permanece de pie de forma segura, pero con ausencia de respuesta postural; se cae si el evaluador no lo sujeta.
4: Grave	Muy inestable, tiende a perder el equilibrio espontáneamente o solo con un ligero empujón en los hombros.

3.13. POSTURA

Instrucciones para el evaluador: La postura se evalúa con el paciente erguido de pie después de levantarse de una silla, durante la marcha, y mientras se evalúan los reflejos posturales. Si observa una postura anormal, pida al paciente que se ponga derecho para ver si la postura mejora (ver la opción 2 más abajo). Evalúe la peor postura que haya observado en estos tres momentos de observación. Observe si hay flexión e inclinación hacia los lados.

0: Normal	Sin problemas.
1: Mínimo	El paciente no está totalmente erguido, pero la postura puede ser normal para una persona mayor.
2: Leve	Evidente flexión, escoliosis o inclinación hacia un lado, pero el paciente puede corregir hasta adoptar una postura normal si se le pide.
3: Moderado	Postura encorvada, escoliosis o inclinación hacia un lado, que el paciente no puede corregir voluntariamente hasta una postura normal.
4: Grave	Flexión, escoliosis o inclinación con anormalidad postural extrema.

3.14. ESPONTANEIDAD GLOBAL DEL MOVIMIENTO (BRADICINESIA CORPORAL)

Instrucciones para el evaluador: Esta puntuación global combina todas las observaciones sobre enlentecimiento, titubeos, y escasa amplitud y pobreza de movimientos en general, incluyendo una reducción en la gesticulación y en el cruce de piernas. La evaluación se basa en la impresión global del evaluador después de observar la gesticulación espontánea mientras que el paciente está sentado, y la forma de levantarse y caminar.

0: Normal	Sin problemas.
1: Mínimo	Mínimo enlentecimiento global y pobreza de movimientos espontáneos.
2: Leve	Leve enlentecimiento global y pobreza de movimientos espontáneos.
3: Moderado	Moderado enlentecimiento global y pobreza de movimientos espontáneos.
4: Grave	Enlentecimiento global grave y pobreza de movimientos espontáneos.

3.15. TEMBLOR POSTURAL DE LAS MANOS

Instrucciones para el evaluador: Se incluye en la evaluación todo temblor, incluido el temblor de reposo re-emergente, que esté presente en esta postura. Evalúe cada mano por separado. Evalúe la mayor amplitud observada. Instruya al paciente para que estire los brazos hacia delante con las palmas de las manos hacia abajo. La muñeca debe estar recta y los dedos cómodamente separados de tal forma que no se toquen entre sí. Observe esta postura durante 10 segundos.

0: Normal	Sin temblor.
1: Mínimo	Hay temblor pero de una amplitud menor de 1 cm.
2: Leve	El temblor tiene una amplitud de al menos 1 cm pero menor de 3 cm.
3: Moderado	El temblor tiene una amplitud de al menos 3 cm pero menor de 10 cm.
4: Grave	El temblor tiene una amplitud de al menos 10 cm.

3.16. TEMBLOR DE ACCIÓN DE LAS MANOS

Instrucciones para el evaluador: Se evalúa con la maniobra dedo-nariz. Partiendo de la posición con los brazos estirados, pida al paciente que toque tres veces la punta de la nariz con un dedo de cada mano, llegando tan lejos como sea posible para tocar el dedo del evaluador. La maniobra dedo-nariz debe ejecutarse lo suficientemente lenta para que no se encubra cualquier temblor, lo que ocurriría con movimientos del brazo muy rápidos. Repetir con la otra mano, evaluando cada mano por separado. El temblor puede estar presente durante el transcurso del movimiento o cuando se alcance cualquiera de los objetivos (nariz o dedo). Evalúe la mayor amplitud observada.

0: Normal	Sin temblor.
1: Mínimo	Hay temblor pero de una amplitud menor de 1 cm.
2: Leve	El temblor tiene una amplitud de al menos 1 cm pero menor de 3 cm.
3: Moderado	El temblor tiene una amplitud de al menos 3 cm. pero menor de 10 cm.
4: Grave	El temblor tiene una amplitud de al menos 10 cm.

3.17. AMPLITUD DEL TEMBLOR DE REPOSO

Instrucciones para el evaluador: Este ítem y el siguiente se han colocado intencionadamente al final de la exploración con el propósito de permitir que el evaluador reúna las observaciones sobre el temblor de reposo que aparezca durante la exploración, incluyendo cuando el paciente está sentado tranquilamente, al caminar y durante aquellas actividades en que mueva determinadas partes del cuerpo mientras otras están en reposo. Considere como puntuación final la amplitud máxima que observe en cualquier momento. Evalúe solo la amplitud y no la persistencia o intermitencia del temblor. Como parte de esta evaluación, el paciente debe estar sentado tranquilamente en una silla con las manos apoyadas en el reposa-brazos (no en el regazo) y los pies apoyados en el suelo de forma cómoda, durante 10 segundos, sin recibir ninguna otra indicación. El temblor de reposo se evalúa por separado para cada extremidad y también para el labio y la mandíbula. Considere como evaluación final sólo la amplitud máxima que haya observado en cualquier momento.

Puntuación para las extremidades

0: Normal	Sin temblor.
1: Mínimo	< 1 cm de amplitud máxima.
2: Leve	≥ 1 cm pero < 3 cm de amplitud máxima.
3: Moderado	≥ 3 cm pero < 10 cm de amplitud máxima.
4: Grave	≥ 10 cm de amplitud máxima.

Puntuación para labio/mandíbula

0: Normal	Sin temblor.
1: Mínimo	< 1 cm de amplitud máxima.
2: Leve	≥ 1 cm pero < 2 cm de amplitud máxima.
3: Moderado	≥ 2 cm pero < 3 cm de amplitud máxima.
4: Grave	≥ 3 cm de amplitud máxima.

3.18. PERSISTENCIA DEL TEMBLOR DE REPOSO

Instrucciones para el evaluador: Este ítem recibe una puntuación única para todo el temblor de reposo y se centra en la persistencia de dicho temblor durante la exploración, cuando diferentes partes del cuerpo están en reposo. Se puntúa al final de la exploración con el propósito de unir en la evaluación varios minutos de información.

0: Normal	Sin temblor.
1: Mínimo	El temblor de reposo está presente $\leq 25\%$ del tiempo total de la exploración.
2: Leve	El temblor de reposo está presente 26-50% del tiempo total de la exploración.
3: Moderado	El temblor de reposo está presente 51-75% del tiempo total de la exploración.
4: Grave	El temblor de reposo está presente $> 75\%$ del tiempo total de la exploración.

IMPACTO DE LA DISCINESIA EN LA PUNTUACIÓN DE LA PARTE III

A. ¿Hubo durante la exploración discinesias (corea o distonía)?

B. En caso afirmativo, ¿interfirieron estos movimientos con la puntuación?

ESTADIOS DE HOEHN Y YAHR

0	Afectación unilateral únicamente
1	Afectación bilateral sin alteración del equilibrio
2	Afectación leve a moderada; cierta inestabilidad postural pero físicamente independiente; necesita ayuda para recuperarse en la “prueba del empujón”.
3	Discapacidad grave; todavía es capaz de caminar o permanecer de pie sin ayuda.
4	Confinado en silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda.
5	

(6)

ANEXO 5. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Ciudad de México, a ____ de ____ de 20__

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO [versión X, dd/mm/aaaa]

Título de la Investigación: **Comparación de la reducción de la medicación dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson en pacientes con estimulación cerebral profunda del globo pálido interno versus el núcleo subtalámico**

Número Registro: _____

Nombre del Investigador Principal: Alfonso Fasano

Nombre de la persona que participará en la Investigación:

A través de este documento que forma parte del proceso para la obtención del consentimiento informado, me gustaría invitarlo a participar en la investigación titulada **Comparación de la reducción de la medicación dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson en pacientes con estimulación cerebral profunda del globo pálido interno versus el núcleo subtalámico**

Antes de decidir, necesita entender por qué se está realizando esta investigación y en qué consistirá su participación. Por favor tómese el tiempo que usted necesite, para leer la siguiente información cuidadosamente y pregunte cualquier cosa que no comprenda. Si usted lo desea puede consultar con personas de su confianza (Familiar y/o Médico tratante) sobre la presente investigación.

I. Justificación y los objetivos de la investigación

Esta investigación tiene como objetivo demostrar que la reducción de los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de su enfermedad de Parkinson es muy parecida en dos áreas cerebrales que se estimulan en la cirugía para enfermedad de Parkinson.

Esto permitirá una mejor selección del área cerebral que se debe estimular, reduciendo los efectos no deseados de la cirugía a largo plazo, conservando sus ya conocidos efectos positivos, mejorando en gran medida la independencia y calidad de vida de los pacientes.

II. Los procedimientos que vayan a usarse y su propósito, incluyendo la identificación de los procedimientos que son experimentales

Una vez que usted haya sido intervenido quirúrgicamente por la enfermedad de Parkinson, deberá acudir a sus evaluaciones clínicas de seguimiento, que serán las consideradas para la mejoría de sus síntomas, de acuerdo a su progresión, en las mismas, nosotros interrogaremos los efectos benéficos y efectos adversos que usted haya percibido, así mismo le solicitaremos información respecto a los medicamentos que en ese momento usted este consumiendo para su enfermedad de Parkinson, además aplicaremos 3 cuestionarios en cada visita, los cuales nos permitirán tener una idea de los efectos de la cirugía en su vida diaria, posteriormente realizaremos una evaluación de los parámetros de su estimulación, mediante la colocación de un aparato sobre su pecho, para establecer comunicación con el generador que usted lleva

colocado en el mismo, y procederemos a cambios en la estimulación si usted lo requiere de acuerdo a su sintomatología. Al final de la consulta, le explicaremos todos los cambios realizados, así como si existe la necesidad de realizar cambios en su medicación y le otorgaremos la fecha de su siguiente visita. Usted esperará en la sala de espera durante 30 minutos posterior a su consulta, para verificar que no tiene efectos adversos con los cambios realizados en cada consulta, de presentarse alguna molestia, debe comunicárnoslo de inmediato, y de no ser así, podrá retirarse, y volver hasta su siguiente cita. Sin embargo, recuerde que usted puede contactarnos por email o teléfono en el intervalo entre sus visitas, si usted tiene alguna duda o incomodidad.

III. Las molestias o los riesgos esperados

Dado que en cada visita usted permanecerá de 1 a 2 horas con nosotros, es importante que considere ese tiempo en su agenda y acuda adecuadamente alimentado para evitar ayunos prolongados, ya que requerirá encontrarse atento con las preguntas que realizamos y los cuestionarios que deben completarse, así mismo, nosotros realizaremos el contacto de su sistema de estimulación para saber la programación que en ese momento tiene y si es necesario, realizaremos cambios de la misma, de acuerdo a su sintomatología, durante estas modificaciones, usted puede tener sensaciones de hormigueo o calambre en alguna parte de su cuerpo, sin embargo, estas molestias son de segundos de duración y no causarán complicaciones en su salud.

IV. Los beneficios que puedan obtenerse

El participar en este estudio, nos permitirá obtener datos de la respuesta de la cirugía, en términos de la reducción de los medicamentos que ustedes los pacientes usan para el control de la enfermedad de Parkinson, lo cual directamente influirá en la mejoría de su tratamiento a largo plazo, al reducirse los efectos dañinos y molestos de la toma de altas dosis de medicamentos, pero también ayudará a la mejor selección de otros pacientes candidatos a la cirugía de enfermedad de Parkinson.

V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto

La investigación actual no modifica las alternativas terapéuticas con la que usted cuenta para el tratamiento de su enfermedad, lo actualmente se basa en el tratamiento con medicamentos, los cuales, de hecho, usted debe seguir consumiendo, e iremos modificando en sus visitas, de acuerdo a los requerimientos de su enfermedad.

VI. La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto

Cualquier duda, preocupación o queja acerca de algún aspecto de la investigación o de la forma en que he sido tratado durante el transcurso de la misma, por favor contacte a los investigadores principales:

Dr. Alfonso Fasano email: drfasano@utoh.ca tel +16622345675
Dr. José Carrillo Ruíz email drcarlo@unam.mx tel +525576189045
Dra. Carolina Ramírez Gómez email contacto@dracarolinaramirez.com.mx tel
+525585805686

VII. La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio sin que por ello se creen prejuicios para continuar su cuidado y tratamiento

Se le informa que usted tiene el derecho, en cualquier momento y sin necesidad de dar explicación de dejar de participar en la presente investigación, sin que esto disminuya la atención y calidad o se creen prejuicios para continuar con sus tratamientos y la atención que como paciente le otorga el Hospital. Únicamente avisando a alguno de los investigadores su decisión.

VIII. La seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad

Sus datos personales, como nombre, dirección, teléfono, correo, etc, de ninguna manera se compartirán o estarán en riesgo de ser divulgados.

La información obtenida en esta investigación, utilizada para la identificación de cada participante será mantenida con estricta confidencialidad, conforme la normatividad vigente, serán protegidos conforme a lo dispuesto en las Leyes Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública, General de Transparencia y Acceso a la Información Pública y General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos.

IX. El compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio, aunque ésta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando

Al final de la Investigación, usted podrá solicitar información actualizada sobre la misma, al investigador responsable. Se le garantiza que usted recibirá respuesta a cualquier pregunta, duda o aclaración acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios u otros asuntos relacionados con la presente investigación.

X. La disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendría derecho, por parte de la institución de atención a la salud, en el caso de daños que la ameriten, directamente causados por la investigación

Se hace de su conocimiento que existe la disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendría derecho por parte del Hospital, solamente en el caso de sufrir daños directamente causados por la Investigación, esto es, daños secundarios a las modificaciones realizadas en la estimulación y los cambios en los medicamentos. Todo aquello que no sea propiamente un efecto secundario de lo antes comentado, no será motivo de indemnización o responsabilidad del estudio.

XI. Que, si existen gastos adicionales, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

Se le informa que los gastos relacionados con esta investigación que se originen a partir del momento en que, voluntariamente, acepta participar en la misma, no serán pagados por Usted. En el caso de que existan gastos adicionales originados por el desarrollo de esta investigación, serán cubiertos por el presupuesto de la misma.

Es importante comentarle que los gastos y/o cuotas que se generen como paciente, que no tengan ninguna relación con la presente Investigación, deberán ser pagados por Usted. En el caso de esta investigación, dado que usted debe acudir de cualquier manera a sus visitas de seguimiento posterior a la cirugía, no se dará un pago por su visita, únicamente un apoyo de viáticos, con un máximo de 200 pesos por visita.

Aclaraciones:

- a) Esta investigación ha sido revisada y aprobada por el Comité de Investigación y Comité de Ética en Investigación que son independientes al grupo de investigadores, para proteger sus intereses.
- b) Su decisión de participar en la presente Investigación es **completamente voluntaria**.
- c) Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado.
- d) Se le comunica que esta Carta de Consentimiento Informado se elabora y firma en tres ejemplares originales, se le entregará un original, otro queda en el hospital y el otro lo conservará el investigador principal.
- e) Ante cualquier duda, usted puede contactar al presidente del comité de ética del hospital.

FIRMA DE CONSENTIMIENTO
[versión X, fecha dd/mm/20XX]

Yo, _____, manifiesto que fui informado (a) del propósito, procedimientos y tiempo de participación y en pleno uso de mis facultades, es mi voluntad participar en esta investigación titulada.

No omito manifestar que he sido informado(a) clara, precisa y ampliamente, respecto de los procedimientos que implica esta investigación, así como de los riesgos a los que estaré expuesto ya que dicho procedimiento es considerado de ____ riesgo.

He leído y comprendido la información anterior, y todas mis preguntas han sido respondidas de manera clara y a mi entera satisfacción, por parte de _____.

NOMBRE Y FIRMA DEL PARTICIPANTE
PADRE/TUTOR O REPRESENTANTE LEGAL
(según aplique, se requiere identificación)

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA
PARENTESCO
DOMICILIO

NOMBRE Y FIRMA
PARENTESCO
DOMICILIO

Nota: Los datos personales contenidos en la presente Carta de Consentimiento Informado, serán protegidos conforme a lo dispuesto en las Leyes Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública, General de Transparencia y Acceso a la Información Pública y General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados y demás normatividad aplicable en la materia.