

Tema de Revisión

Estimulación cerebral profunda del Núcleo Subtalámico para la enfermedad de Parkinson

Fernando Ramírez de Noriega¹, Helard Alfredo Miranda Aguilar²

Resumen

En esta publicación se revisa la historia del tratamiento quirúrgico para la enfermedad de Parkinson, la evidencia existente en la literatura mundial de Cirugía de Estimulación Cerebral Profunda para esta enfermedad, las actuales indicaciones y se describe cómo se realiza el proceso de selección, evaluación pre operatoria, acto quirúrgico y evaluación post operatoria en nuestra institución.

Introducción

La estimulación cerebral profunda es un procedimiento neuro quirúrgico en el cual se implantan electrodos en estructuras del cerebro con el fin de modular la actividad neuronal en distintas regiones o circuitos. El mecanismo de acción exacto no se conoce, pero la teoría de excitación e inhibición simultánea es bastante aceptada⁽¹⁾.

El objetivo es generar cambios neurofisiológicos con lo cual se pueda controlar síntomas de distintas enfermedades neurodegenerativas, psiquiátricas, epilepsia y dolor.

En el campo de los trastornos del movimiento, las tres enfermedades para las cuales la Estimulación Cerebral Profunda está indicada y tiene aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) son el temblor esencial, la enfermedad de Parkinson y la distonía (Tabla 1).

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa que afecta al 1% de la población mayor de 60 años

a nivel mundial⁽²⁾. Es una de las patologías neurológicas crónicas más discapacitantes que afecta de manera significativa la calidad de vida del paciente⁽³⁻⁵⁾.

Inicialmente, el tratamiento médico farmacológico es bastante efectivo, pero a largo plazo se dificulta por la aparición de complicaciones motoras relacionadas a la levodopa: el paciente comienza a presentar cambios rápidos de un período de aquinesia severa a un período de movilidad el cual puede venir acompañado de disquinesias⁽⁶⁾. Esto se conoce como fluctuaciones motoras. El 40% de los pacientes presenta estas complicaciones luego de los primeros 5 años del diagnóstico⁽⁷⁾.

Los agonistas de la dopamina, amantadina y los inhibidores de la catecol O-metiltransferasa pueden tener efecto beneficioso en un inicio, pero por lo general fallan con el transcurso del tiempo⁽⁸⁾.

Historia de la Neurocirugía para la enfermedad de Parkinson

La neurocirugía para la enfermedad de Parkinson no es algo nuevo. Hasta antes del descubrimiento de la levodopa, el tratamiento de esta enfermedad era quirúrgico. Distintas estructuras del sistema nervioso central han sido blanco de diferentes procedimientos. Inicialmente el sistema piramidal fue el principal objetivo, realizándose corticectomías por Horsley (1980), cordotomías por Putman (1931) y pedunculotomías por Walker (1947). Posteriormente se emplea la resección de parte de los ganglios basales para el tratamiento de distintos trastornos del movimiento⁽⁹⁻¹²⁾. En la gran mayoría de estos procedimientos el índice de morbilidad y mortalidad era muy alto.

Tabla 1

Indicaciones para Estimulación Cerebral Profunda en Trastornos del Movimiento

Enfermedad	Objetivo (target)	Año aprobación por la FDA
Temblor esencial	Núcleo Ventral Intermedio de Tálamo (Vim)	1997
Enfermedad de Parkinson	Núcleo Subtalámico (STN) o porción interna del Globo Pálido (GPi)	2002
Distonía	Porción interna del Globo Pálido (GPi) o Núcleo Subtalámico (STN)	2003 (Humanitarian device exemption)

¹ Neurocirujano Funcional. Clínica Delgado - AUNA. ² Neurólogo Trastornos del Movimiento. Clínica Delgado - AUNA.

Algo que revoluciona el campo de la Neurocirugía fue el desarrollo del marco estereotáctico. El primer modelo fue desarrollado en 1908 por Horsley & Clark el cual estaba diseñado para estudios en animales. No fue hasta 1947 cuando Spiegel & Wycis introducen el primer marco estereotáctico para humanos⁽¹³⁾.

Un marco estereotáctico utiliza un sistema de coordenadas tridimensional para poder localizar estructuras pequeñas en el sistema nervioso, con lo cual nuevas técnicas de ablación pudieron ser introducidas, reduciendo la morbilidad y mortalidad descritas con las técnicas resectivas. Las primeras técnicas de ablación se realizaron con inyección de etanol y electrolisis⁽¹⁴⁾; luego la ablación se logra usando radiofrecuencia, la cual calienta el extremo distal de un electrodo^(15,16). La principal limitación de estos procedimientos es su irreversibilidad y la imposibilidad de realizarse de manera bilateral en un mismo momento.

Antes de la introducción de la levodopa en el año 1961 para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, procedimientos de lesión fueron realizados a nivel del Tálamo y Globo Pálido, conocidos como talamotomías y palidotomías, pero con el riesgo de efectos adversos severos como disartria o hemiparesia. El tratamiento bilateral con esta técnica aumentaba de manera significativa las complicaciones.

El descubrimiento de la toxina 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) permite crear el primer modelo primate no humano de enfermedad de Parkinson.

Posterior a esto, en el año 1990 se logra determinar que una lesión a nivel del Núcleo Subtalámico en este modelo reduce la aquinesia, rigidez y temblor en el hemicuerpo contralateral⁽¹⁷⁾.

En el año 1993 se realiza la primera cirugía en humano para estimulación de alta frecuencia del Núcleo Subtalámico en un paciente con enfermedad de Parkinson idiopática obteniendo reversión de los síntomas en el hemicuerpo contralateral⁽¹⁸⁾. Se reportan también los primeros casos de estimulación de la porción interna del Globo Pálido⁽¹⁹⁾.

A medida que los pacientes se vuelven refractarios al mejor tratamiento médico, la estimulación cerebral profunda del Núcleo Subtalámico o de la porción interna del Globo Pálido ha demostrado ser una terapia efectiva en combinación con el mejor tratamiento médico, versus el mejor tratamiento médico aislado⁽²⁰⁻²⁵⁾.

Diferentes estudios randomizados han demostrado la superioridad de la estimulación cerebral profunda combinada con el mejor tratamiento médico en comparación con el mejor tratamiento médico aislado en lo que respecta al porcentaje de mejoría de la calidad de vida, la función motora, presencia de complicaciones del tratamiento (disquinesias, OFF repentinos) y la disminución de la medicación (Tabla 2). Es una recomendación clase I.

En estos estudios, el tiempo de enfermedad promedio de los pacientes al momento de la implantación es de 12 años, pero se ha demostrado su efectividad en pacientes con tiempo

Tabla 2				
Principales estudios randomizados comparando a la Estimulación Cerebral Profunda + Mejor tratamiento médico, con el mejor tratamiento médico aislado				
Estudio randomizado	Estimulación cerebral profunda + Mejor tratamiento médico			
	Calidad de vida (% mejoría)	Función motora (% mejoría)	Disminución de dosis equivalente de levodopa	Disquinesias (% mejoría)
Deuschl G, et al., 2006 ²⁰	24%	41%	49%	54%
Weaver F, et al., 2009 ²¹	17%	28%	23%	37%
Williams A, et al., 2010 ²²	13%	36%	34%	50%
Estudio randomizado	Mejor tratamiento médico aislado			
	Calidad de vida (% mejoría)	Función motora (% mejoría)	Disminución de dosis equivalente de levodopa	Disquinesias (% mejoría)
Deuschl G, et al., 2006 ²⁰	-1.5%	1.7%	9.8%	-2.4%
Weaver F, et al., 2009 ²¹	-1.1%	1.3%	-1.1%	5.4%
Williams A, et al., 2010 ²²	1.6%	-1.5%	Ne ^(*)	1.1%

(*): No especificado

de enfermedad más corto⁽²⁶⁾, con lo cual la cirugía se puede recomendar en un estadio más temprano de la enfermedad, posiblemente cambiar el curso de la misma⁽²⁷⁾, y mejorar la supervivencia de manera significativa⁽²⁸⁾.

El uso de esta terapia se hizo extensiva a finales de los 1990, siendo aprobada por la FDA en los Estados Unidos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en el año 2002.

En general, los costos de la enfermedad de Parkinson son bastante altos, en términos de tratamiento farmacológico, hospitalizaciones, lesiones relacionadas a caídas y pérdida de productividad. El costo aumenta de manera significativa a medida que la enfermedad progresa⁽²⁹⁻³¹⁾.

La Cirugía de Estimulación Cerebral Profunda ha demostrado ser una intervención costo-efectiva al ser comparada con el mejor tratamiento médico aislado en pacientes con enfermedad de Parkinson candidatos a cirugía⁽³²⁻³⁴⁾.

Mecanismo de Acción de la Estimulación Cerebral Profunda

Muchas teorías han sido propuestas que explicarían el efecto de la estimulación cerebral profunda, pero esto es un punto que aún está en discusión⁽³⁵⁻³⁸⁾.

La estimulación de alta frecuencia modularía la actividad patológica de los circuitos implicados en la fisiopatología de la enfermedad, mediante una teoría de excitación e inhibición simultánea, en la cual se observa excitación del cuerpo celular neuronal e inhibición axonal⁽¹⁾.

Cirugía de Estimulación Cerebral Profunda del Núcleo Subtalámico para enfermedad de Parkinson

Evaluación pre operatoria:

El paciente con enfermedad de Parkinson requiere de una evaluación exhaustiva por un equipo multidisciplinario formado por un neurólogo, un neurocirujano, un psiquiatra y un neuropsicólogo. Además se requiere de una resonancia magnética nuclear de alta resolución. Con la información obtenida en esta evaluación se determina si el paciente es candidato para cirugía y cuál es el núcleo que se debe de escoger como objetivo.

Evaluación Neurológica:

En la evaluación neurológica se confirma que se trate de enfermedad de Parkinson idiopática y no de otras enfermedades que su presentación sea similar, tal como Atrofia de Sistemas Múltiples, Parálisis Supranuclear Progresiva, Degeneración Ganglionar Cortico Basal, Demencia de

Cuerpos de Lewy, ya que en estos casos la cirugía no es beneficiosa. También se evalúa que el tratamiento médico recibido sea el óptimo. Se constatan la presencia de efectos adversos a la medicación los cuales los podemos dividir en dos grandes categorías:

1. Motores: aquí tenemos a las fluctuaciones motoras, en las cuales el paciente tiene cambios rápidos de un período de aquinesia severa a un período de movilidad acompañado en algunos casos de disquinesias, las cuales pueden ser bastante discapacitantes. También pueden presentar OFF repentinos.

2. No motores: incluyen los comportamientos hiperdopaminérgicos como la hiperactividad nocturna, somnolencia diurna, comportamiento complejo estereotipado que carece de sentido, hiperfagia, comportamiento de riesgo, comprador compulsivo, ludopatía, hipersexualidad, y el uso compulsivo de agentes dopaminérgicos. La presencia de fluctuaciones no motoras deben de ser identificadas, en las cuales el paciente presenta oscilaciones rápidas de un estado hiperdopaminérgico a un estado hipodopaminérgico, este último caracterizado por depresión, ansiedad o apatía⁽³⁹⁾.

Se realiza la escala de medición de severidad de la enfermedad conocida como "Unified Parkinson Disease Rating Scale". Esta escala consta de cuatro partes, siendo la sección motora (UPDRS III) la de mayor interés. Se evalúa al paciente sin medicación de la enfermedad de Parkinson y luego se repite la evaluación después de haber recibido dosis crecientes de levodopa. Se debe constatar una respuesta mayor al 33% para considerarlo candidato para la cirugía. El grado de respuesta a levodopa por lo general predice la respuesta de los síntomas motores a la estimulación⁽⁴⁰⁾.

Evaluación Psiquiátrica y Neuropsicológica

Esta consta de tres partes:

1. Evaluación de la función cognitiva, identificando cualquier tipo de déficit. Las herramientas utilizadas son: Minimental State Examination (MMTE) y Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Un cuadro de demencia debe de ser identificado ya que con la tecnología actual la cirugía de estimulación cerebral profunda del Núcleo Subtalámico podría deteriorarlo aún más.

2. Evaluación de Trastorno del estado de ánimo: Las herramientas utilizadas son: Hamilton Rating Scale (HAM-D17), Beck Depression Inventory (BDI) y el Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self report (QIDS-SR). Cualquier alteración en el estado de ánimo debe de ser tratada antes de someter al paciente a cirugía.

3. Evaluación de la calidad de vida: Las herramientas utilizadas son: Short Form-36 (SF-36) Health Survey, Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) y Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q).

Resonancia Magnética Nuclear de Cerebro

Los objetivos de la resonancia magnética nuclear de alta definición son identificar alteraciones estructurales, la existencia de atrofia y la anatomía de los ganglios basales. Además, la secuencia T2 se utiliza para seleccionar el objetivo y el T1 con gadolinio para seleccionar trayectorias, y así evitar ingresar con las cánulas a través de sulcos, lesionar vasos sanguíneos o ingresar a cavidades ventriculares. Esta resonancia se realiza con sedación para evitar que el temblor y/o disquinesias afecten la calidad de la imagen.

Procedimiento Quirúrgico:

La medicación habitual contra la enfermedad se suspende previo a la cirugía. Con esto logramos que el paciente se encuentre en estado "off" durante el procedimiento y podamos evaluar los efectos de la estimulación durante el mapeo de los núcleos. Además, en caso que el paciente presente disquinesias como complicación del tratamiento, nos aseguramos que estas no estén presentes lo cual podría imposibilitar la cirugía.

En la mañana de la cirugía se procede a colocar el aro del marco estereotáctico, el cual se fija al cráneo con 4 pines bajo anestesia local. Se realiza una tomografía previa colocación de localizadores (Figura 1). Posterior a esto se retiran los localizadores y el paciente es transferido a la sala de pre anestesia. En una estación de procesamiento y fusión de imágenes, utilizando un software de alta complejidad, se fusiona la resonancia magnética nuclear con la tomografía (Figura 2).

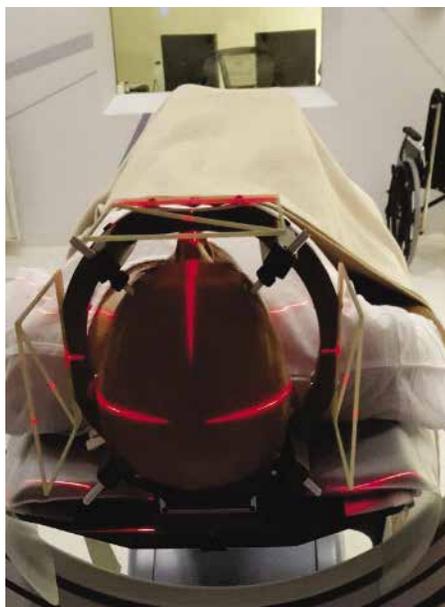


Figura 1. Paciente portando el aro del marco de estereotaxia y fiduciales en el tomógrafo. La posición simétrica del aro manteniendo como referencia la línea que une la comisura anterior con la comisura posterior es de mucha importancia.

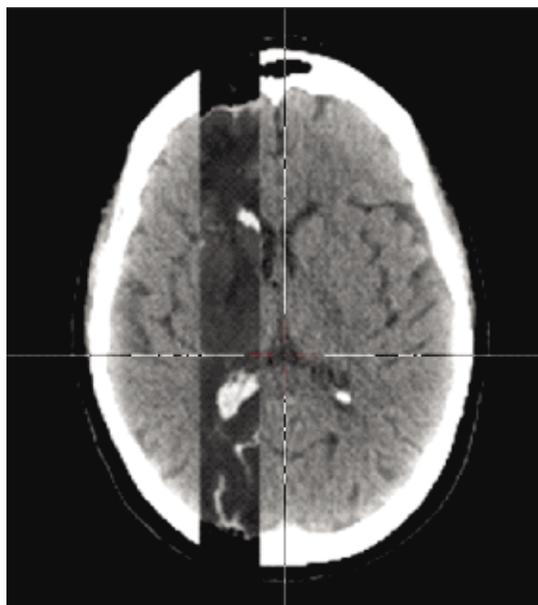


Figura 2. Fusión de la tomografía con la secuencia T2 de la resonancia magnética nuclear.

Se identifica y selecciona la estructura objetivo en cortes axiales, coronales y sagitales (Figura 3 y 4). Se verifican utilizando como referencia el atlas de Schaltenbrand & Wahren⁽⁴¹⁾.

Se obtienen coordenadas estereotácticas x , y , z en relación con la línea que conecta la comisura anterior con la comisura posterior y su punto medio. Se determinan los puntos de entrada derecho e izquierdo por delante de la sutura coronal. Se evalúan las trayectorias evitando atravesar sulcos, vasos sanguíneos o ventrículos obteniéndose los ángulos de entrada: *alfa* y *beta*.

El paciente es luego transferido a sala de operaciones. Se fija el aro a la mesa de sala de operaciones y se busca la posición más confortable para el paciente, teniendo en cuenta que esta primera parte de la cirugía se realiza solo con anestesia local. Por lo general se inicia en el lado contralateral al hemisferio con la sintomatología más severa. Se coloca la porción estéril del marco estereotáctico en donde se establecen las coordenadas x , y , z ; y ángulos *alfa*/*beta*, identificando el punto de entrada. Se realiza una incisión longitudinal y luego un agujero de trepanación con fresa de craneótomo. Posterior a la apertura de la duramadre y corticotomía, se introducen dos cánulas en secuencia y en paralelo a través de las cuales se insertan dos micro-macro electrodos. Los micro-macro electrodos constan de una punta fina en el extremo con la cual se registra el potencial de acción de campo, y de una banda, por encima de esta punta fina, la cual se utiliza para la macro estimulación. Estos se conectan a una estación de microregistro de actividad extra celular. En el caso del Núcleo Subtalámico, la lectura se inicia por lo general 10mm por encima del objetivo establecido en imágenes.

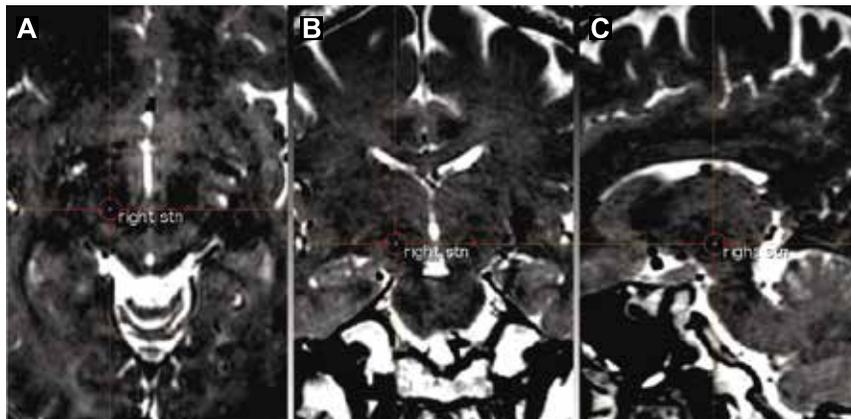


Figura 3. Selección del objetivo en secuencia T2 de resonancia magnética nuclear: región dorso lateral del Núcleo Subtalámico derecho. A: corte axial, B: corte coronal, C: corte sagital.

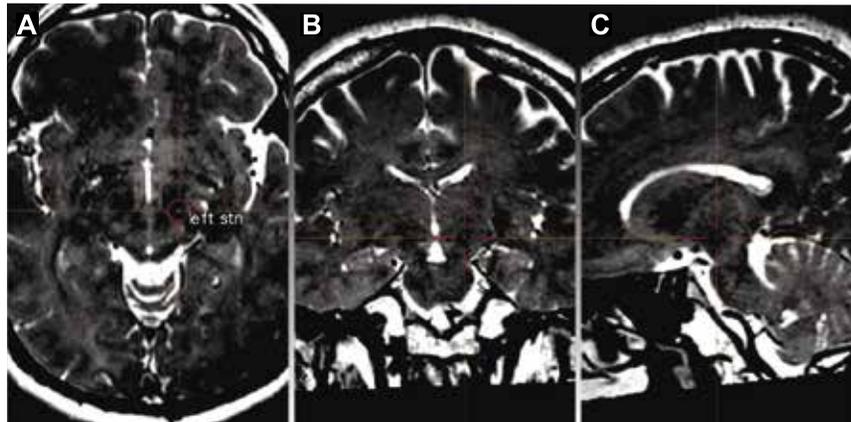


Figura 4. Selección del objetivo en secuencia T2 de resonancia magnética nuclear: región dorso lateral del Núcleo Subtalámico izquierdo. A: corte axial, B: corte coronal, C: corte sagital.

Existe la posibilidad de insertar de manera conjunta hasta cinco micro-macro electrodos. Con el uso de microrregistro intra operatorio se obtiene mayor precisión en la localización de los electrodos en comparación con el uso solo de imágenes⁽⁴²⁻⁴⁹⁾.

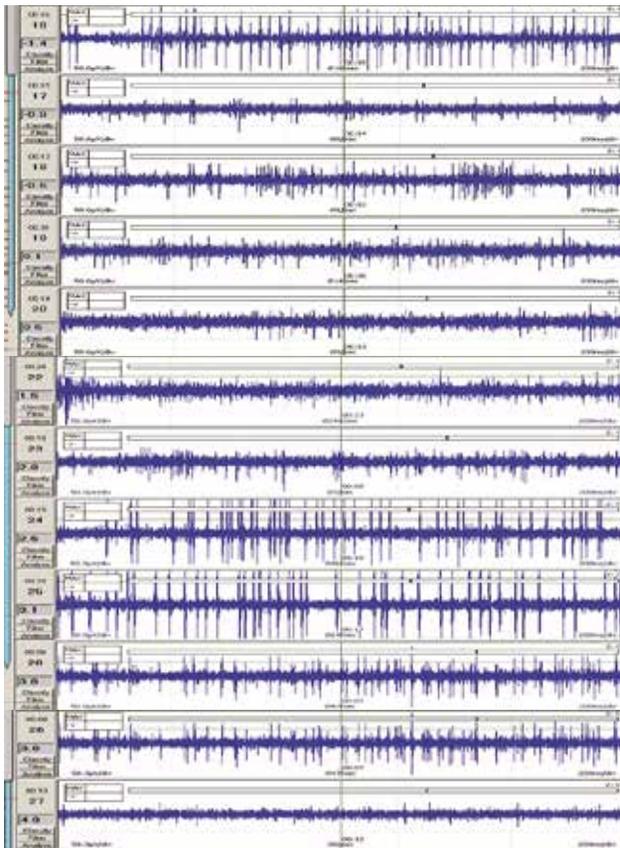
Los micro-macro electrodos se profundizan de manera paulatina buscando identificar la actividad eléctrica extracelular del núcleo objetivo.

La actividad eléctrica extracelular del núcleo Subtalámico de los pacientes con enfermedad de Parkinson es característica (Figura 5). Presenta una actividad oscilatoria dentro de un rango de frecuencia de 13-30 Hz, conocida como oscilaciones beta (Figura 6). Estas oscilaciones son características en la región motoro sensorial del núcleo (dorso lateral) y su identificación es importante ya que se ha demostrado que su extensión espacial predice el resultado clínico de la estimulación del Núcleo Subtalámico⁽⁴⁹⁾.

Una vez mapeado el núcleo objetivo, se escoge la trayectoria con la mejor calidad de señal y longitud más larga para luego estimular a diferente amperaje y ver la respuesta

clínica y los posibles efectos adversos. Se determina de esta manera el punto óptimo para la implantación del electrodo definitivo. Una vez implantado, se procede a fijarlo al cráneo con un dispositivo. La porción distal del electrodo se coloca por debajo de la gálea aponeurótica. Luego se realiza el mismo procedimiento en el lado contralateral del cráneo usando las coordenadas y ángulos establecidos. La implantación del neuroestimulador se realiza bajo anestesia general. Este puede ser colocado en un bolsillo subcutáneo en la pared torácica o abdominal. Los cables que conectan los electrodos con el neuroestimulador son tunelizados de manera subcutánea.

Es importante destacar que existen casos en los cuales se decide implantar el electrodo en un solo lado y postergar la implantación en el segundo hemisferio. Esto puede suceder en pacientes en los cuales hay una fuga excesiva de líquido céfalo raquídeo durante la implantación del primer electrodo. Esta fuga excesiva puede generar migración del cerebro dentro de la bóveda craneana, por lo cual las coordenadas establecidas para el segundo lado pierden su validez. Esto también puede suceder en pacientes que se cansen o se confundan y dejen de colaborar durante la cirugía.



cognitivo y del estado de ánimo son menores en los casos de estimulación de la porción interna del Globo Pálido⁽⁵¹⁻⁵³⁾.

La estimulación cerebral profunda mejora la función motora global de los pacientes con enfermedad de Parkinson hasta en un 60% (sin medicación), principalmente reduciendo o aboliendo el temblor, la rigidez y la bradiquinesia. El tiempo en estado “off” se reduce en promedio hasta en un 90% y la medicación en hasta un 60%. La mejora se logra mantener con el tiempo y tiene un efecto positivo significativo sobre la calidad de vida de los pacientes. Esto viene acompañado con una atenuación o abolición de las fluctuaciones motoras⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾.

Complicaciones

Las complicaciones en cirugía de estimulación cerebral profunda pueden estar relacionadas al acto quirúrgico o a la estimulación de alta frecuencia. Los relacionados con la cirugía son por lo general menores. De manera ocasional, es posible observar un periodo de confusión post operatoria transitoria, en especial en pacientes de mayor edad con supresión prolongada de la medicación anti parkinsoniana. Hasta en un 3% de los pacientes se puede observar sangrado intracraneano, de los cuales la gran mayoría son asintomáticos^(20-22,24,52).

Existen complicaciones relacionadas con el hardware, tales como posición sub óptima de los electrodos, erosión del material a través de la piel, infección o rotura del material⁽⁵⁸⁾.

Es importante tener conocimiento de cómo manipular e implantar cada una de los componentes del sistema de estimulación cerebral profunda para minimizar estas posibles complicaciones.

Los efectos adversos relacionados con la estimulación de alta frecuencia, tales como parestesias, disartria, diplopía, disquinesias, deterioro de la marcha, y posturas distónicas suelen ser pasajeras y controladas al modificar los parámetros de estimulación. En casos de pacientes que presentaron cierto grado de demencia antes de la cirugía o en aquellos en los cuales esta no fue identificada, es posible un deterioro cognitivo adicional. Se recomienda que la reducción de la medicación antiparkinsoniana sea paulatina para evitar cuadros hipodopaminérgicos como depresión, apatía y conductas suicidas^(20-22,24,52).

Nuestra experiencia

El programa de Estimulación Cerebral profunda en la Clínica Delgado se inició en el año 2016, y hasta la fecha *cuatro* pacientes con enfermedad de Parkinson han sido sometidos a cirugía de Estimulación Cerebral Profunda del Núcleo Subtalámico bilateral. El primer paciente ya completó el primer año de seguimiento. Todos han obtenido una mejoría significativa en el UPDRS III en el estado OFF de 75-96%, desapareciendo las fluctuaciones motoras y las no motoras. En la actualidad, la dosis equivalente de levodopa en tres de los

Tabla 3
Resultados pacientes Clínica Delgado

Pre Operatorio			
	UPDRS III (*) OFF MED	UPDRS III ON MED	Dosis equivalente de Levo Dopa
Paciente 1	57	23	1275
Paciente 2	68	32	1125
Paciente 3	48	13	675
Paciente 4	38	5	300
Post Operatorio			
	UPDRS III OFF MED ON STIM	UPDRS III ON MED ON STIM	Dosis equivalente de Levo Dopa
Paciente 1	5		0
Paciente 2	17	9	75
Paciente 3	2		0
Paciente 4	7		0
Resultados			
	Mejoría UPDRS III en el estado OFF	Reducción Dosis equivalente de Levo Dopa	
Paciente 1	91%	100%	
Paciente 2	75%	93%	
Paciente 3	96%	100%	
Paciente 4	82%	100%	

(*) UPDRS III: Unified Parkinson's Disease Rating Scale, motor.

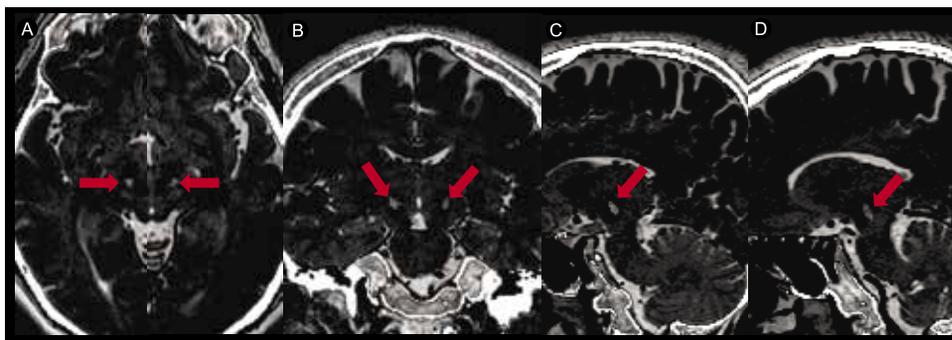


Figura 7. Posición final de los contactos de los electrodos en la región dorso lateral del Núcleo Subtalámico en el corte axial (A), coronal (B) y sagitales (C y D).

pacientes es cero (Tabla 3). No se han presentado complicaciones relacionadas con el acto quirúrgico y las tomografías post operatorias fusionadas con la resonancia magnética nuclear pre operatoria muestran buena localización de los electrodos en la región dorso lateral de los Núcleos Subtalámicos (Figura 7).

En el período de programación post operatoria, dos de los pacientes presentaron síntomas afectivos que fueron controlados de manera satisfactoria con optimización del tratamiento anti depresivo (afecto pseudobulbar de rápida remisión con dosis mínimas de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Uno de los pacientes presenta diplopía (paresia del VI par izquierdo) de manera temporal ante los cambios de programación, la cual desaparece en menos de 24 horas. Desde el punto de vista cognitivo, las pruebas se realizan al año de iniciada la estimulación, por lo cual aún están pendientes, pero no se han evidenciado cambios subjetivos.

En el país esta es una terapia que ya está teniendo cobertura por algunas compañías de seguros. Un porcentaje importante de los costos depende de los implantes a utilizar, y esto puede ser muy variable debido a que las necesidades de

cada paciente son distintas. Hay que destacar, como se comentó anteriormente, que se trata de una intervención costo - efectiva⁽³²⁻³⁴⁾. En nuestra serie, la disminución marcada/suspensión de la medicación y la posibilidad que los pacientes puedan continuar con su actividad profesional apoyan estos resultados.

Conclusión

La cirugía de Estimulación Cerebral Profunda ha demostrado ser un procedimiento que mejora la función motora y la calidad de vida de manera significativa en los pacientes con enfermedad de Parkinson. Además disminuye las complicaciones del tratamiento farmacológico que se observan con el paso del tiempo, esto debido a la reducción de la medicación que se obtiene. Los factores que garantizan un buen resultado son la selección adecuada de los pacientes, la selección del núcleo objetivo adecuado, la implantación precisa de los electrodos, la programación óptima, el manejo de la medicación en el postoperatorio y el manejo a largo plazo. Todo esto solo puede ser ofrecido por un equipo multidisciplinario entrenado y con experiencia en cirugía para trastornos del movimiento.

Referencias bibliográficas

1. McIntyre CC, Grill WM, Sherman DL, et al. Cellular effects of deep brain stimulation: model-based analysis of activation and inhibition. *J Neurophysiol* 2004;91(4):1457-1469.
2. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5(6):525-535.
3. Quittenbaum BH, Grahn B. Quality of life and pain in Parkinson's disease: a controlled cross-sectional study. *Parkinsonism Relat Disord* 2004;10(3):129-136.
4. Riaz A, Hobart JC, Lamping DL, et al. Using the SF-36 measure to compare the health impact of multiple sclerosis and Parkinson's disease with normal population health profiles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(6):710-714.
5. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(3):308-312.
6. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord* 2005;20(5):523-539.
7. Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001;16(3):448-458.
8. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000;342(20):1484-1491.
9. Meyers R. Surgical procedure for postencephalitic tremor, with notes on the physiology of premotor fibers. *Arch Neurol Psychiatr* 1940;44:455-459.
10. Meyers R. The modification of alternating tremors, rigidity and festination by surgery of the basal ganglia. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1942;21:602-665.
11. Meyers R. Surgical experiments in the therapy of certain "extrapyramidal" diseases: a current evaluation. *Acta Psychiatr Neurol Suppl* 1951;67:1-42.
12. Meyers R. Parkinsonism, athetosis and ballism; a report of progress in surgical therapy. *Postgrad Med*. 1955;17(5):369-381.
13. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, et al. Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain. *Science* 1947;106(2754):349-350.
14. Spiegel, EA, Wycis, HT. Pallidotomy in chorea. *Arch Neurol Psychiatr* 1950;64(2):295-296.

15. Tomlinson FH, Jack CR, Kelly PK. Sequential magnetic resonance imaging following stereotactic radiofrequency ventralis lateralis thalamotomy. *J Neurosurg* 1991;74(4):579-584.
16. Eskandar EN, Shinobu LA, Penney JB Jr, et al. Stereotactic pallidotomy performed without using microelectrode guidance in patients with Parkinson's disease: surgical technique and 2-year results. *J Neurosurg* 2000;92(3):375-383.
17. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990;249(4975):1436-1438.
18. Pollak P, Benabid AL, Gross C, et al. Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease. *Rev Neurol (Paris)* 1993;149(3):175-176.
19. Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery*. 1994;35(6):1126-1129; discussion 1129-1130.
20. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New Engl J Med* 2006;355(9):896-908.
21. Weaver F, Follett K, Stern M, et al. Bilateral deep brain stimulation vs. best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomised controlled trial. *JAMA* 2009;301(1):63-73.
22. Williams A, Gill S, Varma T, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PDSURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2010;9(6):581-591.
23. Schuppach WMM, Maltete D, Houeto JL, et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2007;68(4):267-271.
24. Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11(2):140-149.
25. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(S3):S2-S41.
26. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013;368(7):610-622.
27. Deuschl G, Agid Y. Subthalamic Neurostimulation for Parkinson's disease with early fluctuations: balancing the risks and benefits. *Lancet Neurol* 2013;12(10):1025-1034.
28. Ngoga D, Mitchell R, Kausar J, et al. Deep brain stimulation improves survival in severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(1):17-22.
29. Findley L, Aujla M, Bain PG, et al. Direct economic impact of Parkinson's disease: a research survey in the United Kingdom. *Mov Disord* 2003;18(10):1139-1145.
30. Hagell P, Nordling S, Reimer J, et al. Resource utilisation and costs in a Swedish cohort of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17(6):1213-1220.
31. Findley LJ, Wood E, Lowin J, et al. The economic burden of advanced Parkinson's disease: an analysis of a UK patient dataset. *J Med Econ*. 2011;14(1):130-139.
32. Dams J, Balzer-Geldsetzer M, Siebert U, et al. EARLYSTIM-investigators. Cost-effectiveness of neurostimulation in Parkinson's disease with early motor complications. *Mov Disord* 2016;31(8):1183-1191.
33. Meissner W, Schreiter D, Volkmann J, et al. Deep brain stimulation in late stage Parkinson's disease: a retrospective cost analysis in Germany. *J Neurol* 2005;252(2):218-223.
34. Eggington S, Valdeoriola F, Chaudhuri KR, et al. The cost effectiveness of deep brain stimulation in combination with best medical therapy, versus best medical therapy alone, in advanced Parkinson's disease. *J Neurol* 2014;261(1):106-116.
35. Benazzouz A, Piallat B, Pollak P, et al. Responses of substantia nigra pars reticulata and globus pallidus complex to high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats: electrophysiological data. *Neurosci Lett* 1995;189(2):77-80.
36. Benazzouz A, Gao DM, Ni ZG, et al. Effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on the neuronal activities of the substantia nigra pars reticulata and ventrolateral nucleus of the thalamus in the rat. *Neuroscience* 2000;99(2):289-295.
37. Beurrier C, Bioulac B, Audin J, et al. High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *J Neurophysiol* 2001;85(4):1351-1356.
38. Chan CS, Shigemoto R, Mercer JN, et al. HCN2 and HCN1 channels govern the regularity of autonomous pacemaking and synaptic resetting in globus pallidus neurons. *J Neurosci* 2004;24(44):9921-9932.
39. Lhommée E, Klinger H, Thobois S, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain* 2012;135(Pt 5):1463-1477.
40. Charles PD, Van Blercom N, Krack P, et al. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology* 2002;59(6):932-934.
41. Schaltenbrand G, Wahren W. Atlas for Stereotaxy of the Human Brain. 2nd ed. 1977, Stuttgart: Thieme.
42. Starr PA, Vitek JL, DeLong M, et al. Magnetic resonance imaging-based stereotactic localization of the globus pallidus and subthalamic nucleus. *Neurosurgery* 1999;44(2):303-313; discussion 313-314.
43. Bejjani BP, Dormont D, Pidoux B, et al. Bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease by using three-dimensional stereotactic magnetic resonance imaging and electrophysiological guidance. *J Neurosurg* 2000;92(4):615-625.
44. Cuny E, Guehl D, Burbaud P, et al. Lack of agreement between direct magnetic resonance imaging and statistical determination of a subthalamic target: the role of electrophysiological guidance. *J Neurosurg* 2002;97(3):591-597.
45. Benazzouz A, Breit S, Koudsie A, et al. Intraoperative microrecordings of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 3):S145-149.
46. Chen SY, Lee CC, Lin SH, et al. Microelectrode recording can be a good adjunct in magnetic resonance image-directed subthalamic nucleus deep brain stimulation for parkinsonism. *Surg Neurol* 2006;65(3):253-260; discussion 260-261.
47. Gross RE, Krack P, Rodriguez-Oroz MC, et al. Electrophysiological mapping for the implantation of deep brain stimulators for Parkinson's disease and tremor. *Mov Disord* 2006;21(Suppl 14):S259-283.
48. Sterio D, Zonenshayn M, Mogilner AY, et al. Neurophysiological refinement of subthalamic nucleus targeting. *Neurosurgery* 2002;50(1):58-67; discussion 67-69.
49. Zaidel A, Spivak A, Grieb B, et al. Subthalamic span of beta oscillations predicts deep brain stimulation efficacy for patients with Parkinson's disease. *Brain* 2010;133(Pt 7):2007-2021.
50. Montgomery, J.E.B. Deep Brain Stimulation Programming: Principles and Practice. 2010, New York: Oxford University Press, Inc.
51. Weaver F, Follett K, Hur K, et al. Deep brain stimulation in Parkinson disease: a metaanalysis of patient outcomes. *J Neurosurg* 2005;103(6):956-967.
52. Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. CSP 468 Study Group. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010;362(22):2077-2091.
53. Vitek JL. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. A critical re-evaluation of STN versus GPi DBS. *Stereotact Funct Neurosurg* 2002;78(3-4):119-131.
54. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005;128(Pt 10):2240-2249.
55. Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349(20):1925-1934.
56. Moro E, Lozano AM, Pollak P, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25(5):578-586.
57. Israel Z, Hassin-Baer S. Subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Isr Med Assoc J* 2005;7(7):458-463.
58. Lyons KE, Wilkinson SB, Overman J, et al. Surgical and hardware complications of subthalamic stimulation: a series of 160 procedures. *Neurology* 2004;63(4):612-616.