

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMERICAS

CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGIA

**TESIS DE INVESTIGACIÓN POR REQUERIMIENTO A OPTAR
PARA EL TÍTULO DE LICENCIATURA EN MEDICINA Y
CIRUGÍA**

**EFFECTIVIDAD DE INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA
ESPECÍFICA PARA ENFERMEDAD DE PARKINSON.**

INTEGRANTE:

RICARDO MONTERO ZAMORA

TUTOR:

DR. DAVID ENRIQUE SALAZAR OLMEDO

SAN JOSE, NOVIEMBRE, 2020

TABLA DE CONTENIDO

Resumen.....	5
Dedicatoria y Agradecimientos.....	7
Tabla de Abreviaturas.....	8
CAPITULO I.....	10
1. Introducción:.....	10
1.2. Planteamiento De Problema:.....	11
1.3. Pregunta de la investigación:.....	12
1.4. Objetivos:.....	13
1.4.1. Objetivo General:.....	13
1.4.2. Objetivos Específicos:.....	13
1.5. Justificación:.....	14
1.6. Proyecciones:.....	15
CAPITULO II.....	16
2. Marco Teórico:.....	16
2.1. Antecedentes Históricos:.....	16
2.2. Antecedentes Internacionales:.....	24
2.3. Antecedentes Nacionales:.....	42
2.4. Tabla de antecedentes:.....	45
2.5. Genética de la Enfermedad de Parkinson:.....	56
2.6. Anatomía del Núcleo Subtálamico:.....	57
2.7. Anatomía del Globo Pálido:.....	58
2.8. Anatomía de la Sustancia Negra:.....	58
2.9. Funcionamiento de los ganglios basales:.....	59
2.10. Suministro sanguíneo:.....	60
2.11. Fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson:.....	61
2.13. Alteraciones No Motoras:.....	63
2.14. Tratamiento Farmacológico:.....	66
2.14.1. Precursor de Dopamina:.....	66
2.14.2. Agonistas Dopaminérgicos:.....	68
2.14.3. Inhibidores del catabolismo de Levodopa y Dopamina:.....	70

2.14.4. Anticolinérgicos:.....	71
2.15. Neuromodulación.....	71
2.16. Estimulación Cerebral Profunda:	73
2.16.1. ECP del núcleo Subtalámico:.....	74
2.16.2 ECP del Globo Pálido:.....	74
2.17. Selección de pacientes:.....	74
2.18. Contraindicaciones:	75
2.19. Efectos adversos post-quirúrgicos:.....	76
CAPITULO III.....	78
3. Marco Metodológico:.....	78
3.1 Enfoque de la Investigación:	78
3.2 Objetivos con un enfoque Cualitativo:.....	78
3.2.1. Objetivo General:.....	78
3.2.2. Objetivos Específicos:	78
3.3 Elección del diseño de Investigación:	79
3.4 Fuentes de información:	79
3.4.1. Tabla de fuentes de información:	80
3.5. Criterios de inclusión y exclusión	91
3.5.1. Criterios de inclusión.....	91
3.5.2. Criterios de exclusión.....	92
3.6 Tipo de muestra:	92
3.7 Unidades de Análisis:.....	93
CAPITULO IV	94
Resultados:.....	94
CAPITULO V.....	98
Conclusiones:.....	98
Recomendaciones:.....	99
Referencias Bibliográficas:.....	101
Anexos:.....	105

Tablas

Tabla 1. Locus genéticos y causantes de la Enfermedad de Parkinson. (Deng et al, 2018).

Tabla 2. Criterios clínicos diagnósticos de EP de la Sociedad de bancos de cerebros del Reino Unido. (V. Kalia & A. Lang, 2015)

Tabla 3. Manifestaciones Psiquiátricas concomitantes con Enfermedad de Parkinson. (Han et al, 2018).

Tabla 4. Terapia convencional y conservadora de levodopa. (Bie et al, 2020).

Tabla 5. Complicaciones a largo plazo de las terapias dopaminérgicas para EP. .)(V. Kalia & A. Lang, 2015)

Tabla 6. Efectos generales a nivel funcional y clínico de los núcleos cerebrales involucrados en la estimulación cerebral profunda. (Marín et al, 2018).

Figuras

Figura 1. Síntesis de Dopamina y Levodopa. (S. Fahn, 2015)

Figura 2A. & 2B. Eventos cronológicos de relevancia para la EP desde su descubrimiento. (S. Przedborski, 2017).

Figura 3. Diseño del protocolo de screening para enfermedades neurodegenerativas entre la población adulta mayor en Costa Rica. (Wesseling et al, 2013).

Figura 4. Diagrama esquemático de la región subtalámica, mostrando la mayoría de componentes y la mayoría de conexiones aferentes y eferentes del núcleo subtalámico. (Afifi & Bergman, 2005).

Figura 5. Sección coronal del cerebro demostrando los componentes anatómicos de los ganglios basales. (Afifi & Bergman, 2005).

Figura 6. Principales vías de transmisión involucradas en la enfermedad de Parkinson. (Marín et al, 2018)

Figura 7. Suministro sanguíneo de los ganglios basales. (Afifi & Bergman, 2005).

Figura 8. Alteraciones no motoras en Enfermedad de Parkinson. (Han et al, 2018).

Figura 9. Radiografía de cráneo en la que se visualiza los electrodos de estimulación instalados. (C. Kunstmann et al, 2018)

Figura 10. Criterios de selección en pacientes con enfermedad de Parkinson. (Marín et al 2018)

Resumen

Introducción

El presente documento de revisión bibliográfica trata sobre la estimulación cerebral profunda como una alternativa quirúrgica para la enfermedad de Parkinson así como también sus indicaciones, especificaciones, beneficios y efectos secundarios de la misma.

Objetivos

Demostrar la eficacia de este tipo de intervención quirúrgica contra el tratamiento convencional, como es crucial en pacientes cuya clínica motora sea irresponsiva al tratamiento farmacológico, las características necesarias para poder tomar en cuenta un paciente para esta cirugía y exponer los efectos adversos que conlleva este procedimiento.

Método

Mediante revisión bibliográfica de artículos y libro a nivel nacional e internacional sobre estimulación cerebral profunda y su respectiva neuroanatomía involucrada, desde el año 2005 al 2020

Conclusiones

Se llega a la conclusión, en base al documento recopilado, que la intervención quirúrgica como tratamiento para los paciente refractarios al tratamiento convencional es de mucha utilidad para mejoría en los síntomas motores que son los que afectan en mayor parte las actividades cotidianas y por ende disminuyendo la calidad de vida de los pacientes. Cabe destacar que el avance tecnológico juega un papel importante ya que facilita y da mejor herramientas para la realización de la cirugía y controles posteriores.

Tomando en cuenta otro aspecto del trabajo, se concluye que el área predilecta para la inserción de los electrodos para dar estimulación cerebral profunda depende de la sintomatología que presente el paciente por esta razón es vital la específica selección de pacientes que sean candidatos para intervención quirúrgica.

Abstract

Introduction: The following bibliographic review manuscript deals with deep brain stimulation as a surgical alternative for Parkinson's disease as well as its indications, specifications, benefits and side effects.

Objectives: To demonstrate the efficacy of this type of surgical intervention against conventional treatment, as it is crucial in patients whose motor symptoms are inresponsive to pharmacological treatment, the characteristics necessary to be able to take into account a patient for this surgery and expose the adverse effects that it entails this procedure.

Method: Through bibliographic review of articles and books at national and international level on deep brain stimulation and its respective neuroanatomy involved, from 2005 to 2020.

Conclusions: It is concluded, based on the compiled document, that surgical intervention as a treatment for patients who are refracted to conventional treatment is very useful for improving motor symptoms, which are those that affect daily activities to a large extent and therefore thus decreasing the quality of life of patients. It should be noted that technological advance plays an important role since it facilitates and provides better tools for the performance of surgery and subsequent controls.

Taking into account another aspect of the work, it is concluded that the preferred area for the insertion of the electrodes to give deep brain stimulation depends on the symptoms that the patient presents, for this reason the specific selection of patients who are candidates for surgical intervention is vital.

Dedicatoria y Agradecimientos

Agradezco y dedico el presente documento a mi familia por ser un gran apoyo, a la población médica costarricense, la cual es tenaz y se encuentra en busca de ampliar sus conocimientos en todo momento; además de ser el motor principal de nuestro Servicio Social, acarreamos con la noble tarea de mantener a la población de Costa Rica saludable y resguardándola de enfermedades.

Finalmente, agradezco profundamente al Doctor David Salazar Olmedo por ser mentor, tutor y ejemplo a seguir en la comunidad médica de Costa Rica.

Tabla de Abreviaturas

EP/PD	Enfermedad de Parkinson
GB/BG	Ganglios Basales
SN	Sustancia negra
RM	Resonancia Magnética
SNpc	Sustancia negra pars compacta
mm	Milímetros
ECP/DBS	Estimulación cerebral profunda
NST	Núcleo Subtalámico
GP	Globo Pálido
GPI	Globo pálido interno
Vim	Núcleo ventral intermedio del tálamo
CZi	Zona caudal incierta
REM	Movimientos rápidos oculares
iMAO	Inhibidores de la Monoamin-oxidasa
TCI	Trastorno de Control de Impulso
US	Ultrasonido
CT	Tomografía Computarizada
AD/EA	Alzheimer disease/ Enfermedad de Alzheimer
MCI	Impariedad cognitiva media
DCL	Deterioro Cognitivo Leve
OMS	Organización Mundial de la Salud

GABA	Acido Gamma Amino Butírico
Loci	Plural de Locus

CAPITULO I

1. Introducción:

Los ganglios basales (GB) son un acumulo de núcleos interconectados envueltos en funciones motoras y no motoras; entre ellos se encuentran el núcleo subtalámico y el globo pálido que serán de gran importancia, ya que es en ellos donde se focaliza la cirugía y la estimulación cerebral profunda (ECP).

Mediante extensos estudios e investigaciones se sabe que la Enfermedad de Parkinson (EP) se basa en la neurodegeneración de sustancia negra (SN) principalmente de neuronas pigmentadas (dopaminérgicas) de la pars compacta, por ende la deficiencia de dopamina genera problemas motores, la disfunción a nivel del circuito neural es incierta pero se ha concluido que la EP tiene componentes no motores que son de difícil diagnóstico por su inicio tortuoso.

Anteriormente se le atribuía de manera exclusiva a factores ambientales como la causa de la EP, ahora se conoce que se debe tanto a factores ambientales como genéticos. Solo es posible diagnosticarla por hallazgos en RM de atrofia de la SNpc o por autopsia evidenciando cuerpos de Lewy. Actualmente el diagnóstico de la EP se da con equipos multidisciplinarios de especialistas que en conjunto logran concluir que efectivamente el paciente es portador de la enfermedad.

Con el descubrimiento de la Dopamina a inicios de 1900s se abrió un capítulo de nuevos estudios, los cuales fructificaron con el desarrollo de la levo-dopa que al ser precursor de la dopamina tiene mejor efecto en controlar la sintomatología. Como es de esperar, todo medicamento posee efectos secundarios, y la l-dopa no está exenta de ello. Se observó que los pacientes con historia de consumir esta droga por tiempos prolongados presentan diskinesias y alucinaciones.

La técnica quirúrgica de predilección es la estimulación cerebral profunda, que utiliza electrodos fijos de 1 a 2 mm de NST o GP, cabe destacar que el paciente debe ser cuidadosamente elegido por ende es de suma importancia el manejo interdisciplinario. La realización de incisiones quirúrgicas también se utilizaba como método quirúrgico y ambos buscan dar alivio a los síntomas motores cuando hay poca o mala respuesta a los medicamentos.

1.2. Planteamiento De Problema:

El Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a personas adultas mayores o con predisposición genética en la mayoría de casos. Se caracteriza por síntomas motores, alteraciones psiquiátricas y trastornos del sueño.

En el presente documento se realiza una revisión bibliográfica acerca de las alternativas quirúrgicas antiguas, las más novedosas que han surgido recientemente y su relación con la terapia farmacológica actual en la enfermedad de Parkinson.

La causa de la enfermedad de Parkinson no es certera aún; no obstante, se conoce que está ligada a factores ambientales tanto como genéticos. El principal problema relacionado con esta enfermedad es su difícil diagnóstico en etapas iniciales lo que repercute en el manejo tardío de la sintomatología que se vaya a presentar.

Se ha observado que ciertos pacientes presentan muchísimos efectos secundarios asociados al uso prolongado de fármacos con mínima reducción de afecciones motoras, siendo así la cirugía el único medio para aliviar este tipo de síntomas. Por esa misma razón es la que la selección de pacientes debe ser primordial para que la cirugía sea exitosa.

En Costa Rica se realiza esta cirugía; sin embargo, debido a la falta de información acerca del tema es que se pretende esclarecer un poco más con esta investigación. Con el fin de que se conozcan alternativas no farmacológicas para la enfermedad de Parkinson, para una atención específica que brinde evolución en los síntomas y mejoría en el diario vivir de los pacientes.

Este trabajo plantea la necesidad de expandir los estudios sobre técnicas quirúrgicas en enfermedades neurodegenerativas en Costa Rica ya que la información nacional que se maneja es reducida o casi nula. Con todos los resultados observados en artículos internacionales es seguro afirmar que la cirugía para aliviar síntomas motores en Parkinson es efectiva y debe ser divulgada su información actualizada.

1.3. Pregunta de la investigación:

¿Es realmente efectiva la estimulación cerebral profunda con electrodos como tratamiento quirúrgico específico en la enfermedad de Parkinson; y como debe realizarse la selección de pacientes?

1.4. Objetivos:

1.4.1. Objetivo General:

Descubrir los beneficios de la estimulación cerebral profunda como tratamiento quirúrgico en pacientes específicamente seleccionados para la Enfermedad de Parkinson, con el fin de ofrecerles una alternativa cuando el tratamiento farmacológico es insuficiente y se ve alterada su calidad de vida.

1.4.2. Objetivos Específicos:

- a. Describir la efectividad de la estimulación cerebral profunda como tratamiento para la sintomatología motora no responsiva a medicamentos.
- b. Identificar las características clínicas y farmacológicas necesarias para poder considerar esta intervención quirúrgica en los pacientes enfermos.
- c. Diferenciar los efectos adversos que puede provocar el uso de esta técnica quirúrgica contra los medicamentosos.

1.5. Justificación:

El presente trabajo contiene una connotación de revisión bibliográfica que permite evidenciar desde un enfoque comparativo las ventajas y desventajas de los diversos tratamientos farmacológicos y procedimientos quirúrgicos para tratar la enfermedad de Parkinson, esto con el fin de brindar un aporte a la comunidad científica y profesional del sector salud y así disminuir la dificultad para hallar información, debido a que en Costa Rica por motivos legales se obstaculiza el acceso a los datos de pacientes y casos reales por la confidencialidad que merecen en sus expedientes; lo cual disminuye las fuentes y recursos para ampliar los conocimientos relacionados con neurocirugía así como sucede con otras ramas de la medicina.

El principal objetivo de este trabajo es tener un mejor conocimiento de la enfermedad y poder brindar un tratamiento específico para la sintomatología de cada paciente. Los avances tecnológicos de neuroimágenes y neuromodulación han sido de gran utilidad para aumentar el uso de esta práctica quirúrgica, en Costa Rica se practica esta cirugía, por ende la finalidad de este trabajo es poder expandir los estudios y adquisición de información sobre la enfermedad de Parkinson, brindar una alternativa terapéutica y poder referir con tiempo prudencial a la especialidad encargada del seguimiento de estos pacientes.

1.6. **Proyecciones:**

Por medio del presente trabajo de investigación se pretendió:

- Evidenciar los beneficios de la ECP, la cual reduce la presencia de síntomas propios de la enfermedad y su avance. Además, mejora la calidad de vida del paciente y su desenvolvimiento en la vida cotidiana; tras una adecuada implementación de las técnicas de neuroimágenes y neuromodulación, las cuales permiten dejar atrás la aplicación de altas dosis de medicamento que alivia levemente la sintomatología.
- Brindar información veraz y actualizada al sector médico costarricense acerca de la utilización de la técnica quirúrgica para pacientes con EP y sus resultados a corto, mediano y largo plazo.
- Marcar precedentes informativos para futuros programas que detecten anticipadamente el diagnóstico de casos EP y con ello, segmentar a quienes sean candidatos para la intervención ECP y se integren como procedimientos de rutina.

CAPITULO II

2. Marco Teórico:

2.1. Antecedentes Históricos:

La historia que acompaña a la enfermedad de Parkinson es sumamente amplia lo cual la vuelve fascinante para los que tienen cierto apego por las neurociencias, ya que la misma ha sido cambiante y conforme avanza la tecnología se vuelve mas claro su origen y fisiopatología.

Como menciona Staudt et al (2019);

“ The earliest evidence of presumed psychosurgery has its origins in the Neolithic era; several skulls from this period have been identified with areas of trephination and evidence of healing, suggesting that these early procedures were likely performed with therapeutic intent. Although concurrent fractures have been identified in some specimens, numerous other skulls bear no obvious signs of trauma. ” [La evidencia más temprana de la presunta psicocirugía tiene su origen en el período neolítico; Se han identificado varios cráneos de este período con áreas de trepanación y evidencia de curación, lo que sugiere que estos primeros procedimientos probablemente se realizaron con intención terapéutica. Aunque se han identificado fracturas concurrentes en algunos especímenes, muchos otros cráneos no muestran signos evidentes de trauma.]

Desde el periodo Neolítico surgió la curiosidad en el ser humano para tratar males mediante procedimientos quirúrgicos. A pesar de que en la época no se sabía con exactitud lo que se hacía, sin duda fue lo que dio origen a la neurocirugía. Generalmente lo que se practicaba eran trepanaciones, las cuales consisten en realizar un agujero en el cráneo con un instrumento quirúrgico, en su mayoría para aliviar cefaleas, epilepsias y enfermedades mentales, la evidencia de estas intervenciones queda plasmada en los restos esqueléticos.

Según Obeso et al (2018);

“The surgical ablation of basal ganglia targets, predominantly the pallidum and later the thalamus, was at its peak in the 1950s and 1960s and continued at a good pace until the introduction of levodopa and the realization of its striking benefits. We then entered a period of near extinction of surgical procedures until the 1990s when 2 factors led to the reexamination of surgery: first, improvements in stereotactic techniques with the advent of CT scans and MRIs, which greatly increased surgical accuracy, and second, the realization of the limitations of pharmacological treatments and the appearance of drug-induced dyskinesias with disease progression and the chronic use of levodopa.” [La ablación quirúrgica de segmentos de los ganglios basales, predominantemente el globo pálido y más tardíamente el tálamo, estaba en su apogeo en las décadas de 1950 y 1960 y continuó a buen ritmo hasta la introducción de levodopa y la realización de sus sorprendentes beneficios. Luego se entró en un período de casi extinción de los procedimientos quirúrgicos hasta la década de 1990 cuando 2 factores condujeron a la reexaminación de la cirugía: primero, mejoras en las técnicas estereotácticas con el advenimiento de las tomografías computarizadas y las resonancias magnéticas, que aumentaron en gran medida la precisión quirúrgica, y segundo, la realización de las limitaciones de los tratamientos farmacológicos y la aparición de diskinesias inducidas por fármacos con progresión de la enfermedad y el uso crónico de levodopa.]

La neurocirugía se ha visto beneficiada del advenimiento de la tecnología, ya que estuvo en decadencia cuando se dio el descubrimiento de que el tratamiento medicamentoso para la enfermedad de Parkinson era más seguro, efectivo y con menos secuelas o efectos secundarios. De la mano de las neuroimágenes y neuromodulación, la práctica quirúrgica ha resurgido con muchísima más información y estudios que avalan su utilización en pacientes específicos y con predominancia de síntomas motores.

Como menciona Deng et al, (2018);

“Over the past 20 years, substantial progress has been made in identifying the genetic basis of PD. A series of studies concentrated on detection of disease-causing mutations and risk variants for PD, and various animal models of PD have significantly enhanced our understanding of the pathogenic mechanisms of this disorder. Investigation of the interactions between the protein products of causative genes can reveal the multiple pathogenic pathways and epigenetic mechanisms relevant to development of PD.” [En los últimos 20 años, se ha logrado un progreso sustancial en la identificación de la base genética de la EP. Una serie de estudios se concentraron en la detección de mutaciones que causan enfermedades y variantes de riesgo para la EP, y varios modelos animales de EP han mejorado significativamente nuestra comprensión de los mecanismos patogénicos de este trastorno. La investigación de las interacciones entre los productos proteicos de los genes causantes puede revelar las múltiples vías patogénicas y los mecanismos epigenéticos relevantes para el desarrollo de la EP.]

La genética tiene un papel muy importante en la expresión de la enfermedad, al tener tantos años de su descubrimiento, permite que la extensión de los estudios genéticos cada vez vaya produciendo más información acerca de cómo se puede atacar la raíz del problema a nivel molecular, cabe destacar que hay más de veinte códigos genéticos ya descubiertos y descritas sus características.

Según Obeso et al (2018);

“Outside of England, the primary person to bring attention to James Parkinson’s contribution was Jean-Martin Charcot, the premier 19th-century clinical neurologist. In his formal lectures and informal case presentations, Charcot attracted a large international audience of physicians and trainees, and therefore his classroom became a pivotal venue for neurological communication. ” [Fuera de Inglaterra, la primera persona que llamó la atención sobre la contribución de James Parkinson fue Jean-Martin Charcot, el principal neurólogo clínico del siglo XIX. En sus conferencias formales y presentaciones informales de casos, Charcot atrajo a una gran audiencia internacional de médicos y aprendices, y por lo tanto su aula se convirtió en un lugar fundamental para la comunicación neurológica.]

Como era de esperarse los entusiastas de la neurología no se iban a quedar atrás en seguir haciendo descubrimientos, esto para poder tener una mejor idea de la fisiopatología o posibles síndromes asociados con la clínica del Parkinson. Uno de los principales aportes del Dr. Charcot aparte de renombrar la parálisis temblorosa por Enfermedad de Parkinson, fue el término de Parkinsonismo ya que los síntomas de (EP) podrían presentarse en muchas otras diferentes condiciones sin ser necesariamente la misma.

Según Przedbroski (2017)

“ James Parkinson, who was an English surgeon, apothecary, geologist, palaeontologist and political activist, published his thin monograph titled An Essay on the Shaking Palsy exactly 200 years ago, in 1817, and this account represents the first description of Parkinson disease (PD) as a neurological disorder. ” [James Parkinson quien fue cirujano inglés, boticario, geólogo, paleontólogo y activista político, publicó su corta monografía titulada Un Ensayo sobre la Parálisis temblorosa hace exactamente 200 años, en 1817, y esta cuenta representa la primera descripción de la enfermedad de Parkinson (EP) como un trastorno neurológico.]

La razón por la cual hoy en día se conoce la enfermedad de Parkinson es por un esfuerzo en conjunto de muchos especialistas y múltiples avances tecnológicos; no obstante el Dr. J. Parkinson fue el primero en describir la enfermedad en 1817. No se obtuvo un ensayo perfecto pero fue la fundación de lo que hoy llamamos enfermedad de Parkinson, él logró observar y describir de manera efectiva el tremor, alteraciones de la marcha, rigidez y bradikinesia.

Como describe Fahn (2008)

“The introduction of high dosage levodopa by George Cotzias revolutionized the treatment of Parkinson’s disease (PD), and L-dopa remains until this day the most efficacious treatment for patients with PD. ” [La introducción de levodopa a dosis altas por George Cotzias revolucionó el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP), y la L-dopa sigue siendo hasta el día de hoy el tratamiento más eficaz para pacientes con EP.]

En este artículo se menciona la historia de cómo se fue descubriendo el neurotransmisor de dopamina y su relación entre enfermedades neurodegenerativas. Así como también cuando se introdujeron las altas dosis de dopamina y levo-dopa como tratamiento farmacológico que marcó un hito en la rama de las neurociencias. Aparte de la historia y funcionalidad de la dopamina, describe muy bien cuando fue que se empezó a utilizar la levo-dopa; sus efectos secundarios, en quien se debe iniciar tratamiento y a que dosis para notar mejoría de síntomas de los pacientes.

(Ver figura 1)(S. Fahn, 2015).

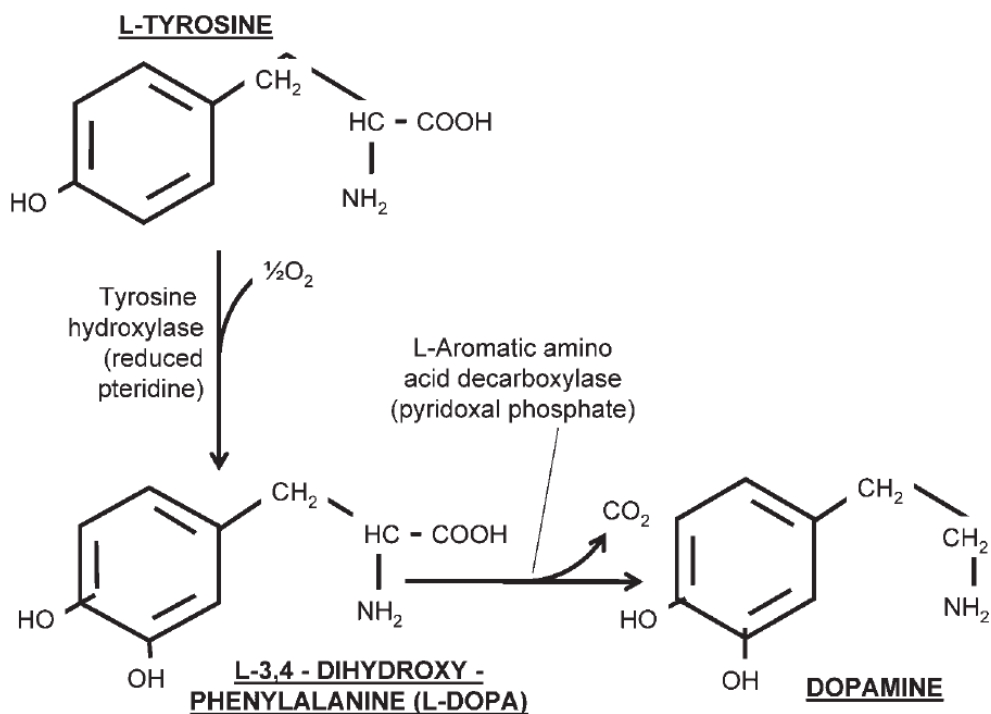


Figura1. Síntesis de Dopamina y Levodopa. (S. Fahn, 2015)

Según Fahn (2008);

“Carlsson’s work led to the realization that dopamine is a neurotransmitter in brain, that there is high dopamine concentration in the striatum, that dopamine depletion from reserpine is responsible for the akinetic effect, and that PD is related to dopamine in brain. Hornykiewicz showed that striatal dopamine is deficient in PD and that the greater the depletion, the more severe the disease; he also was the first to suggest using L-dopa to treat the disease. Cotzias showed how one could safely use high enough doses of L-dopa to be effective, and this led to the successful introduction of L-dopa into the treatment of PD.” [El trabajo de Carlsson evidencio que la dopamina es un neurotransmisor en el cerebro, que existe una alta concentración de dopamina en el núcleo estriado, que la depleción de dopamina por uso de reserpine es responsable del efecto akinetico y que en la EP está relacionada con la dopamina en el cerebro. Hornykiewicz concluyó que hay una deficiencia de dopamina en el núcleo estriado en EP y que entre mayor sea la deficiencia,

más severa se va expresar la enfermedad; también fue el primero en sugerir L-dopa para tratar la EP. Cotzias demostró de manera segura la cantidad que se puede utilizar de L-dopa para ser efectiva, y esto condujo a la introducción de la L-dopa como tratamiento para la EP.]

La mención anterior hace alusión a los descubrimientos de los científicos que dedicaron sus vidas para el beneficio de los pacientes y para mejorar la calidad de vida de los mismos, no cabe duda que sus esfuerzos hicieron que al día de hoy exista una terapia farmacológica para aliviar la EP, ya que la misma ha demostrado ser uno de los enigmas más grandes a los que se haya enfrentado la comunidad médica y científica a nivel mundial. (Ver figura 2A y 2B)(S. Przedborski, 2017).

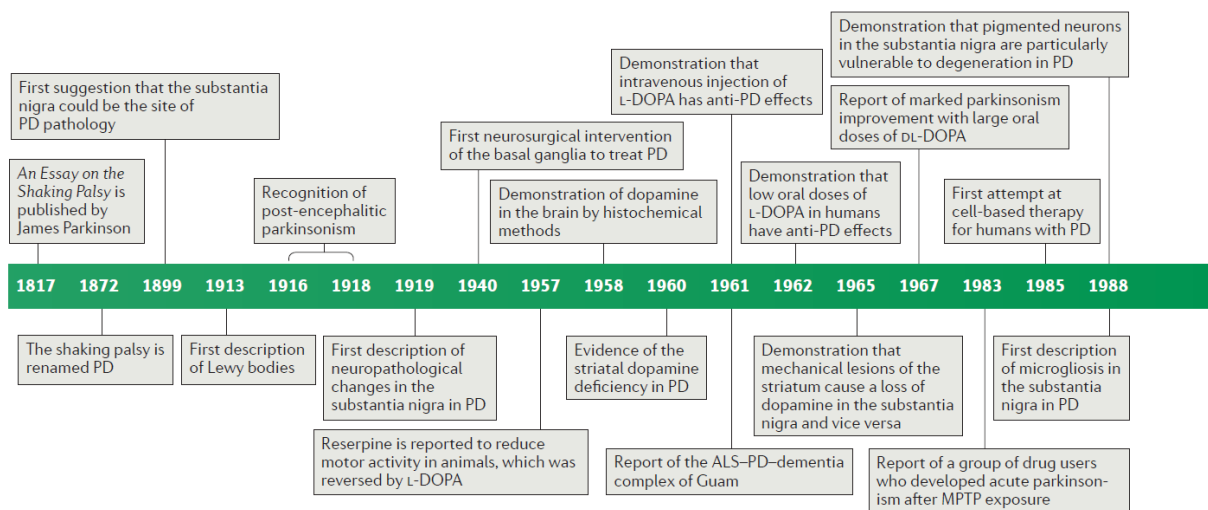


Figure 1 | The 200 years of Parkinson disease research. ALS, amyotrophic lateral sclerosis; GBA, glucosylceramidase; LAG3, lymphocyte-activation gene 3; L-DOPA, L-3,4-dihydroxyphenylamine; MPTP, 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine; PD, Parkinson disease; SNCA, α -synuclein.

Figura 2A. Eventos cronológicos de relevancia para la EP desde su descubrimiento. (S. Przedborski, 2017).

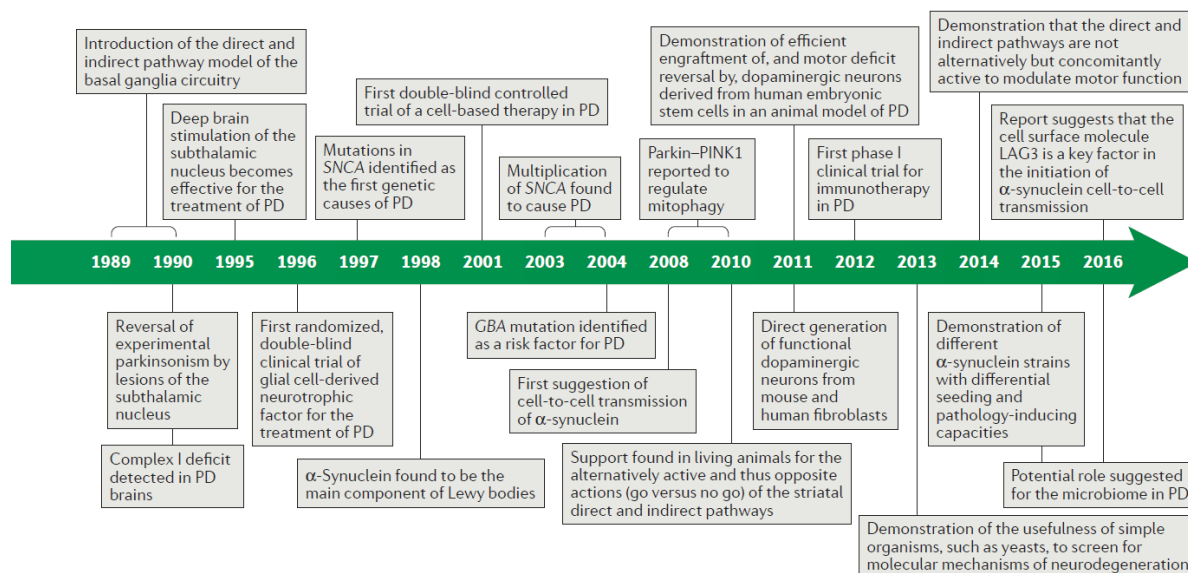


Figura 2B. Eventos cronológicos de relevancia para la EP desde su descubrimiento. (S. Przedborski, 2017).

2.2. Antecedentes Internacionales:

Según Mitchell & Ostrem, (2020);

“PD surgical approaches can provide symptomatic relief and improve quality of life in a carefully selected subset of patients. Surgical lesions and DBS therapy both increase motor “on” time when maximal medical management becomes insufficient. Novel surgical methods and stimulation techniques are transforming the field and advancing technology has the potential to improve future outcomes. Surgical decision making is complex, with determination of best surgical candidates, technique, complication management, hardware, and programming adjustments requiring a collaborative, multidisciplinary approach. “ [Los abordajes quirúrgicos de la EP pueden proporcionar alivio sintomático y mejora de la calidad de vida en un subconjunto de pacientes cuidadosamente seleccionado. Las ablaciones quirúrgicas y la terapia con ECP aumentan los síntomas motores "on" cuando el manejo médico máximo se vuelve insuficiente. Los métodos quirúrgicos Novel y técnicas de estimulación están transformando el campo y con el avance de la tecnología tiene el potencial de mejorar los resultados futuros. La toma de decisión quirúrgica es compleja, con la determinación de los mejores candidatos quirúrgicos, técnica, manejo de complicaciones, hardware y ajustes de programación que requieren una colaboración de un abordaje multidisciplinario.]

El manuscrito anterior describe con mucha precisión los objetivos anatómicos, las técnicas quirúrgicas y complicaciones de la intervención. Evidencia de forma clara que cuando se llega a dosis máximas de medicamentos y estos no cumplen su función la probabilidad de ese paciente para ser candidato a estimulación cerebral profunda es muy alta, no obstante casi tan importante como la intervención es la elección del paciente ideal y para ello se necesita de un equipo de especialistas altamente confiables que facilitaran un poco el arduo trabajo. Habla también de un sinfín de nuevas probabilidades gracias a la tecnología médica la cual avanza a pasos agigantados lo cual es beneficioso para los pacientes.

Como menciona Kojoh et al (2020);

“ Deep brain stimulation (DBS) targeting the subthalamic nucleus (STN), globus pallidus internus (GPi), the ventral intermediate nucleus of the thalamus (Vim), the caudal zona incerta (cZI), and posterior subthalamic area (PSA) has been reported to be effective for severe tremor in patients with Parkinson’s disease (PD). DBS has the benefit of being able to program adjustments to minimize stimulation-related complications; however, long-term improvement of tremor does not always persist. ” [La estimulación cerebral profunda (ECP) dirigida al núcleo subtalámico (STN), globo pálido interno (GPi), el núcleo intermedio ventral del tálamo (Vim), la zona caudal incierta (cZI) y el área subtalámica posterior (PSA) han reportado su efectividad para tremor severo en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP). La ECP tiene la ventaja de poder programar ajustes para minimizar complicaciones relacionadas con la estimulación; sin embargo, a largo plazo la mejora del temblor no siempre persiste.]

El anterior artículo explica los diferentes sitios anatómicos a nivel de los ganglios basales que se pueden intervenir y demostraron mejoría de sintomatología motora. No obstante los autores recalcan que a largo plazo la mejoría de síntomas no siempre es persistente. En el artículo se hace mención de la efectividad de realizar talamotomía y estimulación cerebral profunda concomitantemente para el alivio de sintomatología a largo plazo. El resto del artículo describe los dos casos de pacientes sometidos a esta intervención quirúrgica los cuales demostraron mejoría notable de su estado basal previo a la cirugía.

Como describe Szlufik et al (2020);

“ Deep brain stimulation (DBS) is an established treatment in Parkinson’s disease (PD), more often proposed to patients in an advanced stage of the disease. The procedure entails implantation of intracranial electrodes in specific brain structures, which is followed by chronic stimulation. Recently, subthalamic nucleus has become the most often chosen localization in PD patients, mainly due to its effect on most of motor symptoms and on the reduction of daily levodopa dose. ” [La estimulación cerebral profunda (ECP) es un tratamiento establecido en la Enfermedad de Parkinson (EP), propuesta con mayor frecuencia a pacientes en una etapa avanzada de la enfermedad. El procedimiento acarrea la implantación de electrodos intracraneales en estructuras cerebrales específicas, que se le da seguimiento con estimulación crónica. Recientemente, el núcleo subtalámico se ha convertido en la localización elegida con mayor frecuencia en pacientes con EP, principalmente debido a su efecto en la mayoría de los síntomas motores y en la reducción de la dosis diaria de levodopa.]

Como se menciona anteriormente el núcleo subtalámico ha demostrado ser uno de los objetivos predilectos para la colocación de los electrodos y posterior estimulación del mismo. Uno de los principales factores influyentes en la selección de esta are en específico es la reducción significativa de las dosis de medicamento necesarias para calmar la sintomatología. El estudio se centra en el efecto neuromodulador del NST que evidencia que en los primeros meses postoperatorios los cambios no son tan notorios pero van tomando fuerza mediante avance el tiempo con mejoría.

Según J. Aman et al (2020);

“ Externalized recordings from three Parkinson's disease patients using directional DBS leads revealed a spatial topography of oscillatory activity in the pallidum, demonstrated spectral characteristics, in particular, frequency bands and peaks, that were distinct for each patient, and showed modulation of these characteristics with volitional movement. Although the peak frequency of oscillatory activity varied across patients, maximum power was always found in segments that faced the posterolateral “sensorimotor” territory of GPi and aligned with the clinically chosen contacts. ” [Registros externos de tres pacientes portadores de enfermedad de Parkinson que se utilizó ECP direccional con electrodos, reveló una topografía espacial de actividad oscilatoria en el globo pálido, demostrando características espectrales, en particular, bandas de frecuencia y picos, que fueron distintos para cada paciente, y mostró modulación de estas características con movimiento volitivo. Aunque el pico de frecuencia máxima de la actividad oscilatoria varió con respecto a los pacientes, la potencia máxima siempre se encontró en segmentos que afrontan el territorio posterolateral "sensorimotor" de GPi y alineado con los contactos clínicamente seleccionados.]

El manuscrito anterior demuestra la utilidad de utilizar datos e información específica de cada paciente para poder determinar donde será más efectiva la colocación de microelectrodos. También basan su estudio en correlacionar los dos grandes sitios anatómicos donde se realiza esta cirugía para determinar la mayor efectividad.

Como menciona Cury et al (2020);

“ Pain has a prevalence of 40–85% in Parkinson's disease (PD) patients and is related with a significant reduction in their quality of life. Subthalamic deep brain stimulation (STN DBS) is an effective treatment for the motor symptoms of PD, but it also ameliorates non-motor symptoms, such as pain. It has been shown that STN DBS can produce significant pain relief in more than 80% of PD patients and might be a major driver of quality of life improvement in the long term after DBS. ” [El dolor tiene una prevalencia del 40-85% en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) y está relacionado con una reducción significativa en su calidad de vida. La estimulación cerebral profunda

subtalámica (ECP NST) es un tratamiento eficaz para los síntomas motores de la EP, pero también mejora los síntomas no motores, como el dolor. Se ha demostrado que ECP NST puede producir una reducción significativa del dolor de hasta un 80% en los pacientes con EP y puede llegar a mejorar la calidad de vida a largo plazo después de someterse a ECP.]

En el artículo anterior los autores hacen mención de la utilidad de la estimulación cerebral profunda en el núcleo subtalámico para además de tratar los síntomas motores, mejorar la sensación de dolor. La predisposición al dolor en los pacientes con EP tiene una alta prevalencia por ende se busca como solucionar dos problemas con una sola intervención quirúrgica. El NST ha sido ampliamente estudiado y como resultado han surgido nuevas hipótesis, como su rol en la percepción consciente, mejoría en la percepción del dolor, así como también la disminución de la sensación de frío.

Según Lin et al (2020);

“ For gait disorder treatments, dopaminergic therapy and surgery are widely used in patients with early-to-mid stage PD, but they have little effect on advanced-stage patients. Recently, deep brain stimulation (DBS) has been introduced as a new therapy for gait disorder associated with late-stage PD. Compared to traditional treatments for PD, DBS has some advantages, such as the facts that the procedure is reversible, neuronal tissue can be reserved, and the treatment can be adjusted based on the disease progression of each patient. ” [Para los tratamientos del trastorno de la marcha, la terapia dopaminérgica y la cirugía se usan ampliamente en pacientes con EP de etapa temprana a media, pero tienen poco efecto en pacientes en etapa avanzada. Recientemente, la estimulación cerebral profunda (ECP) se ha introducido como una nueva terapia para el trastorno de la marcha asociado con la EP en etapa tardía. En comparación con los tratamientos tradicionales para la EP, la ECP tiene algunas ventajas, como el hecho de que el procedimiento es reversible, el tejido neuronal se puede reservar y el tratamiento se puede ajustar en función de la progresión de la enfermedad de cada paciente.]

Como mencionan los autores en el artículo la estimulación cerebral profunda es el procedimiento predilecto para los pacientes refractarios al tratamiento o los que portan la enfermedad de larga data. También es muy conveniente ya que no es una terapéutica definitiva

sino que se puede ajustar conforme progrese o deteriore el estado del paciente y que se preserve tejido neuronal a diferencia de la talamotomía. La finalidad del artículo es hacer una comparación entre los sitios más comunes de estimulación cerebral contra los que se les practico en el núcleo pedunculopontino, para ello utilizar información previa de pacientes y les realizaron pruebas para correlacionar la mejoría de síntomas con las cirugías realizadas.

De acuerdo con Torun et al (2020);

“ Besides a clear benefit of STN DBS on motor symptoms of PD, increasing numbers of studies within last few years have demonstrated beneficial effects of STN DBS on several sleep parameters with an overall increased sleep quality. Disturbances in sleep and sleep disorders are common non-motor symptoms of PD, which further deteriorates quality of life in these patients. Presence of sleep disturbances such a insomnia, excessive daytime sleepiness, sleep apnea, or REM (rapid eye movement) sleep behavior disorder (RBD) was implicated to be associated with poor prognosis in PD. ” [Además de un claro beneficio de la ECP SBT sobre los síntomas motores de la EP, un número creciente de estudios en los últimos años han demostrado efectos beneficiosos de la ECP SBT en varios parámetros del sueño con una mayor calidad general del sueño. Las alteraciones en el sueño y los trastornos del sueño son síntomas comunes no motores de la EP, que deterioran aún más la calidad de vida en estos pacientes. La presencia de trastornos del sueño como insomnio, somnolencia diurna excesiva, apnea del sueño o trastorno del comportamiento del sueño (TCS) REM (movimiento ocular rápido) estaba relacionado con un mal pronóstico en la EP.]

La enfermedad de Parkinson es conocida por su sintomatología no motora la cual se expresa como alteraciones en el patrón de sueño con un rango de variaciones. Si bien es cierto estos síntomas no motores han sido observados a lo largo del tiempo, los cambios en los parámetros del sueño tiene una deficiencia de estudios y también pueden ser atribuidos al tratamiento dopaminérgico. En el artículo resalta esta carencia y generan un estudio con base en evidencia y su resultado final es que la estimulación cerebral del núcleo subtalámico da resultados positivos en la conducta del sueño de los pacientes.

Según menciona Bie et al (2020);

“ Although early initiation of dopaminergic therapies does not convey disease modifying effects, it reduces disability. The accumulated evidence and experience of the authors suggest that levodopa strikes the best balance between efficacy and side-effects, with improvements in quality of life, possibly even in the early clinical stages when disability might be negligible. Concerns about the development of motor complications arising from the early initiation of levodopa, which led to the emphasis on levodopa-sparing strategies.” [Aunque el inicio temprano de las terapias dopaminérgicas no se traduce a efectos modificadores de la enfermedad, reduce la discapacidad. La evidencia acumulada y la experiencia de los autores sugieren que la levodopa logra el mejor equilibrio entre eficacia y efectos secundarios, con mejoras en la calidad de vida, posiblemente incluso en las primeras etapas clínicas cuando la discapacidad puede ser insignificante. Las preocupaciones sobre el desarrollo de complicaciones motoras derivadas del inicio temprano de la levodopa, lo que llevaron a enfatizar las estrategias de conservación de la levodopa.]

El artículo anterior es de gran influencia para este trabajo debido a que explica ampliamente varios contextos acerca de cómo se debe implementar la terapia farmacológica tanto así como sus efectos secundarios y comparación de medicamentos. La levodopa ha sido el tratamiento pilar para la enfermedad de Parkinson desde hace más de medio siglo, ya que demuestra un equilibrio entre efectos adversos y mejora de síntomas. La implementación de medicamentos (levodopa, agonista de dopamina e inhibidores de monoamin-oxidasa) aun con un diagnóstico temprano solo debe ser utilizada para tratar los síntomas motores y mejorar en ese ámbito la calidad de vida, no obstante la neurodegeneración y el curso normal de la enfermedad no se verán afectados en lo absoluto.

Como describe Eisinger et al (2019);

“ Recent observations of basal ganglia physiology have acted as a springboard for rapid advancement of neuromodulation. Not only have we soared beyond the rate model by analyzing the complex behavior of basal ganglia circuitry, we have also characterized oscillation-level activity and are beginning to use it for tailored therapy. Initially thought of as an informational lesion, stimulation has profound impacts on basal ganglia physiology. ” [Observaciones recientes de la fisiología de los ganglios basales han actuado como un trampolín para el rápido avance de la neuromodulación. No solo nos hemos impulsado más allá del modelo de frecuencia analizando el complejo comportamiento de los circuitos de los ganglios basales, sino que también hemos caracterizado el nivel de oscilación de actividad y se está comenzando a usar como terapia a la medida. Inicialmente considerada como una lesión informativa, la estimulación tiene profundos impactos en la fisiología de los ganglios basales.]

Los ganglios basales son una estructura en la base del diencefalo los cuales están relacionados estrechamente con la enfermedad de Parkinson. De la afectación de los ganglios basales se pueden mencionar ciertas patologías como por ejemplo la EP, el tremor esencial, distonia, síndrome de Tourette. La neuromodulación requiere de un enfoque multidisciplinario, estudios y equipo tecnológico para que sea realmente de utilidad por lo que los autores especifican que la misma debe ser utilizada con pacientes meticulosamente seleccionados y realizada por los más expertos en este campo.

Según Ayobello et al (2019);

“ While the dopaminergic and neuronal degeneration seen in Parkinson’s disease classically presents with motor symptoms such as resting tremor, rigidity, and postural instability, less discussed are the psychiatric symptoms of depression, impulsivity, and suicidality. Fortunately, a number of treatment modalities including dopamine-replacement therapies exist for PD, providing effective but often short-lived relief from symptoms. The refractory nature of symptoms often leads patients to seek less effective second-line pharmaceutical treatments, and once these fail, they resort to the innovative but invasive deep brain stimulation (DBS) therapy.” [Mientras que la degeneración neuronal y dopaminérgica observada en la enfermedad de Parkinson se presenta clásicamente con síntomas motores como temblor en reposo, rigidez e inestabilidad postural, los síntomas psiquiátricos de depresión, impulsividad y suicidio son menos discutidos. Afortunadamente, existen varias modalidades de tratamiento, incluidas las terapias de reemplazo de dopamina para la EP, que proporcionan un alivio efectivo pero a menudo de corta duración de los síntomas. La naturaleza refractaria de los síntomas a menudo lleva a los pacientes a buscar tratamientos farmacéuticos de segunda línea menos efectivos, y una vez que estos fallan, recurren a la innovadora pero invasiva terapia de estimulación cerebral profunda (ECP).]

Los efectos secundarios del uso de medicamentos han estado bajo estudio durante mucho tiempo, esto debido a que el exceso de los mismo pueden provocar alucinaciones y depresión. Si se suma el factor de riesgo de los efectos adversos medicamentos más el daño neurológico producido por la misma EP se eleva el riesgo de que estos pacientes cometan suicidio. Como se ha mencionado anteriormente en el manuscrito la estimulación de NST mejora el cuadro motor pero se ha visto que si se estimula cerca o en la parte inferior del NST se induce a un cuadro agudo de depresión. Cabe destacar que como la operación mejora los síntomas motores los pacientes tienen más facilidad para cometer suicidio.

De acuerdo con Giannini et al (2019);

“ Postoperative depression after STN-DBS was demonstrated to have a greater effect on quality of life than motor outcomes, and in general, depression is associated with suicide as in the general population. The origin of postoperative depression and suicidal outcomes may be a product of multiple factors, including a history of psychiatric disorders, psychological factors, lack of satisfaction with DBS results and unrealistic expectations, poor support, changes in identity or family/social interactions, adverse effects of DBS, and dopaminergic medication withdrawal. These factors are present mainly in the first months to years after surgery, when the risk of suicide or attempted suicide is higher. Moreover, DBS could have a direct role in mood changes. ” [La depresión postoperatoria después de ECP-SBT demostró tener un mayor efecto sobre la calidad de vida que los resultados motores, y en general, la depresión está asociada con el suicidio en la población general. El origen de la depresión postoperatoria y los resultados suicidas pueden ser producto de múltiples factores, que incluyen antecedentes de trastornos psiquiátricos, factores psicológicos, falta de satisfacción con los resultados de la ECP y expectativas poco realistas, poco apoyo, cambios en la identidad o interacciones familiares/sociales, efectos adversos de la ECP y retiro de medicación dopaminérgica. Estos factores están presentes principalmente en los primeros meses o años después de la cirugía, cuando el riesgo de suicidio o intento de suicidio es mayor. Además, la ECP podría tener un papel directo en los cambios de humor.]

Continuando con los estudios relacionados al suicidio y depresión post operatorio, el anterior explica que la mayoría de pacientes alrededor de un cuarto de la muestra que realizaron expresaron verbalmente ideación suicida antes de intentarlos o cometerlos. Los autores del artículo concluyeron que el riesgo a corto y largo plazo de ideación o suicidio en pacientes postoperatorios es alto y no debe de tomarse a la ligera. Es muy difícil llegar a un acuerdo con respecto a los estudios sobre suicidios postoperatorios ya que existen muchas variables a tomar en consideración.

Como menciona Einsiner et al (2019);

“ Impulse control disorders (ICDs) in Parkinson’s disease (PD) have a high cumulative incidence and negatively impact quality of life. ICDs are influenced by a complex interaction of multiple factors. Although it is now well-recognized that dopaminergic treatments and especially dopamine agonists underpin many ICDs, medications alone are not the sole cause. Susceptibility to ICD is increased in the setting of PD.” [Los trastornos de control de impulsos (TCI) en la enfermedad de Parkinson (EP) tienen una alta incidencia acumulativa e impactan negativamente en la calidad de vida. Los TCI están influenciados por una interacción compleja de múltiples factores. Aunque ahora es bien reconocido que los tratamientos dopaminérgicos y especialmente los agonistas de dopamina sustentan muchos TCI, los medicamentos por sí solos no son la única causa. La susceptibilidad al TCI aumenta en el contexto de la EP.]

La enfermedad de Parkinson presenta una serie de trastornos en adición de la sintomatología normal de la enfermedad, los trastornos de control de impulsos han estado bajo la lupa de investigación. Los autores del texto anterior llegaron a la conclusión de cuáles son los factores de riesgo de mayor importancia para expresar el TCI y estos fueron: uso de medicación dopaminérgica, sexo masculino, temprana edad de diagnóstico de EP, fumado, entre otros. Como resultado se puede afirmar que los pacientes portadores de EP tienen una susceptibilidad aumentada para presentar TCI.

Según Lee & Lozano (2018);

“ Surgical targeting of all the desired nuclei has improved with better imaging techniques, including high field strength magnetic resonance, tractography and functional imaging, and more detailed understanding of the abnormal and surrounding electrophysiology. These advances have helped to optimize surgical accuracy and reduce adverse effects. DBS technology has also significantly developed, particularly within the last ten years. ” [La orientación quirúrgica de todos los núcleos deseados ha mejorado con mejores técnicas de imagen, incluida la resonancia magnética de alta intensidad de campo, la tractografía y la imagenología funcional, y una comprensión más detallada de la electrofisiología anormal y circundante. Estos avances han ayudado a optimizar la precisión quirúrgica y reducir los efectos adversos. La tecnología de la ECP también se ha desarrollado significativamente, particularmente en los últimos diez años.]

Como es de esperar la curiosidad del ser humano no descansa, así queda demostrado con el desarrollo de tecnología de punta que permita facilitar la realización de intervenciones quirúrgicas de esta índole. Es tanto el avance que inclusive existen técnicas no invasivas donde ya no es necesario realizar una craneotomía sino que con un equipo de ultrasonido (US) enfocado se puede tratar el temblor. Se han propuesto nuevas alternativas de alteración genética y tratamientos de modulación de circuitos los cuales comprenden: optogenética, magnetogenética y la sonogenética.

Como describe Kulisevsky et al (2018);

“ Symptomatic treatments for motor symptoms continue to be based on dopamine replacement, with newer options aimed at reducing motor fluctuations. However, for appropriate patients, surgical therapies remain the most effective for both motor and nonmotor symptoms. Improved tolerability is being investigated with devices (e.g. directional electrodes, closed-loop, and adaptive stimulation) or programming (e.g. lower pulse width) strategies to reduce battery use and side effects related to stimulation, or to increase efficacy. ” [Los tratamientos para los síntomas motores continúan basándose en la reposición de dopamina, con nuevas opciones destinadas a reducir las fluctuaciones motoras. Sin embargo, para los pacientes apropiados, las terapias quirúrgicas siguen siendo las más efectivas para los síntomas motores y no motores. La tolerabilidad mejorada se está

investigando con dispositivos (por ejemplo, electrodos direccionales, circuito cerrado y estimulación adaptativa) o estrategias de programación (por ejemplo, menor ancho de pulso) para reducir el uso de la batería y los efectos secundarios relacionados con la estimulación, o para aumentar la eficacia.]

Los tratamientos específicos para la sintomatología no motora están incrementando, no obstante es un área de lento avance ya que los objetos de estudio son muy difíciles de examinar como por ejemplo el estado cognitivo y las fluctuaciones de humor. Últimamente se han estado realizando estudios sobre los beneficios de la práctica diaria de ejercicio ya que ha demostrado mejorar la salud del cerebro, lo que no queda aún muy claro es el tipo, duración o intensidad adecuados para observar mejoría.

De acuerdo con Han et al (2018);

“ However, the clinical importance of nonmotor symptoms, including hyposmia, rapid eye movement sleep behavior disorder, constipation, and psychiatric symptoms, is being realized. Psychiatric symptoms, such as depression, anxiety, hallucination, delusion, apathy and anhedonia, impulsive and compulsive behaviors, and cognitive dysfunction, appears to be manifesting in most PD patients. Given that the quality of life and the need for institutionalization is so highly dependent on the psychiatric well-being of PD patients, psychiatric symptoms are of high clinical significance. ” [Sin embargo, la importancia clínica de los síntomas no motores, como la hiposmia, el trastorno del comportamiento del sueño por movimientos oculares rápidos, el estreñimiento y los síntomas psiquiátricos. Los síntomas psiquiátricos, como depresión, ansiedad, alucinación, delirio, apatía y anhedonia, conductas impulsivas y compulsivas, y disfunción cognitiva, parecen manifestarse en la mayoría de los pacientes con EP. Dado que la calidad de vida y la necesidad de institucionalización dependen en gran medida del bienestar psiquiátrico de los pacientes con EP, los síntomas psiquiátricos tienen una gran importancia clínica.]

Si bien es cierto que los síntomas motores son la característica más notoria de la enfermedad de Parkinson, los no motores están más relacionados con la rama de la psiquiatría ya que múltiples afecciones se relacionan al curso normal de la EP. La mayoría de estas alteraciones son producto del tratamiento farmacológico, ya sea por altas concentraciones o por síndrome de abstinencia. Es

de suma importancia la detección de los síntomas psiquiátricos ya que de eso puede depender que sea tratada adecuadamente, además de educar a los familiares de los pacientes para que puedan detectar posibles factores predisponentes.

Según Marín et al (2018);

“La ECP es una terapia eléctrica que busca estimular zonas específicas en el cerebro con el fin de disminuir los síntomas de la EP. Los pacientes que pueden beneficiarse son aquellos con complicaciones motoras o diskinesias debidas al tratamiento farmacológico o en aquellos que no tienen mejoría en sus síntomas, especialmente en el temblor. En ellos, la ECP ha mostrado ser una alternativa costo-efectiva, con una frecuencia de eventos adversos baja y con mejorías en los síntomas motores y no motores. ”

El manuscrito previo expone la versatilidad de la cirugía de ECP tanto así como sus efectos adversos como los extensos beneficios envueltos en la neuroestimulación. La técnica empleada en la ECP es mediante la neuromodulación donde se implantan electrodos de cuatro contactos en regiones cerebrales específicas. Fue alrededor de los años noventa que se estableció como un abordaje quirúrgico en el ser humano y desde entonces se ha ido perfeccionando y encontrando nuevas formas de mejorar el estado de los pacientes.

Como menciona Kunstmann et al (2018);

“ En la Enfermedad de Parkinson Idiopática, tanto el globo pálido interno (GPI) como el NST presentan una actividad eléctrica aumentada como resultado del daño de la vía nigroestriada, la que puede ser inhibida por una estimulación eléctrica local. Si bien la estimulación eléctrica de alta frecuencia reduce en ambos blancos los síntomas motores y diskinesias, es solo en el núcleo subtalámico donde la estimulación permite reducir las dosis de levodopa y agonistas dopaminérgicos necesarias para un buen control de los síntomas motores.”

Múltiples estudios sobre ECP de NST han demostrado sus amplios beneficios mejorando sintomatología tardía en la EP mejorando así su calidad de vida. Las complicaciones de esta cirugía generalmente se presentan en sala de operaciones y postoperatorios los más frecuentes son infecciones tardías o danos de algún componente del sistema eléctrico.

Según Buhmann et al (2017);

“ Immediate cognitive deficits after DBS procedures may be observed and the risk appears to be increased in PD patients already exhibiting cognitive impairments at baseline. Usually postoperative decline is worst in the first months following STN surgery and may improve in the ensuing months. Our data indicate that even with unsuspecting cognitive testings prior to STN surgery about 4% of patients may be affected by non reversible cognitive decline that was rated at least possibly related to DBS.” [Se pueden observar déficits cognitivos inmediatos después de los procedimientos de ECP y el riesgo parece estar aumentado en pacientes con EP que ya presentan alteraciones cognitivas al inicio del estudio. Por lo general, el declive postoperatorio es peor en los primeros meses después de la cirugía NST y puede mejorar en los meses siguientes. Nuestros datos indican que incluso con pruebas cognitivas poco sospechosas antes de la cirugía NST, aproximadamente el 4% de los pacientes pueden verse afectados por un deterioro cognitivo no reversible que se calificó al menos posiblemente relacionado con ECP.]

Anteriormente se exponen los efectos adversos esperables en pacientes después de la realización de estimulación cerebral profunda. Los resultados son muy variables debido a que no existe un método estandarizado para recolección e interpretación de esa información por lo que dificulta la investigación. La mayoría de pacientes presentan efectos adversos no severos, que generalmente eran preexistentes previo a la cirugía y los cuales son los que dan más problemas a largo plazo.

De acuerdo con Patel (2017);

“ The debate over the merits of GPi and STN stimulation in PD have been extensively catalogued. Ultimately, the collective body of evidence suggests that the two targets are similar in their motor benefits, but STN may be superior to GPi in regards to economic profile (fewer battery replacements) and medication reduction; GPi is superior to STN in regards to dyskinesia control and medication flexibility. ” [El debate sobre los méritos de la estimulación GPi y NST en la EP ha sido ampliamente catalogado. En última instancia, el conjunto de evidencia colectiva sugiere que los dos objetivos son similares en sus beneficios motores, pero NST puede ser superior al GPi en cuanto al perfil económico (menos reemplazos de batería) y reducción de medicamentos; GPi es superior a STN en lo que respecta al control de la diskinesia y la flexibilidad de la medicación.]

La selección correcta del paciente según la clínica presentada a lo largo del transcurso de la enfermedad es vital, ya que con esas características bien definidas se puede hacer un enfoque en el área cerebral más adecuada para la resolución de síntomas. Esto con el fin de evitar agregarle comorbilidades al cuadro clínico que tenga el paciente portador de EP, como por ejemplo un paciente que en su historia clínica haya presentado ideaciones o intentos de suicidio se ha visto que no es recomendable hacer la ECP en el NST ya que diferentes estudios han esclarecido el aumento de tasas de suicidio en estos pacientes después de la cirugía.

Según Espay et al (2016);

“ Despite challenges, the continuous improvements in technological sophistication, versatility, and wearability of sensors have created opportunities to collect disease-relevant data using targets consequential to patients and sensitive to PD-specific symptoms and milestones. In order to translate these opportunities into enhanced care, better self-management options for PD patients, and overall improved health care outcomes, technologies will need to be 1) developed as open platforms and integrated with electronic medical record systems, 2) suitable for the acquisition of data that captures motor and non-motor phenomena, and 3) integrated in treatment delivery systems.” [A pesar de los desafíos, las continuas mejoras en la sofisticación tecnológica, la versatilidad y la capacidad de uso de los sensores han creado oportunidades para recopilar datos relevantes para la enfermedad utilizando objetivos consecuentes con los pacientes y sensibles a los síntomas e hitos específicos de la EP. Para traducir estas oportunidades en una mejor atención, mejores opciones de autogestión para pacientes con EP y mejores resultados generales de atención médica, las tecnologías deberán ser 1) desarrolladas como plataformas abiertas e integradas con sistemas electrónicos de registros médicos, 2) adecuados para adquisición de datos que capturan fenómenos motores y no motores, y 3) sistemas integrados de envío de tratamiento.]

El artículo anterior menciona una amplia variedad de nuevas técnicas y desarrollo de tecnología que son de gran utilidad no solo para los pacientes sino que también para entender cada vez más la EP. Los autores sugieren que con la mejora de la tecnología se pueda implementar un registro electrónico el cual pueda recopilar información de cada paciente y así generar bases de datos para tener un respaldo que ayude a realizar nuevas investigaciones, además de mejorar la calidad de servicio que recibe cada paciente enfermo. Con la implementación de estos programas se busca facilitar la detección de los síntomas, mejorar la precisión con la que se da el diagnóstico, tener un registro de la progresión del paciente fuera de una institución médica.

Como describe Kurtis et al (2016);

“ There is high-quality evidence demonstrating that DBS is generally a safe procedure with regard to cognition and behavioral morbidity. Data support the improvement of anxiety, and possibly also depression and ICDs. The benefit on sleep, dystonic, and musculoskeletal pain, urinary and gastrointestinal symptoms, and weight loss has also been suggested by prospective uncontrolled studies. ” [Existe evidencia de alta calidad que demuestra que la ECP es generalmente un procedimiento seguro con respecto a la cognición y la morbilidad conductual. Los datos apoyan la mejora de la ansiedad, y posiblemente también la depresión y los DAI. Estudios prospectivos no controlados han sugerido el beneficio sobre el sueño, el dolor distónico y musculoesquelético, los síntomas urinarios y gastrointestinales y la pérdida de peso.]

Este artículo es un gran aporte para la realización de este trabajo, debido a que el mismo revela por apartados los efectos positivos motores y no motores que son tratados con la ECP. Los autores llegan a la conclusión de que la ECP es un procedimiento seguro que tiene más beneficios que efectos adversos por lo cual se debe de ampliar todo tipo de conocimiento o realización de estudios que expongan aún más la implementación rutinaria de esta intervención quirúrgica.

Según Ruano et al (2015); “Como eventos adversos asociados se encuentran aquellos relacionados al procedimiento quirúrgico: infección (0-15%). Hematoma intracerebral (0-10%), hematoma subdural, implantación incorrecta de los electrodos, embolia aérea, complicaciones relacionadas a la anestesia y muerte (0-4,4%). (R. Ruano, L. Rey, A. Pichon-Riviere, F. Augustovski, S. Garcia, A. Alcaraz, A. Bardach, A. Ciapponi, A. Lopez, 2015) “

Las complicaciones de la ECP pocas veces ponen en riesgo la vida de los pacientes, no obstante es de suma importancia tener en cuenta que pueden existir problemas relacionados a la cirugía, al sistema de hardware y a la misma estimulación eléctrica. Como todo procedimiento en medicina no está exento de posibles complicaciones pero a la hora de tenerlas en cuenta y saberlas es mucho más fácil poder observarlas a tiempo y poder generar cambios para disminuir o cesar dichas complicaciones.

2.3. Antecedentes Nacionales:

Según menciona Arguedas et al, 2019;

“ Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease (AD). Up to 20-30% of Parkinson's disease (PD) patients have cognitive deficits within the range of mild Cognitive impairment (MCI) at the time of diagnosis, a condition that is very important to detect since it's associated with a increased risk of developing dementia. Typical profile of cognitive loss in PD mobility implications for executive functions, attention, visuospatial and subcortical memory functions, memory, preservation of language, and praxis. “ [La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después Enfermedad de Alzheimer (EA). Hasta 20-30% de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) tienen déficits cognitivos dentro del rango de leve Deterioro cognitivo (DCL) en el momento de diagnóstico, una condición que es muy importante para detectar ya que está asociado con un mayor riesgo de desarrollar demencia. El perfil típico de deterioro cognitivo en la EP implica deterioro en las funciones ejecutivas, atención, memoria visoespacial y funciones subcorticales, recuerdo, preservación del lenguaje, y praxis.]

Este artículo es muy importante para la comunidad científica costarricense ya que evidencia la presencia de alteraciones cognitivas que pueden ser detectadas mediante pruebas o mini tests; el manuscrito amplía el conocimiento acerca de las variadas pruebas para evidenciar el deterioro cognitivo. En el texto explican cómo se realizó el estudio en población de adultos mayores que se encontraban admitidos en el hospital Geriátrico Blanco Cervantes además de que el resultado del hallazgo principal y más prevalente era el de la afectación cognitiva cerca del 80% de los pacientes lo presentó.

Como menciona Steenland et al, (2014);

“ While our sample size is small, it is clear that dieldrin, and to a lesser extent β -HCH, showed high levels compared to what might be expected based on NHANES data from 2003–2004. Both these pesticides have been associated with PD in past studies (Richardson et al., 2011; Weisskopf et al., 2010), and in our earlier study in this population (400 subjects) we found that occupational pesticide exposure had a 2.6 fold risk for PD. Dieldrin is known to have been used in our study area. “ [Si bien nuestra muestra era pequeña, está claro que la dieldrina y, en menor medida, el β -HCH, mostraron niveles altos en comparación con lo que podría esperarse según los datos de NHANES de 2003-2004. Ambos pesticidas se han asociado con la EP en estudios anteriores (Richardson et al., 2011; Weisskopf et al., 2010), y en nuestro estudio anterior en esta población (400 sujetos) encontramos que la exposición ocupacional a pesticidas tenía un riesgo 2.6 veces mayor para EP. Se sabe que Dieldrin se ha utilizado en nuestra área de estudio.]

El artículo anterior hace referencia a la exposición de agroquímicos y su relación con la enfermedad de Parkinson al igual que con la Enfermedad de Alzheimer, fue un estudio que se basó en población que residiera cerca de plantaciones donde fueran utilizados estos productos. El resultado final fue que si se detectó un incremento en la probabilidad de padecer EP debido a la exposición de dieldrina principalmente y más que todo tremor en reposo; lo cual es de suma importancia para empezar a detener el uso de estas sustancias con el fin de reducir la probabilidad de padecer enfermedades neurodegenerativas en los trabajadores de estos lugares.

Según Wesseling et al, (2013);

“ This study assessed the feasibility of an early detection system of neurodegenerative disease among the elderly in the Costa Rican public health system. Development of such a system would have significant public health implications and is in line with the goals of WHO and the GCGMH (grand challenges in Global Mental Health). ” [Este estudio evaluó la viabilidad de un sistema de detección temprana de enfermedades neurodegenerativas entre los ancianos en el sistema de salud pública costarricense. El desarrollo de tal sistema tendría implicaciones significativas en la salud pública y estarían en sintonía con los objetivos de la OMS y el GCGMH.]

El anterior manuscrito es de suma relevancia para el país ya que en el mismo se detalla la necesidad de crear un programa para detección temprana de enfermedades neurodegenerativas. Consta de una integración multidisciplinaria de 3 pasos en los cuales se va de forma ascendente primero con el personal de enfermería el que sería capacitado para realizar un cuestionario, seguido de médicos generales que le practicarían mínimo dos test para ver qué tanta afectación cognitiva presentan los pacientes y por último el paso final que sería con el neurólogo el cual le propiciaría un examen neurológico y una amplia exploración para definir si el paciente es portador de la enfermedad. (Ver Figura 3.)(Wesseling et al, 2013).

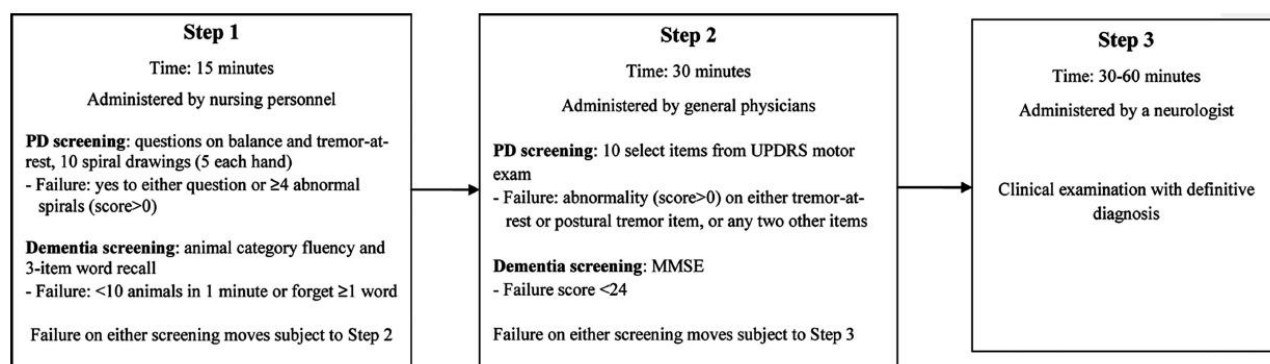


Figura3. Diseño del protocolo de screening para enfermedades neurodegenerativas entre la población adulta mayor en Costa Rica. (Wesseling et al, 2013).

2.4 Tabla de antecedentes:

Documento de consulta	Título del artículo	Autor (s)	Año de publicación	Datos para realizar la referencia	Relación con el tema de investigación
Artículo de la revista: Frontiers in Neuroscience Pags. 1-10	Evolution in the Treatment of Psychiatric Disorders: From Psychosurgery to Psychopharmacology to Neuromodulation	M. Staudt et al	2019	Tratamiento del Parkinson y avances tecnológicos	Mediante las nuevas técnicas de neuroimagenes se puede dar un tratamiento quirúrgico y lograr un efecto que no se logra con la medicación.
Artículo de la revista: Movement Disorders. Pags. 1264-1310	Past, Present, and Future of Parkinson's Disease: A Special Essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy.	J. Obeso et al	2018	Historia, Fisiopatología y Tratamiento	Hace una reseña histórica acerca de los pioneros encargados de investigar y resolver incógnitas acerca de la enfermedad de Parkinson.
Artículo de la revista:	The genetics of Parkinson disease	H. Deng et al	2018	Genética	Describe un pequeño apartado acerca de la historia de los

Ageing Research Reviews. Pags. 72-85					descubrimientos en la antigüedad y de los hallazgos más recientes en el ámbito genético.
Artículo de la revista: Nature Reviews. Pags. 251-259	The two-century journey of Parkinson disease research	S. Przedborski	2017	Historia, Fisiopatología y Tratamiento	Describe ampliamente los aspectos básicos acerca de la enfermedad de Parkinson y detalla intervenciones quirúrgicas.
Artículo de la revista: Movement Disorders. Pags. 497-508	The History of Dopamine and Levodopa in the Treatment of Parkinson's Disease	S. Fahn	2008	Tratamiento farmacológico	Cuenta la evolución del tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson, desde la primera vez utilizada en la historia y diversos hallazgos en relación a este ámbito.
Artículo	Surgical Treatment of Parkinson Disease	K. Mitchell, J. Ostrem.	2020	Tratamiento quirúrgico de la Enfermedad	Distintas técnicas de abordaje quirúrgico, además de como seleccionar

				de Parkinson.	debidamente a los candidatos para la cirugía.
Artículo de la revista: Journal of Clinical Neuroscience Pags. 244-247	Combined deep brain stimulation and thalamotomy for tremor-dominant Parkinson's disease	A. Kojoh, R. Enatsu, M. Kitagawa, T. Mikami, A. Sasagawa, T. Kuribara, T. Hirano, M. Arihara, N. Mikuni.	2020	Talamotomía y Estimulación cerebral profunda.	Describe ambos lugares donde se puede enfocar la cirugía en pacientes con patología motora predominante.
Artículo de la revista: Journal of Clinical Neuroscience Pags. 150-154	The potential neuromodulatory impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation on Parkinson's disease progression	S. Szlufik, K. Duszynska, A. Przybyszewski, I. Laskowska, A. Drzewinska, J. Dutkiewicz, T. Mandat, P. Habela, D. Koziorowski	2020	Neuromodulación y estimulación cerebral profunda	Explica la importancia del advenimiento de la neuromodulación concomitante con la intervención quirúrgica
Artículo de la revista: Neurobiology of Disease Pags. 1-10	Directional deep brain stimulation leads reveal spatially distinct	J. Aman, L. Johnson, D. Escobar, J. Wang, R. Patriat, M. Hill, E.	2020	Estimulación cerebral profunda direccional	Define la relación que existe entre el globo pálido dependiendo de los diferentes abordajes que se

	oscillatory activity in the globus pallidus internus of Parkinson's disease patients.	Marshall, C. MacKinnon, S. Cooper, L. Schrock, M. Park, N. Harel, J. Vitek.			puedan llevar a cabo.
Artículo de la revista: Frontiers in Neurology Pags. 1-8	Connectivity Patterns of Subthalamic Stimulation Influence Pain Outcomes in Parkinson's disease.	R. Cury, M. Teixeira, R. Galhardoni, V. Silva, R. Iglesias, C. França1, D. Arnaut, E. Fonoff, E. Barbosa1, D. Ciampi.	2020	Estimulación subtalámica y clínica postoperatori a	Explica que tanta influencia tiene la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico con respecto al dolor en general después de la cirugía.
Artículo de la revista: Neurochemical research Pags. 709-719	Pedunculopontine Nucleus Deep Brain Stimulation Improves Gait Disorder in Parkinson's disease: A Systematic Review and Meta-analysis	F. Lin, D. Wu, C. Lin, H. Cai, L. Chen, G. Cai, Q. Ye, G. Cai.	2020	Estimulación cerebral profunda y alteraciones de la marcha	Revela la mejoría de alteraciones de la marcha con la estimulación del núcleo pedunculopontino

Artículo de la revista: Revue Neurologique Pags. 277-284	Sleep parameters associated with long-term outcome following subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease	N. Torun, B. Senel, A. Gunduz, D. Karadeniz, G. Kiziltan, S. Ertan, S. Aydin, S. Yagci, H. Apaydin.	2020	Estimulación cerebral profunda y hábitos de sueño	Describe los cambios postoperatorios a larga data de pacientes que presenten una alteración en su ciclo de sueño.
Artículo en línea: Lancet Neurology Pags. 452-461	Initiation of pharmacological therapy in Parkinson's disease: when, why, and how	R. de Bie, C. Clarke, A. Espay, S. Fox, A. Lang.	2020	Farmacología en Enfermedad de Parkinson	Explica detalladamente como debe iniciarse el tratamiento farmacológico, en quienes y como debe llevarse su esquema de medicamentos.
Artículo de la revista: Parkinsonism and Related Disorders	A review of basal ganglia circuits and physiology: Application to deep brain Stimulation.	R. Eisinger, S. Cernera, A. Gittis, A. Gunduza, M. Okuna.	2019	Anatomía de los ganglios basales y Fisiología del Cerebro	Explica las intrincadas conexiones cerebrales y localización de estructuras cerebrales junto con la aplicación de

					la estimulación cerebral profunda.
Artículo de la revista: Case reports in Psychiatry	Attempted Suicide in a Parkinsonian Patient Treated with DBS of the VIM and High Dose Carbidopa-Levodopa.	A. Ayobello, B. Saway, M. Greenage.	2019	Suicidio, Estimulación cerebral profunda y terapia farmacológica	La importancia de suicidio en pacientes postoperatorios de estimulación cerebral profunda en comparación con los que son solamente tratados con medicamentos.
Artículo de la revista: American Academy of Neurology Pags. 97-105	Suicide and suicide attempts after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease	G. Giannini, M. Francois, E. Lhommée, M. Polosan, E. Schmitt, V. Fraix, A. Castrioto, C. Ardouin, A. Bichon, P. Pollak, A. Benabid, E. Seigneuret, S. Chabardes, M. Wack, P. Krack, E. Moro	2019	Suicidio postoperatorio y estimulación cerebral profunda	Este es un artículo que estudia la cantidad de intentos de suicidios en pacientes recién operados de estimulación profunda subtalámica.
Artículo de la revista:	Medications, Deep Brain	R. Eisinger, A. Zamora, S.	2019	Terapia farmacológica	Estudia como los factores externos,

Frontiers in Neurology. Pags. 1-14	Stimulation, and Other Factors Influencing Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease	Carbunaru, B. Ptak, Z. Peng, M. Okun, A. Gunduz.		a, estimulación cerebral profunda y factores ambientales.	medicación y tratamiento quirúrgico median en el control de impulsos en la enfermedad de Parkinson.
Artículo de la revista: Journal of Parkinson's Disease Pags.79-83	The Future of Surgical Treatments for Parkinson's Disease	D. Lee, A. Lozano.	2018	Intervención quirúrgica en enfermedad de Parkinson	Describe las técnicas quirúrgicas actuales y hace mención del futuro de la cirugía de estimulación cerebral profunda
Artículo de la página web: www.co-neurology.com	Update in therapeutic strategies for Parkinson's disease	J. Kulisevsky, L. Oliveira, S. Fox.	2018	Actualización de manejo quirúrgico y tecnología involucrada en la cirugía.	Explica como el avance de la medicina en ámbitos quirúrgicos no se detiene y como van surgiendo nuevas técnicas con equipos más nuevos y complejos.
Artículo de la revista:	Psychiatric Manifestation	J. Han, Y. Ahn, W. Kim,	2018	Manifestaciones	Describe cuales son las características

Journal Korean Medical School. Pags. 1-17	in Patients with Parkinson's Disease	C. Shin, S. Jeong, Y. Song, Y. Bae, J. Kim.		Psiquiátricas del Parkinson	clínicas psiquiátricas que presentan los pacientes
Artículo de la revista: IATREIA Pags. 262-273	Estimulación cerebral profunda en enfermedad de Parkinson.	D. Marin, F. Quintero, A. Valencia, C. Duque, A. Gil, P. Castaño, D. García, H. Carmona.	2018	Manejo quirúrgico de la EP	Estudio de caso de pacientes que fueron sometidos a esta intervención quirúrgica, como su sintomatología postoperatoria
Artículo de la revista: Revista Médica de Chile. Pags. 562-569	Estimulación cerebral profunda en enfermedad de Parkinson.	C. Kunstmann, F. Valdivia, A. de Marinis, F. Ayach, M. Montes, P. Chana-Cuevas	2018	Manejo quirúrgico de la EP	Define la efectividad de la cirugía.
Artículo de la revista: PLOS ONE Pags. 1-21	Adverse events in deep brain stimulation: A retrospective long-term analysis of neurological, psychiatric	C. Buhmann et al	2017	Efectos secundarios a largo plazo después de Estimulación cerebral profunda	Describe los efectos no deseados después de la estimulación cerebral profunda, con énfasis en alteraciones neurológicas y psiquiátricas.

	and other occurrences.				
Artículo de la revista: Tremor and Other Hyperkinetic Movements Pags. 1-4	Deep Brain Stimulation Target Selection in an Advanced Parkinson's Disease Patient with Significant Tremor and Comorbid Depression.	A. Patel.	2017	Selección de pacientes y manejo quirúrgico	Este artículo describe como seleccionar pacientes para estimulación cerebral profunda cuando presentan tremor y depresión significativos.
Artículo de la revista: Movement Disorders Pags. 1-21	Technology in Parkinson disease: Challenges and Opportunities.	A. Espay et al	2016	Avances tecnológicos asociados al Parkinson.	Nuevas oportunidades y apertura de procedimientos gracias a los avances tecnológicos
Artículo de la revista: Parkinson's Disease Pags. 1 -12	The effect of deep brain stimulation on the non-motor symptoms of Parkinson's disease: a critical review	M. Kurtis, T. Rajah, F. Delgado, H. Dafsari	2016	Efectos de estimulación cerebral profunda	Una revisión acerca de los efectos de la estimulación cerebral profunda en relación con los síntomas no motores.

	of the current evidence.				
Artículo de la revista: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Pags. 1-19	Estimulación Cerebral Profunda para Enfermedad de Parkinson.	R. Ruano et al	2015	Estimulación cerebral profunda	Evaluación de procedimiento quirúrgico y relación del lugar estimulado con la presencia o mejoría de sintomatología.
Artículo de la revista: Dement Neuropsychology Pags. 78-81	Montreal Cognitive Assessment scale in patients with Parkinson Disease with normal scores in the Mini-Mental State Examination	K. Arguedas, E. Miranda, D. Aguilar, H. Hernández	2019	Diagnóstico y Examinación en Costa Rica	Describe la utilización del test de Montreal para relacionar que tanta afectación cognitiva presentan los pacientes.
Artículo de la revista: Environ Res. Pags.205-209	Organochlorine chemicals and neurodegeneration among elderly subjects in Costa Rica	K. Steenland, A. Mora, D. Barra, J. Juncos, N. Román, C. Wesseling	2014	Clinica en pacientes adultos mayores de Costa Rica	Es un estudio que relaciona el uso y exposición de químicos agropecuarios en la expresión de enfermedades neurodegenerativas.

<p>Artículo de la revista: Global Health Action. Pags. 1-11</p>	<p>Parkinson's and Alzheimer's diseases in Costa Rica: a feasibility study toward a national screening program</p>	<p>C. Wesseling, N. Roma, I. Quiros, L. Paez, V. García, A. Mora, J. Juncos, K. Steenland</p>	<p>2013</p>	<p>Enfermedades neurodegenerativas en Costa Rica</p>	<p>Busca la creación de un sistema de test's que faciliten la detección temprana de la enfermedad.</p>
<p>Sección de Libro: Functional Neuroanatomy: text and atlas 2nd edition Pags.</p>	<p>Functional Neuroanatomy: text and atlas.</p>	<p>Adel K. Afifi, Ronald A, Bergman</p>	<p>2005</p>	<p>Neuroanatomía</p>	<p>Explica la anatomía de los ganglios basales, conexiones tanto como funcionamiento de los mismos.</p>

2.5. Genética de la Enfermedad de Parkinson:

Como menciona Deng et al (2018);

‘‘To date, at least 23 loci and 19 disease-causing genes for parkinsonism have been identified and designated as PD-causing genes by the HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC). These include 10 autosomal dominant genes and 9 autosomal recessive genes, and association studies have also revealed various genetic risk loci and variants for sporadic PD. ’’ [Hasta la fecha, el Comité de Nomenclatura Genética de HUGO (HGNC) ha identificado y designado al menos 23 loci y 19 genes causantes de enfermedades del parkinsonismo como genes causantes de la EP. Estos incluyen 10 genes autosómicos dominantes y 9 genes autosómicos recesivos, y los estudios de asociación también han revelado varios loci y variantes de riesgo genético para la EP esporádica.]

Hasta hace pocos años se creía que la EP se producía únicamente por factores ambientales, gracias a los múltiples estudios y avances tecnológicos se ha podido reafirmar la teoría del origen genético de la EP. Más de 19 genes han sido identificados y asociados con la EP por esa razón se puede afirmar que el componente genético de la EP es de importante relevancia y debe ser considerado para la detección temprana de la enfermedad con datos de historia de antecedentes familiares. (Ver Tabla 1.)(Deng et al, 2018).

Locus (OMIM)	Location	Full Gene Name Approved by HGNC	HGNC Approved Gene Symbol (OMIM)	Inheritance	Disease onset	Lewy bodies
<i>PARK1</i> (168601)	4q22.1	synuclein alpha	<i>SNCA</i> (163890)	AD	Early-onset, late-onset*	C
<i>PARK2</i> (600116)	6q26	parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase	<i>PRKN</i> (602544)	AR	Early-onset	NC
<i>PARK3</i> (602404)	2p13	Parkinson disease 3	<i>PARK3</i> (Unclear)	AD	Late-onset	NC
<i>PARK4</i> (605543)	4q22.1	synuclein alpha	<i>SNCA</i> (163890)	AD	Early-onset	C
<i>PARK5</i> (613643)	4p13	ubiquitin C-terminal hydrolase L1	<i>UCHL1</i> (191342)	AD	Early-onset, late-onset	NC
<i>PARK6</i> (605909)	1p36	PTEN induced putative kinase 1	<i>PINK1</i> (608309)	AR	Early-onset	NC
<i>PARK7</i> (606324)	1p36.23	parkinsonism associated deglycase	<i>PARK7</i> (602533)	AR	Early-onset	NC
<i>PARK8</i> (607060)	12q12	leucine rich repeat kinase 2	<i>LRKK2</i> (609007)	AD	Early-onset	C
<i>PARK9</i> (606693)	1p36.13	ATPase 13A2	<i>ATP13A2</i> (610513)	AR	Early-onset	NC
<i>PARK10</i> (606852)	1p32	Parkinson disease 10	<i>PARK10</i> (Unclear)	Unclear	Late-onset	NC
<i>PARK11</i> (607688)	2q37.1	GRB10 interacting GYF protein 2	<i>GIGYF2</i> (612003)	AD	Late-onset	NC
<i>PARK12</i> (300557)	Xq21-q25	Parkinson disease 12	<i>PARK12</i> (Unclear)	X-linked inheritance	Late-onset	NC
<i>PARK13</i> (610297)	2p13.1	HtrA serine peptidase 2	<i>HTRA2</i> (606441)	AD	Late-onset, early-onset*	NC
<i>PARK14</i> (612593)	22q13.1	phospholipase A2 group VI	<i>PLA2G6</i> (603604)	AR	Early-onset	NC
<i>PARK15</i> (260300)	22q12.3	F-box protein 7	<i>FBXO7</i> (605648)	AR	Early-onset	NC
<i>PARK16</i> (613164)	1q32	Parkinson disease 16	<i>PARK16</i> (Unclear)	Unclear	Late-onset	NC
<i>PARK17</i> (614203)	16q11.2	VPS35, retromer complex component	<i>VPS35</i> (601501)	AD	Late-onset	NC
<i>PARK18</i> (614251)	3q27.1	eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 1	<i>EIF4G1</i> (600495)	AD	Late-onset	NC
<i>PARK19</i> (615528)	1p31.3	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C6	<i>DNAJC6</i> (608375)	AR	Early-onset	NC
<i>PARK20</i> (615530)	21q22.1	synaptotagmin 1	<i>SYNJ1</i> (604297)	AR	Early-onset	NC
<i>PARK21</i> (616361)	20p13	transmembrane protein 230	<i>TMEM230</i> (617019)	AD	Late-onset, early-onset*	C
<i>PARK22</i> (616710)	7p11.2	coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 2	<i>CHCHD2</i> (616244)	AD	Late-onset, early-onset*	NC
<i>PARK23</i> (616840)	15q22.2	vacuolar protein sorting 13 homolog C	<i>VPS13C</i> (608879)	AR	Early-onset	NC
	11p15.4	RIC3 acetylcholine receptor chaperone	<i>RIC3</i> (610509)	AD	Late-onset, early-onset*	NC

HGNC: HUGO Gene Nomenclature Committee, AD: autosomal dominant, AR: autosomal recessive, *: few cases, C: confirmed; NC: not confirmed.

Tabla 1. Locus genéticos y causantes de la Enfermedad de Parkinson. (Deng et al, 2018).

2.6. Anatomía del Núcleo Subtálmico:

Esta localizado en el Subtálamo, el cual es una masa de sustancia gris y blanca, caudal al diencéfalo; en su borde medial colinda con el hipotálamo, lateralmente por la capsula interna, dorsal por el tálamo y ventral por la capsula interna. Las neuronas del núcleo Subtálmico son citológicamente homogéneas, utiliza glutamato como su principal neurotransmisor, tiene pocas prolongaciones y es intermediario en la arborización dendrítica entre las neuronas del cuerpo estriado y neuronas pálidas. El núcleo Subtálmico se subdivide en territorios; sensorimotor, asociativo y límbico. (Ver Figura4.)(Afifi & Bergman, 2005)

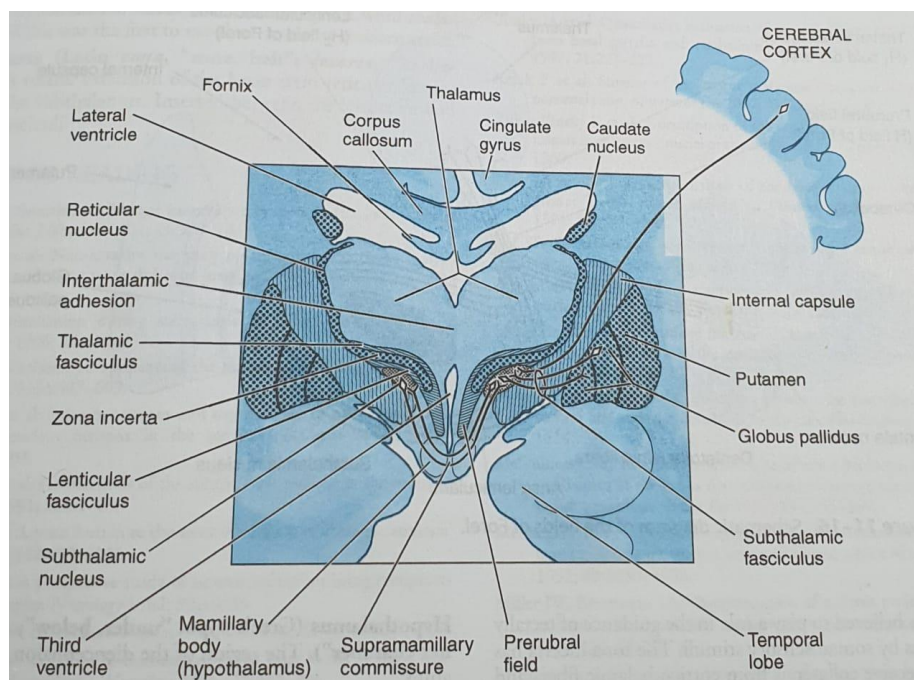


Figura4. Diagrama esquemático de la región subtálmica, mostrando la mayoría de componentes y la mayoría de conexiones aferentes y eferentes del núcleo subtálmica. (Afifi & Bergman, 2005).

2.7. Anatomía del Globo Pálido:

El globo pálido es una masa de núcleos que tiene forma de cuña, localizado en medio del Putamen y Capsula Interna. Una lámina de fibras (lamina pálida externa) separa el globo pálido del Putamen. Otra lámina (lamina pálida interna) divide el globo pálido en un segmento largo lateral (externo) y uno pequeño medial (interno). (Ver Figura.5)(Afifi & Bergman, 2005).



Figura5. Sección coronal del cerebro demostrando los componentes anatómicos de los ganglios basales. (Afifi & Bergman, 2005).

2.8. Anatomía de la Sustancia Negra:

La sustancia negra es un acumulo de células pigmentadas intercalada entre los pedúnculos cerebrales y el tegmento. Está compuesto por dos zonas: una zona dorsal compacta que contiene pigmentos de melanina y una zona ventral reticulada que contiene compuestos férricos. La población neuronal de la SN consiste de neuronas pigmentadas y neuronas no pigmentadas; las pigmentadas superan en número a las no pigmentadas con una proporción de dos a una. El

neurotransmisor en las neuronas pigmentadas es Dopamina y el de las no pigmentadas pueden ser colinérgicas o GABAérgicas.

2.9. Funcionamiento de los ganglios basales:

- **Función Motora:** Los ganglios basales juegan un papel importante en la ejecución automática del plan motor aprendido y la preparación para el movimiento.
- **Función de la Marcha.**
- **Función Cognitiva:** Lesiones del circuito dorsolateral prefrontal da como resultado déficits cognitivos y déficits en tareas que requieren memoria espacial.
- **Función de emoción y motivación:** el circuito límbico juega un rol en los procesos emocionales y motivacionales; tamaño reducido de los ganglios basales ha sido reportado en desordenes bipolares.
- **Negligencia espacial:** El Putamen y el núcleo caudado están conectados con el giro temporal superior el cual juega un rol central en la negligencia espacial.

Los ganglios basales están interconectados mediante una intrincada red de neuronas por la cual se comunican y envían señales para realizar distintos movimientos u actividades, por lo tanto alteraciones en la conducción de dichos impulsos van a traer consigo problemas y afectaciones neurológicas que suelen ir empeorando con el pasar del tiempo. (Ver figura.6)(Marín et al, 2018)

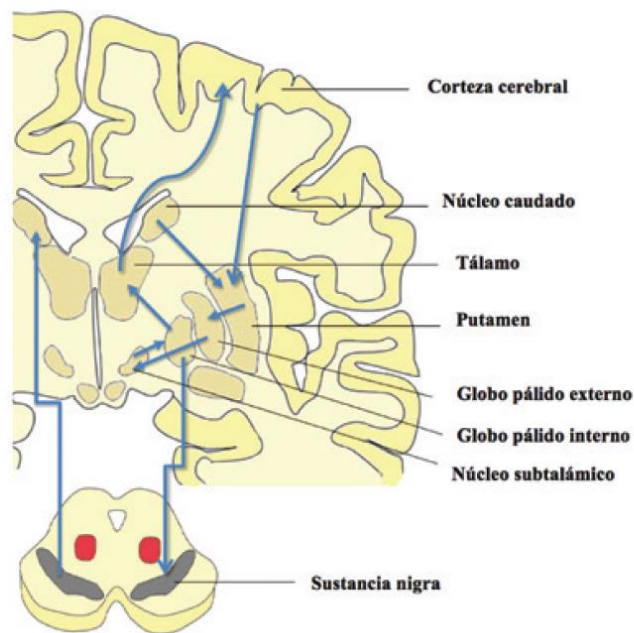


Figura6. Principales vías de transmisión involucradas en la enfermedad de Parkinson.
(Marín et al, 2018)

2.10. Suministro sanguíneo:

El suplemento de sangre que reciben los ganglios basales proviene de las ramas perforantes (lenticuloestriada) de las arterias cerebrales media, anterior y la carótida interna por medio de la rama coroidea anterior. El Putamen y caudado son suplidos por la arteria cerebral media por las ramas estriadas laterales. La mayoría del globo pálido está irrigado por la coroidea anterior proveniente de la carótida interna, mientras que el segmento lateral está irrigado por las ramas

estriadas laterales de la arteria cerebral media. (Ver Figura7.)(Afifi & Bergman, 2005)

	Middle cerebral, lateral striate branch	Anterior cerebral, medial striate branch	Internal carotid, anterior choroidal
Caudate nucleus			
Head	X	X	
Body	X		
Tail			X
Putamen			
Rostral	X		
Caudal			X
Globus pallidus			
Lateral	X		X
Medial			X

Figura7. Suministro sanguíneo de los ganglios basales. (Afifi & Bergman, 2005)

2.11. Fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson:

El Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta principalmente a las neuronas dopaminérgicas de la SNpc, esto resulta en una disminución de dopamina que se caracteriza por presentar alteraciones en la función motora como bradikinesia, rigidez, temblor en reposo, alteraciones en la marcha e inestabilidad postural, esto en conjunto de manifestaciones no motoras que pueden preceder a las alteraciones motoras.

El Gold standard para el diagnóstico de la EP es la degeneración de la SNpc y patología de Lewy en estudios post-mortem; la patología de Lewy consiste en agregados anormales de la proteína alfa-sinucleína que son llamados cuerpos de Lewy o neuritas de Lewy, sin embargo la asociación de la patología y patogénesis de los cuerpos de Lewy esta pobremente estudiada.

(Ver tabla.2)(V. Kalia & A. Lang, 2015)

Step 1: diagnosis of parkinsonian syndrome

Bradykinesia (ie, slowness of initiation of voluntary movement with progressive reduction in speed and amplitude of repetitive actions) plus one or more of the following features:

- Muscular rigidity
- 4–6 Hz rest tremor
- Postural instability not caused by primary visual, vestibular, cerebellar, or proprioceptive dysfunction

Step 2: exclusion criteria for Parkinson's disease

One or more of the following features suggest an alternate diagnosis:

- History of repeated strokes with stepwise progression of parkinsonian features
- History of repeated head injury
- History of definite encephalitis
- Neuroleptic treatment at onset of symptoms
- 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) exposure
- Negative response to large doses of levodopa (if malabsorption excluded)
- More than one affected relative*
- Sustained remission
- Strictly unilateral features after 3 years
- Early severe autonomic involvement
- Early severe dementia with disturbances of memory, language, and praxis
- Oculogyric crises
- Supranuclear gaze palsy
- Babinski sign
- Cerebellar signs
- Presence of a cerebral tumour or communicating hydrocephalus on CT scan or MRI

Step 3: supportive prospective positive criteria for Parkinson's disease

Three or more of the following features are required for diagnosis of definite Parkinson's disease:

- Unilateral onset
- Rest tremor present
- Progressive disorder
- Persistent asymmetry affecting the side of onset most
- Excellent response (70–100%) to levodopa
- Severe levodopa-induced chorea
- Levodopa response for 5 years or more
- Clinical course of 10 years or more

*This criterion is generally no longer applied.

Tabla 2. Criterios clínicos diagnósticos de EP de la Sociedad de bancos de cerebros del Reino Unido. (V. Kalia & A. Lang, 2015)

2.12. Alteraciones Motoras:

Las afecciones motoras de la EP suelen ser fácilmente reconocidas, ya que su mayoría se presenta con bradikinesia, rigidez muscular, tremor en reposo y alteraciones posturales tanto como de la marcha; la progresión de la enfermedad de Parkinson se caracteriza por empeoramiento de la sintomatología motora inicial. A lo largo de los años se ha notado la heterogeneidad de las características de la enfermedad, un consenso concluyó que se puede clasificar como EP tremor dominante y EP no-tremor dominante.

2.13. Alteraciones No Motoras:

La enfermedad de Parkinson es conocida ampliamente por sus manifestaciones motoras y todo lo que esto conlleva, sin embargo a lo largo de los años se ha ido acreditando sintomatología no motora o alteraciones psiquiátricas en su mayoría al cuadro de la EP, que los mismo pueden verse afectados por la clínica previa del paciente o por efectos medicamentosos. Cabe destacar que los pacientes que presentan EP no están absentes de presentar patologías psiquiátricas concomitantes y no es infrecuente que se presenten dos o más en un mismo paciente. (Ver Figura.8)& (Ver Tabla.3) (Han et al, 2018)

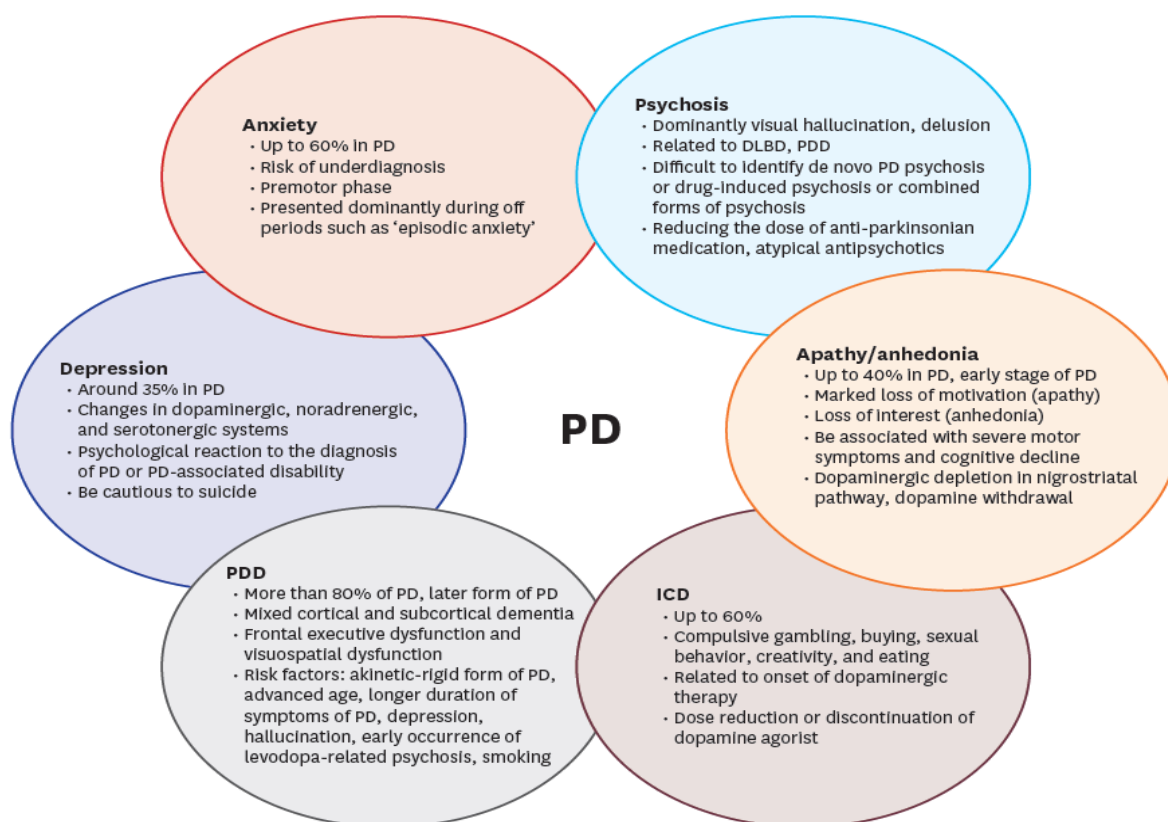


Fig. 1. Diagram of psychiatric manifestations in PD. Nonmotor symptoms in PD include various psychiatric symptoms, such as depression, anxiety, psychosis, apathy/anhedonia, ICD, and dementia. These psychiatric symptoms contribute to impaired quality of life for patients and families and are considered risk factors for nursing home placement.

PD = Parkinson's disease, ICD = impulse control disorder, DLBD = diffuse Lewy body disease, PDD = Parkinson's disease dementia.

Figura8. Alteraciones no motoras en Enfermedad de Parkinson. (Han et al, 2018)

Table 1. Summary of psychiatric manifestations in PD

Manifestation	Prevalence ^a	Risk factors	Time to onset	Pathophysiology	Assessment scale	Treatment
Depression	35% ⁵ 20%–30% ⁶	Severity of motor symptoms, dementia, sleep disturbance, women, history of depression, early onset of PD, psychiatric comorbidity ^{4,6}	Premotor stage to the late stage of PD ⁴	Changes in dopaminergic, noradrenergic and serotonergic systems, loss of cortical cholinergic neurons, a reaction to the diagnosis of PD or PD-associated disability ^{4,13}	BDI, HAMD, HADS-D, CESD, MADRS, GDS, CSDD, UPDRS depression items ^{6,8}	SSRI, SNRI, TCA, MAOI, DA, CBT, psychotherapy ^{6,7,14–19}
Suicide	17%–30% ²¹ Completion: 3% ²¹ 0.7%–4.3% ²²	Men, young age, arm or generalized onset of motor symptoms, depression, delusion, psychiatric disorder, higher levodopa dosage, DBS at STN ^{6,20,23}		Reduced dopaminergic stimulation caused by dopamine agonist withdrawal, by therapy withdrawal after DBS at STN; post-operative depression ^{6,23}	MINI, ²² Paykel Scale ⁷³	Treatment of underlying psychiatric disease ^{6,73}
Anxiety	60% ⁴ 34% ⁶	Women, onset at young age, onset of off periods or freezing ⁴	Premotor stage to the late stage of PD, during off ^{4,24}	Related to pathophysiology of depression; abnormality in GABA system ⁴	BAI, HARS, HADS-A, PAS ^{24–26}	SSRI, benzodiazepines, buspirone, CBT ⁶
Psychosis	40% ⁴ 60% ⁶ 26%–82.7% ²⁷	Women, dopamine agonist therapy, anticholinergic drug, cognitive decline, RBD, GBA gene mutation ^{4,6,27}	All spectrum of PD, typically later stage ⁶	Retinal pathology, Lewy body pathology, amyloid and tau pathology, pathology in pedunclopontine nucleus, substantia innominata ^{4,27}	MDS-UPDRS, NEVH-I, SAPS-PD ²⁷	Reduction of PD medication, pimavanserin, quetiapine, clozapine, rivastigmine, ECT ^{4,6,27}
Apathy/ anhedonia	60% ⁴ 16.5%–40% ⁶	Severe motor symptoms, cognitive decline ⁶	Early stage of PD ⁶	Pathology of left nucleus accumbens, cingulate and inferior frontal gyri, dopaminergic or cholinergic dysfunction ^{4,6,43}	Apathy Scale, Apathy Evaluation Scale, Lille Apathy Rating Scale, NPI ^{6,41,42}	Rivastigmine, prirbedil, methylphenidate, modafinil, bupropion ^{44–51}
ICD	35.9%–60% ⁶	Young age, men receiving dopaminergic agents, previous alcoholism, history of depression and anxiety, DBS ^{6,53,54}	Related to onset of dopaminergic therapy ⁵⁴	Altered activity in ventral striatum and prefrontal cortex, reduced activity in orbitofrontal cortex and anterior cingulate ^{54,56–60}	QUIP, Ardouin Scale ^{54,55}	Reduction of dopaminergic therapy, valproate ^{6,54}
Dementia	83% ⁴	Akinetic-rigid form of PD, old age, old age at PD onset, severe motor symptoms, longer PD duration, depression, hallucination, levodopa-related confusion, gait disturbance, poor cognitive test scores, smoking ^{4,6,70}	Late stage of PD ⁴	Lewy body pathology in cortical regions, aging, alterations in cholinergic, dopamine system ^{4,71}	MMSE, DRS, UPDRS, ADAS-cog, ⁷⁰ MoCA ⁷⁴	Donepezil, galantamine, rivastigmine ^{6,70}

PD – Parkinson's disease, BDI – Beck depression inventory, HAMD – Hamilton depression rating scale, HADS-D – hospital anxiety and depression scale-depression subscale, CESD – center for epidemiologic studies depression scale, MADRS – Montgomery-Asberg depression rating scale, GDS – geriatric depression scale, CSDD – Cornell scale for depression in dementia, MDS-UPDRS – Movement disorder society-unified Parkinson's disease rating scale, SSRI – selective serotonin reuptake inhibitors, SNRI – serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, TCA – tricyclic antidepressants, MAOI – monoamine oxidase B inhibitor, DA – dopamine agonists, CBT – cognitive behavioral therapy, DBS – deep brain stimulation, STN – subthalamic nucleus, MINI – mini-International neuropsychiatric interview suicidality module, RBD – rapid eye movement sleep behavior disorder, GBA – glucocerebrosidase, GABA – gamma-aminobutyric acid, BAI – Beck anxiety inventory, HARS – Hamilton anxiety rating scale, HADS-A – hospital anxiety and depression scale-anxiety subscale, PAS – Parkinson anxiety scale, NEVH-I – north-east visual hallucinations interview, SAPS-PD – scale for the assessment of positive symptoms in Parkinson's disease, ECT – electroconvulsive therapy, NPI – neuropsychiatric inventory, QUIP – questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease, ICD – impulse control disorder, MMSE – mini-mental state examination, DRS – dementia rating scale, ADAS-cog – Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale, MoCA – Montreal cognitive assessment.

^aAmong the patients with Parkinson's disease.

Tabla 3. Manifestaciones Psiquiátricas concomitantes con Enfermedad de Parkinson. (Han et al, 2018)

2.14. Tratamiento Farmacológico:

Hasta la fecha no existe un cura para la enfermedad de Parkinson, solo terapéutica que se enfoca en disminuir los síntomas que más afectan a los pacientes, por ende el curso de la enfermedad va seguir sin cambios. Actualmente existe una amplia gama de medicamentos que son eficaces en el control de sintomatología de EP como lo son: Precursor de dopamina, Agonistas dopaminérgicos, Inhibidores del catabolismo de levodopa y dopamina y los Anticolinérgicos.

2.14.1. Precursor de Dopamina:

La principal característica de la EP es la disminución de dopamina a nivel cerebral. Comúnmente se considera como solución suministrar dopamina, debido a que es lo que el paciente carece; no obstante, es importante resaltar que la Dopamina no tiene posibilidad de cruzar la barrera hematoencefalica, por lo que no puede ser utilizada. Por el contrario, médicamente se cuenta con el Levodopa que es el precursor de la Dopamina, llega a las neuronas y es utilizado para la fabricación de Dopamina. Es un aporte importante para controlar la bradikinesia (movimientos lentos) y la rigidez, con leve mejoría en la sintomatología relacionada al tremor, equilibrio y alteraciones posturales. Generalmente cuando el paciente se ve expuesto a largos periodos tomando la medicación es donde empieza a aparecer la refractariedad medicamentosa y el fenómeno “*on-off*” que es la presencia de síntomas y la desaparición de los mismos durante el transcurso del día. (Ver Tabla4.) (Bie et al, 2020) & (Ver tabla5.)(V. Kalia & A. Lang, 2015)

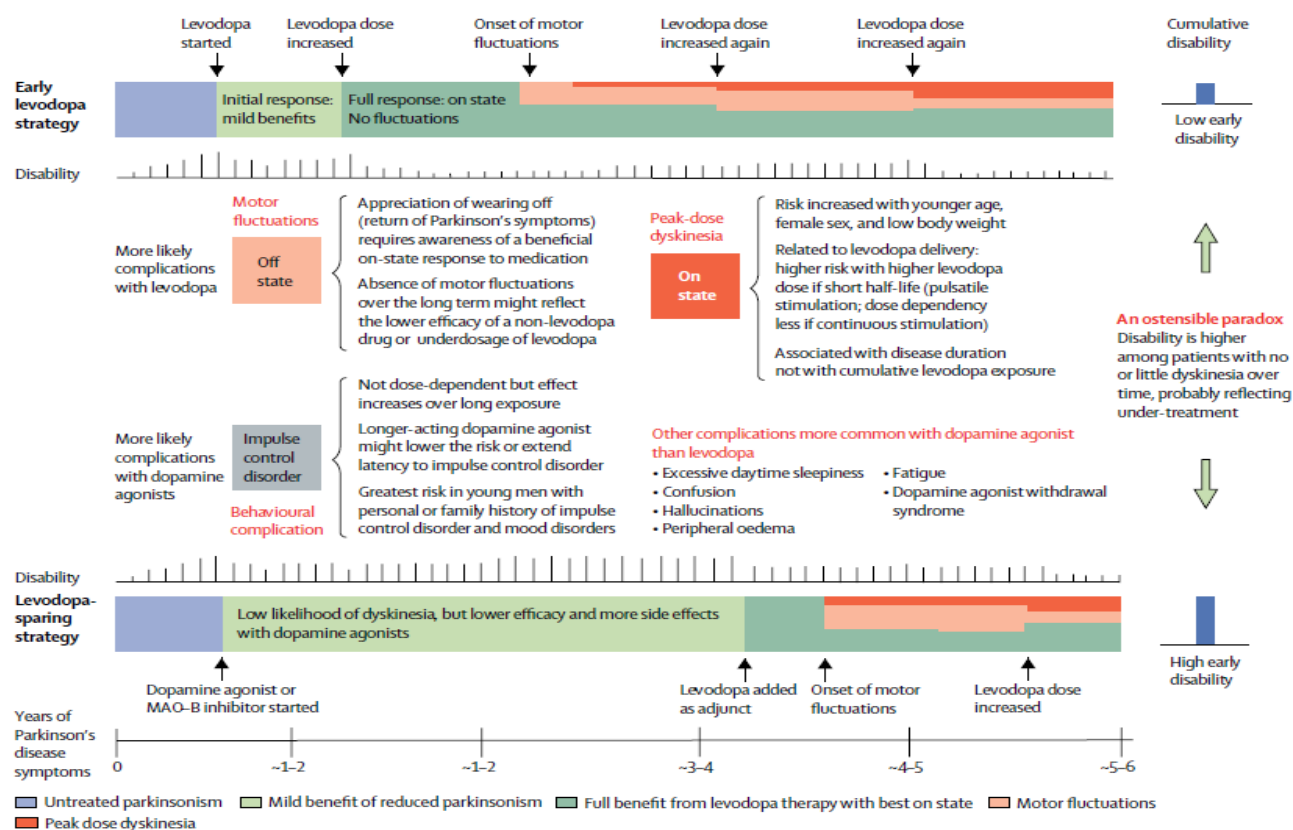


Tabla 4. Terapia convencional y conservadora de levodopa. (Bie et al, 2020)

Motor fluctuations

Alterations between periods of good motor symptom control (ie, on-time) and periods of reduced motor symptom control (ie, off-time)

Non-motor fluctuations

Alterations between good non-motor symptom control and periods of reduced non-motor symptom control

Dyskinesia

Involuntary choreiform or dystonic movements, which occur most frequently when levodopa concentrations are at their maximum (ie, peak-dose dyskinesia); less commonly, these involuntary movements might develop at the beginning or the end of a levodopa dose, or both (ie, diphasic dyskinesia)

Drug-induced psychosis

Hallucinations include minor phenomena, such as sense of presence or passage hallucinations (ie, patients report the sensation of someone nearby or of passing in their peripheral visual field, respectively, when no one is actually there); hallucinations also include well-formed visual hallucinations, and less commonly non-visual hallucinations (eg, auditory, tactile, olfactory); other psychotic features might include illusions and delusions (often with paranoia)

Tabla 5. Complicaciones a largo plazo de las terapias dopaminérgicas para EP.)(V. Kalia & A. Lang, 2015)

2.14.2. Agonistas Dopaminérgicos:

Este tipo de medicamento se caracteriza por estimular los receptores dopaminérgicos a los cuales se une y genera mejoría motora, la vida media de esta droga es más prolongada que la levodopa obteniéndose una mejor tolerabilidad, menor riesgo de presentar efectos secundarios, por esa razón se considera un tratamiento alternativo cuando la levodopa no es tolerada por el paciente. Su eficacia como monoterapia a inicios y en estadios avanzados, es de gran utilidad para reducir reacciones con otras medicaciones. Se dividen en Ergóticos y no Ergóticos.

2.14.2.1. Agonistas Dopaminérgicos Ergóticos:

Esta subclase de Agonistas Dopaminérgicos se utiliza para aliviar la sintomatología motora en pacientes que tienden a presentar reacciones adversas o respuestas insuficientes cuando son tratados con Agonistas dopaminérgicos no ergóticos. Actualmente se encuentran restringidos debido al riesgo de fibrosis cardiaca y por esa razón no deben considerarse como tratamiento de primera elección. Entre el arsenal de AD ergóticos tenemos:

- Bromocriptina
- Cabergolina
- Lisurida
- Pergolida

2.14.2.2. Agonistas Dopaminérgicos no Ergóticos:

Cuando se está en etapas temprana de la EP se prefiere el uso de este tipo de medicamentos en específico como monoterapia con la finalidad de posponer la inducción del paciente a levodopa. En otro aspecto si se utilizan junto con Levodopa la acción de los AD no ergóticos se focaliza en disminuir los efectos secundarios de la Levodopa y complementa perfectamente su perfil farmacológico. Como opciones de esta familia de medicamentos se encuentran:

- Pramipexol
- Ropinirol
- Amantadina
- Apomorfina

2.14.3. Inhibidores del catabolismo de Levodopa y Dopamina:

Este tipo de medicamentos actúan a nivel molecular enzimático impidiendo la degradación de Levodopa y dopamina en los procesos metabólicos normales, esto fomenta un mayor tiempo de vida media para una mejor captación cerebral y mejor acción farmacológica. Existen dos grandes familias los inhibidores de la MOA-B y los inhibidores de la COMT.

2.14.3.1. Inhibidores de la Monoaminoxidasa:

La Monoaminoxidasa es una enzima encargada de la degradación de la dopamina, por lo cual si se inhibe es posible aumentar la vida media de la dopamina a nivel cerebral. Son utilizados en las fases tempranas de la enfermedad tanto así como en estadios mucho más avanzados con el fin de aliviar los efectos adversos de la levodopa. Entre ellos tenemos:

- Rasaligina
- Selegilina

2.14.3.2. Inhibidores de la Catecol-o-metiltransferasa:

Este tipo de medicamento se prescribe junto con levodopa esto con el fin de aumentar la biodisponibilidad a nivel cerebral, ya que los inhibidores de la COMT no permiten la degradación de la dopamina y levodopa, por ende aumentan sus concentraciones y disponibilidad para disminuir síntomas motores. Entre ellos encontramos:

- Entacapona
- Tolcapone

2.14.4. Anticolinérgicos:

Este tipo de fármacos fueron los que inicialmente se utilizaron para tratar la EP, sirven para disminuir el tremor y la rigidez, levemente ayuda con las bradikinesias y es efectivo para la reducción en producción de saliva. Se dejaron de implementar como primera línea ya que se descubrieron muchos efectos adversos con la toma del medicamento. Entre ellos están:

- Biperideno
- Trihexifenidilo
- Proclidina

2.15. Neuromodulación

La neuromodulación es una terapia que actúa directamente en los nervios, es la alteración o modulación de la actividad neural enviando estímulos eléctricos o agentes farmacológicos directamente en un área específica. Los dispositivos y la terapia de neuromodulación son decisivos en la mejoría de la sintomatología que presentan los pacientes. Estos pueden ser utilizados ampliamente en casi todo el cuerpo humano para tratar desde cefaleas, tremor, daño en la medula espinal, incontinencia urinaria, etc. Los dispositivos de neuromodulación pueden estimular una respuesta donde previamente no existía alguna, como por ejemplo un paciente que reciba un implante coclear y le restaure la audición en un paciente sordo. (Ver figura9.)(C. Kunstmann et al, 2018)

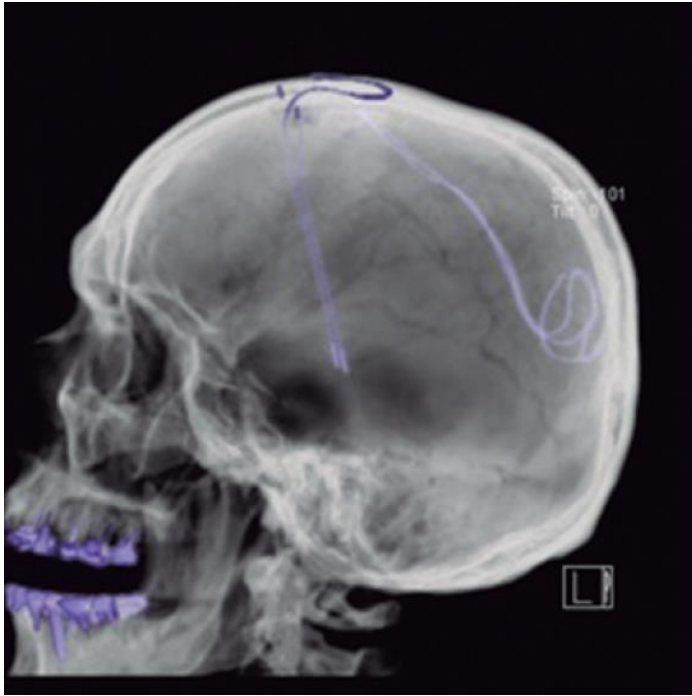


Figura 9. Radiografía de cráneo en la que se visualiza los electrodos de estimulación instalados.
(C. Kunstmann et al, 2018)

2.16. Estimulación Cerebral Profunda:

Este procedimiento ha sido ampliamente usado en pacientes con EP en quienes los síntomas no cesan, la terapia farmacológica ha fallado o no se toleran sus efectos adversos. Esta es una técnica de neuromodulación en la que se implanta uno o más electrodos de cuatro contactos en regiones cerebrales específicas, estos se conectan a un marcapaso subcutáneo implantado en el pecho desde donde se modula eléctricamente los patrones de despolarización, repolarización y conducción del potencial de acción de las neuronas. Este tipo de intervenciones se viene explorando desde hace ya algunas décadas, pero fue solo en los noventa que se estableció como un abordaje quirúrgico en humanos. Posteriormente se definió con mayor exactitud los sitios, tamaño e intensidad, mejorando así las actividades motoras, las capacidades cognitivas y emocionales, al disminuir los efectos adversos secundarios a la estimulación eléctrica de zonas adyacentes. (Ver tabla.6) (Marín et al, 2008)

Núcleo	Efecto neuronal	Efecto clínico
Núcleo subtalámico (NST)	Interfiere comunicación entre NST y corteza motora primaria.	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora: procesamiento señales sensitivas. • Mejora: inicio del movimiento. • Mejora: capacidades verbales. • Mejora: memoria visual, reconocimiento rostros.
Globo pálido interno	Modulación: vía directa e indirecta de ganglios basales.	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición de la distonia. • Mejoría en la deglución. • Mejoría en el balance y la marcha.
Núcleo ventral intermedio del tálamo	Disminuye actividad área pre-motora, asociación, sensitivo-motoras primarias.	<ul style="list-style-type: none"> • Disminuye el temblor esencial. • Disminuye el temblor refractario a la terapia.

Tabla6. Efectos generales a nivel funcional y clínico de los núcleos cerebrales involucrados en la estimulación cerebral profunda. (Marín et al, 2018)

2.16.1. ECP del núcleo Subtalámico:

La ECP en el NST interrumpe la sincronización neuronal de la vía indirecta que conecta este núcleo con la corteza motora, esto aumenta el procesamiento de información sensitiva e iniciación del movimiento al incrementar la activación de la corteza premotora y por la modulación del circuito cerebelo-tálamo-corteza que está conectado funcionalmente al circuito corteza ganglios basales. Asimismo, mejora las capacidades cognitivas, la memoria visual, el reconocimiento de rostros al activar el giro frontal y temporal inferior. Pese a esto, se han reportado aumentos en la apatía y cambios en el estado de ánimo de los pacientes intervenidos. (Marín et al, 2018)

2.16.2 ECP del Globo Pálido:

En el GPI converge la vía inhibitoria directa e indirecta de los ganglios basales, su estimulación con ECP genera una inhibición de la distonía generada por la enfermedad y mejora el balance, la marcha y la deglución. La neuromodulación que se realiza en el NVIT disminuye la actividad en el área premotora, de asociación, sensitivo-motoras primarias y en el cerebelo contralateral modulando la amplitud, frecuencia y regularidad del temblor esencial y otros tipos de temblores refractarios a la terapia. El efecto es aún mayor cuando se estimula el mismo sitio bilateralmente, en cuyo caso puede durar hasta 7 años. Otros sitios explorados son el núcleo pedúnculo pontino, ventrolateral, ventral anterior y centromedial del tálamo. (Marín et al, 2018).

2.17. Selección de pacientes:

La selección de pacientes debe ser extremadamente meticulosa primero para establecer si realmente es riesgo-beneficiosa someterlos a la intervención quirúrgica. En algunos centros especializados se crearon criterios para definir cuales pacientes están más aptos a sobrevivir la cirugía, aunque claramente estos pueden variar ya que sigue en discusión que otros aspectos pueden incluirse para actualizar la lista de criterios. (Ver figura 9) (Marín et al 2018).

Criterios para estimulación cerebral profunda
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Parkinson de tipo idiopático • Ausencia de alteraciones cognitivas o psiquiátricas • Fluctuaciones motoras intratables farmacológicamente • Temblor resistente a medicamentos • Buena respuesta ante la terapia dopaminérgica (levodopa) • Presencia de discinesia

Figura 10. Criterios de selección en pacientes con enfermedad de Parkinson. (Marín et al 2018)

2.18. Contraindicaciones:

Como cualquier otro tipo de intervención quirúrgica siempre existen pacientes los cuales aunque presenten todas las características necesarias para ser candidatos a la cirugía están exentos de la misma ya que por sus comorbilidades y padecimientos actuales puede generar complicaciones operatorias y terminar en la muerte del paciente, algunas de ellas son:

- Pacientes con severo déficit cognitivo, demencia, atrofia cerebral o estadio V en la escala de Hoehn y Yahr.
- Psicosis, abuso de alcohol o de otras drogas.
- Edad mayor a los 85 años
- Pacientes portadores de Parkinson Plus
- Cirugía previa por trastornos de movimiento en los ganglios basales
- Lesión focal de los ganglios basales
- Discrasias sanguíneas
- Comorbilidades médicas, quirúrgicas, neurológicas u ortopédicas significativas que contraindiquen la cirugía o estimulación cerebral profunda.

2.19. Efectos adversos post-quirúrgicos:

Las infecciones tienen una prevalencia de 0 a 15%, siendo el *Staphylococcus aureus* el principal agente etiológico. La hemorragia intracraneal, en especial la hemorragia intraventricular o intracerebral, localizadas a lo largo del trayecto de implantación del dispositivo, pueden ocurrir hasta en el 10 % de los casos pero generalmente son asintomáticas y auto limitadas, aunque se han reportado de forma aislada hemiparesias resueltas con terapia física.

Los efectos adversos neurológicos son rigidez postoperatoria, convulsiones parciales, confusión y eventos cerebrovasculares. Las diskinesias después de encender el dispositivo son un hallazgo normal y de buen pronóstico porque se asocian a un efecto sinérgico entre la medicación y la intervención quirúrgica. Se ha reportado una disminución de la función cognitiva global durante los primeros seis meses después de la implantación, en comparación con los siguientes 6 a 36 meses, debido posiblemente, a la reducción excesiva de levodopa en los primeros meses posquirúrgicos.

También se han documentado trastornos mentales como comportamientos maníacos, hipomaniacos o depresivos que se manifiestan en los primeros seis meses post-quirúrgicos pero muestran una mejoría progresiva. Otros efectos postquirúrgicos adversos reportados son la trombosis venosa profunda, aumento del índice de masa corporal, erosión de la piel en la zona del generador de impulsos interno (1-2,5 %), migración del dispositivo (0-19 %), rotura o fractura en la extensión del cable del dispositivo (0-15 %), adherencias alrededor de éste e incluso la muerte. (Marín et al, 2018).

Como menciona Giannini et al, (2019);

“However, neuropsychiatric symptoms such as depression, apathy, and anxiety have frequently been reported after surgery. These neurobehavioral symptoms could be related to dopaminergic medication withdrawal, directly to stimulation, to social life changes after surgery, but also to preoperative individual status/vulnerability. ” [Sin embargo, los síntomas neuropsiquiátricos como depresión, apatía y ansiedad se han informado con frecuencia después de la cirugía. Estos síntomas neuroconductuales podrían estar relacionados con la abstinencia de la medicación dopaminérgica, directamente con la

estimulación, con los cambios en la vida social después de la cirugía, pero también con el estado / vulnerabilidad individual preoperatoria.]

Con lo anterior se evidencia que cualquier tipo de intervención quirúrgica puede presentar sus complicaciones postoperatorias pero no necesariamente todas las alteraciones postoperatorias son provocadas por la cirugía per se. La mejoría del estado psicológico del paciente dependerá de que tan bien logre adaptarse a los cambios postoperatorios a los que deberá enfrentarse.

CAPITULO III

3. Marco Metodológico:

3.1 Enfoque de la Investigación:

El presente documento se proyecta realizar una revisión bibliográfica sobre la intervención quirúrgica específica como tratamiento para la Enfermedad de Parkinson. El trabajo se basó en el método cualitativo con teorías fundamentadas y revisadas contenidas en los antecedentes históricos, nacionales e internacionales acerca de la estimulación cerebral profunda como alternativa en pacientes refractarios al tratamiento.

3.2 Objetivos con un enfoque Cualitativo:

3.2.1. Objetivo General:

Descubrir los beneficios es la estimulación cerebral profunda como tratamiento quirúrgico en pacientes específicamente seleccionados para la Enfermedad de Parkinson, con el fin de ofrecerles una alternativa cuando el tratamiento farmacológico es insuficiente y se ve alterada su calidad de vida.

3.2.2. Objetivos Específicos:

1. Describir la efectividad de la estimulación cerebral profunda como tratamiento para sintomatología motora no responsiva a medicamentos.
2. Identificar las características clínicas y farmacológicas necesarias para poder considerar esta intervención quirúrgica en los pacientes enfermos
3. Diferenciar los efectos adversos que puede provocar el uso de esta técnica quirúrgica contra los medicamentosos.

3.3 Elección del diseño de Investigación:

En el presente trabajo de investigación realizó una revisión bibliográfica en orden lineal, sin distinción de género, creencias, edad y localización geográfica.

3.4 Fuentes de información:

Este trabajo de revisión bibliográfica está constituido por treinta y dos trabajos internacionales como referencias bibliográficas, de los cuales uno fue de libro, y los restantes treinta y uno fueron de artículos. Los años de publicación varían desde el 2005 hasta el 2020, la población no fue delimitada ya que este procedimiento está enfocado en pacientes con una clínica específica y suelen ser de edad avanzada.

Con respecto a la información nacional, se encontraron 3 artículos que hacen alusión a la EP y como ciertas sustancias pueden provocar enfermedades neurodegenerativas pero específicamente acerca del tratamiento quirúrgico de la EP no fue posible encontrar alguno. Por ende la información acerca de este procedimiento no es muy conocida por la población médica.

Las referencias internacionales y toda la información contenida en los mismos empleados para construir este manuscrito de revisión bibliográfica, dan respaldo a las ventajas de la Estimulación cerebral profunda para aliviar sintomatología que no responde a los métodos convencionales.

3.4.1. Tabla de fuentes de información:

Documento de consulta	Título del artículo	Autor (s)	Año de publicación	Datos para realizar la referencia	Relación con el tema de investigación
Artículo de la revista: Frontiers in Neuroscience Pags. 1-10	Evolution in the Treatment of Psychiatric Disorders: From Psychosurgery to Psychopharmacology to Neuromodulation	M. Staudt et al	2019	Tratamiento del Parkinson y avances tecnológicos	Mediante las nuevas técnicas de neuroimágenes se puede dar un tratamiento quirúrgico y lograr un efecto que no se logra con la medicación.
Artículo de la revista: Movement Disorders. Pags. 1264-1310	Past, Present, and Future of Parkinson's Disease: A Special Essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy.	J. Obeso et al	2018	Historia, Fisiopatología y Tratamiento	Hace una reseña histórica acerca de los pioneros encargados de investigar y resolver incógnitas acerca de la enfermedad de Parkinson.
Artículo de la revista:	The genetics of Parkinson disease	H. Deng et al	2018	Genética	Describe un pequeño apartado acerca de la historia

Ageing Research Reviews. Pags. 72-85					de los descubrimientos en la antigüedad y de los hallazgos más recientes en el ámbito genético.
Artículo de la revista: Nature Reviews. Pags. 251-259	The two-century journey of Parkinson disease research	S. Przedborski	2017	Historia, Fisiopatología y Tratamiento	Describe ampliamente los aspectos básicos acerca de la enfermedad de Parkinson y detalla intervenciones quirúrgicas.
Artículo de la revista: Movement Disorders. Pags. 497-508	The History of Dopamine and Levodopa in the Treatment of Parkinson's Disease	S. Fahn	2008	Tratamiento farmacológico	Cuenta la evolución del tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson, desde la primera vez utilizada en la historia y diversos hallazgos en relación a este ámbito.
Artículo	Surgical Treatment of Parkinson Disease	K. Mitchell, J. Ostrem.	2020	Tratamiento quirúrgico de la Enfermedad	Distintas técnicas de abordaje quirúrgico, además de como

				de Parkinson.	seleccionar debidamente a los candidatos para la cirugía.
Artículo de la revista: Journal of Clinical Neuroscience Pags. 244-247	Combined deep brain stimulation and thalamotomy for tremor-dominant Parkinson's disease	A. Kojoh, R. Enatsu, M. Kitagawa, T. Mikami, A. Sasagawa, T. Kuribara, T. Hirano, M. Arihara, N. Mikuni.	2020	Talamotomía y Estimulación cerebral profunda.	Describe ambos lugares donde se puede enfocar la cirugía en pacientes con patología motora predominante.
Artículo de la revista: Journal of Clinical Neuroscience Pags. 150-154	The potential neuromodulatory impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation on Parkinson's disease progression	S. Szlufik, K. Duszynska, A. Przybyszewski, I. Laskowska, A. Drzewinska, J. Dutkiewicz, T. Mandat, P. Habela, D. Koziorowski	2020	Neuromodulación y estimulación cerebral profunda	Explica la importancia del advenimiento de la neuromodulación concomitante con la intervención quirúrgica
Artículo de la revista:	Directional deep brain stimulation	J. Aman, L. Johnson, D. Escobar, J.	2020	Estimulación cerebral	Define la relación que existe entre el globo pálido

Neurobiology of Disease Pags. 1-10	leads reveal spatially distinct oscillatory activity in the globus pallidus internus of Parkinson's disease patients.	Wang, R. Patriat, M. Hill, E. Marshall, C. MacKinnon, S. Cooper, L. Schrock, M. Park, N. Harel, J. Vitek.		profunda direccional	dependiendo de los diferentes abordajes que se puedan llevar a cabo.
Artículo de la revista: Frontiers in Neurology Pags. 1-8	Connectivity Patterns of Subthalamic Stimulation Influence Pain Outcomes in Parkinson's disease.	R. Cury, M. Teixeira, R. Galhardoni, V. Silva, R. Iglesio, C. França1, D. Arnaut, E. Fonoff, E. Barbosa1, D. Ciampi.	2020	Estimulación subtalámica y clínica postoperatoria	Explica que tanta influencia tiene la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico con respecto al dolor en general después de la cirugía.
Artículo de la revista: Neurochemical research Pags. 709-719	Pedunculopontine Nucleus Deep Brain Stimulation Improves Gait Disorder in Parkinson's disease: A Systematic	F. Lin, D. Wu, C. Lin, H. Cai, L. Chen, G. Cai, Q. Ye, G. Cai.	2020	Estimulación cerebral profunda y alteraciones de la marcha	Revela la mejoría de alteraciones de la marcha con la estimulación del núcleo pedunculopontino

	Review and Meta-analysis				
Artículo de la revista: Revue Neurologique Pags. 277-284	Sleep parameters associated with long-term outcome following subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease	N. Torun, B. Senel, A. Gunduz, D. Karadeniz, G. Kiziltan, S. Ertan, S. Aydin, S. Yagci, H. Apaydin.	2020	Estimulación cerebral profunda y hábitos de sueño	Describe los cambios postoperatorios a larga data de pacientes que presenten una alteración en su ciclo de sueño.
Artículo en línea: Lancet Neurology Pags. 452-461	Initiation of pharmacological therapy in Parkinson's disease: when, why, and how	R. de Bie, C. Clarke, A. Espay, S. Fox, A. Lang.	2020	Farmacología en Enfermedad de Parkinson	Explica detalladamente como debe iniciarse el tratamiento farmacológico, en quienes y como debe llevarse su esquema de medicamentos.
Artículo de la revista: Parkinsonism and Related Disorders	A review of basal ganglia circuits and physiology: Application to deep brain Stimulation.	R. Eisinger, S. Cernera, A. Gittis, A. Gunduza, M. Okuna.	2019	Anatomía de los ganglios basales y Fisiología del Cerebro	Explica las intrincadas conexiones cerebrales y localización de estructuras cerebrales junto

					con la aplicación de la estimulación cerebral profunda.
Artículo de la revista: Case reports in Psychiatry	Attempted Suicide in a Parkinsonian Patient Treated with DBS of the VIM and High Dose Carbidopa-Levodopa.	A. Ayobello, B. Saway, M. Greenage.	2019	Suicidio, Estimulación cerebral profunda y terapia farmacológica	La importancia de suicidio en pacientes postoperatorios de estimulación cerebral profunda en comparación con los que son solamente tratados con medicamentos.
Artículo de la revista: American Academy of Neurology Pags. 97-105	Suicide and suicide attempts after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease	G. Giannini, M. Francois, E. Lhommée, M. Polosan, E. Schmitt, V. Fraix, A. Castrioto, C. Ardouin, A. Bichon, P. Pollak, A. Benabid, E. Seigneuret, S. Chabardes, M. Wack, P. Krack, E. Moro	2019	Suicidio postoperatorio y estimulación cerebral profunda	Este es un artículo que estudia la cantidad de intentos de suicidios en pacientes recién operados de estimulación profunda subtalámica.

<p>Artículo de la revista: Frontiers in Neurology. Pags. 1-14</p>	<p>Medications, Deep Brain Stimulation, and Other Factors Influencing Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease</p>	<p>R. Eisinger, A. Zamora, S. Carbutaru, B. Ptak, Z. Peng, M. Okun, A. Gunduz.</p>	<p>2019</p>	<p>Terapia farmacológica, estimulación cerebral profunda y factores ambientales.</p>	<p>Estudia como los factores externos, medicación y tratamiento quirúrgico median en el control de impulsos en la enfermedad de Parkinson.</p>
<p>Artículo de la revista: Journal of Parkinson's Disease Pags.79-83</p>	<p>The Future of Surgical Treatments for Parkinson's Disease</p>	<p>D. Lee, A. Lozano.</p>	<p>2018</p>	<p>Intervención quirúrgica en enfermedad de Parkinson</p>	<p>Describe las técnicas quirúrgicas actuales y hace mención del futuro de la cirugía de estimulación cerebral profunda</p>
<p>Artículo de la página web: www.coneurology.com</p>	<p>Update in therapeutic strategies for Parkinson's disease</p>	<p>J. Kulisevsky, L. Oliveira, S. Fox.</p>	<p>2018</p>	<p>Actualización de manejo quirúrgico y tecnología involucrada en la cirugía.</p>	<p>Explica como el avance de la medicina en ámbitos quirúrgicos no se detiene y como van surgiendo nuevas técnicas con equipos más nuevos y complejos.</p>

Artículo de la revista: Journal Korean Medical School. Pags. 1-17	Psychiatric Manifestation in Patients with Parkinson's Disease	J. Han, Y. Ahn, W. Kim, C. Shin, S. Jeong, Y. Song, Y. Bae, J. Kim.	2018	Manifestaciones Psiquiátricas del Parkinson	Describe cuales son las características clínicas psiquiátricas que presentan los pacientes
Artículo de la revista: IATREIA Pags. 262-273	Estimulación cerebral profunda en enfermedad de Parkinson.	D. Marín, F. Quintero, A. Valencia, C. Duque, A. Gil, P. Castaño, D. García, H. Carmona.	2018	Manejo quirúrgico de la EP	Estudio de caso de pacientes que fueron sometidos a esta intervención quirúrgica, como su sintomatología postoperatoria
Artículo de la revista: Revista Médica de Chile. Pags. 562-569	Estimulación cerebral profunda en enfermedad de Parkinson.	C. Kunstmann, F. Valdivia, A. de Marinis, F. Ayach, M. Montes, P. Chana-Cuevas	2018	Manejo quirúrgico de la EP	Define la efectividad de la cirugía.
Artículo de la revista: PLOS ONE Pags. 1-21	Adverse events in deep brain stimulation: A retrospective long-term analysis of	C. Buhmann et al	2017	Efectos secundarios a largo plazo después de Estimulación	Describe los efectos no deseados después de la estimulación cerebral profunda, con énfasis en

	neurological, psychiatric and other occurrences.			cerebral profunda	alteraciones neurológicas y psiquiátricas.
Artículo de la revista: Tremor and Other Hyperkinetic Movements Pags. 1-4	Deep Brain Stimulation Target Selection in an Advanced Parkinson's Disease Patient with Significant Tremor and Comorbid Depression.	A. Patel.	2017	Selección de pacientes y manejo quirúrgico	Este artículo describe como seleccionar pacientes para estimulación cerebral profunda cuando presentan tremor y depresión significativos.
Artículo de la revista: Movement Disorders Pags. 1-21	Technology in Parkinson disease: Challenges and Opportunities.	A. Espay et al	2016	Avances tecnológicos asociados al Parkinson.	Nuevas oportunidades y apertura de procedimientos gracias a los avances tecnológicos
Artículo de la revista: Parkinson's Disease Pags. 1 -12	The effect of deep brain stimulation on the non-motor symptoms of Parkinson's disease: a	M. Kurtis, T. Rajah, F. Delgado, H. Dafsari	2016	Efectos de estimulación cerebral profunda	Una revisión acerca de los efectos de la estimulación cerebral profunda en relación con los síntomas no motores.

	critical review of the current evidence.				
Artículo de la revista: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Pags. 1-19	Estimulación Cerebral Profunda para Enfermedad de Parkinson.	R. Ruano et al	2015	Estimulación cerebral profunda	Evaluación de procedimiento quirúrgico y relación del lugar estimulado con la presencia o mejoría de sintomatología.
Artículo de la revista: Dement Neuropsychology Pags. 78-81	Montreal Cognitive Assessment scale in patients with Parkinson Disease with normal scores in the Mini-Mental State Examination	K. Arguedas, E. Miranda, D. Aguilar, H. Hernández	2019	Diagnóstico y Examinación en Costa Rica	Describe la utilización del test de Montreal para relacionar que tanta afectación cognitiva presentan los pacientes.
Artículo de la revista: Environ Res. Pags.205-209	Organochlorine chemicals and neurodegeneration among elderly subjects in Costa Rica	K. Steenland, A. Mora, D. Barra, J. Juncos, N. Román, C. Wesseling	2014	Clinica en pacientes adultos mayores de Costa Rica	Es un estudio que relaciona el uso y exposición de químicos agropecuarios en la expresión de enfermedades

					neurodegenerativas .
Artículo de la revista: Global Health Action. Pags. 1-11	Parkinson's and Alzheimer's diseases in Costa Rica: a feasibility study toward a national screening program	C. Wesseling, N. Roma, I. Quirós, L. Paez, V. García, A. Mora, J. Juncos, K. Steenland	2013	Enfermedades neurodegenerativas en Costa Rica	Busca la creación de un sistema de test's que faciliten la detección temprana de la enfermedad.
Sección de Libro: Functional Neuroanatomy: text and atlas 2nd edition Pags.	Functional Neuroanatomy: text and atlas.	Adel K. Afifi, Ronald A, Bergman	2005	Neuroanatomía	Explica la anatomía de los ganglios basales, conexiones tanto como funcionamiento de los mismos.

3.5. Criterios de inclusión y exclusión

3.5.1. Criterios de inclusión

Con respecto a los criterios de inclusión, están incluidas fuentes y referencias bibliográficas que cumplen con lo siguiente:

- Libro y artículos de diversos sitios que comprenden los años 2005 al 2020
- Artículos encontrados mediante el buscador científico de la UCR
- Artículos enviados por la biblioteca del Hospital México sobre Estimulación Cerebral profunda y Enfermedad de Parkinson.
- Artículos enviados por el BINASSS acerca de ganglios basales y tratamiento quirúrgico del EP.
- Artículos que detallen la historia de evolución de tratamientos quirúrgicos y tratamientos farmacológico de la enfermedad
- Sección de libro donde se menciona anatomía de ganglios basales, y funcionamiento de los mismos.
- Artículos donde se explica la técnica quirúrgica y nuevas tecnologías emergentes que benefician esta intervención.
- Artículos que explican la genética involucrada en la enfermedad de Parkinson.
- Artículos nacionales en páginas internacionales que mencionaran la enfermedad de Parkinson.

3.5.2. Criterios de exclusión

Con respecto a los criterios de exclusión, están incluidas fuentes y referencias bibliográficas que cumplen con lo siguiente:

- Artículos de sitios web internacionales con años de publicación inferior al 2008
- Artículos brindados por la biblioteca del Hospital México que fueran menores al año 2015.
- Artículos brindados por el BINASSS que su año de publicación fuera inferior al 2015.
- Artículos en otro idioma que no fuera inglés o español.
- Población menor a 50 años.

3.6 Tipo de muestra:

Cualitativo con diversas muestras de los antecedentes o artículos encontrados en las cuales se determina una oportunidad de estudio para profundizar los temas donde todas las teorías conceptuales fueron de gran peso para mi trabajo, donde se confirmaron los temas de investigación y de los objetivos específicos, el tipo de muestreo fue excepcional para la realización de este manuscrito.

3.7 Unidades de Análisis:

Objetivo	Categoría de Análisis	Subcategoría	Definición conceptual	Instrumento	Ítem
Describir la efectividad de la estimulación cerebral profunda como tratamiento para sintomatología motora no responsiva a medicamentos.	Revisión Bibliográfica	Sintomatología de Enfermedad de Parkinson	Determinar la efectividad de la cirugía para alivio de síntomas	Análisis de contenido de artículos de revista científicas y secciones de libro.	1
Comprender cuáles son las características clínicas y farmacológicas necesarias para poder considerar esta intervención quirúrgica en los pacientes enfermos.	Revisión Bibliográfica	Farmacología y fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson	Determinar la efectividad del tratamiento farmacológico contra la quirúrgica.	Análisis de contenido de artículos de revistas científicas	2
Diferenciar los efectos adversos que puede provocar el uso de esta técnica quirúrgica contra los medicamentosos.	Revisión Bibliográfica	Sintomatología de Enfermedad de Parkinson	Identificar los efectos adversos del tratamiento farmacológico versus los efectos esperables postoperatorios	Análisis de contenido de artículos de revistas científicas	3

CAPITULO IV

Resultados:

La efectividad de esta cirugía ha sido demostrada en la mayoría de los artículos utilizados en esta investigación, dando resultados positivos junto con mejoría en la expresión de la sintomatología característica de la EP. Como menciona Kunstmann et al (2018) “La discusión actual ya no es sobre la eficacia del tratamiento, sino que está centrada en cuándo, en la evolución de la enfermedad, se debe operar”. La nueva estrategia que se debe formular tiene que estar enfocada en la detección de pacientes con una buena ventana de tiempo para evitar la progresión de los síntomas motores, teniendo en cuenta este aspecto se debe aprovechar al máximo los equipos multidisciplinarios para ser más veloces con la instauración de esta técnica quirúrgica.

Según Kunstmann et al (2018); “ El seguimiento demuestra una excelente respuesta a largo plazo, especialmente en el control de los aspectos motores como la bradikinesia, la rigidez y diskinesias que se mantiene en el tiempo. Sin embargo, la progresión de la enfermedad continúa. (C. Kunstmann, F. Valdivia, A. de Marinis, F. Ayach, M. Montes, P. Chana-Cuevas, 2018) ”

La EP aun presenta demasiados desafíos ya que a pesar de las nuevas técnicas la progresión de la enfermedad sigue sin poder detenerse, el aspecto positivo es que mediante esta cirugía se le puede dar calidad de vida a los pacientes, al mismo tiempo se aminoran los síntomas motores no obstante las manifestaciones psiquiátricas se pueden presentar de igual manera.

De acuerdo con Marín et al (2018); “ En cuanto a los síntomas no motores, se ha encontrado que en un principio la ECP mejora la ansiedad, pero en el seguimiento a tres meses no existieron cambios significativos e incluso continuó empeorando, por lo que se concluye que ni la terapia farmacológica ni la ECP pueden evitar la progresión de la EP.

Como describe Buhmann et al (2017);

“ Adverse effects in 4 patients (suicide under GPI stimulation, weight gain >20 kg, impairment of gait and speech, cognitive decline >2 years following surgery) were severe or worse, at least possibly related to DBS and non-reversible. In PD 23.1% of the STN-stimulated patients experienced non-reversible (or unknown reversibility) Adverse effects that were at least possibly related to DBS in the form of impaired speech or gait, depression, weight gain, cognitive disturbances or urinary incontinence (severity was mild or moderate in 15 of 18 patients). ” [Efectos adversos en 4 pacientes (suicidio debido a ECP de GPI, ganancia de peso >20kg, discapacidad de la marcha y habla, declive cognitivo a >2 años después de la cirugía) eran severos o peores, al menos posiblemente relacionados con ECP y no reversible. En la EP 23.1% de los pacientes estimulados en el NST experimentaron efectos no reversibles (o desconocida reversibilidad) los efectos adversos que pueden estar relacionados con la ECP en forma de discapacidad del habla o marcha, depresión, ganancia de peso, alteración cognitiva o incontinencia urinaria (la severidad fue leve o moderada en 15 de 18 pacientes).]

Es necesario tener en cuenta que aunque su eficacia haya sido observada y documentada no significa que este procedimiento queda libre de efectos no deseados y que en algunos casos no pueden ser atribuidos a ninguna causa orgánica más bien sino a la misma intervención quirúrgica, como en toda cirugía se debe siempre explicar al paciente los riesgos que conlleva someterse a tal procedimiento y que es lo que se puede esperar en el periodo post-operatorio.

Como concluye Marín et al (2018); “ Se debe establecer una relación riesgo-beneficio para determinar si un paciente con EP se beneficiará con la terapia quirúrgica. Centros especializados han establecido los criterios para seleccionar a quienes se podrían beneficiar de la ECP, estos consideran el estado del paciente, las complicaciones asociadas al tratamiento, entre otras. ”

La selección adecuada de los pacientes tiene que tomar en cuenta las características clínicas que presenten los mismos así como también excluir a los que les traería más efectos adversos que beneficiarios y claramente después de una exhaustiva selección por parte del equipo interdisciplinario de profesionales encargados de la realización de la intervención quirúrgica,

además de tener en cuenta que el perfil farmacológico de cada paciente debe tenerse a mano ya que es imprescindible saber la respuesta al tratamiento que este teniendo cada paciente.

Entre las complicaciones asociadas a la intervención quirúrgica esperables la más temida es la hemorragia cerebral ya que es la que potencialmente puede poner en riesgo la vida del paciente, sin embargo no es la única complicación asociada a la intervención quirúrgica según menciona Ruano et al (2015) ‘‘ infección (0-15%), hematoma intracerebral (0-10%), hematoma subdural, implantación incorrecta de los electrodos, embolia aérea, complicaciones relacionadas a la anestesia y muerte (0-4,4%).’’ Son otro conjunto de efectos adversos que se deben considerar a la hora de la cirugía. Existe otro tipo de preocupación que es ajena al procedimiento quirúrgico y como describe Ruano et al (2015) ‘‘ Entre las alteraciones relacionadas al sistema del hardware se encuentra la interacción con otros dispositivos (ej.: marcapasos), migración del electrodo (0-19%), daño (0-15%) o erosión (1-2,5%) del sistema, reacción a cuerpo extraño, dermatitis erosiva’’ que vale la pena resaltarlas previo a la ECP para evitar futuras complicaciones de mayor calibre.

Existen manifestaciones que son originadas por la estimulación per se, según Ruano et al (2015) ‘‘las alteraciones psiquiátricas (manía, depresión, psicosis, ideación suicida), aumento de peso, alteraciones sensoriales, visuales, apraxia y de fluidez verbal. ’’ Esto se traduce a que si un paciente presentaba alguna alteración psiquiátrica antes de su intervención es posible que la misma se altere y se torne más marcada es por esta razón que una contraindicación para la ECP es que el paciente tenga alteraciones psiquiátricas y déficit cognitivo.

Como evidencia Bie et al (2020);

‘‘Before symptoms are perceived as causing disability, most physicians and patients are comfortable with a wait and watch approach to initiating pharmacotherapy. Although earlier treatment has not been shown to improve long-term outcomes, delaying therapy could have short-term negative effects on patients’ quality of life.’’ [Antes que los síntomas se perciban como causa de discapacidad, la mayoría de los médicos y pacientes se sienten más a gusto con el abordaje de esperar a que los síntomas aparezcan para iniciar la farmacoterapia. A pesar de que el instauramiento del tratamiento en estadios tempranos, ha demostrado que no hay mejorías a largo plazo, retrasar la terapia puede tener efectos negativos a corto plazo que pongan en riesgo la calidad de vida del paciente.]

Esto nos lleva a un curso que es mejor que sea anticipado al deterioro funcional antes de que sea muy marcado, generalmente en el ámbito de la EP se tiende a ser más paciente y esperar a que aparezcan los síntomas para tomar las medidas farmacológicas necesarias

CAPITULO V

Conclusiones:

En el presente apartado se detallan las conclusiones a partir de la investigación realizada y con ello el análisis correspondiente en relación con los objetivos planteados al inicio del escrito.

- La efectividad de tratamiento quirúrgico demuestra una mejoría de los síntomas motores que presentan los pacientes los cuales no ceden ante la medicación convencional. tanto a corto, mediano y largo plazo,
- Se describieron las características clínicas motoras y no motoras de la EP, además de los perfiles medicamentosos adecuados que se toman en cuenta para la elección de los pacientes y aumentar la efectividad de la intervención quirúrgica.
- Se mencionaron los efectos secundarios que presentan los pacientes que reciben solamente terapia medicamentosa así como también los efectos esperables y adversos en pacientes postoperados los que se pueden presentar inmediatos o a largo plazo.
- Se logró exponer de manera amplia la cantidad de beneficios que acarrea este tipo de intervención quirúrgica, junto con los parámetros o características esenciales para poder definir si un paciente es candidato o no para la realización de la cirugía y lograr llegar a la conclusión que se debería de reforzar las terapias intervencionistas en nuestro país para poder dar calidad de vida a una mayor cantidad de pacientes.
- Se descubrió que es preferible la utilización inmediata al diagnóstico de la EP la terapia medicamentosa convencional, pero de no dar los efectos esperables, intolerancias o difícil apego al tratamiento esto junto con deterioro de la motora, más que todo tremor en reposo, se puede considerar al paciente para la neuromodulación.
- Se determinó que el uso de esta cirugía siempre y cuando el paciente sea evaluado previamente por un grupo interdisciplinario de profesionales de la salud y que el neurocirujano sea quien decida la locación para implantar los electrodos tomando en cuenta las necesidades de cada paciente.

Recomendaciones:

Ante las conclusiones anteriormente descritas y sus resultados se considera pertinente involucrar a los distintos actores que influyen de manera directa o indirecta en la vida de los pacientes diagnosticados con EP. Ante ello, se recomienda a:

Personal medico costarricense:

- La actualización constante en información relevante relacionada con enfermedades neuropsiquiátricas para así colaborar con la labor interdisciplinaria que se realiza con otros médicos especialistas. Además y principalmente con el fin de brindar información cada vez más precisa y confiable al paciente, el cual se beneficiará con mejor atención enfocada en detección temprana de enfermedades neurológicas, brindando así mejor tratamiento y con ello descubrir si sería necesaria y efectiva la intervención de ECP.
- Mantener evaluaciones constantes que aseguren sus conocimientos con respecto a las enfermedades neurodegenerativas que consideren necesarias, debido a que es indispensable el flujo constante de información con el fin de que el abordaje al paciente portador de alguna afección neurológica sea aún más certera.
- Participar en capacitaciones de educación continua que enfatizen en alteraciones neuropsiquiátricas, debido a que se consideran con menos popularidad entre las ramas de la medicina. Esto se refleja en el incremento de deficiencias en estas áreas y por ende más pacientes subdiagnosticados y menos referidos a especialistas para su estratificación e inicio de terapia medicamentosa

Caja Costarricense del Seguro Social:

- Crear herramientas que permitan evaluar la teoría en detección de síntomas tempranos de la EP y demás enfermedades, esto con el fin de generar una mayor eficacia y mejor atención de las patologías neurodegenerativas en nuestro país.

A las familias de pacientes diagnosticados con EP:

- Asistir a cursos informativos y explicativos acerca de la EP, con la finalidad de brindar apoyo constante e integral al paciente, en conjunto con el o los especialistas médicos que los acompañen en el proceso. Con esto, se mejora el control de síntomas que el paciente

desarrolla, aumenta la comunicación con los médicos especialistas y la alerta ante la evolución y progresos que experimenta con respecto a la enfermedad.

A los pacientes diagnosticados con EP:

- El uso de esta cirugía se dirige a pacientes los cuales han experimentado pobre respuesta a dosis elevadas de medicación, desapego al tratamiento, intolerancia, que no evidencien mejoría en su sintomatología y que se involucren dentro de las características clínicas para considerar la intervención quirúrgica. Esto surge debido a que es preferible someterlo a cirugía, en lugar de realizar prácticas médicas no convencionales que al finalmente lo que provocan es poner en riesgo la integridad del paciente.

Referencias Bibliográficas:

A. Afifi & R. Bergman. (2005) *Functional Neuroanatomy: Text and Atlas, Second Edition*. (Págs. 129-194) Iowa, USA: Lange Medical Books/ McGraw-Hill.

A. Ayobello, B. Saway & M. Greenage. (2019) *Attempted Suicide in a Parkinsonian Patient Treated with DBS of the VIM and High Dose Carbidopa-Levodopa*. (Vol. 2019, págs. 1-4). Virginia, USA: *Case reports in Psychiatry*.

A. Duker & A. Espay. (2013) *Surgical treatment of Parkinson's disease: Past, present, and Future*. (Vol. 31, págs. 1-12). Ohio, USA: Elsevier.

A. Espay, P. Bonato, F. Nahab, W. Maetzler, J. Dean, J. Klucken, B. Eskofier, A. Merola, F. Horak, A. Lang, R. Reilmann, J. Giuffrida, A. Nieuwboer, M. Horne, M. Little, I. Litvan, T. Simuni, E. Dorsey, M. Burack, K. Kubota, A. Kamondi, C. Godinho, J. Daneault, G. Mitsi, L. Krinke, J. Hausdorff, B. Bloem & S. Papapetropoulos. (2016) *Technology in Parkinson disease: Challenges and Opportunities*. (Vol. 31, págs. 1-21) Ohio, USA: *Movement Disorders, Frontiers in Neurology journal*.

A. Kojoh, R. Enatsu, M. Kitagawa, T. Mikami, A. Sasagawa, T. Kuribara, T. Hirano, M. Arihara & N. Mikuni. (2020) *Combined deep brain stimulation and thalamotomy for tremor-dominant Parkinson's disease*. (Vol. 74, págs. 244-247). Sapporo, Japan: *Journal of Clinical Neuroscience, Elsevier*.

A. Patel. (2017) *Deep Brain Stimulation Target Selection in an Advanced Parkinson's Disease Patient with Significant Tremor and Comorbid Depression*. (Págs. 1-4) Connecticut, USA: *Tremor and Other Hyperkinetic Movements Journal*.

C. Buhmann, T. Huckhage, K. Engel, A. Gulberti, U. Hidding, M. Poetter-Nerger, I. Goerendt, P. Ludewig, H. Braass, C. Choe, K. Krajewski, C. Oehlwein, K. Mittmann, A. Engel, C. Gerloff, M. Westphal, J. Köppen, C. Moll & W. Hamel. (2017) *Adverse events in deep brain stimulation: A retrospective long-term analysis of neurological, psychiatric and other occurrences*. (Vol. 12, págs. 1-21). Oslo, Noruega: *Plos One Magazine*.

C. Kunstmann, F. Valdivia, A. de Marinis, F. Ayach, M. Montes & P. Chana-Cuevas. (2018) Estimulación cerebral profunda en enfermedad de Parkinson. (Vol. 146, págs.562-569). Santiago, Chile: Revista Médica Chile.

C. Wesseling, N. Roma, I. Quirós, L. Paez, V. García, A. Mora, J. Juncos & K. Steenland. (2013) Parkinson's and Alzheimer's diseases in Costa Rica: a feasibility study toward a national screening program. (Págs. 1-11) Heredia, Costa Rica: Global Health Action.

D. Lee & A. Lozano. (2018) The Future of Surgical Treatments for Parkinson's Disease. (Vol. 8, págs. 79-83). Ontario, Canada: Journal of Parkinson's Disease.

D. Marín, F. Quintero, A. Valencia, C. Duque, A. Gil, P. Castaño, D. García & H. Carmona. (2018) Estimulación cerebral profunda en enfermedad de Parkinson. (Vol. 31, págs. 262-273). Pereira, Colombia: Iatreia.

F. Lin, D. Wu, C. Lin, H. Cai, L. Chen, G. Cai, Q. Ye & G. Cai. (2020) Pedunculopontine Nucleus Deep Brain Stimulation Improves Gait Disorder in Parkinson's disease: A Systematic Review and Meta-analysis. (Vol. 45, págs. 709-719). Fujian, China: Neurochemical research magazine.

G. Giannini, M. Francois, E. Lhommée, M. Polosan, E. Schmitt, V. Fraix, A. Castrioto, C. Ardouin, A. Bichon, P. Pollak, A. Benabid, E. Seigneuret, S. Chabardes, M. Wack, P. Krack & E. Moro. (2019) Suicide and suicide attempts after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. (Vol. 93, págs. 97-105). Bologna, Italia: American Academy of Neurology.

H. Deng, P. Wang & J. Jankovic. (2018). The genetics of Parkinson disease. (Vol. 42, págs. 72-85). Hunan, China: Ageing Research Reviews, Elsevier.

J. Aman, L. Johnson, D. Escobar, J. Wang, R. Patriat, M. Hill, E. Marshall, C. MacKinnon, S. Cooper, L. Schrock, M. Park, N. Harel & J. Vitek. (2020) Directional deep brain stimulation leads reveal spatially distinct oscillatory activity in the globus pallidus internus of Parkinson's disease patients. (Vol. 139, págs. 1-10). Minnesota, USA: Neurobiology of Disease, Elsevier.

J. Han, Y. Ahn, W. Kim, C. Shin, S. Jeong, Y. Song, Y. Bae & J. Kim. (2018) Psychiatric Manifestation in Patients with Parkinson's disease. (Págs. 1-17). Seoul, República de Korea del Sur: Journal of Korean Medical School.

J. Kulisevsky, L. Oliveira & S. Fox. (2018) Update in therapeutic strategies for Parkinson's disease. (Vol. 31, págs. 1-9). Ontario, Canada: Current Opinion.

J. Obeso, M. Stamelou, C. Goetz, W. Poewe, A. Lang, D. Weintraub, D. Burn, G. Halliday, E. Bezard, S. Przedborski, S. Lehericy, D. Brooks, J. Rothwell, M. Hallett, M. DeLong, C. Marras, C. Tanner, G. Ross, J. Langston, C. Klein, V. Bonifati, J. Jankovic, A. Lozano, G. Deuschl, H. Bergman, E. Tolosa, M. Rodriguez, S. Fahn, R. Postuma, D. Berg, K. Marek, D. Standaert, D. Surmeier, C. Olanow, J. Kordower, P. Calabresi, A. Schapira, & A. Stoessl. (2018) Past, Present, and Future of Parkinson's disease: A Special Essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. (Vol. 32, págs. 1264-1310). Madrid, España: Movement Disorders, Frontiers in Neurology journal.

K. Arguedas, E. Miranda, D. Aguilar & H. Hernández. (2019) Montreal Cognitive Assessment scale in patients with Parkinson Disease with normal scores in the Mini-Mental State Examination. (Vol. 13, págs. 78-81) San José, Costa Rica: Dement Neuropsychology.

K. Mitchell & J. Ostrem. (2020) Surgical Treatment of Parkinson Disease. (Vol. 38, págs. 293-307). North Carolina, USA: Neurologic Clinics.

K. Steenland, A. Mora, D. Barra, J. Juncos, N. Román & C. Wesseling. (2014) Organochlorine chemicals and neurodegeneration among elderly subjects in Costa Rica. (Vol. 134, págs. 205-209) Georgia, USA: Environmental Research.

M. Kurtis, T. Rajah, F. Delgado & H. Dafsari. (2016) The effect of deep brain stimulation on the non-motor symptoms of Parkinson's disease: a critical review of the current evidence. (Págs. 1-12) Madrid, España: Nature Partner Journals; Parkinson's disease.

M. Staudt, E. Herring, K. Gao, J. Miller & J. Sweet. (2019). Evolution in the Treatment of Psychiatric Disorders: From Psychosurgery to Psychopharmacology to Neuromodulation. (Vol. 13, págs. 1-10). Albany, US: Frontiers in Neuroscience.

N. Torun, B. Senel, A. Gunduz, D. Karadeniz, G. Kiziltan, S. Ertan, S. Aydin, S. Yagci & H. Apaydin. (2020) Sleep parameters associated with long-term outcome following subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. (Vol. 176, págs. 277-284). Estambul, Turquía: Revue Neurologique, Elsevier.

R. de Bie, C. Clarke, A. Espay, S. Fox & A. Lang. (2020) Initiation of pharmacological therapy in Parkinson's disease: when, why, and how. (Vol. 19, págs. 452-461). Toronto, Canada: The Lancet Neurology.

R. Cury, M. Teixeira, R. Galhardoni, V. Silva, R. Iglesias, C. França, D. Arnaut, E. Fonoff, E. Barbosa & D. Ciampi. (2020) Connectivity Patterns of Subthalamic Stimulation Influence Pain Outcomes in Parkinson's disease. (Vol. 11, págs. 1-8). Vergata, Italia: Movement Disorders, Frontiers in Neurology journal.

R. Eisinger, A. Zamora, S. Carbutaru, B. Ptak, Z. Peng, M. Okun & A. Gunduz. (2019) Medications, Deep Brain Stimulation, and Other Factors Influencing Impulse Control Disorders in Parkinson's disease. (Vol. 10, págs. 1-14). Padova, Italia: Movement Disorders, Frontiers in Neurology journal.

R. Eisinger, S. Cernera, A. Gittis, A. Gunduz & M. Okuna. (2019) A review of basal ganglia circuits and physiology: Application to deep brain Stimulation. (Vol. 59, págs. 9-20). Florida, USA: Parkinsonism and Related Disorders, Elsevier.

R. Ruano, L. Rey, A. Pinchón, F. Augustovski, S. García, A. Alcaraz, A. Bardach, A. Ciapponi & A. López. (2015) Estimulación Cerebral Profunda para Enfermedad de Parkinson. (págs. 1-19) Buenos Aires, Argentina: Instituto de efectividad clínica y sanitaria.

S. Fahn. (2008). The History of Dopamine and Levodopa in the Treatment of Parkinson's disease. (Vol. 23, págs. 497-508). New York, USA: Movement Disorders, Frontiers in Neurology journal.

S. Przedborski. (2017). The two-century journey of Parkinson disease research (Vol. 18, págs. 251-259). New York, USA: Nature Reviews.

S. Szlufik, K. Duszynska, A. Przybyszewski, I. Laskowska, A. Drzewinska, J. Dutkiewicz, T. Mandat, P. Habela & D. Koziorowski. (2020). The potential neuromodulatory impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation on Parkinson's disease progression. (Vol. 73, págs. 150-154). Warsaw, Poland: Journal of Clinical Neuroscience, Elsevier.

V. Kalia & A. Lang. (2015) Parkinson's disease. (Vol. 386, págs. 896-912). Ontario, Canada: The Lancet

Anexos:

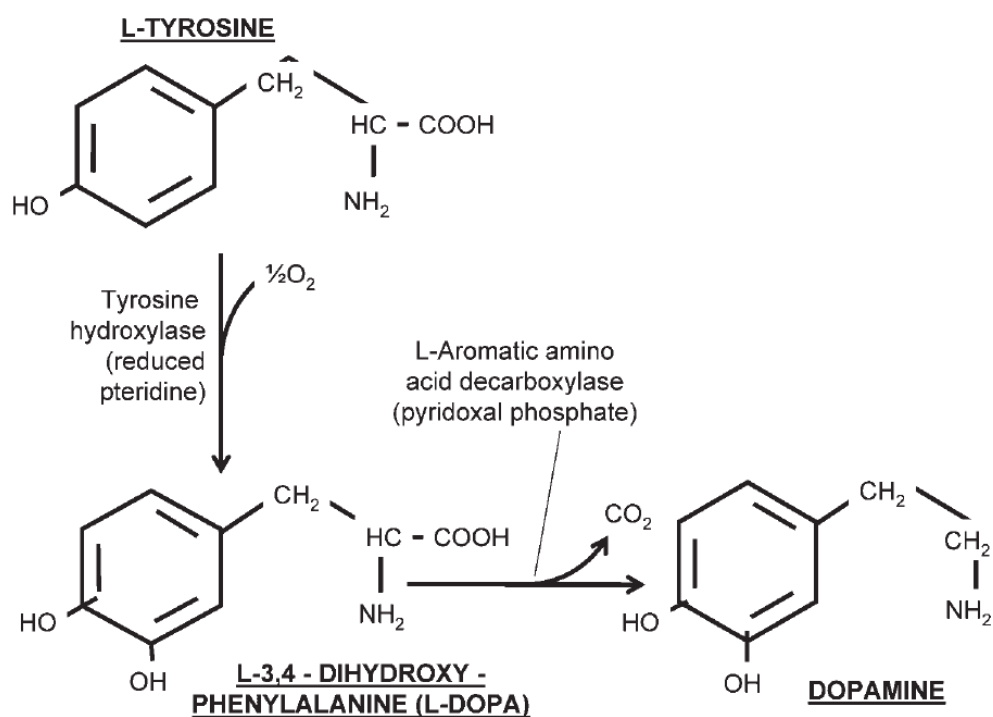


Figura1. Síntesis de Dopamina y Levodopa. (S. Fahn, 2015)

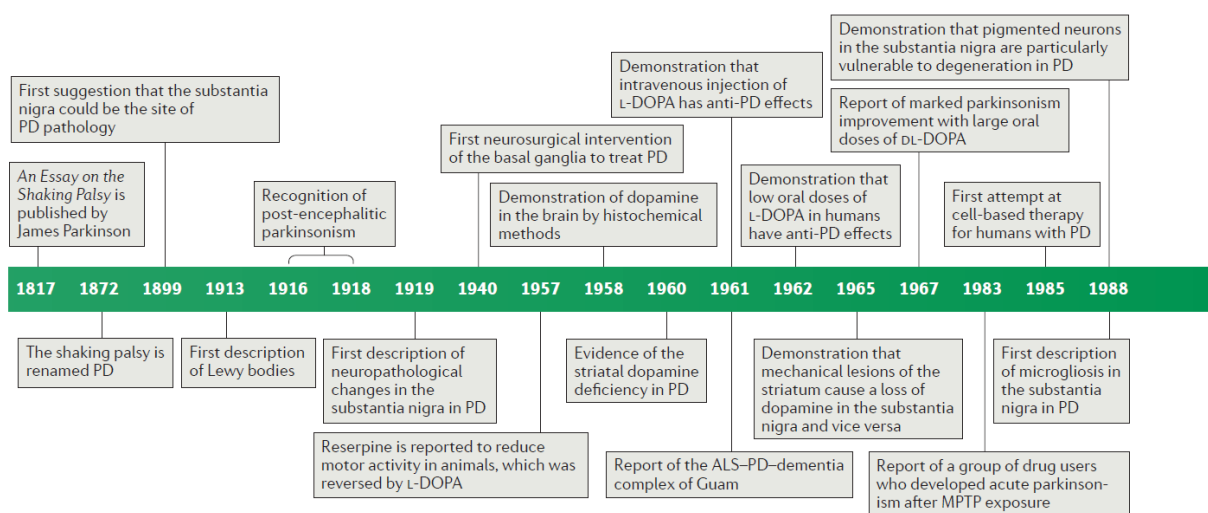


Figure 1 | **The 200 years of Parkinson disease research.** ALS, amyotrophic lateral sclerosis; GBA, glucosylceramidase; LAG3, lymphocyte-activation gene 3; L-DOPA, L-3,4-dihydroxyphenylalanine; MPTP, 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine; PD, Parkinson disease; SNCA, α -synuclein.

Figura 2A. Eventos cronológicos de relevancia para la EP desde su descubrimiento. (S. Przedborski, 2017).

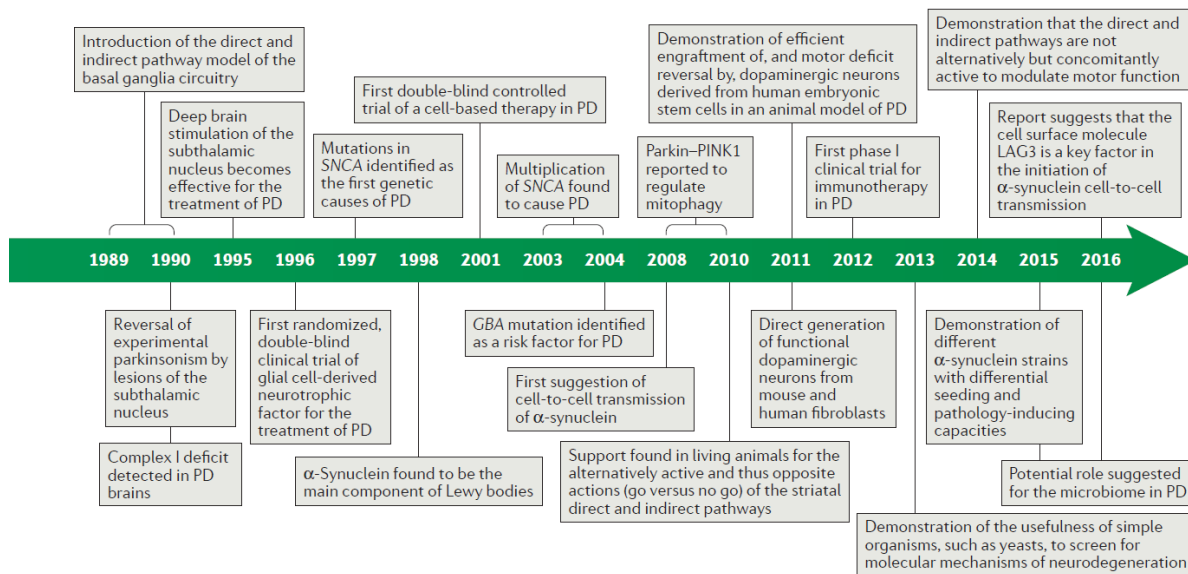


Figura 2B. Eventos cronológicos de relevancia para la EP desde su descubrimiento. (S. Przedborski, 2017).

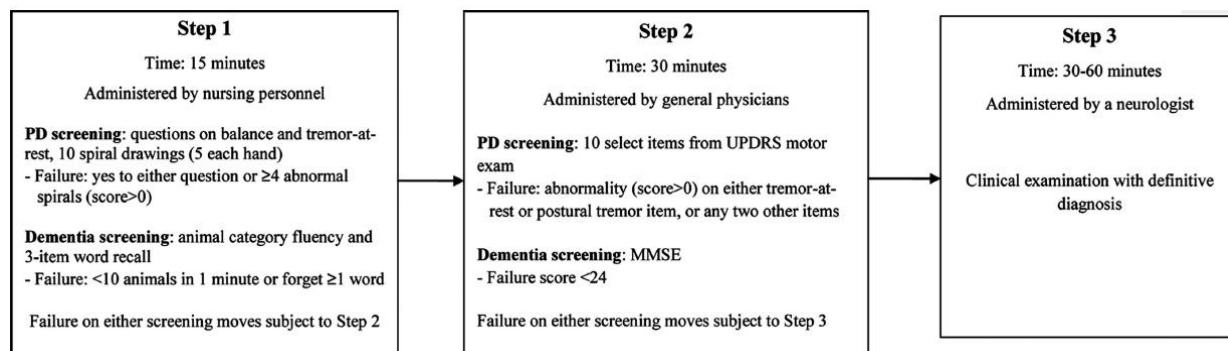


Figura3. Diseño del protocolo de screening para enfermedades neurodegenerativas entre la población adulta mayor en Costa Rica. (Wesseling et al, 2013).

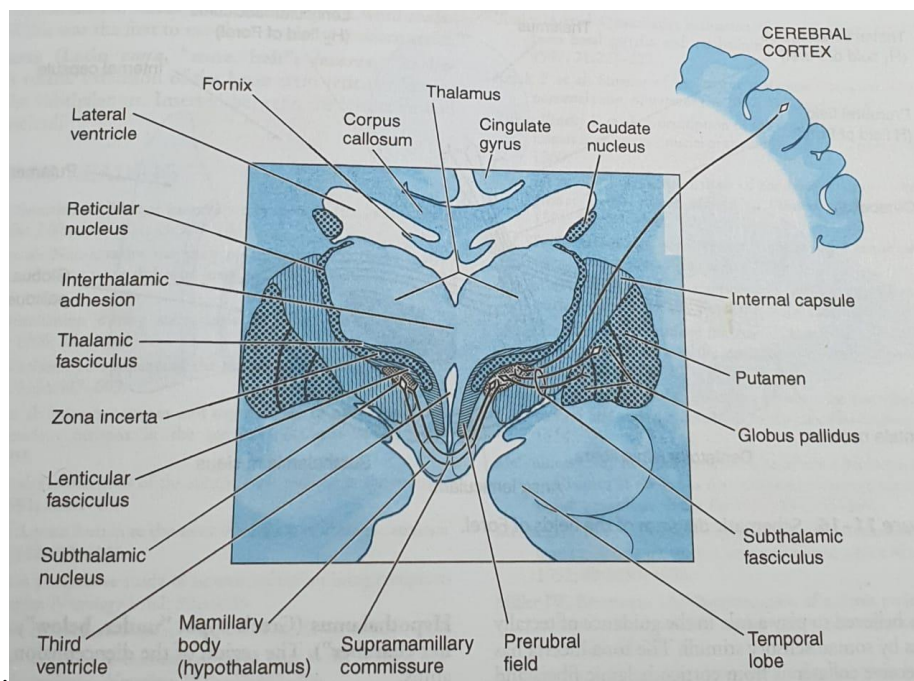


Figura4. Diagrama esquemático de la región subtalámica, mostrando la mayoría de componentes y la mayoría de conexiones aferentes y eferentes del núcleo subtalámico. (Afifi & Bergman, 2005).

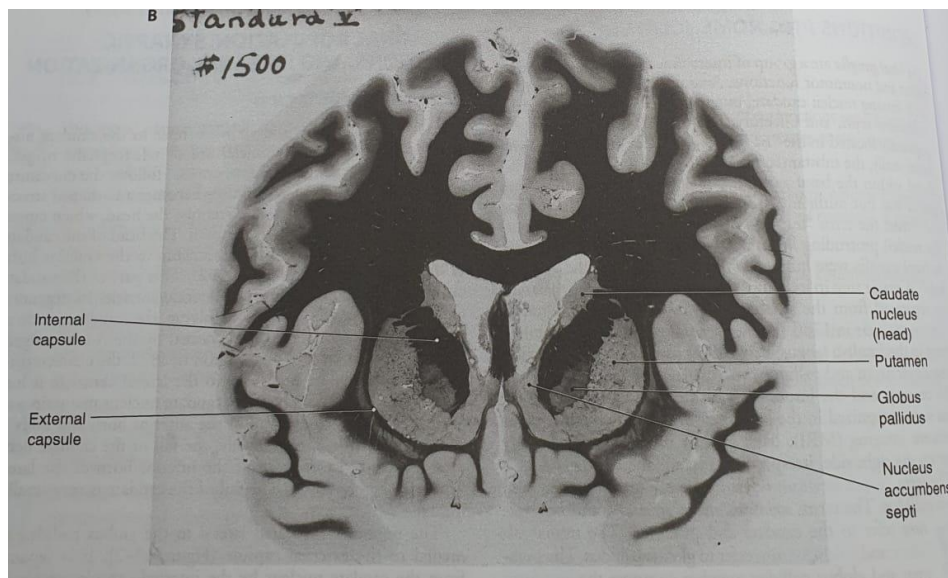


Figura5. Sección coronal del cerebro demostrando los componentes anatómicos de los ganglios basales. (Afifi & Bergman, 2005).

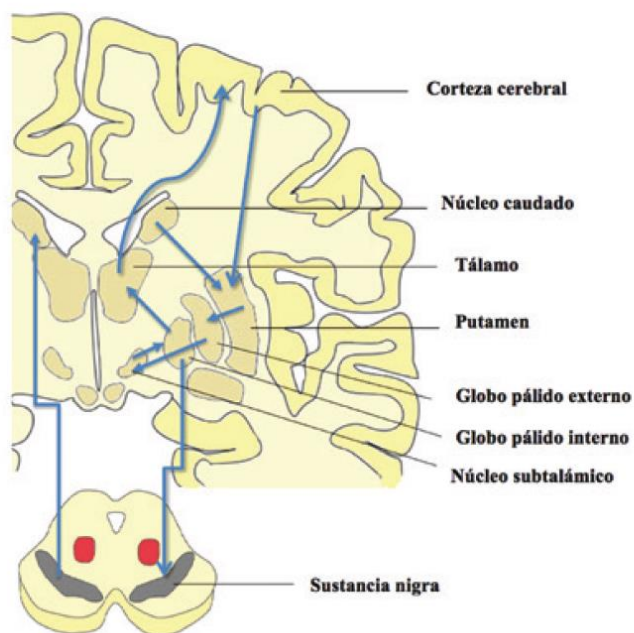


Figura6. Principales vías de transmisión involucradas en la enfermedad de Parkinson. (Marín et al, 2018)

	Middle cerebral, lateral striate branch	Anterior cerebral, medial striate branch	Internal carotid, anterior choroidal
Caudate nucleus			
Head	X	X	
Body	X		
Tail			X
Putamen			
Rostral	X		
Caudal			X
Globus pallidus			
Lateral	X		X
Medial			X

Figura7. Suministro sanguíneo de los ganglios basales. (Afifi & Bergman, 2005).

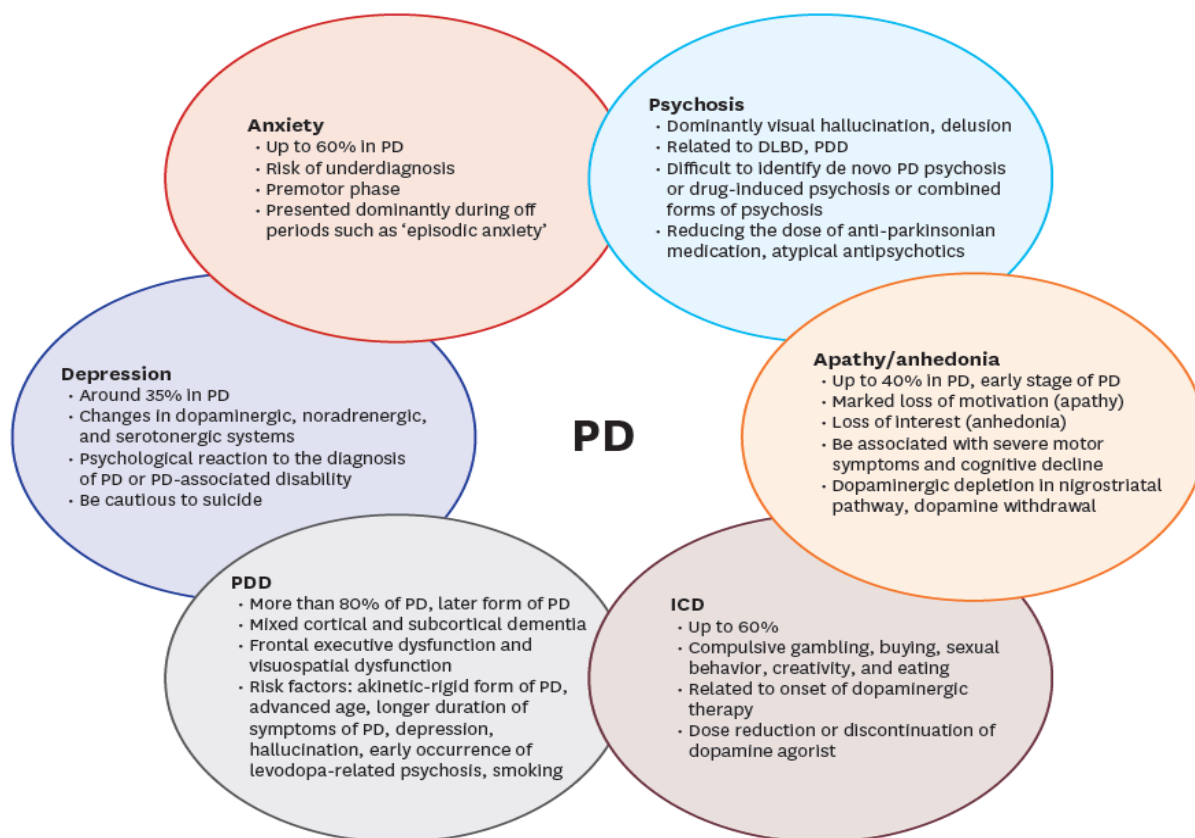


Fig. 1. Diagram of psychiatric manifestations in PD. Nonmotor symptoms in PD include various psychiatric symptoms, such as depression, anxiety, psychosis, apathy/anhedonia, ICD, and dementia. These psychiatric symptoms contribute to impaired quality of life for patients and families and are considered risk factors for nursing home placement.

PD = Parkinson's disease, ICD = impulse control disorder, DLBD = diffuse Lewy body disease, PDD = Parkinson's disease dementia.

Figura 8. Alteraciones no motoras en Enfermedad de Parkinson. (Han et al, 2018).

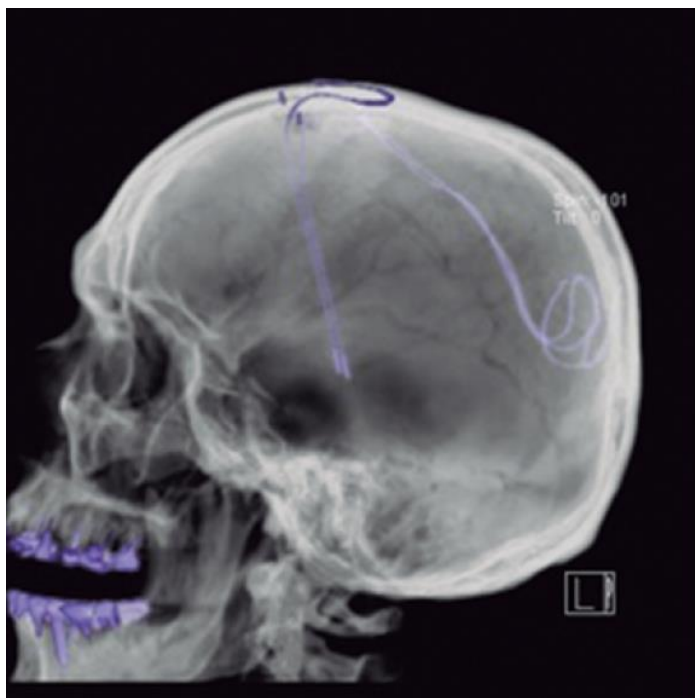


Figura 9. Radiografía de cráneo en la que se visualiza los electrodos de estimulación instalados. (C. Kunstmann et al, 2018)

Criterios para estimulación cerebral profunda

- Enfermedad de Parkinson de tipo idiopático
- Ausencia de alteraciones cognitivas o psiquiátricas
- Fluctuaciones motoras intratables farmacológicamente
- Temblor resistente a medicamentos
- Buena respuesta ante la terapia dopaminérgica (levodopa)
- Presencia de discinesia

Figura 10. Criterios de selección en pacientes con enfermedad de Parkinson. (Marín et al 2018)

Locus (OMIM)	Location	Full Gene Name Approved by HGNC	HGNC Approved Gene Symbol (OMIM)	Inheritance	Disease onset	Lewy bodies
<i>PARK1</i> (168601)	4q22.1	synuclein alpha	<i>SNCA</i> (163890)	AD	Early-onset, late-onset*	C
<i>PARK2</i> (600116)	6q26	parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase	<i>PRKN</i> (602544)	AR	Early-onset	NC
<i>PARK3</i> (602404)	2p13	Parkinson disease 3	<i>PARK3</i> (Unclear)	AD	Late-onset	NC
<i>PARK4</i> (605543)	4q22.1	synuclein alpha	<i>SNCA</i> (163890)	AD	Early-onset	C
<i>PARK5</i> (613643)	4p13	ubiquitin C-terminal hydrolase L1	<i>UCHL1</i> (191342)	AD	Early-onset, late-onset	NC
<i>PARK6</i> (605909)	1p36	PTEN induced putative kinase 1	<i>PINK1</i> (608309)	AR	Early-onset	NC
<i>PARK7</i> (606324)	1p36.23	parkinsonism associated deglycase	<i>PARK7</i> (602533)	AR	Early-onset	NC
<i>PARK8</i> (607060)	12q12	leucine rich repeat kinase 2	<i>LRRK2</i> (609007)	AD	Late-onset	C
<i>PARK9</i> (606693)	1p36.13	ATPase 13A2	<i>ATP13A2</i> (610513)	AR	Early-onset	NC
<i>PARK10</i> (606852)	1p32	Parkinson disease 10	<i>PARK10</i> (Unclear)	Unclear	Late-onset	NC
<i>PARK11</i> (607688)	2q37.1	GRB10 interacting GYF protein 2	<i>GIGYF2</i> (612003)	AD	Late-onset	NC
<i>PARK12</i> (300557)	Xq21-q25	Parkinson disease 12	<i>PARK12</i> (Unclear)	X-linked inheritance	Late-onset	NC
<i>PARK13</i> (610297)	2p13.1	HtrA serine peptidase 2	<i>HTRA2</i> (606441)	AD	Late-onset, early-onset*	NC
<i>PARK14</i> (612593)	22q13.1	phospholipase A2 group VI	<i>PLA2G6</i> (603604)	AR	Early-onset	NC
<i>PARK15</i> (260300)	22q12.3	F-box protein 7	<i>FBXO7</i> (605648)	AR	Early-onset	NC
<i>PARK16</i> (613164)	1q32	Parkinson disease 16	<i>PARK16</i> (Unclear)	Unclear	Late-onset	NC
<i>PARK17</i> (614203)	16q11.2	VPS35, retromer complex component	<i>VPS35</i> (601501)	AD	Late-onset	NC
<i>PARK18</i> (614251)	3q27.1	eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 1	<i>EIF4G1</i> (600495)	AD	Late-onset	NC
<i>PARK19</i> (615528)	1p31.3	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member G6	<i>DNAJC6</i> (608375)	AR	Early-onset	NC
<i>PARK20</i> (615530)	21q22.1	synaptotagmin 1	<i>SYNJ1</i> (604297)	AR	Early-onset	NC
<i>PARK21</i> (616361)	20p13	transmembrane protein 230	<i>TMEM230</i> (617019)	AD	Late-onset, early-onset*	C
<i>PARK22</i> (616710)	7p11.2	coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 2	<i>CHCHD2</i> (616244)	AD	Late-onset, early-onset*	NC
<i>PARK23</i> (616840)	15q22.2	vacuolar protein sorting 13 homolog C	<i>VPS13C</i> (608879)	AR	Early-onset	NC
	11p15.4	RIC3 acetylcholine receptor chaperone	<i>RIC3</i> (610509)	AD	Late-onset, early-onset*	NC

HGNC: HUGO Gene Nomenclature Committee, AD: autosomal dominant, AR: autosomal recessive, *: few cases, C: confirmed; NC: not confirmed.

Tabla 1. Locus genéticos y causantes de la Enfermedad de Parkinson. (Deng et al, 2018).

Step 1: diagnosis of parkinsonian syndrome

Bradykinesia (ie, slowness of initiation of voluntary movement with progressive reduction in speed and amplitude of repetitive actions) plus one or more of the following features:

- Muscular rigidity
- 4–6 Hz rest tremor
- Postural instability not caused by primary visual, vestibular, cerebellar, or proprioceptive dysfunction

Step 2: exclusion criteria for Parkinson's disease

One or more of the following features suggest an alternate diagnosis:

- History of repeated strokes with stepwise progression of parkinsonian features
- History of repeated head injury
- History of definite encephalitis
- Neuroleptic treatment at onset of symptoms
- 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) exposure
- Negative response to large doses of levodopa (if malabsorption excluded)
- More than one affected relative*
- Sustained remission
- Strictly unilateral features after 3 years
- Early severe autonomic involvement
- Early severe dementia with disturbances of memory, language, and praxis
- Oculogyric crises
- Supranuclear gaze palsy
- Babinski sign
- Cerebellar signs
- Presence of a cerebral tumour or communicating hydrocephalus on CT scan or MRI

Step 3: supportive prospective positive criteria for Parkinson's disease

Three or more of the following features are required for diagnosis of definite Parkinson's disease:

- Unilateral onset
- Rest tremor present
- Progressive disorder
- Persistent asymmetry affecting the side of onset most
- Excellent response (70–100%) to levodopa
- Severe levodopa-induced chorea
- Levodopa response for 5 years or more
- Clinical course of 10 years or more

*This criterion is generally no longer applied.

Tabla 2. Criterios clínicos diagnósticos de EP de la Sociedad de bancos de cerebros del Reino Unido. (V. Kalia & A. Lang, 2015)

Manifestation	Prevalence ^a	Risk factors	Time to onset	Pathophysiology	Assessment scale	Treatment
Depression	35% ⁵ 20%–30% ⁶	Severity of motor symptoms, dementia, sleep disturbance, women, history of depression, early onset of PD, psychiatric comorbidity ^{4,5}	Premotor stage to the late stage of PD ⁴	Changes in dopaminergic, noradrenergic and serotonergic systems, loss of cortical cholinergic neurons, a reaction to the diagnosis of PD or PD-associated disability ^{4,13}	BDI, HAMD, HADS-D, CESD, MADRS, GDS, CSDD, UPDRS depression items ^{6,8}	SSRI, SNRI, TCA, MAOI, DA, CBT, psychotherapy ^{6,214-19}
Suicide	17%–30% ²¹ Completion: 3% ²¹ 0.7%–4.3% ²²	Men, young age, arm or generalized onset of motor symptoms, depression, delusion, psychiatric disorder, higher levodopa dosage, DBS at STN ^{6,20,23}		Reduced dopaminergic stimulation caused by dopamine agonist withdrawal, by therapy withdrawal after DBS at STN; post-operative depression ^{6,23}	MINI, ²² Paykel Scale ⁷³	Treatment of underlying psychiatric disease ⁶⁻⁷³
Anxiety	60% ⁴ 34% ⁶	Women, onset at young age, onset of off periods or freezing ⁴	Premotor stage to the late stage of PD, during off ^{4,24}	Related to pathophysiology of depression; abnormality in GABA system ⁴	BAI, HARS, HADS-A, PAS ²⁴⁻²⁶	SSRI, benzodiazepines, buspirone, CBT ⁶
Psychosis	40% ⁴ 60% ⁶ 26%–82.7% ²⁷	Women, dopamine agonist therapy, anti-cholinergic drug, cognitive decline, RBD, GBA gene mutation ^{4,6,27}	All spectrum of PD, typically later stage ⁶	Retinal pathology, Lewy body pathology, amyloid and tau pathology, pathology in pedunculopontine nucleus, substantia innominata ^{4,27}	MDS-UPDRS, NEVH-I, SAPS-PD ²⁷	Reduction of PD medication, pimavanserin, quetiapine, clozapine, rivastigmine, ECT ^{4,6,27}
Apathy/anhedonia	60% ⁴ 16.5%–40% ⁶	Severe motor symptoms, cognitive decline ⁶	Early stage of PD ⁶	Pathology of left nucleus accumbens, cingulate and inferior frontal gyri, dopaminergic or cholinergic dysfunction ^{4,6,43}	Apathy Scale, Apathy Evaluation Scale, Lille Apathy Rating Scale, NPI ^{6,41,42}	Rivastigmine, piribedil, methylphenidate, modafinil, bupropion ⁴⁴⁻⁵¹
ICD	35.9%–60% ⁶	Young age, men receiving dopaminergic agents, previous alcoholism, history of depression and anxiety, DBS ^{6,53,54}	Related to onset of dopaminergic therapy ⁵⁴	Altered activity in ventral striatum and prefrontal cortex, reduced activity in orbitofrontal cortex and anterior cingulate ^{54,56-60}	QUIP, Ardouin Scale ^{54,55}	Reduction of dopaminergic therapy, valproate ^{6,54}
Dementia	83% ⁴	Akinetic-rigid form of PD, old age, old age at PD onset, severe motor symptoms, longer PD duration, depression, hallucination, levodopa-related confusion, gait disturbance, poor cognitive test scores, smoking ^{4,6,70}	Late stage of PD ⁴	Lewy body pathology in cortical regions, aging, alterations in cholinergic, dopamine system ^{4,71}	MMSE, DRS, UPDRS, ADAS-cog, ⁷⁰ MoCA ⁷⁴	Donepezil, galantamine, rivastigmine ^{6,70}

PD – Parkinson's disease, BDI – Beck depression inventory, HAMD – Hamilton depression rating scale, HADS-D – hospital anxiety and depression scale-depression subscale, CESD – center for epidemiologic studies depression scale, MADRS – Montgomery-Asberg depression rating scale, GDS – geriatric depression scale, CSDD – Cornell scale for depression in dementia, MDS-UPDRS – Movement disorder society-unified Parkinson's disease rating scale, SSRI – selective serotonin reuptake inhibitors, SNRI – serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, TCA – tricyclic antidepressants, MAOI – monoamine oxidase B inhibitor, DA – dopamine agonists, CBT – cognitive behavioral therapy, DBS – deep brain stimulation, STN – subthalamic nucleus, MINI – mini-International neuropsychiatric interview suicidality module, RBD – rapid eye movement sleep behavior disorder, GBA – glucocerebrosidase, GABA – gamma-aminobutyric acid, BAI – Beck anxiety inventory, HARS – Hamilton anxiety rating scale, HADS-A – hospital anxiety and depression scale-anxiety subscale, PAS – Parkinson anxiety scale, NEVH-I – north-east visual hallucinations interview, SAPS-PD – scale for the assessment of positive symptoms in Parkinson's disease, ECT – electroconvulsive therapy, NPI – neuropsychiatric inventory, QUIP – questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease, ICD – impulse control disorder, MMSE – mini-mental state examination, DRS – dementia rating scale, ADAS-cog – Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale, MoCA – Montreal cognitive assessment.

^aAmong the patients with Parkinson's disease.

Tabla 3. Manifestaciones Psiquiátricas concomitantes con Enfermedad de Parkinson. (Han et al, 2018)

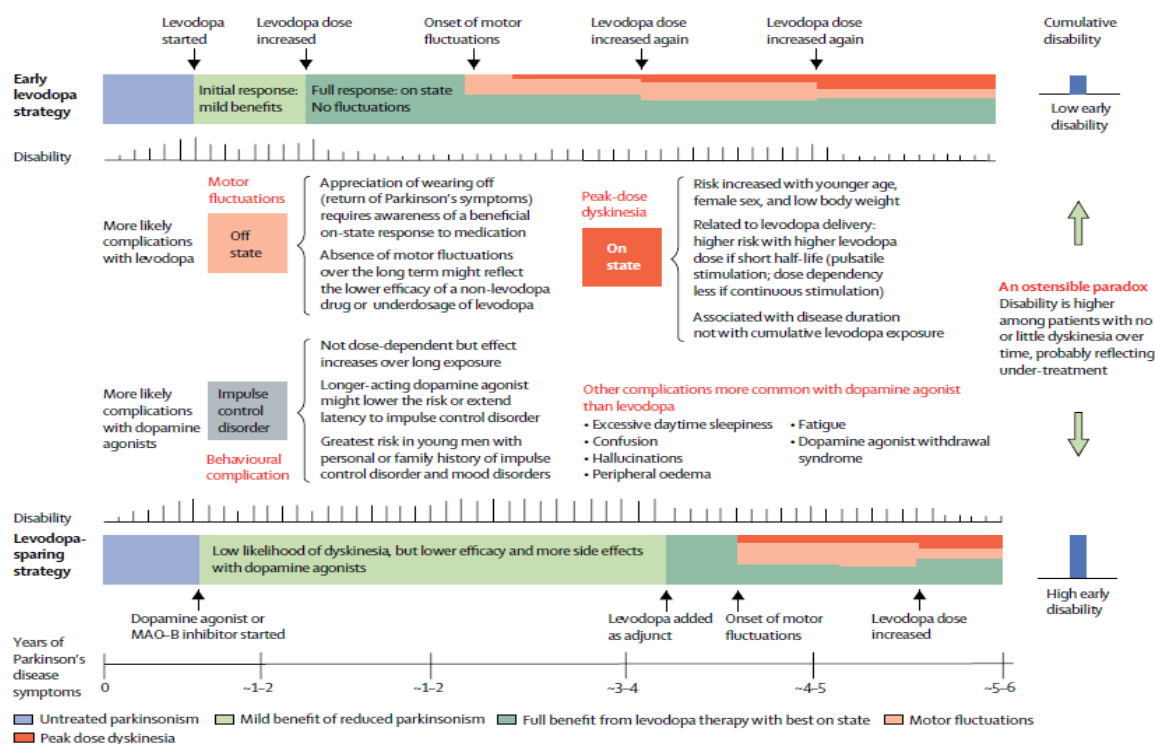


Tabla 4. Terapia convencional y conservadora de levodopa. (Bie et al, 2020)

Motor fluctuations

Alterations between periods of good motor symptom control (ie, on-time) and periods of reduced motor symptom control (ie, off-time)

Non-motor fluctuations

Alterations between good non-motor symptom control and periods of reduced non-motor symptom control

Dyskinesia

Involuntary choreiform or dystonic movements, which occur most frequently when levodopa concentrations are at their maximum (ie, peak-dose dyskinesia); less commonly, these involuntary movements might develop at the beginning or the end of a levodopa dose, or both (ie, diphasic dyskinesia)

Drug-induced psychosis

Hallucinations include minor phenomena, such as sense of presence or passage hallucinations (ie, patients report the sensation of someone nearby or of passing in their peripheral visual field, respectively, when no one is actually there); hallucinations also include well-formed visual hallucinations, and less commonly non-visual hallucinations (eg, auditory, tactile, olfactory); other psychotic features might include illusions and delusions (often with paranoia)

Tabla 5. Complicaciones a largo plazo de las terapias dopaminérgicas para EP. .)(V. Kalia & A. Lang, 2015)

Núcleo	Efecto neuronal	Efecto clínico
Núcleo subtalámico (NST)	Interfiere comunicación entre NST y corteza motora primaria.	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora: procesamiento señales sensitivas. • Mejora: inicio del movimiento. • Mejora: capacidades verbales. • Mejora: memoria visual, reconocimiento rostros.
Globo pálido interno	Modulación: vía directa e indirecta de ganglios basales.	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición de la distonia. • Mejoría en la deglución. • Mejoría en el balance y la marcha.
Núcleo ventral intermedio del tálamo	Disminuye actividad área pre-motora, asociación, sensitivo-motoras primarias.	<ul style="list-style-type: none"> • Disminuye el temblor esencial. • Disminuye el temblor refractario a la terapia.

Tabla6. Efectos generales a nivel funcional y clínico de los núcleos cerebrales involucrados en la estimulación cerebral profunda. (Marín et al, 2018)

