ARTÍCULO ESPECIAL

Estimulación Cerebral Profunda y Enfermedad de Parkinson: Documento Instructivo para el Manejo Multidisciplinario en el Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo

Rocío Santibáñez Vásquez MD, Carlos Navas Pazmiño MD, Gabriela Acuña Chong MD, Edison Vásquez González MD

Resumen

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson mediante neuromodulación por estimulación cerebral profunda (ECP) ha desarrollado un nuevo campo de investigación en la fisiopatología de la enfermedad. Mediante estimulación eléctrica directa sobre dianas quirúrgicas establecidas, la respuesta clínica al tratamiento puede ser modificada y optimizada, permitiendo una mejor calidad de vida al paciente. No obstante su eficacia, la ECP no está indicada para todos los pacientes. Deben cumplirse criterios de selección y la evaluación del paciente por un equipo multidisciplinario, con roles y responsabilidades claramente definidos.

Palabras clave: Parkinson, Estimulación cerebral profunda

Abstract

Neuromodulation by deep brain stimulation (DBS) in the treatment of Parkinson's disease has developed new research in its pathophysiology. By electrical stimulation of established surgical targets, clinical response can be modified and optimized, improving quality of life. Even though its efficacy, DBS is not indicated for all patients. Selection criteria must be considered and a multidisciplinary team -with roles and responsibilities clearly defined- must evaluate the patient.

Keywords: Parkinson, Deep brain stimulation.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 22, N° 1-3, 2013

La Estimulación Cerebral Profunda (ECP) fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) para el tratamiento quirúrgico del Temblor Esencial (en 1997), Enfermedad de Parkinson (en 2002) y Distonía (en 2003). Actualmente es la prueba de oro (gold standard) en el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson (EP), habiéndose dejado de lado los tipos de intervenciones previas como las ablaciones quirúrgicas.[1,2] Las principales ventajas de la ECP sobre la terapia lesional (ablación quirúrgica) son: reversibilidad, opción de programación, y posibilidad de reajuste de parámetros aún en estado avanzado de la enfermedad. Las principales desventajas incluyen: alto costo, se requiere de mayor y mejor disposición del paciente para acudir a las visitas con el especialista y lograr la optimización del procedimiento, y las complicaciones referentes al aspecto técnico electrónico requieren de personal especializado.

La EP es una patología neurológica conocida desde 1817 y su relación con el neurotransmisor dopamina fue descrita en 1959. Si bien es cierto que el déficit de dopamina es el mayor responsable de los síntomas motores del parkinson, otros neurotransmisores como la acetilcolina, noradrenalina, serotonina también están involucrados, de manera tal que la enfermedad presenta otros síntomas no motores como disfunción autonómica, deterioro cognitivo, síntomas psiquiátricos, alteraciones sensitivas, alteraciones del sueño.

La EP tiene una prevalencia de 360 casos por 100.000 habitantes y una incidencia de 18 por 100.000 por año.[3] En Ecuador no hay registro oficial de la epidemiología del parkinson. Es una enfermedad que afecta por igual a hombres y a mujeres. Con más frecuencia, suele aparecer después de los 60 años de edad, pero no es raro que se presente antes de los 40 años. Las estimaciones dicen que, cuando se trata de los denominados casos juveniles (antes de los 60 años), generalmente hay una causa hereditaria. Cuando ocurre después de los 60 años, su aparición suele ser esporádica.

Hasta el momento, el tratamiento de la EP es solamente sintomático. El tratamiento farmacológico incluye la levodopa, los agonistas dopaminérgicos, los inhibidores

Servicio de Neurología
Hospital Regional IESS Dr. Teodoro Maldonado Carbo
Avenida 25 de Julio
Guayaquil, Ecuador

Correspondencia
Rocío Santibáñez Vásquez
neurologa@gmail.com

de la monoaminoxidasa, los inhibidores de la catecol-o-metiltransferasa, la amantadina, los anticolinérgicos. Para los síntomas no motores, otro grupo de fármacos debe considerarse, como los agonistas alfa adrenérgicos, toxina botulínica, melatonina, modafinilo, donepezilo, entre otros. A partir del quinto año de tratamiento farmacológico con levodopa, podría hacerse evidente una disminución de la respuesta a la medicación, y la necesidad de alternativas como la cirugía funcional.[4,5,6,7,8]

Cuando las estrategias de optimizacón de la terapia dopaminérgica empiezan a fallar, los pacientes pueden ser candidatos a tres tipos de terapia mediadas por dispositivos: estimulación cerebral profunda, infusión continua subcutánea de apomorfina, o bomba de infusión continua duodenal/yeyunal de levodopa-carbidopa. Estas terapias difieren en su carácter invasivo, efectos colaterales y la necesidad de cuidado de enfermería capacitada. Los tres tipos de terapia para estados avanzados de EP han sido analizados y comparados entre sí.[9]

La ECP es un tipo de cirugía funcional dirigida a estimular los centros nerviosos cuyo funcionamiento está alterado por la enfermedad. Se considera a la ECP un tratamiento neuromodulador. La cirugía no modifica ni lesiona la estructura anatómica del cerebro, sino que implanta electrodos en el núcleo seleccionado como blanco terapéutico. Estos electrodos van conectados a través de un cable –bajo la piel- a un pequeño generador de pulsos colocado en la parte anterior del tórax. Actualmente es el tratamiento quirúrgico de elección en la EP. Junto con un tratamiento farmacológico óptimo, los estudios han demostrado mejoría en la calidad de vida de los pacientes.[7,10,11,12,13] El campo de investigación de la aplicación de la ECP en varios desórdenes neurológicos y psiquiátricos es muy amplio y en permanente evolución.[14,15]

El mecanismo de acción de la ECP no ha sido precisado totalmente. Se cree que actúa inhibiendo las células cercanas al electrodo estimulador y excitando los tractos de fibras. La reducción de la frecuencia de disparo de las neuronas puede deberse a bloqueo de la despolarización mediante alteración de los canales de sodio y potasio y/o alteraciones en el balance de las aferencias presinápticas excitatorias e inhibitorias. En cuanto a los tractos nerviosos estimulados por proximidad, están implicadas las fibras cerebelo-talámicas (reducción del temblor), fibras nigroestriatales (aumento de la liberación estriatal de dopamina), y la zona incerta (todos los síntomas motores). Por otro lado, la mejoría clínica va haciéndose evidente en los días y semanas posteriores, sugiriendo una interrelación con la neuroplasticidad cerebral, habiéndose demostrado los cambios a largo plazo en la plasticidad sináptica, posterior a la ECP. Por lo tanto, los efectos terapéuticos de la ECP son el resultado de múltiples mecanismos.[1,10,11]

Además de la enfermedad de Parkinson, otras enfermedades extrapiramidales con indicación terapéutica para ECP son el temblor esencial y la distonía, sobre las cuales existen numerosos trabajos de investigación.[16,17] Los blancos terapéuticos mejor estudiados y más utilizados son el núcleo subtalámico, núcleo ventral intermedio del tálamo y la porción interna del globo pálido. La elección de la estructura anatómica a ser estimulada dependerá de la enfermedad y del síntoma principal que se desee mejorar (temblor, rigidez, discinesias, distonía).[1,2,18,19,20,21,22,23]

Uno de los puntos más importantes para asegurar un buen resultado de la cirugía es realizar una selección adecuada de los posibles candidatos. Muchos aspectos deberán analizarse en caso de decidir si un paciente con EP es candidato para ECP. Diversos estudios han comprobado que más del 30% de los casos en los que fracasa la ECP es porque los pacientes no tenían una clara indicación quirúrgica.[10,28] Hay que considerar la edad y la presencia de otras enfermedades comórbidas que disminuyan su expectativa de vida. La evaluación neuropsicológica es de gran importancia para determinar el estado cognitivo pre-quirúrgico del paciente, ante el riesgo potencial de que la cirugía pueda ocasionar deterioro posterior. La presencia de demencia deberá considerarse como contraindicación para la cirugía. Factores relacionados con los síntomas parkinsonianos principales, su respuesta previa a la levodopa, la presencia y evolución de las fluctuaciones motoras (fenómenos de "wearing-off", "on-off" y discinesias) deberán también considerarse. Y sobre todo la expectativa real del paciente en cuanto a la mejoría de sus síntomas. La ECP no cura la enfermedad ni va a detener su progreso. Sus mayores indicaciones son el control del temblor, seguido de la rigidez y bradicinesia. La ECP no funciona si el paciente previamente no ha respondido a la levodopa, o si las expectativas de mejoría están centradas en el habla, en el equilibrio o en la marcha. Todos estos aspectos han sido ampliamente discutidos y forman parte de un Consenso sobre estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson establecido entre la Sociedad Americana de Neurocirugía Funcional y Estereotáxica y el comité científico de la Sociedad de Movimientos Anormales.[25]

La ECP puede mejorar el tiempo "on", reducir las fluctuaciones "on-off" y disminuir las discinesias, pero –con excepción del temblor- los beneficios motores no exceden el estado de la "mejor respuesta on". Es necesario aplicar la escala UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) en "on" y "off" en la evaluación pre-calificación para cirugía. La sección III de la UPDRS tiene una relación directamente proporcional entre la puntuación en esta suebescala y la respuesta a la cirugía.[10]

El mejor predictor del beneficio de la ECP es la respuesta clínica a la levodopa, que debe ser clara y sostenida. Los síntomas resistentes a la medicación dopaminérgica también lo son a la estimulación, a excepción del temblor. Será necesario entonces aplicar la prueba de dosis supramáxima de levodopa dada después de un intervalo libre de medicación de al menos 12 horas. Se considerará una res-

puesta significativa aquella mejoría superior al 30% en la UPDRS-III. Los signos que pueden mejorar con la estimulación del núcleo subtalámico o globo pálido interno son los correspondientes al periodo "off" (acinesia, rigidez y temblor), distonia dolorosa del periodo "off", así como las discinesias del periodo "on".

La evidencia clínica ha demostrado que el éxito del tratamiento con ECP depende de la estrecha colaboración entre Neurología y Neurocirugía. Las competencias y responsabilidades de cada disciplina están bien establecidas.[2,3,9,10,25,26,27,28] El registro electrofisiológico es fundamental para la elaboración de un "mapa funcional" que permita definir el sitio óptimo de implantación de los electrodos. La delineación anatómica que se consigue con neuroimágenes (tomografía y resonancia magnética fusionadas) tiene un margen de error de 2-3 mm entre la posición estimada del blanco y la posición real, debido a pequeñas variaciones en la posición del cerebro que ocurren con las diferentes posturas del paciente durante los estudios de imagen, así como a los cambios de presión intracraneal que ocurren luego de haber realizado el agujero de trépano.[10] Este margen es inaceptable. Esas distancias milimétricas hacen la diferencia entre la estimulación sobre un blanco terapéutico o la estimulación sobre estructuras adyacentes con los consiguientes efectos colaterales. Se ha demostrado que con la ayuda de la electrofisiología funcional, los registros de micro y macroestimulación, y la evaluación clínica del paciente durante el procedimiento, se optimizan los resultados terapéuticos pues se delimita -con precisión submilimétrica- la diana quirúrgica.

Ya que el registro electrofisiológico juega un papel indispensable para la correcta colocación de los electrodos, el equipo humano quirúrgico deberá incluir a un profesional involucrado en neurofisiología clínica, que vaya delimitando el mapa fisiológico mientras el neurocirujano coloca los electrodos. Solamente así se definirá el mejor blanco terapéutico y los mejores resultados.

Se recomienda la suspensión de la levodopa por lo menos 12 horas antes del procedimiento quirúrgico. Si el paciente hubiere estado recibiendo agonistas dopaminérgicos, estos deberán haberse suspendido por lo menos una semana antes.

No obstante el enfoque global multidisciplinario, cada profesional tiene a su cargo una determinada tarea que cumplir, que será expuesta a consideración y análisis por el equipo médico en las reuniones de trabajo que se lleven a cabo. El neurólogo es el responsable de la selección de pacientes y del manejo post-operatorio del paciente, incluyendo la programación, ajuste de medicación, y el manejo de las complicaciones no quirúrgicas. El neurocirujano es responsable del proceso de colocación del sistema de ECP, cuidado perioperatorio y del manejo de las complicaciones quirúrgicas. Esto no significa que el neurocirujano no esté involucrado en la selección de pacientes y manejo post-operatorio o que el neurólogo no esté involucrado en el quirófano. Ambas especialidades se complementan para que el tratamiento cumpla con el objetivo trazado, esto es, mejorar la calidad de vida del paciente que padece una enfermedad neurológica, cuyo tratamiento curativo aún no existe.

Por otro lado están las evaluaciones psiquiátricas y neuropsicológicas. A diferencia de la evidencia del efecto de la ECP sobre los síntomas motores, no hay mayor claridad de su efecto sobre la esfera cognitiva y los síntomas psiquiátricos. Debe tenerse en cuenta que la EP tiene síntomas neuropsiquiátricos diversos que se atribuyen a la misma enfermedad, a la medicación dopaminérgica, vulnerabilidades propias del paciente, y factores psicosociales.[29] Es amplio el rango de síntomas cognitivos y del comportamiento que provoca la ECP. Se reporta deterioro de la fluencia y memoria verbales, de la velocidad del pensamiento, y alteraciones de las funciones ejecutivas, hipomanía, reactividad emocional, intento de suicidio, depresión, entre otros. Esto obliga a realizar previamente una evaluación psiquiátrica que descarte una enfermedad grave y que mejore una sintomatología que pudiera empeorar.

La evaluación neuropsicológica es una tarea independiente. Requiere su propio especialista, un subespecialista de la psicología. La neuropsicología es una disciplina científica que estudia la relación entre las estructuras y el funcionamiento del sistema nervioso central, ocupándose en su ejercicio clínico del diagnóstico y tratamiento de los problemas cognitivos, conductuales y emocionales secundarios a la lesión cerebral. La evaluación neuropsicológica proporciona información acerca de la interacción entre el funcionamiento neurológico, psicológico y conductual del paciente, definiendo así el manejo clínico y sus ulteriores resultados.[30] No puede ser considerada como la simple aplicación y cuantificación de pruebas diagnósticas. La tarea del neuropsicólogo implica una interpretación adecuada de los hallazgos de las pruebas aplicadas, las mismas que serán seleccionadas según cada caso. El análisis de los aspectos neuropsicológicos y neuropsiquiátricos está bien descrito en la literatura y sirven tanto en el tamizaje como en la evolución de los pacientes intervenidos.[29]

Son varios los consensos publicados por diferentes grupos médicos donde se resumen los principios generales de selección y manejo de los pacientes candidatos a ECP.[31,32] Los estudios de seguimiento a corto y mediano plazo de los pacientes sometidos a cirugía han documentado beneficios motores significativos y sostenidos[33,34,35,36] en el tiempo, no obstante el carácter progresivo de la enfermedad degenerativa, que irá requiriendo terapias adyuvantes según la sintomatología que se presente. Los parámetros de la estimulación cerebral profunda se reajustarán solamente en caso necesario y de manera conjunta con la medicación antiparkinsoniana.

Quedan aún tareas pendientes en la investigación para modificar la sintomatología no motora, que también limita la vida funcional de un paciente con Parkinson.

Anexos

Tabla 1

Selección de pacientes con enfermedad de Parkinson para cirugía funcional con ECP
- Dx de EP idiopática
- Duración de la EP mínimo 5 años
- Evaluación neuropsicológica que descarte deterioro cognitivo
- Evaluación psiquiátrica que descarte depresión severa o psicopatía
- Buena respuesta inicial al tratamiento con levodopa pero que ahora presenta fluctuaciones motoras con fenómenos de wearing off, discinesias y on-off UPDRS en "on" y "off"
- Mejoría mínima 30% en escala UPDRS en "on"
- Ausencia de enfermedades comórbidas que disminuyan la calidad de vida del paciente. En caso de hipertensión arterial y diabetes mellitus, estas deberán estar bien controladas por lo menos 3 meses antes de la programación de cirugía. Enfermedades discapacitantes o terminales como insuficiencia renal crónica, EPOC deberán ser analizadas según el caso particular.
- El paciente y su familia deberán estar dispuestos a seguir con una continua vigilancia con su medico asistiendo a las citas de reprogramación que se requieran.
- Los pacientes deben estar motivados y dispuestos a participar en un extenso seguimiento para programar y monitorear el dispositivo

Tabla 2

Características de los candidatos para ECP
- Buenos candidatos
Respuesta adecuada a la terapia dopaminérgica.
Presencia de fluctuaciones on-off.
Discinesias que interfieran con la vida.
Temblor resistente a la medicación.
Función cognitiva aceptable.
- Candidatos limítrofes
Discinesia severa con pobre respuesta dopaminérgica on-off.
Fluctuaciones on-off con función cognitiva moderada.
Fluctuaciones on-off con pobre respuesta dopaminérgica on-off.
Temblor resistente a la medicación con disfunción cognitiva moderada.
Temblor resistente a la medicación con pobre respuesta dopaminérgica on-off.
- Candidatos pobres
Demencia severa
Disfunción autonómica severa
Pobre respuesta dopaminérgica
Parkinsonismo atípico
Enfermedad psiquiatrica inestable
Falta de cuidador dedicado

Tabla 3

Razones para la pobre o mala respuesta
Proceso inadecuado de selección (66%)
Diagnóstico equivocado (22%)
Colocación subóptima de los electrodos (46%)
Inadecuado seguimiento de programación (17%)
Parámetros subóptimos de la estimulación (37%)
Manejo subóptimo de la medicación (73%)

Tabla 4

Contraindicaciones de la cirugía
1. Parkinsonismos atípicos
2. Deterioro cognitivo moderado-grave
3. Enfermedad psiquiátrica grave no controlada
4. Enfermedades generales que limiten la esperanza de vida
5. Coagulopatías. Tratamiento anticoagulante
6. Atrofia cerebral grave
7. Afectación vascular importante en ganglios basales
8. Portadores de marcapasos o desfibriladores

Fuente: Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Palazón-García E, Perona-Moratalla AB, García Muñozguren S. Estimulación Cerebral Profunda en la Enfermedad de Parkinson. Rev Neurol 2012; 54 (Supl 5): S1-8

Tabla 5

Hospital Teodoro Maldonado Carbo Competencias Del Servicio De Neurologia Neuromodulación Mediante Cirugia Funcional De Parkinson
PRE OPERATORIO
1. Selección de pacientes candidatos a Cirugía de Parkinson en base a criterios específicos.
2. Prueba clínica sin levodopa y post carga de levodopa (Escala UPDRS III) • Si hay mejoría de más del 30 % paciente continua en el proceso de selección
3. Aplicación de escalas generales de calidad de vida, depresión, ansiedad, Minimental y MoCATest.
4. Estudio Neuropsicológico: Estudio de función cognitiva especializada, pacientes con deterioro cognitivo son excluidos.
5. Considerar comorbilidades: Edad, factores de riesgo cardiovascular o cualquier situación que empobrezca el pronóstico a largo plazo.
6. Evaluación psiquiátrica.
7. Reunión con el paciente candidato y su familia. Firma de consentimiento informado.
INTRAOPERATORIO
1. Establecer ruta neurofisiológica mediante el micro registro para evaluar posibles blancos terapéuticos y escoger en conjunto con el neurocirujano el mejor blanco definitivo.
2. Micro y macro estimulación eléctrica de blancos escogidos correlacionada con la respuesta clínica.
POSTOPERATORIO
1. Encendido del equipo de neuroestimulación con el paciente sin medicación. Luego de haber tomado una dosis de levodopa el paciente es reevaluado clínicamente y recalibrado.
2. Manejo conjunto de medicación en base a los parámetros eléctricos aplicados y a la respuesta clínica.

Tabla 6

Hoja de Recolección de Datos	
Nombre	
Edad	
Dirección	
Ciudad	
Teléfonos	
Historia Clínica	
Cédula	
Ocupación	
Escolaridad	
Lateralidad	
Evolución EP	
Antecedentes	
Medicación actual (toda la que actualmente toma)	
Test de levodopa	UPDRS III pre LD
	UPDRS III post LD
Signo predominante	
Hoehn Yahr	
Expectativas de mejoría	
PDQ-39	
RMN cerebro	
Evaluación neuropsicológica	
Rx tórax	
Laboratorio general	
Pruebas coagulación	
EKG y valoración cardiovascular	

Figura 1 Hoja de micro registro

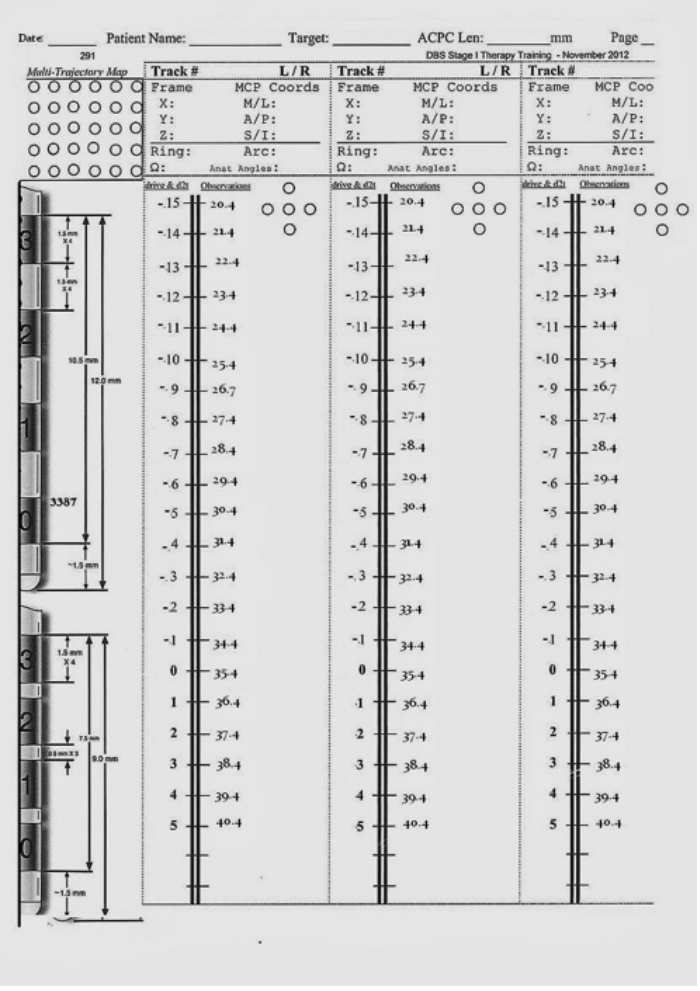

Tabla 7

Hoja de Programación y Calibración de Neuroestimulador													
Hora	Lado	Polaridad	Ancho Pulso	Frecuencia	Contacto	Voltaje	Rigidez	Temblor	Bradicinesia	Marcha	Otros	Discinesias	Efectos Adversos

Referencias

1. Kluger B, Klepitskaya O, Okun M. Surgical Treatment of Movement Disorders. Neurol Clin 27 (2009) 633-677
2. Siddiqui M, Haq I, Okun M. Deep Brain Stimulation in Movement Disorders. Continuum Lifelong Learning Neurol 2010; 16(1): 110-130
3. Daroff R, Fenichel G, Jankovic J. Bradley's Neurology in Clinical Practice, 6th Edition
4. Stacy M. Medical Treatment of Parkinson Disease. Neurol Clin 27 (2009) 605-631
5. Mulero-Carrillo P, Cortijo-García E, Marco-Llorente J. Abordaje terapéutico de los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson. Rev Neurol 2012; 54 (Supl 5): S89-95
6. Royal College of Physicians 2006. Parkinson's Disease. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care.
7. Fox S, Katsenschlager R, Lim S. et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the Motor Symptoms of Parkinson´s Disease. Movement Disorders 2011, Vol 26, Nº S3: S2-41
8. Seppi K, Weintraub D, Coelho M. et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the Non-Motor Symptoms of Parkinson´s Disease. Movement Disorders 2011, Vol 26, Nº S3: S42-80
9. Volkmann J, Albanese A, Antonini A, et al. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson´s disease: an evidence-based review. J Neurol 2012, published on line at Springerlink.com
10. Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Palazón-García E, Perona-Moratalla AB, García Muñozguren S. Estimulación Cerebral Profunda en la Enfermedad de Parkinson. Rev Neurol 2012; 54 (Supl 5): S1-8
11. Okun M. Deep-Brain Stimulation for Parkinson´s Disease. N Engl J Med 2012; 367: 1529-38
12. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A Randomized Trial of Deep Brain Stimulation for Parkinson´s Disease. N Engl J Med 2006; 355: 896-908
13. Okun M. et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson´s disease: an open-label randomized controlled trial. Lancet Neurol 2012; 11: 140-49
14. Marks William. Deep Brain Stimulation Management. Cambridge University Press (eds) 2010
15. Montgomery Erwin. Deep Brain Stimulation Programming. Principles and Practice. Oxford University Press (eds) 2010
16. Limousin P, Speelman JD, Gielen F et al. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66: 289-296
17. Eller T. Deep Brain Stimulation for Parkinson´s Disease, Essential Tremor, and Dystonia. Dis Mon 2011; 57: 638-646
    Estimulación Cerebral Profunda y Parkinson Servicio Neurología IESS-Guayaquil (julio 2013) Página 11
18. Kopell B, Rezai A, Chang JW, Vitek J. Anatomy and Physiology of the Basal Ganglia: Implications for Deep Brain Stimulation for Parkinson´s Disease. Movement Disorders 2006; 21 (14): S238-S246
19. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman D et al. Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: Summary and Meta-Analysis of Outcomes. Movement Disorders 2006; 21 (14): S290-S304
20. Tagliati M. DBS for Movement Disorders: Indications, Patient Selection, and Principles of Programming. 2012 Annual Meeting American Academy of Neurology.
21. Bronte-Stewart H. Deep Brain Stimulation for Movement Disorders: Surgical Aspects and Mechanism of Action. 2012 Annual Meeting American Academy of Neurology.
22. Follet K, Weaver F, Stern M. et al. Pallidal versus Subthalamic Deep-Brain Stimulation for Parkinson´s Disease. N Engl J Med 2010; 362: 2077-91
23. Ortega-Cubero S, Clavero P, Irurzun C. et al. Effect of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on non-motor fluctuations in Parkinson´s disease: Two-year´ follow –up. Parkinsonism and Related Disorders(2013), http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis. 2013.02.001
24. Okun MS, Tagliati M, Pourfar M, et al. Management of referred deep brain stimulation failures: a retrospective analysis from 2 movement disorders centers. Arch Neurol 2005; 62 (8): 1250-1255
25. Lang A, Houeto JL, Krack P et al. Deep Brain Stimulation: Preoperative issues. Movement Disorders 2006; 21 (14): S171-S196
26. Rezai A, Kopell B, Gross R, et al. Deep Brain Stimulation for Parkinson´s Disease: Surgical Issues. Movement Disorders 2006; 21(14): S197-S218
27. Machado A, Rezai A, Kopell B, et al. Deep Brain Stimulation for Parkinson´s Disease: Surgical Technique and Perioperative Management. Movement Disorders 2006; 21(14): S247-S258
28. Gross R, Krack P, Rodriguez-Oroz M, et al. Electrophysiological Mapping for the Implatation of Deep Brain Stimulators for Parkinson´s Disease and Tremor. Movement Disorders 2006; 21(14): S259-S283
29. Voon V, Kubu C, Krack P, et al. Deep Brain Stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric Issues. Movement Disorders 2006; 21(14): S305-S326
30. Jurado MB. La contribución de la evaluación neuropsicológica a la atención médica primaria. Rev Ecuat Neurol 2011; 20: 111-117

31. Grupo de Cirugía Funcional de la Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC), Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la Sociedad Española de Neurología (SEN). Documento de consenso sobre estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson. Rev Neurol 2009; 49 (6): 327-331
32. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Parkinson inicial y avanzada en el tercer nivel de atención. México: Secretaría de Salud 2010
33. Rodríguez-Oroz M, Moro E, Krack P. Long-term outcomes of surgical therapies for Parkinson's disease. Movement Disorders 2012; 27: 1718-1728 Estimulación Cerebral Profunda y Parkinson Servicio Neurología IESS-Guayaquil (julio 2013) Página 12
34. Weaver F, Follett K, Stern M. et al, Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson's disease. Thirty-six-month outcomes. Neurology 2012; 79: 55-65
35. Guridi J, Rodriguez-Oroz M, Clavero P, Manrique M. Revisión crítica de la estimulación subtalámica en la enfermedad de Parkinson. Neurocirugía 2009; 20: 521-532
36. Fasano A, Romito L, Daniele A, et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. Brain 2010; 133: 2664-2676