



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Resultados del tratamiento mediante estimulación cerebral profunda en pacientes con enfermedad de Parkinson en el HUMV.

Results of the treatment by deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease in HUMV.

Autora: Dña. Patricia Zunzunegui Arroyo

Director: D. Jon Infante Ceberio

Codirectora: Dña. María Sierra Peña

Santander, Junio 2018

ÍNDICE

1. RESUMEN	2
2. ABSTRACT	3
3. INTRODUCCIÓN	4
3.1 Aspectos generales y fisiopatología de la enfermedad del Parkinson	4
3.1.1 Función del circuito de los ganglios basales	5
3.1.2 Alteraciones de los ganglios basales en la enfermedad de Parkinson	6
3.2 Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson.....	8
3.2.1 Síntomas motores:	8
3.2.2 Síntomas no motores:	9
3.3 Tratamiento de la enfermedad del Parkinson	11
3.3.1 Terapia de estimulación cerebral profunda (ECP)	12
4. OBJETIVOS	18
5. PACIENTES Y MÉTODOS	19
5.1 Selección de los pacientes	19
5.2 Análisis de las características clínicas de la enfermedad y su tratamiento previo a la estimulación cerebral profunda.....	19
5.3 Análisis del procedimiento de la estimulación cerebral profunda	21
5.4 Análisis de las características clínicas de la enfermedad y su tratamiento tras el procedimiento estimulación cerebral profunda.....	21
5.5 Metodología estadística.....	22
6. RESULTADOS	22
6.1 Características clínicas de los pacientes	22
6.2 Análisis de los resultados de la ECP sobre las manifestaciones motoras y no motoras de la enfermedad	25
6.3 Evaluación del procedimiento de ECP	28
7. DISCUSIÓN	28
8. CONCLUSIONES	30
9. AGRADECIMIENTOS	31
10. BIBLIOGRAFÍA	32

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La estimulación cerebral profunda es un procedimiento indicado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson avanzada, cuando los síntomas de la enfermedad no se pueden controlar con los fármacos convencionales.

OBJETIVOS: Analizar el resultado de los procedimientos de estimulación cerebral profunda para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson realizados en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla desde la implantación del programa en el año 2015.

MÉTODOS: Se ha realizado una revisión de las historias clínicas de todos los pacientes sometidos a dicho procedimiento durante el periodo de estudio. Se han recogido las puntuaciones de todas las escalas realizadas con anterioridad al procedimiento. Se han recogido los acontecimientos sucedidos durante la cirugía y el postoperatorio inmediato. Se ha reevaluado a todos los pacientes tras el procedimiento, administrándose las mismas escalas para cuantificar la evolución de los síntomas y su repercusión funcional tras el procedimiento.

RESULTADOS: Se intervinieron 15 pacientes, en todos ellos la diana fue el núcleo subtalámico bilateral. Se observó una mejoría significativa en todas las escalas de síntomas motores y no motores, así como de calidad de vida, con excepción de las escalas de apatía, depresión y cognitiva, en las que no se produjeron cambios. Los pacientes pudieron reducir la medicación que tomaban con respecto a antes de la cirugía en un 43%. No se registraron complicaciones.

CONCLUSIONES: La terapia de estimulación cerebral profunda es eficaz para el tratamiento de los síntomas motores y no motores de la enfermedad de Parkinson avanzada y los resultados del procedimiento en el HUMV son equiparables a los de otras series de la literatura.

Palabras clave: estimulación cerebral profunda, enfermedad de Parkinson, núcleo subtalámico

2. ABSTRACT

INTRODUCTION: Deep brain stimulation is a procedure indicated for the treatment of advanced Parkinson's disease, when the symptoms cannot be controlled with conventional drugs.

OBJECTIVES: The aim of this study is to analyze the results of deep brain stimulation procedures selected for the treatment of Parkinson's disease. The whole investigation, was carried out at Marqués de Valdecilla University Hospital, starting in 2015, when the program was implemented.

METHODS: Clinical records of patients undergoing deep brain stimulation treatment were reviewed along the study. In first instance, all scale values were collected in order to compare them with those obtained after the procedure. Surgery and immediately postoperative events were also registered. The quantification of the symptoms' evolution was carried out after a second scales' data compilation.

RESULTS: A total of fifteen patients were operated, the commonest target being the bilateral subthalamic nucleus. Regarding motor and non-motor symptoms, a significant improvement was noticed in all scales, as well as in quality of life. No changes were observed in apathy, depression or cognitive scales. After the surgery patients were able to reduce their medication doses a 43% in average.

CONCLUSIONS: The effectiveness of deep brain stimulation therapy used for treating Parkinson's disease symptoms cannot be questioned, and what's more, no complications were observed during the process. Final results obtained from the study performed at HUMV were comparable with those registered on the consulted literature.

Keywords: deep brain stimulation, Parkinson's disease, subthalamic nucleus

3. INTRODUCCIÓN

3.1 Aspectos generales y fisiopatología de la enfermedad del Parkinson

La enfermedad del Parkinson (EP) es un proceso neurodegenerativo multisistémico y constituye la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer. Desde un punto de vista clínico se caracteriza por una lentitud del movimiento, asociado con otros signos y síntomas. La triada característica es: bradicinesia, rigidez y temblor en reposo (4-6 Hz). Su prevalencia es de 300 personas por cada 100.000 habitantes, pero es ampliamente variable en función de la edad y área geográfica. Afecta más frecuentemente a varones, de 70-75 años. Solo un 5-10% debuta antes de los 40 años, en cuyo caso habría que sospechar formas genéticas. Su patogenia es desconocida, aunque cada vez se conoce más sobre diferentes genes relacionados. No obstante, la mayoría de los pacientes, tienen una etiología no aclarada. Por este motivo se postula que es una suma de diversos factores de riesgo que confluyen en una persona con cierta predisposición genética.

Entre los factores predisponentes se encuentran la edad (el más importante hasta el momento), siendo la evolución de la enfermedad más rápida cuanto más tarde sea el inicio, por el contrario, el inicio en una edad más temprana se traduce en una evolución más lenta. La edad a partir de la cual cambia el ritmo de progresión está entre los 50-60 años. En cuanto a los genes, podemos encontrar mutaciones en la *Parkina* (autosómica recesiva), *LRRK2* (autosómica dominante), *SNCA* (autosómica dominante) mutación heterocigota de la enzima glucocerebrosidasa (relacionada con la enfermedad de Gaucher), ambientales como el MPTP (1-metil-4fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), manganeso, pesticidas y herbicidas y también como factor predisponente los traumatismos craneoencefálicos. También podemos considerar factores protectores, como el café, té y tabaco (este último más relacionado con el tiempo de exposición que con la cantidad).

A nivel histopatológico se caracteriza por una pérdida neuronal de la porción compacta de la sustancia negra que proyecta dopamina sobre el núcleo estriado, pero también hay otros sistemas alterados, como el noradrenérgico (*locus coeruleus*), el colinérgico (núcleo basal de Meynert, núcleo pedúnculo-pontino) e incluso el sistema vegetativo autónomo. El marcador más característico son los cuerpos de Lewy, formados por alfa-sinucleína, la cual se deposita en diferentes estructuras.

El diagnóstico es clínico, apoyado en pruebas complementarias, como TAC/RM que suele ser normal, el DAT-SCAN, que suele evidenciar hipocaptación del radiotrazador en los ganglios basales y la ecografía de sustancia negra mesencefálica, en la cual se aprecia hiperecogenicidad en el 75-96% de los casos. ¹

3.1.1 Función del circuito de los ganglios basales

Cuando hablamos de los ganglios basales nos referimos a los núcleos de localización subcortical que comprenden el estriado (caudado y putamen), núcleo subtalámico, globo pálido externo e interno, el núcleo ventro-lateral del tálamo y la sustancia negra *pars compacta* y *pars reticulata*. Estos núcleos presentan múltiples interconexiones anatómicas y funcionales entre ellos, así como conexiones con el tálamo, los centros motores del tronco cerebral y el córtex constituyendo una extensa red córtico-subcortical.²

Inicialmente se consideraba que su función era básicamente de control motor, canalizando y seleccionando información de grandes áreas corticales frontales y enviando el output adecuado al córtex motor a través del tálamo.³ Pero más tarde, se vio que múltiples 'loops' o circuitos subespecializados funcionalmente procesan paralelamente a través de los ganglios basales la información procedente de áreas específicas del córtex y, tras su paso por el tálamo (también por zonas específicas para cada circuito), vuelven nuevamente a las áreas corticales de origen.⁴ Estos circuitos pueden diferenciarse entre sí desde un punto de vista anatómico y, de acuerdo con sus respectivas áreas de origen/proyección cortical han sido definidos en cinco subcircuitos funcionales: el motor, oculomotor, asociativo, límbico y órbito-frontal.

3.1.1.a El circuito motor: vía directa, indirecta e hiperdirecta

Se han definido tres vías que constituyen el subcircuito motor (ganglios de la base y sus interconexiones).

- La vía indirecta, polisináptica y que partiendo de neuronas estriatales gabaérgicas y mediada por encefalina, proyecta sobre el complejo globo pálido interno/*pars reticulata* con el globo pálido externo y el núcleo subtalámico como estaciones intermedias. Su naturaleza polisináptica hace que sea la de transmisión más lenta.
- La directa, que partiendo también de neuronas gabaérgicas que en este caso expresan el péptido sustancia P, ejerce una acción inhibitoria sobre el globo pálido interno/*pars reticulata* a través de una conexión monosináptica.
- La hiperdirecta, potente vía glutamatérgica (excitatoria) que conecta córtex de control motor-NST con muy corta latencia ya que "by-passea" el estriado.⁵

La dopamina proveniente de las neuronas de la *pars compacta* (única fuente de dopamina de los ganglios basales), estimula la vía directa a través de los receptores estriatales excitatorios D1, a la vez que inhibe la indirecta a través de receptores D2. Las neuronas de la *pars compacta* mantienen una actividad tónica espontánea que permite una liberación sostenida y estable de dopamina y, ante ciertos estímulos asociados a recompensa o anticipación de movimiento, cambian a un patrón de descarga fásica.⁶ El 90% de las terminaciones dopaminérgicas provenientes de la *pars compacta* forman sinapsis con las neuronas espinosas estriatales, el 10% restante la liberan en el espacio extracelular no sináptico actuando esta dopamina de neuromodulador de los receptores dopaminérgicos. La transmisión sináptica y extrasináptica está regulada por la actividad

de la *pars compacta* y los mecanismos de recaptación de dopamina. ⁷ Los mecanismos de regulación de la acción de la propia *pars compacta* no están esclarecidos, pero parece que las aferencias gabaérgicas provenientes del resto de los ganglios basales tendrían un papel importante con lo que el circuito estaría controlado mediante feedback. ⁸

3.1.1.b Papel funcional del modelo de las tres vías: selección del programa motor

Gracias al registro de la actividad neuronal del núcleo subtalámico, globo pálido interno y tálamo y a trabajos de estimulación cortical se ha teorizado el sentido funcional del modelo de tres vías en relación con la ejecución del movimiento.

Cuando se va a iniciar un acto motor voluntario se transmite una señal cortical que viaja por todas ellas. La hiperdirecta actúa inicialmente estimulando el globo pálido interno/*pars reticulata* con la consecuente inhibición del tálamo, lo que a nivel funcional supone la inhibición de patrones motores innecesarios o molestos para el inicio del movimiento. Después la vía directa inhibe el complejo globo pálido interno/*pars reticulata* excitando a su vez las neuronas talámicas y corticales que ajustan y ejecutan el programa motor seleccionado adecuado para la situación. Por último, las señales provenientes de la más lenta vía indirecta activan nuevamente el globo pálido interno/*pars reticulata* inhibiendo el tálamo y suprimiendo programas motores competitivos a la terminación del movimiento. ⁹

Por tanto, el efecto neto de la dopamina sobre el circuito de los ganglios basales es el de reducir el output y por tanto desinhibir la actividad talamocortical para facilitar la selección del patrón de movimiento. ¹⁰

3.1.2 Alteraciones de los ganglios basales en la enfermedad de Parkinson

En la EP todos los subcircuitos o “loops” están afectados, por tanto, habrá trastornos oculomotores en fases moderadas-avanzadas o la clínica conductual-cognitiva. Sin embargo, el circuito motor, que se relaciona con el córtex motor primario, premotor y área motora suplementaria ¹¹ es el principalmente implicado en los síntomas cardinales de la enfermedad cuyo inicio se correlaciona con la pérdida de dopamina en el putamen posterior.

Alteración de la tasa de descarga neuronal:

Aceptando el modelo de tres vías de los ganglios basales se pueden explicar algunos de los cambios neurofisiológicos que subyacen de la EP. La alteración principal resultante del déficit dopaminérgico en la vía nigro-estriada es la potenciación de la vía indirecta sobre la directa. Se produce fundamentalmente por la pérdida del efecto que la dopamina ejerce sobre los receptores D1 y D2 que lleva a una menor activación de la vía directa y una menor inhibición de la indirecta. Este desequilibrio se acentúa por el diferente comportamiento que tiene, en situación de déficit dopaminérgico, el input cortical excitatorio sobre las neuronas espinosas medianas del estriado ya que reduce su actividad sobre las de la vía directa sin variar su efecto sobre las de la indirecta. ¹² Como resultado de este desajuste, se produce una hiperactividad (incremento de la tasa de descarga) subtalámica y del complejo globo pálido interno/*pars reticulata* y por tanto una inhibición talamocortical que sería la causante de la bradicinesia. La hiperactividad

del núcleo subtalámico y globo pálido interno ha sido estudiada en modelos de EP y en registro de sujetos durante la cirugía, demostrándose el aumento en la tasa de descarga que caracteriza el estado de depleción dopaminérgica.^{13,14,15} Consistentemente con esta asociación electroclínica, la mejoría sintomática que se obtiene con las cirugías funcional y ablativa en el núcleo subtalámico se acompaña de la reversión de la alteración en la actividad neuronal, así como de la restauración de la actividad tálamocortical.¹⁶ Además, el hecho que en patología hiperkinética como las discinesias inducidas por levodopa o la distonía la tasa de descarga en el globo pálido esté claramente disminuida también apoyaría esta relación.¹⁷

Paradojas del modelo: patrón de descarga:

Sin embargo, el modelo basado en la tasa de descarga presenta algunas paradojas importantes. No justifica por qué una lesión talámica, que debería aumentar la bradicinesia por reducción del output cortical, no sólo no la incrementa, sino que mejora algunos síntomas de la enfermedad como el temblor.¹⁸ También falla al explicar por qué una lesión en el globo pálido interno que debería conllevar exceso de movimiento por desinhibición de la vía tálamocortical disminuye las discinesias.¹⁹ Y tampoco ofrece aclaración al origen del temblor y la rigidez. Estas limitaciones y algunos estudios neurofisiológicos recientes han llevado a sugerir que la situación motora en la EP tendría relación no sólo con la tasa de descarga sino también con el patrón de descarga. En situación de depleción dopaminérgica se produce una tendencia de las neuronas en los distintos ganglios basales a una descarga oscilatoria en salvas en lugar de mantener su activación tónica. Las interconexiones entre ganglios basales con el tálamo y córtex llevan a la sincronización de este patrón patológico en todo el circuito, opuestamente a lo que sucede en condiciones fisiológicas normales en que el patrón de descarga neuronal es específico hasta a nivel celular, con una relación entre movimiento y partes corporales completamente segregada anatómicamente.²⁰ Las conexiones de los ganglios basales con núcleos del tronco cerebral extenderían esta tendencia oscilatoria patológica. Se desconoce el significado real de esta actividad neuronal, pero estudios de registro de potenciales locales han correlacionado el estado motor en la EP con el patrón de descarga en los ganglios basales: predominio de banda beta (11-30Hz) en 'off' parkinsoniano y de banda gamma (60-80Hz) después de la toma de levodopa, así como aumento de la banda theta (4-8Hz) en presencia de discinesias inducidas por levodopa.^{21,22} Por tanto, en pacientes con EP todo el "loop" motor incluido el córtex presenta sincrónicamente un patrón de descarga en banda beta, alrededor de 20 Hz²³ y la bradicinesia sería consecuencia de la incapacidad del circuito de generar una inhibición fásica en el globo pálido interno y conseguir una desincronización de la banda beta, para permitir a las neuronas corticales ejecutar los movimientos adecuadamente.²⁴

También se ha teorizado que esta actividad fásica oscilatoria podría producir un mal entendimiento del input sensorial que se le supone a los ganglios basales, interpretando erróneamente un exceso de velocidad, amplitud y aceleración en el movimiento, lo que llevaría a una ejecución motora más lenta y prematuramente abolida.²⁵

A pesar de todo, estos modelos siguen sin dar explicación clara a otros síntomas cardinales como la rigidez (no se entiende el tono aumentado en reposo si hay una

inhibición tálamocortical) y el temblor. La primera se ha relacionado con una posible hiperactividad de las neuronas motoras espinales frente a estímulos periféricos y con un estado de hiperexcitabilidad primaria del córtex motor.²⁶ Los mecanismos de génesis del temblor son aún más desconocidos, aunque se ha sugerido su relación con el patrón de descarga neuronal.

Finalmente sería importante destacar la pérdida de los mecanismos de recaptación de la dopamina que se produce en el estriado, y que provoca que la administración exógena de levodopa, que en condiciones normales no modificaría los niveles de dopamina, produzca un gran aumento en la concentración dopaminérgica estriatal mimetizando un régimen de liberación pulsátil. Esto a la larga induce importantes cambios postsinápticos que son la base del desarrollo de discinesias inducidas por levodopa.²⁷

3.2 Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson

3.2.1 Síntomas motores:

- **Acinesia:** se trata del rasgo fundamental de la enfermedad. Bajo este término incluiríamos la bradicinesia, definida como lentitud, fatigabilidad y decremento de amplitud en la iniciación y ejecución de un movimiento repetitivo simple (como el típico abrir y cerrar la mano); y la hipocinesia o lentitud de movimientos espontáneos que se observa claramente en los movimientos automáticos como la expresión facial, la escritura o la marcha. Se ha sugerido que la etiopatogenia de ambas es distinta. La hipocinesia sería debida a una disfunción de los generadores centrales espinales y del tronco cerebral, que median en el “timing” del movimiento independientemente de aferencias sensoriales y que reciben input inhibitorio proveniente de los ganglios basales.²⁸ Mientras que la bradicinesia se debería a una alteración en la activación de la vía tálamocortical.
- **Rigidez:** se define como la sensación de resistencia a la movilización pasiva de los miembros o cuello del paciente. Está presente en toda la extensión del movimiento, no depende de la velocidad del mismo y se produce tanto al flexionar como al extender la extremidad, aunque la flexión se afecta en fases más tempranas.²⁹ Aumenta cuando el paciente mueve voluntariamente la otra extremidad (signo de Froment), por un fenómeno de sinquinesia. Se la denomina clásicamente en “rueda dentada” porque debido a su asociación con el temblor se manifiesta “en saltos”.
- **Temblor:** característicamente de reposo en fases iniciales, al progresar la enfermedad puede asociar un temblor postural o de acción. En las extremidades es de predominio distal (suele afectar al pulgar con el típico movimiento de “contar monedas” de este contra el índice), de gran amplitud y baja frecuencia (4-6Hz). Generalmente afecta primero al miembro superior y posteriormente se extiende al inferior. También puede afectar a la mandíbula, la lengua y, menos frecuentemente la cabeza (el temblor cefálico es típicamente de tipo esencial). Aumenta con el estrés y la distracción y desaparece durante el sueño. No está presente en el 25% de los pacientes con enfermedad de Parkinson definitiva.

Pueden verse aisladamente o en combinación y son característicamente de inicio unilateral manteniéndose un grado de asimetría a lo largo de la enfermedad. En la enfermedad de Parkinson tienen una excelente respuesta a la levodopa (el temblor en menor grado) durante al menos los 5 primeros años.

- Inestabilidad postural: se debe a la combinación de alteración primaria de los reflejos posturales, la acinesia y la rigidez. Si está presente en las fases iniciales de la enfermedad puede orientar a otra causa de parkinsonismo. Es importante excluir causas visuales, vestibulares, cerebelosas o de la sensibilidad propioceptiva. Cuando es debida fundamentalmente al trastorno de los reflejos presenta una respuesta modesta a la levodopa.
- Trastornos posturales: causada probablemente por la hipocinesia y rigidez. El paciente suele adoptar una postura inclinada hacia delante con los brazos y tronco flexionados. Cuando la inclinación es muy marcada se denomina “camptocormia”, que no es secundaria a un proceso ósteoarticular o miopático ya que a la orden y al estirarse en una superficie lisa, el paciente rectifica la posición. Suelen mejorar con levodopa durante los primeros años.
- Trastornos de la marcha: aparte de por el trastorno postural que la acompaña, la marcha se caracteriza por ser a pasos cortos, rápidos, arrastrando los pies y con dificultad para detenerse a la orden. Este conjunto se denomina marcha “festinante”. El braceo está francamente disminuido y los giros dificultados y se realizan en varios pasos. Tras algunos años de progresión hasta el 60% de los pacientes pueden presentar el fenómeno de “freezing” o congelación, en el que durante la deambulación o al intentar iniciarla sienten como si tuvieran los pies pegados al suelo.³⁰ El tratamiento dopaminérgico tiene un efecto variable pero el número de episodios de freezing se correlaciona con la toma de medicación³¹

3.2.2 Síntomas no motores:

- Demencia: se trata probablemente del síntoma más discapacitante y que más preocupación y estrés provoca en el paciente y su entorno familiar. En etapas avanzadas de la enfermedad su prevalencia se sitúa entre el 60 y el 83%. Los déficits cognitivos se consideran parte integral del trastorno. La presencia de demencia en un paciente con parkinsonismo puede deberse a una de las siguientes tres situaciones o a su combinación: que se trate de un parkinsonismo atípico (el inicio durante el primer año de clínica parkinsoniana obliga a valorar la posibilidad que se trate de una demencia por cuerpos de Lewy (DCL)), la asociación de Parkinson con demencia tipo Alzheimer (teniendo en cuenta que ambas son enfermedades muy incidentes en mayores de 65 años) o la demencia asociada a EP.

- Clínica neuropsiquiátrica:
 - *Depresión (40%):* puede preceder a la clínica motora. Incluye disforia e irritabilidad y se acompaña muchas veces de ansiedad y apatía.
 - *Ansiedad:* incluye ataques de pánico, ansiedad generalizada y fobias, con todo el cortejo vegetativo de sudoración, hiperventilación y mareo acompañante.
 - *Clínica psicótica:* lo más habitual son las alucinaciones visuales pero las ilusiones, paranoia y crisis psicóticas también pueden presentarse. Se suelen asociar al tratamiento dopaminérgico (con especial atención en los agonistas dopaminérgicos en pacientes ancianos) pero factores intrínsecos a la enfermedad pueden causarla con independencia de la medicación.³²
- Estreñimiento: presente hasta en el 80%. Se debe a la presencia de cuerpos de Lewy en el plexo mientérico que causa denervación simpática colónica. Puede preceder en años a la clínica motora.³³
- Disfunción urogenital: incluye disfunción eréctil, dificultad eyaculatoria, vaciamiento incompleto de vejiga, polaquiuria, urgencia miccional e incontinencia imperiosa. Suelen ser de aparición relativamente tardía y en relación con hiperreflexia del detrusor.³⁴
- Trastorno de la conducta en fase REM (TCREM): puede preceder en años a la clínica motora, de hecho, hasta el 40% de TCREM idiopáticos desarrollan EP a los 4 años. La sospecha es clínica a través del interrogatorio al familiar y el diagnóstico de confirmación por polisomnografía que muestra la pérdida de la atonía característica del sueño REM.
- Hipotensión postural: presente en el 58%. De presentación tardía en la enfermedad de Parkinson, se debe a una denervación cardiovascular periférica.
- Hipersudoración: parece que estaría asociada a las fluctuaciones de los niveles plasmáticos de levodopa.
- Hipersialorrea: secundaria a la acinesia de la deglución y a la hiperproducción de saliva.
- Dolor/Parestesias: el dolor es una queja habitual que lo describen como hormigueo, entumecimiento, quemazón. Es importante diferenciar el dolor distónico que en la mayoría de los casos es parte de periodo "off" por dosis bajas de levodopa o fluctuaciones motoras (disonía del principio de la mañana) y que puede ser tratado ajustando el tratamiento, del dolor no distónico, que suele ser más inespecífico y sin distribución concreta y que se ha sugerido podría ser causado por afectación de las áreas de procesamiento central del dolor.³⁵ Su tratamiento es más rebelde. El dolor de hombro es un conocido síntoma precoz y a veces inicial de la EP.³⁶

- Hiposmia: puede preceder en muchos años a la clínica motora por lo que se ha propuesto como test clínico para la predicción de la EP.³⁷ Se debe a la proliferación en el bulbo olfatorio de CL, lo que ha llevado a sugerir que fuera la vía de entrada de algún patógeno desconocido que posteriormente causaría la enfermedad.³⁸
- Pérdida de líbido: se puede dar hasta en el 65% de pacientes y en hombres no va siempre asociada a disfunción eréctil. La edad, sexo femenino y depresión son los mayores predictores del riesgo.³⁹

3.3 Tratamiento de la enfermedad del Parkinson

Se basa fundamentalmente en la reposición del sistema dopaminérgico:

- Levodopa (L-dopa): Asociada a un inhibidor de dopa-descarboxilasa periférica (Carbidopa o Benseracida). Se considera el mejor. Se usa de inicio en pacientes mayores de 70-75 años o enfermedad de Parkinson moderada/grave por los potenciales efectos secundarios que se asocian a su uso al cabo de los años:
 - *Fluctuaciones motoras*: como fenómenos de *wearing off* o fin de dosis, fenómenos *on-off* que consisten en un empeoramiento motor impredecible tras la toma y fenómenos de *no on* que es el fallo en el efecto de una dosis.
 - *Discinesias*: aparecen las últimas y se suele reducir la dosis.
- Agonistas dopaminérgicos: usados en monoterapia al inicio cuando la EP es leve-moderada en menores de 70 años. Se usan asociados a levodopa en fases moderadas/avanzadas. Son eficaces en la reducción del tiempo off y fluctuaciones motoras. Los efectos secundarios son náuseas, edemas en extremidades inferiores y ocasionalmente un trastorno de control de impulsos (coleccionar cosas, hipersexualidad, ludopatía). Tenemos: pramipexol y ropirinol (orales), rotigotina (parche de 24h de liberación prolongada) y apomorfina (subcutánea de forma puntual o en bomba de infusión continua).
- Inhibidores de la COMT: aumentan la biodisponibilidad de la levodopa. Tenemos entacapona, tolcapona y opicapona. Además, existen formulaciones en las que se asocian levodopa+carbidopa+entacapona.
- Anticolinérgicos: se usan en pacientes jóvenes con temblor de reposo. Tenemos trihexifenidil y biperideno.
- Inhibidores de la MAO-B: Tenemos selegilina, rasagilina y safinamida.
- Amantadina: es un bloqueante de los receptores NMDA de glutamato. Se usa para reducir las discinesias.

En etapas avanzadas, cuando la terapia oral ha dejado de ser eficaz para mejorar de manera satisfactoria los problemas motores, contamos con otras opciones terapéuticas denominadas terapias avanzadas:

- Farmacológicas: basadas en la estimulación dopaminérgica continua durante las horas de vigilia y actividad de los pacientes
 - L-dopa en infusión continua (Duodopa): está disuelta en un gel, unida a una bomba de perfusión que introduce la medicación de forma continua a través de una gastrostomía hacia el duodeno.
 - Apomorfina en infusión continua subcutánea: la administración es subcutánea mediante una bomba. Es eficaz para disminuir los periodos off.
- Quirúrgico: la estimulación cerebral profunda (ECP), cuya limitación principal es que la edad sea menor de 70 años. ¹

3.3.1 Terapia de estimulación cerebral profunda

3.3.1.1 Historia

La primera palidotomía se realizó en 1939 por Russel Meyers; éste señaló diversas complicaciones debido a que se realizaba con técnica abierta. En 1948, Spiegel y Wycis desarrollaron la técnica estereotáxica; en 1952, Cooper ligó de forma accidental la arteria coroidea anterior en un paciente con la EP y destruyó el complejo palidotálámico aferente produciendo disminución de la rigidez, distonía y temblor contralateral sin producir hemiparesia. Las técnicas quirúrgicas históricas consistían en: resección cortical (Bucy y Klemme), capsulotomía interna (Browder), pedunculotomía (Walter), piramidotomía (Putnam) y rizotomías de las raíces posteriores, pero todas producían hemiparesia. La prescripción de levodopa, en el decenio de 1960, disminuyó de manera trascendental el número de operaciones. Al tener mayor experiencia con la administración de dicho fármaco y sus complicaciones motoras, nuevamente se intentaron procedimientos quirúrgicos como la palidotomía ventroposterolateral, la cual demostró ser útil en tratamiento de los pacientes que sufrían discinesias debilitantes inducidas por los medicamentos.

La ECP se inició en la década de 1960, cuando el grupo de Grenoble en Francia, dirigido por Benabid y sus colaboradores, observó durante una talamotomía convencional, para tratar un paciente con temblor esencial, que se producía disminución de los síntomas cuando se efectuaba la estimulación directa durante la cartografía talámica, antes de realizar la lesionectomía. ⁴⁰

Era la década de 1980, y Alim-Louis Benabid, un neurocirujano en el Hospital UJF, realizaba rutinariamente la lesión del tálamo en el cerebro de pacientes gravemente afectados con la EP. "En ese momento, el tratamiento para la enfermedad de Parkinson era L-dopa y eso tenía efectos secundarios, y la neurocirugía tenía complicaciones", dice Benabid.

La lesión se logró colocando un electrodo en el sitio objetivo para quemar el tejido cerebral. Para asegurarse de que el cirujano había encontrado la mancha correcta, el electrodo se configuraría en frecuencias fisiológicas -20-50 Hz- y las áreas que rodeaban al objetivo se probarían. Benabid exploró a diferentes frecuencias. "Exploré el efecto desde muy baja frecuencia -1, 5, 10 Hz, etc.- hasta 100 Hz, y así es como tuve suerte", dice. A 100 Hz tuvimos una supresión del temblor.

A fines de la década de 1990, Benabid había centrado su atención en estimular un nuevo objetivo en el cerebro, el núcleo subtalámico, que los estudios en animales habían revelado que podría ser más efectivo para el tratamiento de la EP.

Posteriormente, le siguieron diversos estudios que demostraron la utilidad del procedimiento en el tratamiento del temblor esencial y en el parkinsoniano. Con la estimulación eléctrica continua (altas frecuencias en el núcleo subtalámico a través de la implantación quirúrgica del dispositivo) se ha demostrado reducción de los síntomas motores de los pacientes con la EP avanzada.⁴¹

3.3.1.2 Fundamentos y procedimiento de la estimulación cerebral profunda

En modelos animales de la EP, la actividad neuronal está incrementada en el núcleo subtalámico y en el globo pálido interno, y las lesiones en estas estructuras causan una marcada mejoría de la función motora.

El núcleo subtalámico está constituido por un conjunto celular de neuronas de proyección (94%) sobre el que se debate la ausencia de interneuronas. Para tratar de dilucidar los efectos terapéuticos de la ECP a alta frecuencia, es necesario tener en cuenta: 1. La aplicación de un estímulo eléctrico en el volumen subtalámico se produce en un medio heterogéneo, donde la disposición de los elementos neurales con respecto al campo electromagnético aplicado es relevante. 2. La difusión del campo electromagnético afecta a los elementos neurales, principalmente axones, que se hallen próximos al núcleo o zona objeto que constituye la diana terapéutica buscada. Por otro lado, los parámetros para la estimulación terapéutica del tálamo y los núcleos de la base (pulsos de amplitud de 1-5 V o de 1-3,5 mA, 60-200 μ s de duración, frecuencia entre 120 y 180 Hz, y con una pauta de estimulación generalmente monopolar, catódica, crónica, continua y mantenida durante años) proceden, en principio, de la aplicación del método empírico de prueba-error.⁴²

Los mecanismos cerebrales subyacentes que mejoran los síntomas no se comprenden bien. Se cree que la ECP cambia la dinámica cerebral global. Este efecto se vio más pronunciado en áreas muy específicas del cerebro, como el tálamo, el globo pálido y las regiones orbitofrontales. Los aspectos globales de integración y sincronización también son reequilibrados. También se ha visto que hay una mayor comunicación y coherencia en el cerebro durante la ECP-On en comparación con ECP-Off.⁴³

Procedimiento

La ECP es un tipo de intervención quirúrgica mínimamente invasiva en la que se implanta un dispositivo médico, similar a un marcapasos cardíaco, para estimular eléctricamente estructuras profundas del cerebro. La estimulación de estas áreas bloquea las señales

eléctricas que causan los síntomas incapacitantes de varias enfermedades. El sistema de ECP consta de dos elementos 1) El neuroestimulador que es un pequeño dispositivo que contiene una batería y que genera los impulsos eléctricos. Se implanta bajo la piel del tórax en la región de la clavícula o del abdomen 2) El electrodo, que consiste en un cable que se implanta en el cerebro y que discurre por debajo de la piel hasta conectarse con el neuroestimulador. El electrodo transmite la corriente generada por el neuroestimulador hasta las áreas deseadas del cerebro.

Paso 1: Basado en estudios de imagen preoperatorios y planificación del tratamiento.

La resonancia magnética es la prueba de imagen que aporta más información, ya que permite identificar los núcleos cerebrales sobre los que aplicaremos la estimulación. Además, es necesario realizar un escáner con una guía de estereotaxia. La guía estereotáctica consiste en un aro metálico que se fija a la cabeza del paciente mediante unos tornillos que se implantan con anestesia local. Este sistema dispone de un sistema de coordenadas tridimensional que permite localizar con gran precisión regiones profundas del cerebro. A continuación, se utiliza un ordenador para la planificación del tratamiento. En los estudios de imagen se identifica la estructura sobre la que queremos aplicar el tratamiento. El ordenador calcula las coordenadas precisas que permiten localizar esa estructura dentro del cráneo. Posteriormente se realiza una valoración anestésica, un estudio preoperatorio completo (pruebas de sangre y electrocardiograma) y una valoración neuropsicológica.

Paso 2: implantación del electrodo en el cerebro

Se realiza con el paciente despierto. Durante el procedimiento el neurólogo, explora al paciente para averiguar qué síntomas está experimentando. Se proporciona una ligera anestesia para calmar las incomodidades o la ansiedad. Tras proporcionar anestesia local al cuero cabelludo, el cirujano realiza un agujero en el cráneo llamado trépano. A continuación, se realiza el procedimiento de mapeo cerebral por el que se localiza el área cerebral que será la diana del tratamiento. A través del orificio previamente realizado se introducen microelectrodos que registran la actividad de las neuronas en las regiones más profundas del cerebro. Después se introduce el electrodo y se estimula milímetro a milímetro esas regiones profundas. El neurólogo valora continuamente al paciente con el fin de comprobar los efectos clínicos de la estimulación y evitar efectos secundarios indeseables. De esta manera se garantiza que el electrodo estimulará únicamente las neuronas responsables de los síntomas. Los electrodos normalmente se insertan en ambos lados del cerebro, por lo que todo el procedimiento debe repetirse en el otro lado.

Para guiar la posición del electrodo se utiliza el neuronavegador y el escáner intraoperatorio. El neuronavegador es un dispositivo que contiene todos los estudios de imagen realizados (resonancia magnética, tractografía, etc.) y que utiliza un sistema de coordenadas similar a un GPS para generar imágenes en tiempo real. El escáner intraoperatorio permite localizar el electrodo a medida que desciende por el tejido cerebral.

Paso 3: implantación del generador

Se implanta el neuroestimulador debajo de la piel del tórax. Este dispositivo contiene una batería que genera los impulsos eléctricos para la estimulación. El neuroestimulador está conectado al electrodo cerebral mediante un cable que discurre por debajo de la piel del cuello. Esta intervención se realiza con el paciente dormido (bajo anestesia general) y puede realizarse inmediatamente después de la implantación de los electrodos o de forma diferida (una semana después).

Paso 4: Ajuste del dispositivo

Después de la operación, el médico puede ajustar de forma no invasiva la configuración del dispositivo y los niveles de estimulación utilizando un dispositivo de programación. De esta manera se consigue aumentar al máximo los beneficios de la terapia. La estimulación cerebral profunda es un procedimiento reversible ya que no implica la lesión de ninguna parte del cerebro. Por eso, el dispositivo se puede desactivar o extraer si fuera necesario.⁴⁴

3.3.1.3 Perfil del paciente candidato a la estimulación cerebral profunda

Normalmente la terapia está indicada en pacientes con EP avanzada, que presentan fluctuaciones y complicaciones motoras y no motoras que no pueden ser ya controladas de manera satisfactoria con los fármacos convencionales. Además, los pacientes tienen que reunir una serie de requisitos:

- EP idiopática: Para ello hay que excluir otras formas de parkinsonismos atípicos (pérdida precoz de reflejos posturales, bloqueo precoz de la marcha, alteraciones de la mirada supranuclear, disautonomía precoz). En la idiopática, las fluctuaciones motoras y discinesias se presentan a partir de los 5-7 años, en los atípicos se manifiestan de forma precoz.
- Buena respuesta a la levodopa, aunque sea de corta duración.
- Duración de la enfermedad igual o superior a cinco años (para permitir que los parkinsonismos atípicos se hagan evidentes desde el punto de vista clínico).
- Ausencia de demencia.
- Ausencia de patología psiquiátrica grave.
- Edad menor de 70 años: no es un factor limitante, pero sí es un factor predictivo de buena respuesta.
- Ausencia de enfermedades que impidan la cirugía o de enfermedades asociadas a una esperanza de vida limitada: el estado general de salud debe ser bueno como para someterse a la operación y mantener cooperación durante la intervención. La comorbilidad asociada es más importante en los pacientes con hipertensión arterial que la edad en sí. Dentro de los criterios de exclusión destacan la atrofia cerebral grave relacionada con problemas postoperatorios,

lesiones cerebrales con anomalías estructurales, enfermedad cerebrovascular que afecte a los ganglios basales de forma extensa, coagulopatías y en tratamiento con anticoagulantes, ya que aumenta el riesgo de hemorragia durante la cirugía, mal estado general de salud, enfermedades generales graves que limiten por sí mismas la expectativa de vida y ser portador de un marcapasos cardiaco.

- Ausencia de síntomas axiales que no responden a levodopa (inestabilidad postural, caídas, congelación de la marcha en periodos ON).⁴⁵

3.3.1.4 Complicaciones de la estimulación cerebral profunda

El acontecimiento adverso más serio es la hemorragia intracerebral que puede producir la muerte, se da en un 1-2% de los casos.⁴⁵ Dentro de las complicaciones perioperatorias encontramos la hipertensión arterial (59,4%), oliguria (36,7%), bradicardia sinusal (18,0%), desorientación y/o agitación psicomotriz (9,4%), hipotensión arterial (7,9%), taquicardia sinusal (6,2%), extrasístoles ventriculares (4,7%), delirio postoperatorio (3,1%), obstrucción de la vía aérea (3,1%), crisis comiciales, pseudocomiciales o temblor generalizado (2,3%), neumoencéfalo (2,3%), disnea, taquipnea (2,3%), hematoma del pálido (1,6%), paresias (1,6%), depresión del nivel de conciencia (1,6%), tos (1,6%), embolia (1,6%), anisocoria (0,8%).⁴⁶

Las complicaciones psiquiátricas y cognitivas más frecuentes son la depresión que puede presentarse como ligera o moderada, que, con frecuencia, es transitoria, pero con intentos de suicidio del 9%, la apatía en un 25% relacionado con un aporte insuficiente de dopamina tras la ECP que produciría una desactivación de los receptores de dopamina en las vías mesocortical y mesolímbica⁴⁷, la hipomanía a largo plazo en un 15%,⁴⁵ trastorno del control de impulsos en un 13% y trastornos cognitivos como los relacionados con las funciones ejecutivas y la fluencia verbal semántica y fonológica. Se ha visto que, tras 9 años de seguimiento, desarrollan deterioro cognitivo un 29% lo que corresponde con la propia historia natural de la enfermedad.⁴⁷

Entre las complicaciones derivadas del material implantado, los problemas más frecuentes son las escaras, infecciones del sistema o problemas con los electrodos. Estos ocurren en un 30%.⁴⁵ Los pacientes afectados, por lo general, tienen que someterse a operaciones adicionales para tratar estas complicaciones.

También pueden producirse procesos infecciosos locales en las áreas de sutura quirúrgica, más frecuentes en la zona de implantación del generador de impulsos en la zona subclavicular o abdominal. Incluso pueden observarse seromas o acumulaciones de líquido en el bolsillo quirúrgico donde se aloja el neuroestimulador.⁴⁷

Las desventajas de la neuroestimulación implican: costo elevado del neuroestimulador y cambio de baterías (promedio de tres a cinco años), depende de los parámetros y uso de este.⁴⁰

3.3.1.5 Resultados de la estimulación cerebral profunda

Los estudios evolutivos muestran que a medio-largo plazo (5 años) los pacientes tratados con ECP mantienen una respuesta excelente a signos clínicos, especialmente rigidez, bradicinesia distal y temblor. En cambio, se observa un deterioro de elementos axiales como en el equilibrio y la marcha, debido a la progresión de la enfermedad. También se ha podido apreciar una mejoría en las distintas escalas de evaluación de la EP, tanto motoras como escalas de calidad de vida. Por esto, conseguimos la reducción de las fluctuaciones motoras, con periodos más largos y mejor calidad en la movilidad, con la subsiguiente mejoría en el desarrollo de las actividades diarias y mayor bienestar emocional además de la reducción de las discinesias inducidas por la medicación.

No se modifican los aspectos cognitivos, el estado de ánimo y el funcionamiento psiquiátrico.

La decisión de someterse al tratamiento quirúrgico debe tomarse en conjunto con el paciente, pues deben discutirse con claridad las ventajas y riesgos que se obtendrán. Este tratamiento debe reservarse exclusivamente para los pacientes en quienes el beneficio sintomático será mayor que el riesgo quirúrgico.

Recomendaciones:

1. Existen indicaciones especiales para la ECP como el temblor refractario al tratamiento con levodopa.
2. La ECP es muy útil en el tratamiento de las discinesias inducidas por levodopa.
3. El aumento de riesgos y reducción de beneficios por encima de los 70 años es probable, aunque controvertido y no claramente demostrado.
4. La respuesta basal a la levodopa es el mejor factor predictivo de la respuesta a la ECP a corto y medio plazo, pero no a largo plazo.
5. No existen contraindicaciones psiquiátricas formales para la ECP a excepción de la depresión grave y los cuadros psicóticos activos.
6. Los pacientes con alteraciones psiquiátricas previas a la ECP que sean intervenidos deben ser monitorizados estrechamente.
7. Existe el riesgo de empeoramiento de disartria en algunos pacientes tras la ECP.
8. Los trastornos de la marcha, bloqueos y caídas se observan con relativa frecuencia en algunos pacientes tras la ECP, por lo que es conveniente una mejor selección de los pacientes candidatos a ECP.⁴⁷

4 OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es analizar el resultado de los procedimientos de estimulación cerebral profunda para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson realizados en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla desde la implantación del programa en el año 2015.

Objetivos concretos:

1. Describir las características clínicas de los pacientes en los que se ha llevado a cabo el procedimiento.
2. Describir el proceso quirúrgico y las complicaciones acaecidas durante el mismo.
3. Evaluar los cambios producidos en la medicación tras el procedimiento.
4. Evaluar los cambios producidos en las escalas de síntomas motores tras el procedimiento.
5. Evaluar los cambios producidos en las escalas de síntomas no motores tras el procedimiento.
6. Evaluar los cambios producidos en las escalas de calidad de vida tras el procedimiento.
7. Evaluar la tasa de complicaciones acaecidas durante el procedimiento o en la fase inmediatamente posterior.

5 PACIENTES Y MÉTODOS

5.1 Selección de los pacientes

Los números de historia clínica de los pacientes intervenidos se obtuvieron de un archivo ubicado en el Servicio de Neurología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. En dicho archivo están recogidos los datos clínicos y escalas preoperatorias de todos los pacientes con enfermedad de Parkinson que han sido sometidos a procedimientos de estimulación cerebral profunda. A través del programa informático “Visor” se obtuvo la información de la historia clínica de cada paciente que era necesaria para el estudio.

5.2 Análisis de las características clínicas de la enfermedad y su tratamiento previo a la estimulación cerebral profunda

Para el estudio se han recogido una serie de variables de cada paciente, las cuales son:

- Sexo.
- Edad.
- Edad de inicio de la enfermedad de Parkinson.
- Tiempo de evolución de la enfermedad hasta la estimulación cerebral profunda.
- Subtipo de la enfermedad de Parkinson (rígido-acinético, tremórico, mixto).
- Medicación hasta la estimulación cerebral profunda con fórmula de equivalentes de levodopa: se ha recogido la medicación de cada paciente y se ha pasado a miligramos de levodopa.
- Las complicaciones motoras antes de la estimulación cerebral profunda: deterioro de fin de dosis, retraso de dosis, fallo de dosis, offs impredecibles, discinesias.
- Síntomas no motores antes de la estimulación cerebral profunda.
- Horas off al día antes de la estimulación cerebral profunda.
- Puntuación de las escalas:
 - Escala MDS-UPDRS:

La MDS-UPDRS tiene cuatro partes: Parte I (experiencias no motoras de la vida diaria), Parte II (experiencias motoras de la vida diaria), Parte III (exploración motora) y Parte IV (complicaciones motoras). La Parte I tiene dos componentes: IA, referida a un determinado número de conductas evaluadas por el investigador con la información proporcionada por pacientes y cuidadores; y IB, que es cumplimentada por el paciente con o sin la ayuda del cuidador, pero independientemente del investigador. Sin embargo, el evaluador puede revisar esta parte para garantizar que se han

contestado todas las preguntas de manera clara, y puede ayudar explicando cualquier ambigüedad percibida. La Parte II se ha diseñado como un cuestionario auto-administrado como la parte IB, pero puede ser revisada por el investigador para garantizar que se ha respondido de manera completa y clara. Es de destacar que las versiones oficiales de las Partes IA, IB y II de la MDS-UPDRS no se puntúan en “ON” y en “OFF” por separado. Sin embargo, para protocolos o programas individuales pueden usarse las mismas preguntas en “ON” y “OFF”. La Parte III tiene instrucciones que el evaluador tiene que dar o mostrar al paciente; es cumplimentada por el evaluador. La Parte IV tiene instrucciones para el evaluador e instrucciones que se deben leer al paciente. Esta parte integra la información obtenida del paciente con el juicio clínico y las observaciones del evaluador y es el evaluador quien la cumplimenta.

El rango de puntuación es de 0 a 24 para la parte IA, de 0 a 28 para la parte IB, de 0 a 52 para la parte II, 0 a 132 para la parte III y de 0 a 24 para la parte IV. El rango global de la MDS-UPDRS es de 0 a 260 puntos.⁴⁸

- Escala de apatía Starkstein:

Consta de 14 preguntas, las cuales se responden con nunca, pocas veces, algunas veces o casi siempre. De la pregunta del 1-8 se puntúa nunca con 3 puntos, pocas veces con 2, algunas veces con 1, y siempre con un 0. En cambio, de la pregunta 9 a la 14, se puntúa, nunca con un 0, pocas veces con 1, algunas veces con 2 y siempre con 3 puntos.⁴⁹

- Escala de depresión de Beck:

Consta de 21 preguntas, proporcionando cada pregunta una puntuación entre 0 y 3 (Opción 1: 0; Opción 2: 1; Opción 3: 2 y Opción 4: 3). La puntuación máxima posible es por tanto 63. Los puntos de corte sugeridos para interpretar el resultado obtenido son los siguientes: 0-10: estos altibajos son considerados normales, 11-16: ligero trastorno emocional, 17-20: estados de depresión intermitente, 21-30: depresión moderada, 31-40: depresión grave, >40: depresión extrema. Una puntuación persistente de 17 o más indica que puede necesitar ayuda profesional.⁵⁰

- Escala de calidad de vida PDQ39:

Cuestionario auto-administrado que incluye 39 ítems divididos en ocho dominios de salud para los que los participantes consideran que tienen afectados negativamente por la enfermedad: movilidad (10 ítems), actividades de la vida cotidiana (6 ítems), bienestar emocional (6 ítems), estigmatización (4 ítems), apoyo social (3 ítems), estado cognitivo (4 ítems), comunicación (3 ítems) y dolor (3 ítems). El marco temporal explorado es el mes pasado y cada ítem presenta cinco opciones de respuesta (de 0 [nunca] a 4 [siempre o incapaz de hacerlo]). La puntuación total consiste en hacer el sumatorio de todas las partes.

- Escala de actividades vida diaria Schwab & England

Evalúa, mediante entrevista, la capacidad funcional global y el grado de dependencia del paciente en relación con aspectos motores de la EP. La puntuación se expresa en porcentaje, de 0 (estado normal) a 100 (confinado en cama y con alteraciones vegetativas)

- Clasificación de Hoehn-Yahr (H & Y)

Se caracteriza por describir la progresión de los síntomas de la enfermedad de Parkinson. La versión original clasifica desde I hasta V. El estadio I indica enfermedad unilateral, el estadio II indica enfermedad bilateral sin inestabilidad postural, el estadio III indica inestabilidad postural pero físicamente independiente; necesita ayuda para recuperarse del empujón, el estadio IV indica una discapacidad considerable, pero se mantiene la habilidad para andar o permanecer de pie sin ayuda y el estadio V indica dependencia de la silla de ruedas o que sólo pueden andar con ayuda.⁵¹

- Escala de Mattis:

Esta escala arroja un valor global, con un máximo de 144 puntos, y valores parciales para las distintas funciones cognitivas: atención, iniciación/perseveración, construcción, conceptualización y memoria. El punto de corte es de 130.⁵²

5.3 Análisis del procedimiento de la estimulación cerebral profunda

Para evaluar este apartado hemos recogido las siguientes variables:

- Complicaciones durante la intervención.
- Complicaciones en el postoperatorio inmediato.
- Complicaciones en el postoperatorio no inmediato.
- Duración de la intervención.
- Posición del electrodo final: central, anterior, posterior, medial y lateral.

5.4 Análisis de las características clínicas de la enfermedad y su tratamiento tras el procedimiento estimulación cerebral profunda

Se contactó telefónicamente con cada uno de los pacientes para concertar una cita en el hospital. En una primera visita el alumno administró a cada uno de los pacientes las mismas escalas que se habían administrado antes del procedimiento de estimulación cerebral profunda, y que han sido descritas en el apartado anterior. En una segunda visita, los directores del trabajo, junto con el alumno llevaron a cabo la evaluación de la escala motora MDS-UPDRSIII que evalúa la severidad de los síntomas motores de la EP. Dicha valoración se llevó a cabo en situación de OFF medicación, ON estimulación, con el fin de ser comparada con la situación de OFF medicación previa a la cirugía y valorar

así el efecto de la estimulación cerebral sobre los síntomas motores de la enfermedad. Esta evaluación se llevó a cabo a primera hora de la mañana habiéndose indicado previamente al paciente la suspensión de toda medicación dopaminérgica desde la tarde del día anterior en casos de medicación de liberación inmediata y desde la mañana anterior en caso de la medicación de liberación prolongada.

5.5 Metodología estadística

La comparación entre variables cuantitativas se llevó a cabo mediante el test de la t de Student para muestras independientes o apareadas. Para analizar variables categóricas se empleó el test de la χ^2 . El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 15.0 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL).

6 RESULTADOS

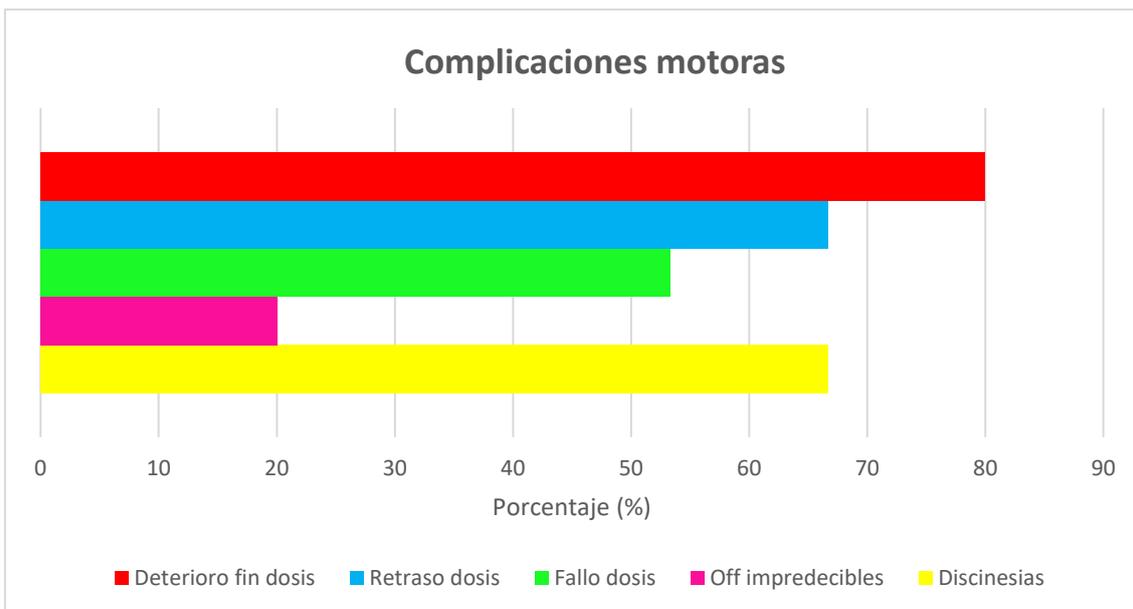
6.1 Características clínicas de los pacientes

Las características clínicas previas a la cirugía en los pacientes que fueron sometidos a tratamiento de ECP se resumen en la **Tabla 1**.

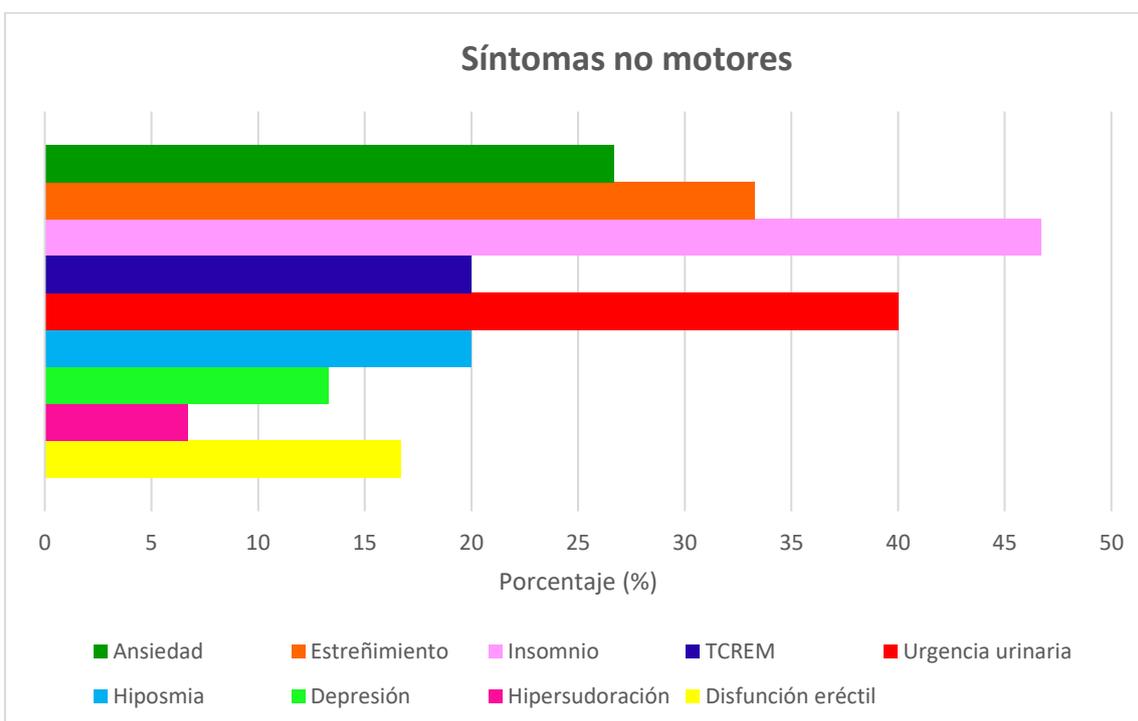
Se ha estudiado a un total de 15 pacientes, de los cuales el 60% fueron mujeres. La media de edad de inicio de la enfermedad fue de 47 años, con un rango de 29 a 61 años. La duración media de la enfermedad hasta el procedimiento de ECP fue de 11 años. La edad media de los pacientes en el momento de llevarse a cabo el estudio fue de 60 años, y el tiempo transcurrido desde la intervención hasta la realización del estudio fue de 26 meses.

El 60% de los pacientes presentaban un fenotipo mixto y el 40% un fenotipo predominantemente rígido-acinético.

Todos los pacientes presentaban diversos tipos de complicaciones motoras y no motoras. El 80% presentaban deterioro fin de dosis. Un 67% discinesias y un porcentaje similar retraso de inicio de dosis. Un 53% experimentaban fallos de dosis y un 20% fenómenos OFF impredecibles.



En cuanto a las manifestaciones no motoras la más frecuente fue el insomnio, presente en el 46,7 % de los pacientes. Le siguió en frecuencia la urgencia urinaria (40%) y el estreñimiento (33%). Un 27% presentaban ansiedad y un 20% hiposmia y Trastorno de conducta del sueño REM. Se observó depresión con menor frecuencia (13%), así como trastornos de la sudoración (7%).



Los pacientes permanecían una media de 7,5 horas al día en situación de OFF.

Todos los pacientes recibían diferentes combinaciones de levodopa, agonistas dopaminérgicos, IMAO, así como otros fármacos empleados en el tratamiento de la EP avanzada. La dosis media convertida a equivalentes de levodopa antes de la intervención quirúrgica era de 1164,6 mg/día.

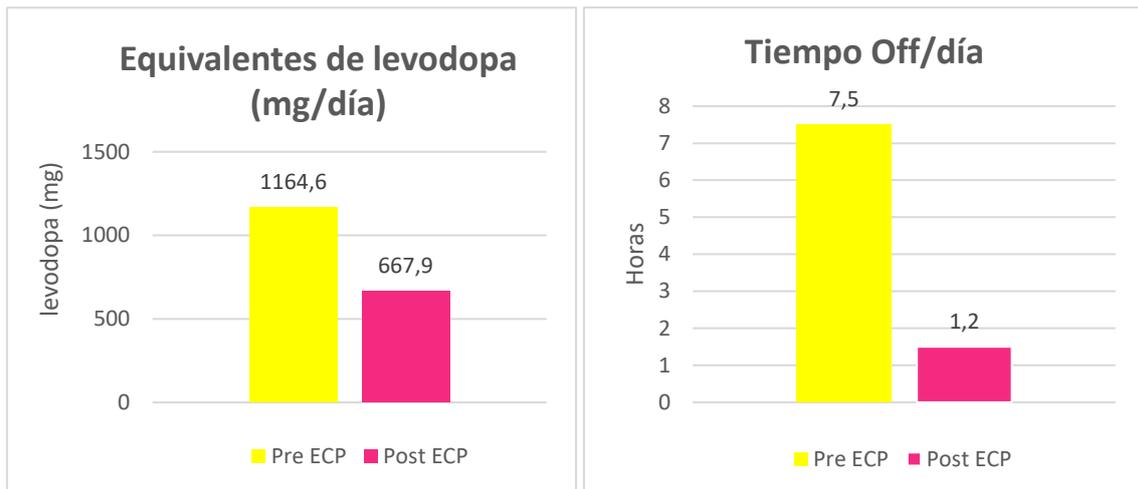
Tabla 1. Características clínicas de los pacientes

Sexo (m, %)	60
Edad inicio EP (años), media (DE)	47 (10)
Duración de la enfermedad hasta ECP (años), media (DE)	11 (54)
Edad estudio(años), media (DE)	60 (9)
Tiempo desde ECP hasta estudio(meses), media (DE)	26 (8)
Subtipo EP, % (T/RA/Mx)	0/60/40
Dosis equivalentes levodopa, media (DE)	1164,6 (317)
Complicaciones motoras (%):	
Deterioro Fin Dosis	80
Retraso Dosis	66,7
Fallo Dosis	53,3
Off Impredecibles	20
Discinesias	66,7
Síntomas no motores (%)	
Ansiedad	26,7
Estreñimiento	33,3
Insomnio	46,7
TCREM	20
Urgencia urinaria	40
Hiposmia	20
Depresión	13,3
Hipersudoración	6,7
Disfunción eréctil	16,7
Tiempo OFF/día (horas), media (DE)	7,5 (2,9)

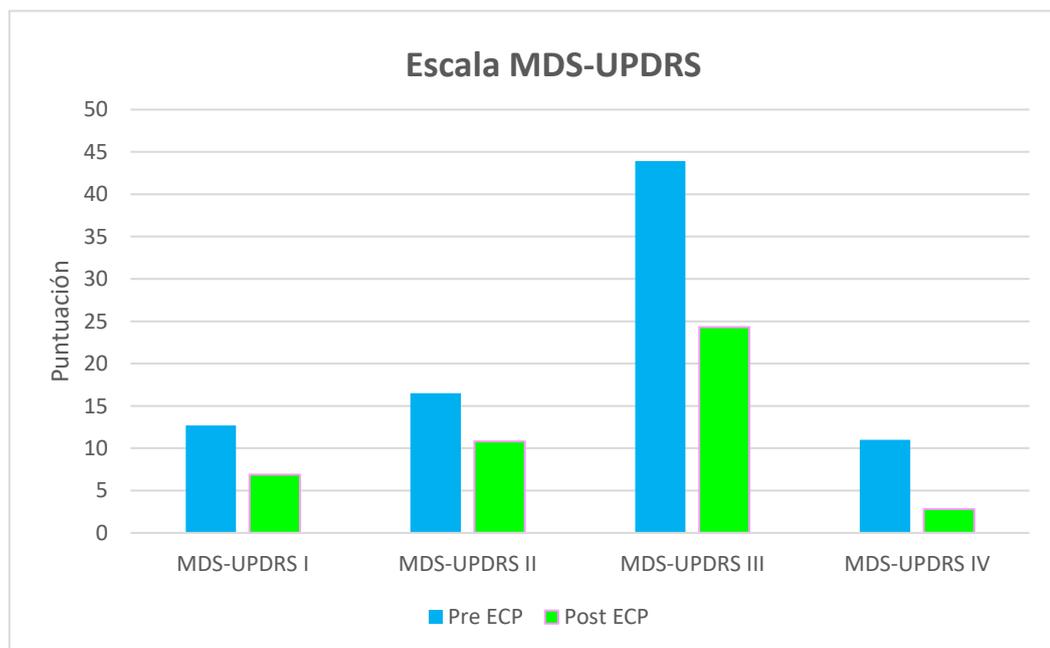
6.2 Análisis de los resultados de la estimulación cerebral profunda sobre las manifestaciones motoras y no motoras de la enfermedad

Los resultados de este apartado se resumen en la **Tabla 2**.

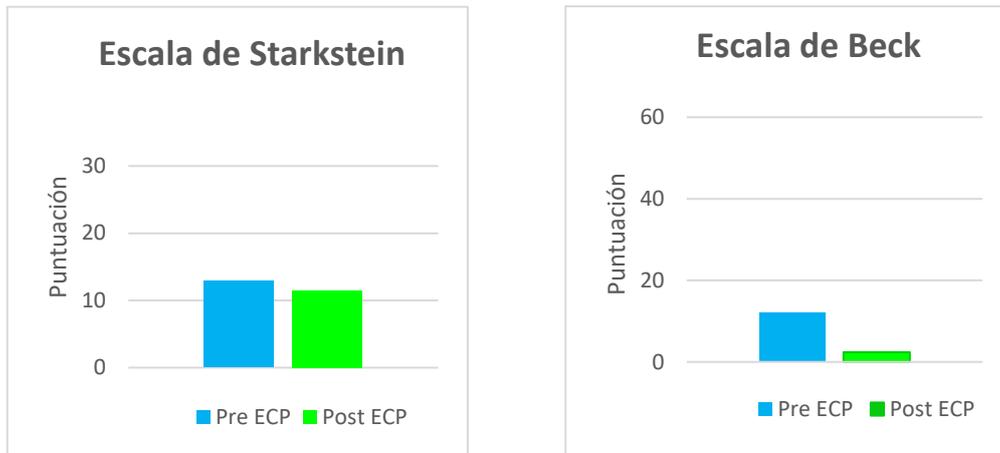
Tras el procedimiento de ECP el tiempo diario en situación de OFF se redujo un 80% de media pasando de 7,5 horas antes de la intervención a 1,2 horas después. Se redujo la medicación dopaminérgica de manera significativa, con una reducción del 43% en los equivalentes diarios de levodopa.



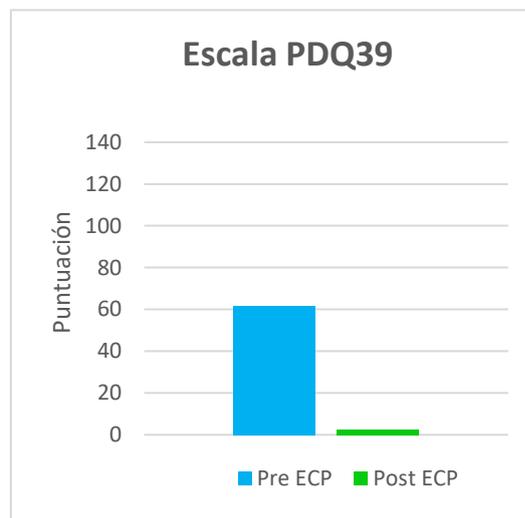
Se observó también una mejoría significativa en la puntuación de las escalas MDS-UPDRS I (46%, $p= 0,03$), MDS-UPDRS II (35%, $p= 0,03$), MDS-UPDRS III (45%, $p= 0,001$), MDS-UPDRS IV (84%, $p < 0,001$).



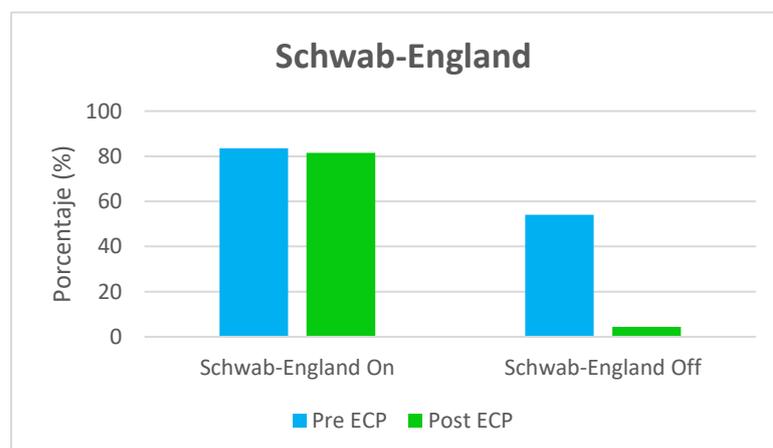
En las escalas de Starkstein y de Beck sin embargo no se observaron cambios significativos antes y después de la ECP.



La calidad de vida, medida mediante la escala PDQ39, mejoró un 54 % ($p= 0,002$).



En la escala de Schwab-England, en situación de ON, no se evidenciaron diferencias significativas antes y después de la intervención, sin embargo, en situación de OFF se produjo una mejoría del 46% ($p= 0,002$).



Por último, en el estudio neuropsicológico, escala de Mattis, en el cual se valoran las diferentes funciones cognitivas, no se observaron diferencias significativas antes y después de la intervención.

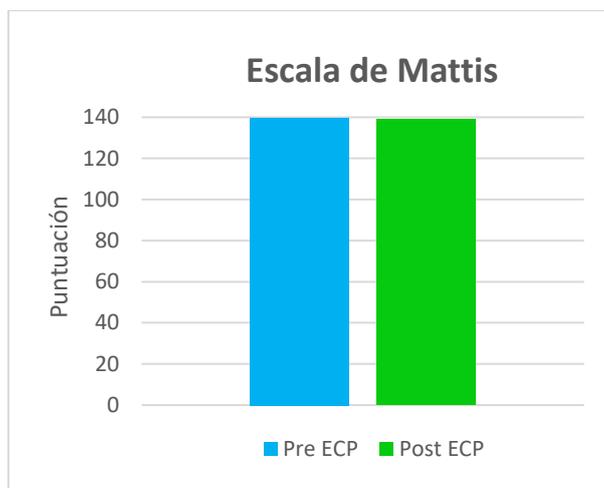


Tabla 2. Evaluación de los resultados de la estimulación cerebral profunda sobre las manifestaciones motoras y no motoras de la enfermedad

	Pre-ECP	Post-ECP	P
Dosis equivalentes levodopa, media (DE)	1164,6 (317)	667,9 (421,4)	0,000
Tiempo OFF/día (horas), media (DE)	7,5 (2,9)	1,2 (2,3)	0,000
MDS-UPDRS I, media (DE)	12,7 (7,3)	6,9 (4,6)	0,033
MDS-UPDRS II, media (DE)	16,5 (7,6)	10,8 (6,9)	0,026
MDS-UPDRS III, media (DE)	43,9 (13,7)	24,3 (5)	0,001
MDS-UPDRS IV, media (DE)	11 (3,5)	1,8 (1,6)	0,000
Starkstein, media (DE)	12,9 (5,5)	11,5 (6,1)	0,415
Beck, media (DE)	12,0 (9,2)	9,7 (7,2)	0,395
PDQ39, media (DE)	61,5 (34,1)	28, (19)	0,002
Schwab-England ON, media (DE)	83,5 (14,4)	81,5 (23,6)	0,802
Schwab-England OFF	54,1 (10)	79,3 (24,8)	0,002
Hoehn-Yahr ON, media (DE)	2,2 (0,3)	1,4 (1,3)	0,046
Hoehn-Yahr OFF	2,6 (0,4)	2,1 (0,4)	0,05
Mattis, media (DE)	139,7 (4)	139 (4,2)	0,52

6.3 Evaluación del procedimiento de la estimulación cerebral profunda

La duración media del procedimiento quirúrgico de la ECP fue de 10,2 horas. Ninguno de los pacientes presentó complicaciones durante la intervención. En el TAC postoperatorio no se constató ninguna hemorragia cerebral secundaria al procedimiento. En el postoperatorio inmediato uno de los pacientes presentó un trastorno transitorio de la fluencia del lenguaje que mejoró progresivamente a lo largo de los días sucesivos hasta resolverse.

En cuanto a la posición de los electrodos finales, en base al microrregistro neurofisiológico y la evaluación intraoperatoria de los efectos clínicos y umbral de efectos adversos fue la siguiente: en el lado derecho la posición central se escogió en el 40% de los casos, la anterior en el 33,3% y la medial o lateral en el 13,3%. El electrodo posterior no se eligió en ningún paciente. En el lado izquierdo los porcentajes fueron: central 40%, anterior 33,3%, lateral 13,3% y el posterior y medial 6,7% respectivamente.

Por tanto, en ambos lados, la posición predominante es la central, seguida de la posición anterior.

7 DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que la terapia de ECP llevada a cabo en el HUMV para tratamiento de pacientes con EP avanzada es eficaz en cuanto a la mejoría de síntomas motores y no motores de la enfermedad. Los resultados clínicos observados en esta serie clínica son equiparables a los recogidos en la literatura ⁵³.

Las características clínicas de los pacientes operados en esta serie son similares a otras series de la literatura. Nuestros pacientes presentaron una duración media de la enfermedad hasta el procedimiento de ECP de 11 años, frente a los 14 años de media recogidos en un metaanálisis reciente ⁵³. La media de edad en nuestros pacientes en el momento del estudio fue de 60 años habiéndose realizado la intervención como máximo tres años antes dado que implantación de este procedimiento en el HUMV fue en el año 2015. En la literatura se recoge una media 58,6 años en el momento de la cirugía.⁵³

Tras el procedimiento de ECP los pacientes de esta serie pudieron reducir la medicación en un 43%. En un análisis de la literatura se ha visto que la reducción media en un metaanálisis fue del 55,9% ⁵³. La ECP permite un control estable de los síntomas, que no está expuesto a las fluctuaciones en los niveles plasmáticos de la levodopa responsables de las fluctuaciones motoras y no motoras que experimentan los pacientes con EP avanzada. Además, la disminución en las dosis diarias requeridas de levodopa resulta en una reducción de discinesias y otras complicaciones que pueden limitar el tratamiento.

Los periodos en OFF también se vieron reducidos en un 80%, de manera similar a lo observado en la literatura, con una reducción media del 68,2%⁵³. Estos periodos OFF son en la mayor parte de los pacientes altamente invalidantes, con una alta repercusión en su vida diaria, por lo que es lógico que los pacientes mejoraran de manera palpable y

significativa en la escala PDQ39, que mide calidad de vida, en la cual se evidenció una mejoría superior a la recogida en el metaanálisis revisado.⁵³

La mejoría observada en todas las subescalas de la escala MDS-UPDRS en nuestro estudio demuestra de manera análoga a otros estudios de la literatura la eficacia de la estimulación cerebral profunda en los síntomas motores, no motores y las complicaciones motoras de la enfermedad.

Hay que destacar que dentro de los síntomas no motores de la enfermedad la apatía, medida mediante la escala de Starkstein, y la depresión medida mediante la escala Beck, no mejoró tras el procedimiento de ECP en nuestra serie. En la literatura revisada existe evidencia de nivel I que demuestra que la ECP no es perjudicial para la depresión, y algunos estudios de clase II y III sugieren que puede mejorar levemente⁵⁴. El hecho de que en nuestros pacientes no se produjera mejoría en las escalas encaja con esta idea. Por otro lado, en cuanto a la apatía, en nuestro estudio tampoco se observaron mejorías en las escalas, hecho común en la literatura revisada, en la cual también se describen a menudo empeoramientos⁵⁴. Este empeoramiento descrito de la apatía descrito en la literatura tras el procedimiento de ECP probablemente tiene que ver con la reducción de medicación dopaminérgica que se produce, la cual redundaría en una menor estimulación dopaminérgica de los circuitos mesolímbocorticales.

En nuestro estudio no se produjeron cambios significativos en las escalas de valoración cognitiva (escala de Mattis) tras el procedimiento de ECP. Un gran metaanálisis que incluyó más de 600 pacientes demostró que la ECP en el núcleo subtalámico puede provocar un deterioro significativo en las funciones ejecutivas y en la memoria de trabajo. De manera similar, un estudio de Witt et al alcanzó conclusiones similares. Sin embargo, otro metaanálisis posterior que incluyó a más de 10 000 pacientes concluyó que el 57% de los estudios incluidos no encontraron cambios cognitivos significativos después de la estimulación cerebral profunda.⁵⁴ Nuestros pacientes intervenidos fueron seleccionados de manera rigurosa por no presentar factores de riesgo asociados al deterioro cognitivo como puede ser la edad avanzada o la presencia de deterioro en las pruebas de atención. Probablemente por estos motivos no se produjeron alteraciones cognitivas significativas.

Hay que destacar que en esta serie no se han registrado complicaciones durante la intervención. En el postoperatorio inmediato un paciente presentó un trastorno transitorio en la fluencia del lenguaje. Este efecto adverso se debió probablemente al efecto traumático del trayecto de los electrodos en las estructuras frontales durante el procedimiento. En la literatura se recogen efectos adversos con relativa frecuencia, hasta del 28% en algunas series⁵³. El reducido tamaño de nuestra serie probablemente explica la baja tasa de efectos adversos observada.

Otra de las limitaciones de este estudio es el hecho de que los examinadores no fueran ciegos a la situación clínica de los pacientes en el momento de administrar las escalas de valoración, puesto que conocían que todos los sujetos evaluados habían sido intervenidos y permanecían con el estimulador encendido cuando eran evaluados en situación de OFF medicación.

De los resultados de este estudio puede concluirse que la ECP un tratamiento muy eficaz en la EP avanzada, que permite controlar muchos de los síntomas de la enfermedad, aportando mejoras en la mayor parte de los ámbitos, tanto en las complicaciones motoras como no motoras, así como en la reducción de la medicación. Permite en definitiva mejorar la calidad de vida de los pacientes.

8 CONCLUSIONES

1. Los 15 pacientes intervenidos en el periodo de estudio tenían una media de 11 años de evolución de la EP con un inicio medio a los 47 años de edad.
2. Todos los pacientes presentaban complicaciones motoras y no motoras, siendo el deterioro fin de dosis y las alteraciones del sueño las más frecuentes en ambos grupos.
3. Los pacientes presentaban una media de 7,5 horas al día en situación de OFF antes de la intervención.
4. El núcleo subtalámico bilateral fue la diana en todos los casos.
5. Tras el procedimiento se logró una reducción del tiempo OFF de un 80% y una reducción de la medicación dopaminérgica de un 43%.
6. Tras el procedimiento se obtuvo una mejoría significativa en casi todas las escalas de síntomas motores y no motores: MDS-UPDRS I: 46%, MDS-UPDRS II: 35%, MDS-UPDRS III: 45%, MDS-UPDRS IV: 84%, con la excepción de las escalas de apatía y depresión en las que no se produjo mejoría.
7. Los pacientes intervenidos presentaron una mejoría en la escala de calidad de vida PDQ39 del 54%.
8. Globalmente los resultados del procedimiento de ECP en nuestro hospital son superponibles a los descritos en la literatura.
9. No se produjeron complicaciones durante la cirugía ni en el postoperatorio, resultado probablemente influido por el reducido tamaño de la muestra.

9 AGRADECIMIENTOS

Especialmente quiero agradecer al Dr. Infante Ceberio, director del trabajo, y a la Dra. Sierra Peña, codirectora de éste, por la orientación y ayuda proporcionada durante todo el proceso, así como la constante disponibilidad para resolver cualquier tipo de duda y por haberme proporcionado el material y los medios necesarios para su realización.

Además, quiero agradecer al Dr. Martino González por su disposición para la asistencia a la intervención quirúrgica desde el comienzo del proceso.

También me gustaría agradecer al Dr. Sánchez Juan por su ayuda con el análisis estadístico de los datos.

10 BIBLIOGRAFÍA

1. AMOSA DELGADO M, DÍAZ OTERO F, GARCÍA AZORÍN D, HERREROS RODRÍGUEZ J, HERVÁS GARCÍA J, IVÁNOVIC BARBEITO et al. Manual CTO de Medicina y Cirugía, Neurología y Neurocirugía. 10th ed. Madrid; 2018. p. 40-43.
2. OBESO, J. A., RODRIGUEZ-OROZ, M. C., BENITEZ-TEMINO, B., BLESÁ, F. J., GURIDI, J., MARIN, C. & RODRIGUEZ, M. 2008. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23 Suppl 3, S548-59.
3. KEMP, J. M. & POWELL, T. P. 1971. The connexions of the striatum and globus pallidus: synthesis and speculation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 262, 441-57.
4. DELONG, M. & WICHMANN, T. 2009. Update on models of basal ganglia function and dysfunction. *Parkinsonism Relat Disord*, 15 Suppl 3, S237-40.
5. NAMBU, A., TOKUNO, H. & TAKADA, M. 2002. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res*, 43, 111-7.
6. CHULTZ, W. 1998. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol*, 80, 1-27.
7. RODRIGUEZ, M., MORALES, I., GONZALEZ-MORA, J. L., GOMEZ, I., SABATE, M., DOPICO, J. G., RODRIGUEZ-OROZ, M. C. & OBESO, J. A. 2007. Different levodopa actions on the extracellular dopamine pools in the rat striatum. *Synapse*, 61, 61-71.
8. LEE, C. R. & TEPPER, J. M. 2009. Basal ganglia control of substantia nigra dopaminergic neurons. *J Neural Transm Suppl*, 71-90.
9. NAMBU, A. 2008. Seven problems on the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol*, 18, 595-604.
10. KOPELL, B. H., REZAI, A. R., CHANG, J. W. & VITEK, J. L. 2006. Anatomy and physiology of the basal ganglia: implications for deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 21 Suppl 14, S238-46.
11. KOPELL, B. H., REZAI, A. R., CHANG, J. W. & VITEK, J. L. 2006. Anatomy and physiology of the basal ganglia: implications for deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 21 Suppl 14, S238-46.
12. MALLET, N., BALLION, B., LE MOINE, C. & GONON, F. 2006. Cortical inputs and GABA interneurons imbalance projection neurons in the striatum of parkinsonian rats. *J Neurosci*, 26, 3875-84.
13. LEBLOIS, A., MEISSNER, W., BEZARD, E., BIOULAC, B., GROSS, C. E. & BORAUD, T. 2006. Temporal and spatial alterations in GPi neuronal encoding might contribute to slow down movement in Parkinsonian monkeys. *Eur J Neurosci*, 24, 1201-8

14. DOSTROVSKY, J. O., HUTCHISON, W. D. & LOZANO, A. M. 2002. The globus pallidus, deep brain stimulation, and Parkinson's disease. *Neuroscientist*, 8, 284-90.
15. ZHANG, Q. J., LIU, X., LIU, J., WANG, S., ALI, U., WU, Z. H. & WANG, T. 2009. Subthalamic neurons show increased firing to 5-HT_{2C} receptor activation in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Brain Res*, 1256, 180-9.
16. HAMANI, C., SAINT-CYR, J. A., FRASER, J., KAPLITT, M. & LOZANO, A. M. 2004. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain*, 127, 4-20.
17. PAPA, S. M., DESIMONE, R., FIORANI, M. & OLDFIELD, E. H. 1999. Internal globus pallidus discharge is nearly suppressed during levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol*, 46, 732-8.
18. MARSDEN, C. D. & OBESO, J. A. 1994. The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain*, 117 (Pt 4), 877-97
19. BURCHIEL, K. J., ANDERSON, V. C., FAVRE, J. & HAMMERSTAD, J. P. 1999. Comparison of pallidal and subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease: results of a randomized, blinded pilot study. *Neurosurgery*, 45, 1375-82; discussion 1382-4.
20. VITEK, J. L. & GIROUX, M. 2000. Physiology of hypokinetic and hyperkinetic movement disorders: model for dyskinesia. *Ann Neurol*, 47, S131-40
21. LONSO-FRECH, F., ZAMARBIDE, I., ALEGRE, M., RODRIGUEZ-OROZ, M. C., GURIDI, J., MANRIQUE, M., VALENCIA, M., ARTIEDA, J. & OBESO, J. A. 2006. Slow oscillatory activity and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Brain*, 129, 1748-57.
22. BROWN, P., OLIVIERO, A., MAZZONE, P., INSOLA, A., TONALI, P. & DI LAZZARO, V. 2001. Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *J Neurosci*, 21, 1033-8.
23. EUSEBIO, A., POGOSYAN, A., WANG, S., AVERBECK, B., GAYNOR, L. D., CANTINIAUX, S., WITJAS, T., LIMOUSIN, P., AZULAY, J. P. & BROWN, P. 2009. Resonance in subthalamo-cortical circuits in Parkinson's disease. *Brain*, 132, 2139-50.
24. RODRIGUEZ-OROZ, M. C., JAHANSHAH, M., KRACK, P., LITVAN, I., MACIAS, R., BEZARD, E. & OBESO, J. A. 2009. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol*, 8, 1128-39.
25. WICHMANN, T., DELONG MR, VITEK JL 2000. Pathophysiological considerations in basal ganglia surgery: role of the basal ganglia in hypokinetic and hyperkinetic movement disorders. *Prog Neurol Surg*, 15, 31-57.
26. MIR, P., MATSUNAGA, K., GILIO, F., QUINN, N. P., SIEBNER, H. R. & ROTHWELL, J. C. 2005. Dopaminergic drugs restore facilitatory premotor-motor interactions in Parkinson disease. *Neurology*, 64, 1906-12.

27. EZARD, E., BROTCHE, J. M. & GROSS, C. E. 2001a. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia: potential for new therapies. *Nat Rev Neurosci*, 2, 577-88.
28. RODRIGUEZ-OROZ, M. C., JAHANSHAH, M., KRACK, P., LITVAN, I., MACIAS, R., BEZARD, E. & OBESO, J. A. 2009. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol*, 8, 1128-39.
29. ANDREWS, C. J., BURKE, D. & LANCE, J. W. 1972. The response to muscle stretch and shortening in Parkinsonian rigidity. *Brain*, 95, 795-812
30. MORRIS, M. E., IANSEK, R. & GALNA, B. 2008. Gait festination and freezing in Parkinson's disease: pathogenesis and rehabilitation. *Mov Disord*, 23 Suppl 2, S451-60.
31. BARTELS, A. L., BALASH, Y., GUREVICH, T., SCHAAFSMA, J. D., HAUSDORFF, J. M. & GILADI, N. 2003. Relationship between freezing of gait (FOG) and other features of Parkinson's: FOG is not correlated with bradykinesia. *J Clin Neurosci*, 10, 584-8.
32. PARK, A. & STACY, M. 2009. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol*, 256 Suppl 3, 293-8.
33. BRAAK, H., DEL TREDICI, K., RUB, U., DE VOS, R. A., JANSEN STEUR, E. N. & BRAAK, E. 2003a. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24, 197-211.
34. BLACKETT, H., WALKER, R. & WOOD, B. 2009. Urinary dysfunction in Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism Relat Disord*, 15, 81-7
35. TINAZZI, M., RECCHIA, S., SIMONETTO, S., DEFAZIO, G., TAMBURIN, S., MORETTO, G., FIASCHI, A., MILIUCCI, R. & VALERIANI, M. 2009. Hyperalgesia and laser evoked potentials alterations in hemiparkinson: evidence for an abnormal nociceptive processing. *J Neurol Sci*, 276, 153-8.
36. STAMEY, W., DAVIDSON, A. & JANKOVIC, J. 2008. Shoulder pain: a presenting symptom of Parkinson disease. *J Clin Rheumatol*, 14, 253-4
37. ANSARI, K. A. & JOHNSON, A. 1975. Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *J Chronic Dis*, 28, 493-7.
38. BRAAK, H., RUB, U., GAI, W. P. & DEL TREDICI, K. 2003b. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm*, 110, 517-36.
39. KUMMER, A., CARDOSO, F. & TEIXEIRA, A. L. 2009. Loss of libido in Parkinson's disease. *J Sex Med*, 6, 1024-31
40. PLA CASAMITJANA C, GARCÍA S, ZÁRATE MÉNDEZ A, HERNÁNDEZ SALAZA M. Calidad de vida en pacientes con enfermedad de Parkinson y estimulación cerebral profunda. 2007;:7-14.

41. WILLIAMS R. Alim-Louis Benabid: stimulation and serendipity. The lancet, neurology. 2010;.
42. SALVADOR-AGUIAR C, MENÉNDEZ-GUISASOLA L, BLÁZQUEZ-ESTRADA M, FERNÁNDEZ-GONZÁLEZ F, SEIJO-FERNÁNDEZ F. Manifestaciones psiquiátricas de la enfermedad de Parkinson tras la cirugía de estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico. Revista de Neurología. 2004;:651-655
43. SAENGER V, KAHAN J, FOLTYNIE T, FRISTON K, AZIZ T, GREEN A et al. Uncovering the underlying mechanisms and whole-brain dynamics of deep brain stimulation for Parkinson's disease. Scientific Reports. 2017;7(1).
44. Estimulación cerebral profunda, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla [Internet]. Neurocirugia.humv.es. 2018 [cited 7 January 2018]. Available from: http://neurocirugia.humv.es/uploads/foto/file/42/Estimulacion_profunda.pdf .
45. GRUPO DE CIRUGÍA FUNCIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROCIRUGÍA (SENEC), GRUPO DE TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA (SEN) Documento de consenso sobre la estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson. Revista de neurología. 2009;:327-330.
46. SANTOS P, VALERO R, ARGUIS M, CARRERO E, SALVADOR L, RUMIA J. et al. Incidencias peroperatorias durante la cirugía estereotáctica con utilización de microelectrodos intracerebrales profundos en la enfermedad de Parkinson. Revista Española de Anestesiología y Reanimación. 2004;51(9):523-530.
47. KULISEVSKY J, LUQUIN M, ARBELO J, BURGUERA J, CARRILLO F, CASTRO A ET AL. Enfermedad de Parkinson avanzada. Características clínicas y tratamiento. Parte II. Neurología. 2013;28(9):564-567
48. MDS-UPDRS [Internet]. Movementdisorders.org. 2018 [cited 25 February 2018]. Available from: http://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/MDS-UPDRS_Spanish_FINAL.pdf
49. STARKSTEIN S, JORGE R, MIZRAHI R. The prevalence, clinical correlates and treatment of apathy in Alzheimer's disease [Internet]. Scielo.isciii.es. 2018 [cited 25 February 2018]. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-61632006000200005
50. SUÁREZ L. Inventario de Depresión de Beck (BDI) | SoberanaMente [Internet]. Soberanamente.com. 2018 [cited 25 February 2018]. Available from: <http://soberanamente.com/inventario-de-depresion-beck/>
51. Anexos. Escalas empleadas en los estudios incluidos en la GPC [Internet]. Guiasalud.es. 2018 [cited 25 February 2018]. Available from: <http://www.guiasalud.es/egpc/parkinson/completa/documentos/anexos/anexo1.pdf>

52. La evaluación neuropsicológica en la Enfermedad de Alzheimer [Internet]. Alzheimermonterrey.com. 2018 [cited 25 February 2018]. Available from: <http://www.alzheimermonterrey.com/publicaciones/manuales/Alzheimer/Evaluacion-Neuropsicologica-EA.pdf>
53. KLEINER-FISMAN G, HERZOG J, FISMAN D, TAMMA F, LYONS K, PAHWA R ET AL. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes. *Movement disorders*. 2006; 21(14):290-304
54. M KURTIS M, RAJAH T, F DELGADO L, S DAFSARI H. The effect of deep brain stimulation on the non-motor symptoms of Parkinson's disease: a critical review of the current evidence [Internet]. 2017 [cited 17 May 2018]. Available from: <https://www.nature.com/articles/npjparkd201624>