



Tesis Doctoral

**Tratamiento quirúrgico de la  
Enfermedad de Parkinson. Análisis  
de una serie consecutiva con más de  
cinco años de seguimiento.**

Daniel Castro Bouzas

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

FACULTAD DE MEDICINA

Santiago de Compostela, 2015



D. Miguel Gelabert González, Profesor titular de Neurocirugía del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela y D. José Luis Relova Quinteiro, Profesor titular del Departamento de Fisiología

## **CERTIFICAN**

Que el trabajo de Tesis Doctoral titulado Tratamiento quirúrgico de la Enfermedad de Parkinson. Análisis de una serie con más de cinco años de seguimiento, presentado por D. Daniel Castro Bouzas, ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne los requisitos legales para su presentación y defensa ante el tribunal correspondiente para aspirar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Lo que se hace constar a los efectos oportunos en Santiago de Compostela a 1 de septiembre de dos mil quince.

Fdo. Prof.. Miguel Gelabert González

Fdo. Prof. José Luis Relova Quinteiro



*A la memoria de Daniel Bouzas López.*

A mis padres, por todo.





## **AGRADECIMIENTOS:**

En primer lugar deseo expresar mi más sincero agradecimiento a mis tutores de Tesis. Gracias a los profesores Miguel Gelabert y José Luis Relova, tanto por su confianza depositada en mí para la realización de este trabajo como la dedicación que han mostrado en la realización del mismo.

A mis compañeros de Neurocirugía. A aquellos que de maestros se convirtieron en amigos ofreciéndome su apoyo en el apasionante mundo de la Neurocirugía.

A los compañeros de Neurología, que componen la Unidad de Parkinson, por su magnífico trabajo en el tratamiento de esta apasionante patología.

A Maite Alves, por su trabajo en el análisis estadístico y por las horas dedicadas a la realización de este trabajo.

A Rosa y a la “tía Chicha”, por aguantarme a pesar del mareo y desorden causado durante la recogida de datos.

A mis amigos, por su apoyo incondicional.

A mis hermanos, por su comprensión. A mis sobrinos, por la alegría que transmiten día a día, así como al resto de mi familia.



“Cree a aquellos que buscan la verdad. Duda  
de los que la encuentran” (André Gide)





## ABREVIATURAS

AMS:	Atrofia Multisistémica
ATP:	Adenosin trifosfato
EA:	Enfermedad de Alzheimer
ECP:	Estimulación cerebral profunda
EP:	Enfermedad de Parkinson
FNT:	Factor de Necrosis Tumoral
GABA:	Acido Gamma Amino Butírico
GB:	Ganglios Basales
GDNF:	Factor Neutrónico Derivado de Células Gliales
Gpi:	Globo pálido interno
IL-6:	Interleucina 6
MAOB:	Mono- Amino Oxidasa B
mm:	milímetros
MPP+:	1 -metil -4-fenilpiridium
MPTH:	1-metil 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
NEMs:	Neuronas espinosas de mediano tamaño
NST:	Núcleo subtalámico
PET:	Tomografía por emisión de positrones
PSP:	Parálisis Supranuclear Progresiva

Daniel Castro Bouzas

RD1 RD2: Receptores Dopaminérgicos Tipo 1 y Tipo 2

RM: Resonancia Magnética

SNpc: Sustancia negra pars compacta

SNpr: Sustancia negra pars reticulata

SPECT: Tomografía Computarizada por emisión de fotón simple

TC: Tomografía Computarizada

UPDRS: Unified Parkinson Disease Rating Scale

Vim: Núcleo ventral intermedio



# ÍNDICE

<b>Tesis Doctoral.....</b>	<b>1</b>
<b>1.-INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>15</b>
1.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS .....	17
1.2. EPIDEMIOLOGÍA .....	19
1.3. ETIOLOGÍA .....	20
1.4. ANATOMÍA PATOLÓGICA .....	22
1.5. PATOGENIA.....	23
1.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	30
1.7. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON .....	32
1.8. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	35
<b>2. HIPÓTESIS.....</b>	<b>47</b>
2.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO .....	49
<b>3.OBJETIVOS.....</b>	<b>51</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>55</b>
4.1. PACIENTES Y METODOS .....	57
4.2. VARIABLES DE ESTUDIO.....	58
4.3 ANÁLISIS PREOPERATORIO.....	59
4.4. TÉCNICA QUIRÚRGICA .....	60
4.5. ASPECTOS ETICOS.....	63
4.6. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES A 5 AÑOS .....	63
4.7. ANALISIS ESTADISTICO.....	64
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>65</b>
5.1. CARACTERÍSTICAS SOCIO- DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES .....	67
5.2 COMPLICACIONES DE LA INTERVENCIÓN .....	70
5.3 EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES TRAS LA INTERVENCIÓN EN FUNCIÓN DE LAS ESCALAS CLÍNICAS.....	74
5.4 EFECTO DE LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN EL CONTROL SINTOMÁTICO DE LA ENFERMEDAD .....	75

5.5. EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES TRAS LA INTERVENCIÓN.....	77
5.6 EFECTO DE LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA SOBRE EL CONTROL SINTOMÁTICO DE LA ENFERMEDAD .....	78
5.7 RELACIÓN VOLTAJES Y MEDICACIÓN .....	79
5.8 ASOCIACIÓN ENTRE LONGITUD DE NÚCLEO ESTIMULADO Y CONTROL DE LA ENFERMEDAD Y POLOS .....	82
5.9 ANÁLISIS DEL NÚMERO DE TRAYECTORIAS, DIRECCIÓN DE LAS TRAYECTORIAS Y REGISTRO NEUROFISIOLÓGICO ÓPTIMO .....	91
5.10. DURACIÓN DE BATERÍAS, RECAMBIOS Y RELACIONES CON EL VOLTAJE.....	93
5.11. FACTORES PREDICTORES DE ESCALAS CLÍNICAS A LOS 5 AÑOS .....	96
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>99</b>
6.1 COMPLICACIONES .....	102
6.2. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES TRAS LA INTERVENCIÓN EN FUNCIÓN DE LAS ESCALAS CLÍNICAS .....	109
6.3. MEDICACIÓN.....	110
6.4. VOLTAJES.....	110
6.5. VOLTAJES-MEDICACIÓN.....	111
6.6. LONGITUD DE NÚCLEO ESTIMULADO .....	111
6.7. LONGITUD NÚCLEO Y POLO ESTIMULADO .....	112
6.8. LONGITUD NUCLEO-POLO-MEDICACIÓN.....	113
6.9. CAMBIOS EN LAS ESTIMULACIONES DE LOS POLOS .....	114
6.10. ANÁLISIS DEL NÚMERO DE TRAYECTORIAS .....	114
6.11. DURACIÓN DE BATERÍAS, RECAMBIOS Y RELACIONES CON EL VOLTAJE.....	115
6.12. FACTORES PREDICTORES DE ESCALAS CLÍNICAS A LOS 5 AÑOS .....	117
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>119</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>123</b>

## 1.-INTRODUCCIÓN





## 1.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Nos referimos a la enfermedad de Parkinson (EP) como un trastorno del Sistema Nervioso Central que, si bien es dado a conocer de manera significativa a principios del siglo XIX, tiene una larga historia.

Si nos referimos a su evolución histórica, marcamos como punto de inflexión la figura de James Parkinson así como la publicación de su obra “An essay on the shaking palsy” publicada en 1817. Podemos diferenciar las referencias históricas de la enfermedad en pre-James Parkinson y post-James Parkinson.

### Epoca pre-Parkinson

Una de las primeras referencias que se encuentran sobre la enfermedad se haya en el sistema médico indio llamado Ayurveda, en el que se hace referencia a la parálisis agitante como Kampavata (1).

En textos chinos clásicos (Canon del señor amarillo, capítulo “Chan Zhen” S.I a.C.) se describe un enfermo de 59 años con temblor invalidante, incapaz de alimentarse por sí mismo y que presentaba un parpadeo lento y perezoso, en una imagen semejante a un paciente afecto de enfermedad de Parkinson (2).

En la Biblia se encuentran abundantes referencias del Sistema Nervioso. Así podemos leer: “le corrige (Dios) mediante dolor en su lecho y por un continuo temblor en sus huesos” (Job34,19) en la que se describe el temblor continuo como un castigo divino. Existe una curiosa referencia en un papiro egipcio de la XIX dinastía en la que se hace referencia a un rey anciano al que la edad había aflojado su boca, sugiriendo la sialorrea parkinsoniana (3).

El propio Parkinson cita a Galeno como referencia previa a la patología, quien distinguió el temblor de reposo del producido durante el movimiento (3).

Finalmente, no podemos olvidar al gran genio del renacimiento, Leonardo da Vinci, que tal vez fue el primero en referirse a la EP de forma directa (4).

Cuando hablamos de la época previa a James Parkinson, debemos citar a John Hunter, maestro de James Parkinson, quien en 1776 describió en la 17ª reunión de la

Royal Society el caso de 'Lord L' que tenía temblor continuo en sus manos asociado a sensación de torpeza (5).

### **James Parkinson y la parálisis agitante (Shaking Palsy)**

James Parkinson nació en Hoxton, pueblo cercano a Londres, el 17 de Abril de 1755. Fue farmacéutico y cirujano. Desarrolló su vida laboral en Londres, donde realizó múltiples contribuciones a la literatura médica, estudiando patologías de diversa índole, como la gota(1805), la hidrofobia (1814) o la fiebre tifoidea (1824) y destacó por ser un importante activista político bajo el pseudónimo de Old Hubert (6).

En 1817, a los 62 años, Parkinson publicó “An Essay on the Shaking Palsy”, ensayo en el que recogía la historia clínica de 6 pacientes con sintomatología fundamentalmente tremórica asociada a marcha festinante y a lentitud de movimientos espontáneos. Parkinson dio como explicación del fenómeno una alteración en el funcionamiento de la médula espinal, que podría extenderse al bulbo. Su gran mérito consistió en relacionar un conjunto de signos y síntomas en una entidad común.

### **Época post-Parkinson**

Parkinson no llegó a ser muy reconocido en su época y fue el neurólogo francés Jean Marie Charcot (1825-1893) quién sugirió el término de enfermedad de Parkinson en lugar de parálisis agitante; por una parte, para honrar al autor de la primera descripción de la enfermedad y por otra para aclarar que no existía déficit motor (*parálisis*) y que el temblor (*agitans*) no se presentaba invariablemente en todos los pacientes.

Años más tarde y gracias a las necropsias de pacientes diagnosticados de EP, se descubrió la alteración fundamental en la EP, la pérdida de pigmento a nivel de la sustancia nigra del mesencéfalo (7, 8). En esta misma época se describían los cuerpos de Lewy, hallazgo típico, aunque no específico de la EP. En 1967, Hoehn y Yahr estudiaron la progresión de la enfermedad, estableciendo un sistema de estadiaje de la misma que está aún vigente en la actualidad (9).

## 1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La EP supone uno de los cuadros neurológicos más frecuentes, ocupando el cuarto lugar, tras la epilepsia, las enfermedades neurovasculares y la enfermedad de Alzheimer. La padecen como mínimo 4 millones de personas en todo el planeta.

La incidencia de la EP se encuentra entre 8 y 18,6/100.000 habitantes /año (10).

La prevalencia estimada se sitúa en Europa y en América del Norte entre 100-200 casos /100.000 habitantes, llegando a 1.000-3.000/100.000 habitantes en la octava década en la misma población.

Tanto los datos de prevalencia como de incidencia deben utilizarse con cautela pues dependen tanto de la metodología utilizada como de la región estudiada. A su vez no sabemos si la incidencia de la enfermedad está aumentando, disminuyendo o permanece estable a lo largo del tiempo (11).

En España se calcula que puede haber entre 120-150000 personas que padecen la EP, siendo diagnosticados cada año unos 10000 nuevos casos. Supone la segunda enfermedad neurodegenerativa en frecuencia, tras la Enfermedad de Alzheimer (EA).

En Galicia hay más de 10.000 pacientes con EP, cifra superior a otras comunidades autónomas. La principal razón es el envejecimiento poblacional, si bien se cree que el medio rural puede influir también en el desarrollo de la enfermedad (12).

A diferencia de la opinión generalizada, la EP no es exclusiva de personas mayores (13, 14) aunque sí es cierto que la mayor parte de los pacientes superan los 60 años de edad lo que apoya el papel del envejecimiento como factor de riesgo para la enfermedad. En cuanto al sexo existe contradicción entre los diferentes autores; si bien resulta poco probable la influencia del sexo en la aparición de la EP, lo que se deduce de la mayor parte de estudios epidemiológicos (15-17) existen autores que postulan que es más frecuente entre los varones (18). La predominancia masculina podría ser debida a la deficiencia en un gen del cromosoma Y, el gen SRY que es expresado en la sustancia nigra de los varones (19).

Por otra parte, no parecen existir diferencias raciales significativas en la aparición de la enfermedad de Parkinson (20, 21).

## 1.3. ETIOLOGÍA

### 1. Factores ambientales.

A pesar de que cada vez existen más estudios que intentan clarificar el origen de la EP, tanto la etiología como los mecanismos patogénicos de la enfermedad permanecen desconocidos en la actualidad (22).

Los estudios epidemiológicos pueden aclarar importantes cuestiones en relación con la etiología de las enfermedades así como la influencia de los factores ambientales. Existen en la literatura otras formas menos frecuentes secundarias a ciertas toxinas ambientales como el parkinsonismo (humano y experimental) inducido por el MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) (23) u otros agentes como la rotenona o paraquat que inducen parkinsonismo en animales (24, 25)

A pesar de que los datos para la mayor parte de factores de riesgo en la EP no son totalmente clarificadores, hoy en día se podría afirmar que la edad supone un factor de riesgo, mientras que el tabaquismo (los cigarrillos) supone un factor de protección (10), demostrándose un riesgo de EP significativamente menor para fumadores habituales que para no fumadores (26). Se ha propuesto un efecto neuroprotector de la nicotina para la explicación de este fenómeno (27). También se ha citado a la personalidad de “no fumadores” en pacientes parkinsonianos como explicación del fenómeno (28, 29).

Otros muchos factores de riesgo ambiental (café, alcohol, factores dietéticos) han sido estudiados como factores de riesgo o factores protectores, sin haber estudios que sean totalmente concluyentes (10).

### 2. Factores genéticos

Varios son los hechos que inducen a pensar que la EP no tiene base genética (30):

- Se han demostrado factores ambientales o infecciosos como la encefalitis de Von Economo que provocan parkinsonismo.

- En segundo lugar, el escaso número de familiares de parkinsonianos que padecen la enfermedad.
- En tercer lugar la escasa mención de la enfermedad en la era pre-industrial.

Aunque la mayor parte de los casos de EP son esporádicos, cada vez son más los estudios que demuestran que los factores genéticos tienen un papel en la patogénesis de la EP, principalmente cuando la edad de inicio de la enfermedad es anterior a la quinta década de vida (31-34). El papel genético se ve reforzado por la existencia de formas familiares de parkinsonismo. Hasta la fecha, se han descrito mutaciones en al menos 14 genes (PARK1-PARK13, excepto PARK-4, NURR1 Y GBA) que pueden causar la enfermedad de Parkinson familiar y se encuentran con frecuencia variable en la enfermedad de Parkinson esporádica (33). Se han descrito tanto formas autosómicas dominantes, recesivas como ligadas a X de enfermedad de Parkinson (31, 32). En general existen en estos casos pequeñas diferencias clínicas (inicio más temprano que en la forma esporádica), o patológicas (ausencia de cuerpos de Lewy) que hacen sospechar diferentes procesos patogénicos que lleven a la muerte neuronal en la *pars compacta* de la sustancia nigra(SNpc) (34).

Al valorar la influencia genética de la EP debemos tener en cuenta que las alteraciones de los genes asociados a la EP familiar se encuentran en un pequeño porcentaje de pacientes con EP familiar y en menor grado en caso de EP esporádica, con excepción de algunos como el LRRK2 en poblaciones concretas (árabes y judíos askenazis) (35).

Por otro lado los estudios de asociación en el caso de polimorfismos de nucleótido simple tanto en genes nucleares como en genes mitocondriales no han conseguido establecer un riesgo definitivo para la EP (35).

Probablemente, el modelo más aceptado en la etiología de la EP es el multifactorial, con intervención de factores genéticos y no genéticos, incluyendo algunos factores ambientales.

## 1.4. ANATOMÍA PATOLÓGICA

La progresiva degeneración nigroestriatal así como de otros sistemas finaliza produciendo alteraciones bioquímicas como el déficit dopaminérgico estriatal, con la consecuente aparición de los síntomas de la enfermedad.

El hallazgo principal aunque no patognomónico es la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la SNpc con un patrón de afectación mayor en la zona ventrolateral seguido de la ventromedial, dorsal y lateral. Este patrón produce una pérdida de inervación dopaminérgica de los núcleos estriados, básicamente a nivel de la región dorsal y caudal del putamen y en menor grado del caudado (36).

También existe pérdida neuronal y astrocitosis en el locus coeruleus (noradrenalina), núcleo dorsal del vago (noradrenalina), sustancia reticular medial del tronco encefálico (serotonina), núcleo tegmental pedunculopontino (acetilcolina), núcleo de Meynert (acetilcolina) y el núcleo talámico intralaminar caudal (glutamina) entre otros (37). Más aún, estudios volumétricos con resonancia magnética (RM) han encontrado atrofia del hipocampo en pacientes con EP, con o sin alteraciones cognitivas (38).

Si bien todavía no hay consenso definitivo de los criterios patológicos diagnósticos de la EP, otra característica sin cuyo hallazgo no es posible el diagnóstico de EP son los cuerpos de Lewy (39). Estos acúmulos son inclusiones redondeadas, eosinofílicas intracitoplasmáticas, presentando un núcleo denso rodeado de un halo pálido siendo su tamaño de unos 8-30nm de diámetro.

Ultraestructuralmente, presentan más de 25 componentes, siendo la ubiquitina y la alfa-sinucleína los más característicos (40). En pacientes con EP, se encuentran en sustancia nigra, locus coeruleus, cortex cerebral, plexo mientérico intestinal o en plexo simpático cardíaco. Parecen originarse de la porción periférica de otras inclusiones conocidas como cuerpos pálidos que se encuentran en la sustancia negra y en el locus coeruleus (41).

En función de la presencia de cuerpos y neuritas de Lewy, Braak ha propuesto varios estadios evolutivos de la EP estableciendo 6 estadios de progresión de la enfermedad (42). No obstante, la validez y predictibilidad de los estadios de

Braak han sido cuestionados ya que no se ha hallado asimetría patogénica tan marcada como la asimetría de los hallazgos clínicos de la EP (43, 44).

Los cuerpos de Lewy no son específicos de la EP, encontrándose en hasta el 10% de cerebros normales de personas de edad y en pacientes con otras enfermedades neurodegenerativas, tales como degeneración corticobasal, ataxia-telangiectasia, Síndrome de Down o EA. Hoy una creciente evidencia de que no sólo aparecen en sinucleidopatías como la EP o amiloidopatías como la EA sino también en taudopatías como la demencia frontotemporal (45).

Inclusiones como los cuerpos de Lewy han sido considerados tóxicos tradicionalmente. Sin embargo algunos de los últimos estudios publicados sugieren que podrían ser neuroprotectores (41, 45, 46).

## **1.5. PATOGENIA**

La patogenia de la EP sigue siendo desconocida. Se han propuesto varios mecanismos patogénicos para explicarla. Aunque los mecanismos precisos de neurodegeneración en la EP no se han clarificado, posiblemente incluya una cascada de fenómenos que incluye interacción entre factores genéticos y alteraciones en el procesamiento de proteínas, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, excitotoxicidad, fenómenos inflamatorios, regulación inmunológica, factores gliales específicos, ausencia de factores neurotróficos y otros factores todavía desconocidos. Áreas de reciente interés son las alteraciones en el transporte vesicular por alteraciones de microtúbulos y el papel de los astrocitos en varias patologías neurodegenerativas (47, 48).

1) Apoptosis: Independientemente del daño inicial, la patogénesis de la neurodegeneración en la EP probablemente implica a la muerte celular programada (apoptosis) o a la necrosis (49, 50). La apoptosis se caracteriza por la fragmentación del ADN nuclear, condensación del citoplasma y fragmentación celular en cuerpos apoptóticos seguidos de fagocitosis en ausencia de signos inflamatorios.. La existencia de apoptosis a nivel de la SNpc ha llevado a pensar en este mecanismo patogénico en la EP. Se ha demostrado una mutación genética en parkinsonismos

familiares que se asocia a la capacidad antiapoptóticas como mecanismo de protección neuronal, lo que ha reforzado esta teoría patogénica en la EP (51).

2) Estrés oxidativo. Un exceso de radicales libres llevaría al proceso de neurodegeneración (52-54). Por una parte, es conocido que tóxicos como el MPTP pueden provocar parkinsonismo. La acción neurotóxica del MPTP requiere su oxidación a MPP<sup>+</sup>(1,metil-4-fenilpiridina) por la mono-amino-oxidasas B(MAOB). El mecanismo de acción neurotóxica del MPP<sup>+</sup> implica la formación de radicales libres.

Por otro lado el metabolismo de la dopamina genera peróxido de hidrógeno a partir del cual se pueden generar radicales libres. La autooxidación de la dopamina genera neuromelanina que parece tener un papel dual (55), por un lado como factor neuroprotector en los primeros estadios como quelante del hierro y en estadios avanzados activaría la microglía, generándose liberación de óxido nítrico, IL-6 y factor de necrosis tumoral (56) permitiendo un fenómeno inflamatorio crónico.

Es posible que el estrés oxidativo también contribuya a la alteración del plegamiento proteico (57) generándose agregados insolubles, lo que también ocurre en alteraciones en el gen de la alpha-synucleina (58, 59). Alteración en la función mitocondrial: La oxidación de la MPTP en MPP<sup>+</sup> genera inhibición selectiva de la actividad del complejo I mitocondrial, resultando en daño celular. En pacientes con EP la función de dicho complejo disminuye entre 32 a 38 % (53, 60) lo que deriva en un exceso de radicales libres y en una disminución de la formación de energía en forma de adenosin trifosfato (ATP) facilitando la acción de éstos. Se genera una cascada de eventos que activaría la cascada de enzimas ejecutores y la apoptosis celular. La alteración del complejo mitocondrial parece más relacionada con fenómenos de autooxidación que con fenómenos de oxidación externos (61).

4) Excitotoxicidad: Las fibras que conectan el núcleo subtalámico (NST) con el globo pálido interno (GPi) son glutamatérgicas. El defecto de dopamina estriatal en la EP genera un exceso de estímulo glutamatérgico a estos niveles con un aumento de calcio intracelular, activandose enzimas que llevarían a la muerte celular. El abordaje quirúrgico al NST se ha postulado como mecanismo neuroprotector (62, 63).

## **Anatomía funcional de los ganglios basales.**

El conocimiento anatomofuncional de los circuitos neuronales de los ganglios basales (GB) ha permitido el avance así como el éxito de la cirugía funcional en pacientes con trastornos de movimiento. Los GB son un grupo de núcleos subcorticales que se encuentran conectados entre sí, con un flujo de información constante con la corteza. Hoy en día debemos referirnos a todos ellos como una configuración estructural funcional, ampliando las estructuras clásicas que los englobaban. Así estarían formados por el neostriado (caudado, putamen y núcleo accumbens), el paleostriado (globo pálido interno GPi y externo GPe), el núcleo subtalámico, la sustancia nigra pars compacta (SNpc), la sustancia nigra pars reticulata (SNpr), el área tegmental ventral y el área peri y retrorrubral, los núcleos talámicos, el colículo superior y el núcleo pedunculopontino y el área mesopontina. Se relacionan con el inicio y el control de los movimientos voluntarios así como el aprendizaje y acciones cognitivas y emocionales.

El estriado supone el núcleo aferente por excelencia, constituyendo la principal entrada al circuito, recibiendo numerosas aferencias, la mayor parte glutamatergicas, de la corteza cerebral. EL GPi y la SNpr son los principales núcleos eferentes de los GB (64, 65). Como veremos más adelante, los GB, por su posición de integración, de convergencia y paralelismo, están en una disposición única de procesamiento de la información, eligiendo la función de mayor conveniencia en cada momento inhibiendo lo que no se desea realizar (66).

### ***El neostriado***

Compuesto por el caudado, el putamen y el núcleo accumbens. Se podría asumir que el caudado es la parte que controla las funciones asociativas y cognitivas, el putamen el componente motor; modulando el núcleo accumbens las funciones emocionales y la motivación. Se han incluido también las áreas entre el núcleo accumbens y la amígdala, que hoy aún es un área desconocida (67-69). Histológicamente se compone de tres tipos neuronales. El 90% está compuesto por neuronas espinosas de mediano tamaño (NEMs)(70), que son todas gabaérgicas (inhibidoras). Las NEMs estriatales se caracterizan por presentar dos tipos de

receptores dopaminérgicos de la familia D1 y D2 (RD1 y RD2), segregándose en dos subpoblaciones. La primera población presenta un 95% de RD1 y 5% de RD2. La segunda población presenta un 95% de células D2 y un 5% de células D1. El primer subgrupo neuronal coexpresan sustancia P/dinorfina y constituye la llamada vía directa que proyecta al SNpr y GPi. El segundo subgrupo coexpresa encefalina y constituye la vía indirecta, proyectando sus axones al GPe.

Los otros dos tipos poblacionales son interneuronas de gran tamaño (colinérgicas) o de tamaño pequeño (71, 72) (70). A pesar de parecer que su poblaciones están distribuidas de forma aparentemente aleatoria, mantienen una organización perfectamente determinada.

### ***El globo pálido***

Núcleo medial al putamen del que lo separa la lámina medular externa. Se divide en dos segmentos: Medial o interno (GPi) y lateral o externo (GPe) separados por la lámina medular interna.

Aunque histológicamente, las neuronas de ambos segmentos son similares, formadas por células ovoideas grandes que reciben proyecciones gabaérgicas de las células espinosas del estriado (65), utilizando GABA como neurotransmisor, sus campos receptores son diferentes (73), recibiendo el GPe aferencias de las neuronas del estriado que contienen encefalina, y el GPi aferencias de las neuronas que contienen sustancia P y dinorfina (74).

### ***La sustancia negra***

Situada en el mesencéfalo dorsal, está formada por dos partes funcionalmente diferentes: la pars compacta y la pars reticulata.

#### ***Pars compacta***

Se caracteriza por neuronas dopaminérgicas que presentan dendritas largas y lisas y axones que dan colaterales en ángulo recto. Desde el punto de vista funcional recibe aferencias de la corteza prefrontal, núcleo accumbens, núcleo pedunculopontino, núcleo subtalámico y globo pálido. Su principal eferencia

dopaminérgica es al estriado (proyección nigroestriado) originando colaterales a otros núcleos basales.

#### *Pars reticulata*

Se caracteriza por una densidad menor que la SNpc. Sus neuronas, principalmente gabaérgicas, recibiendo aferencias estrionígricas, palidonígricas (75) aferencias excitadoras desde el NST y pedunculopontino (76) y proyecciones serotoninérgicas de los núcleos del rafe. Sus proyecciones son principalmente inhibitorias al tálamo, al colículo superior y al núcleo pedunculopontino.

#### *Núcleo subtalámico de Luys*

Situado en la región subtalámico, ventral al tálamo, medial a la cápsula interna, dorsal a la SNpr y rodeado por la zona incerta y campos de Forel. Tiene forma ovoidea y unos diámetros aproximados de 8x3x3 mm (77).

Sus grandes neuronas poseen axones dicotomizados que emiten proyecciones de mayor grosor a la del GPi que hacia la SNpc o al núcleo pedunculopontino. Son ricas en glutamato dando proyecciones excitadoras (78).

Recibe aferencias excitadoras fundamentalmente de la corteza motora siendo posibles colaterales de la vía córtico-espinal (79) con distribución somatotópica. Recibe también aferencias del GPe siendo ésta un importante elemento de la vía “indirecta” estriopalidal (80). Otras estructuras que proyectan a este núcleo son el núcleo pedunculopontino, los talámicos intralaminares y en menor grado el dorsal del rafe, locus-coeruleus o los núcleos amigdalinos (81). Sus principales eferencias son excitatorias a los núcleos de salida de los GB (GPi y SNpr) (81-83). Proyecta también al núcleo pedunculopontino y al área motora mesencefálica así como al estriado e incluso al córtex cerebral (84).

#### *El núcleo pedunculopontino*

Desde su localización tegmental mesencefálica mantiene proyecciones con diferentes núcleos (destaca el NST y la SNpc) y se relaciona con la región protuberancial, bulbar y espinal (85). Su lesión provoca acinesia e inestabilidad, por

lo que se sospecha que podría jugar un papel fundamental en los circuitos de los GB (86).

### **El circuito de los ganglios de la base**

Como ya se ha escrito, los GB mantienen un flujo constante con la corteza cerebral a través de varios circuitos neuronales. De todos ellos, el circuito motor ha sido el más estudiado, y el que más importancia tiene en la EP, siendo varios los autores que a finales de los 80 propusieron un circuito básico que obedece a un principio de segregación y paralelismo (87, 88).

Por un lado desde la corteza se realiza una conexión glutamatérgica excitadora al estriado que a su vez recibe una conexión dopaminérgica desde la SNpc que es excitadora (receptores D1) e inhibitora (receptores D2).

Desde el estriado a su vez se envían eferencias que establecen dos vías:

*Vía directa:* Generada por el estímulo excitador D1, proyecta desde poblaciones gabaérgicas y peptidérgicas estriales monosinápticamente sobre SNpr y GPi

*Vía Indirecta:* Generada por el estímulo inhibitor D2, creada de poblaciones gabaérgicas y encefalinérgicas estriales proyecta polisinápticamente sobre el complejo GPi/SNpr pasando previamente por el GPe en primera instancia y por el NST posteriormente.

Tanto un circuito como el otro emiten proyecciones de salida hacia el tálamo principalmente (en menor grado al colículo superior y al núcleo pedúnculo pontino) a través del Gpm y de la SNpr.

En el estriado, la dopamina actúa como facilitadora de la vía directa e inhibitora de la vía indirecta efecto mediado por los antagonismos de los receptores D1 y D2. El desequilibrio en la activación de ambos circuitos generaría alteraciones en la descarga del complejo GPi/SNpr produciendo bradicinesia o hipercinesia.

### **Alteraciones en la Enfermedad de Parkinson**

Si valoramos el circuito en la EP, la reducción de neuronas productoras de dopamina de una población normal de aproximadamente 550.000 hasta un nivel

crítico de 100.000 produce una depleción dopaminérgica en la SNpc y en vía nigroestriatal al caudado y al putamen. Eso provoca, por un lado, una disminución de las neuronas que expresan D1 en el circuito directo, y, por lo tanto una disminución de la inhibición de éstas sobre el complejo GPi/SNpr. Por otro lado existe en el circuito indirecto una hiperactividad de las neuronas que proyectan al GPe que estaría muy inhibido. Esto genera hiperactividad en el NST. La hipoactividad del GPe y la hiperactividad del NST conllevarían hipoactividad tálamo-cortical, produciéndose la bradicinesia en estos pacientes (*Figura 1*). Desde el punto de vista quirúrgico es interesante resaltar la marcada hiperactividad del NST como sustrato fisiopatológico de la EP produciéndose marcada mejoría tanto a la estimulación del mismo (89, 90).

En relación al modelo podríamos establecer varios problemas de interpretación con el modelo clásico: Por un lado, lesiones en el tálamo no conllevan acinesias o bradicinesias importantes y la lesión sobre el GPi no resulta en discinesias, como uno esperaría si la reducción de la salida del pálido fuera suficiente para inducir movimientos involuntarios,

Por otro lado se ha demostrado que la actividad del GPe no se modifica o aumenta en parkinsonismos (91, 92), lo que no se debería esperar si la hiperactividad del NST se considera por inhibición de GPe.

Otro dato criticable es que la destrucción o la estimulación palidal no genere distonía por liberación talamo-cortical. Estas congruencias han llevado a autores a afirmar que tanto la frecuencia como los patrones de descarga neuronales que se han demostrado principalmente con fenómenos oscilatorios en el rango de frecuencias beta deberían ser valorados para explicar alteraciones a este nivel, de tal forma que la reducción de la actividad por tratamientos o por señales estimuladoras de los DBS permitan a los circuitos intrínsecos recuperar su normal función (81, 93).

Por lo tanto los conceptos simplistas del modelo clásico nos deben orientar en un modelo que necesita una continua adecuación a los nuevos hallazgos en el funcionamiento de los GB.

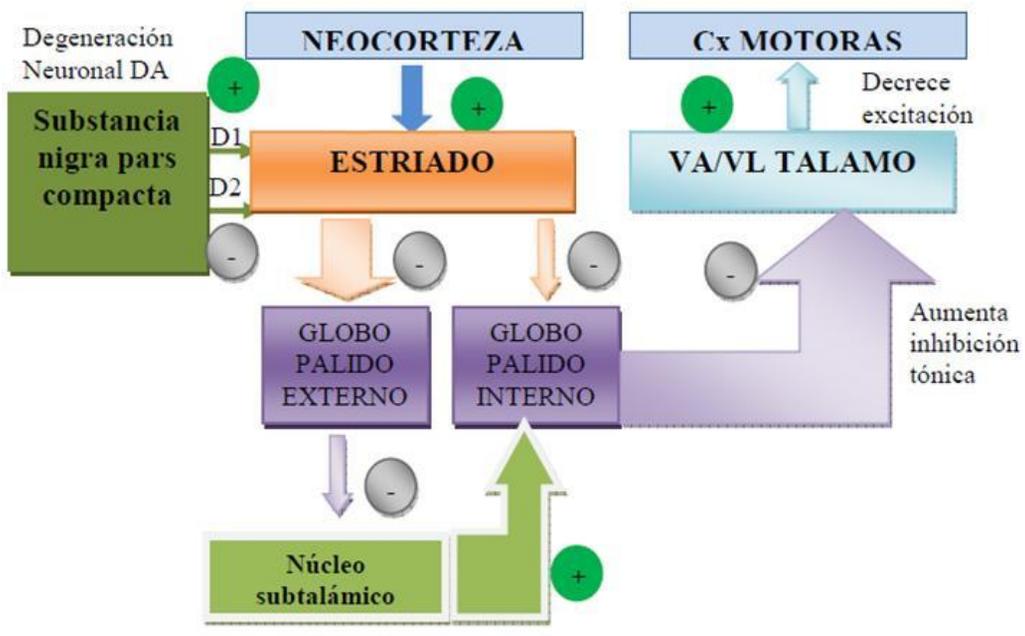


Figura 1: Circuito de los ganglios basales. Disfunción en la enfermedad de Parkinson.

## 1.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Como consecuencia de la disfunción dopaminérgica del sistema nigroestriatal se produce la aparición de la sintomatología cardinal de la EP que consiste en temblor, bradicinesia y rigidez. Las alteraciones posturales en la EP, si bien mencionadas como síntoma cardinal de la enfermedad, ocurren tardíamente en el curso de la misma, por lo que ante pacientes que presentan alteraciones posturales tempranas, debemos valorar el posible diagnóstico de otro síndrome parkinsoniano como la parálisis supranuclear progresiva o la atrofia multisistémica (94-96).

Parece que la severidad de los síntomas motores de la enfermedad podría considerarse como factor predictivo independiente de mortalidad en estos pacientes (97).

-*Temblor*. El temblor característico suele comenzar por una mano (98) se observa en reposo y se describe como un temblor en “cuenta de monedas”, con una frecuencia de 3-7 Hz. Generalmente el temblor cede con el movimiento. Aproximadamente aparece en un 70% de pacientes (9) con cifras de hasta el 100% de aparición en algún momento de la progresión de la enfermedad (99, 100).

-*Rigidez*. Consiste en la resistencia incrementada al movimiento pasivo. La hipertonía puede ser continua (en tubo de plomo) o interferida por el temblor (en rueda dentada). Ocurre en aproximadamente el 90% de pacientes (99, 101, 102).

-*Bradicinesia*. Se define como la lentitud tanto en la iniciación como en la ejecución del movimiento. Su grado máximo es la acinesia. Aparece entre el 77 y el 98% de los pacientes (99, 102).

-*Alteración postural*. Se produce por la alteración en la progresión de la enfermedad de los reflejos posturales, produciendo inseguridad en la marcha y miedo a la caída, que son generalmente hacia atrás (103). La reducción de fuerza muscular asociada a la deficiente utilización de la información visual y propioceptiva y la disminución de la base de sustentación, contribuyen a la inestabilidad postural (104).

Varios autores han postulado que en función de la diferente evolución de la enfermedad, se pueden definir distintos subtipos en la EP: dominancia del temblor, dominancia acinético-rígida o con predominio de las alteraciones posturales y de la marcha. El subtipo en el que se produce predominio del temblor parece relacionarse con una más lenta evolución de la enfermedad y con menos alteraciones en el plano neuropsicológico que los otros dos subtipos (105-108). Al margen de los síntomas cardinales de la enfermedad, existen otro tipo de alteraciones motoras que aparecen en el transcurso de la enfermedad: craneofaciales, visuales, musculoesqueléticas, de la marcha.

A pesar de ser considerado tradicionalmente una patología del sistema motor fundamentalmente, hoy se le reconoce como un compleja entidad que incluye diversas características clínicas en las que aparecen alteraciones no motoras como trastornos del sueño, disfunciones cognitivas, psicosis, alteraciones del estado de ánimo, fatiga, alteraciones olfatorias o signos autonómicos como la hipotensión ortostática o los trastornos de temperatura o impotencia.

## 1.7. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

### Diagnóstico clínico

Si bien el certero diagnóstico de la EP se establece como es evidente por el análisis necrópsico de los pacientes afectos, por razones obvias, el diagnóstico de la EP sea un diagnóstico eminentemente clínico. Entre las distintas clasificaciones para el diagnóstico clínico destacamos la de la United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank basada principalmente en la aparición de bradicinesia más alguno de los otros tres síntomas cardinales (109), los criterios de Gelb(94) : signos motores, inicio asimétrico de la enfermedad, respuesta a la levodopa, ausencia de síntomas atípicos...así como la revisión sistemática del año 2006 de la asociación americana de neurología (110). El seguimiento de estos criterios clínicos por médicos especializados en los trastornos de movimiento hace que las posibilidades de un adecuado diagnóstico de EP idiopática sean de hasta el 90% (111).

Los síntomas y signos parkinsonianos podrían ser prominentes en distintas patologías neurodegenerativas entre las que destacan los parkinsonismos atípicos como la demencia por cuerpos de Lewy, la degeneración corticobasal, la Atrofia Multisistémica (AMS) o la Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP) (112, 113).

En estadios tempranos en que el diagnóstico diferencial puede ser complicado es fundamental el diagnóstico de características atípicas como la disautonomía, las caídas como presentación temprana de la enfermedad, las alteraciones de la mirada vertical así como una correcta anamnesis valorando historia de encefalitis, repetidos traumatismos, signos cerebelosos (114).

### Otras técnicas diagnósticas

No se ha encontrado evidencia para establecer ninguna técnica prínceps en el diagnóstico de la EP (94) si bien podríamos utilizarlas en el diagnóstico diferencial.

1. *Tomografía computarizada (TC) y Resonancia magnética convencional (RM)*: No son de ayuda en el diagnóstico de la enfermedad pero podrían ayudar a diagnosticar anomalías estructurales (alteraciones vasculares,

- hidrocefalia, etc.) (112). La resonancia podría ser de utilidad en diversos síndromes parkinsonianos como la PSP o la AMS pero es subóptima para distinguirlos de EP (108, 113-117).
2. *Nuevas técnicas de RM:* Incluyendo RM espectroscópica, RM volumétrica... podrían ser de utilidad pero son necesarios más estudios (113, 116, 118).
  3. *Tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT):* Así con el PET se ve menor captación de marcador en putamen medio y posterior cuando se compara con controles.
  4. *Sonografía:* El ultrasonido transcranial está siendo estudiado por su potencial papel en el diagnóstico preclínico de la EP con datos como la hiperecogenicidad de la SN en estadios tempranos de la EP, a diferencia de PSP o AMS (119-121).
  5. *Test olfatorios:* Otro test prometedor ya que la EP a diferencia de otros parkinsonismos, presenta alteraciones olfatorias (112, 122).
  6. *Test de disfunción autonómica:* como los test urodinámicos, electromiograma (EMG) esfinterianos. No se recomiendan en la práctica clínica habitual salvo sospecha de parkinsonismos con disfunción autonómica como la AMS (110).
  7. *Test genéticos:* Como ya hemos comentado, las formas de EP familiar son las menos frecuentes.

## **Escalas de valoración de la Enfermedad de Parkinson**

### **Escala de Hoehn Yahr**

Dentro de los sistemas de estadiaje y clasificación para la enfermedad de Parkinson destacamos en primer lugar la escala de Hoehn y Yahr, que se desarrolló para realizar de forma simple y descriptiva, una valoración del paciente con enfermedad de Parkinson (9). Consta de 6 niveles (0, sin signos de enfermedad, a 5, enfermo en silla de ruedas o encamado), incluyendo una versión modificada en la Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) o escala unificada de valoración

de la enfermedad de Parkinson que se validó parcialmente en el año 2006 (123, 124). Si bien su aceptabilidad es satisfactoria, su validez de contenido es dudoso, utilizándose para analizar la validez discriminativa, la sensibilidad al cambio y la interpretabilidad de otras escalas.

### **Escala Unificada de Valoración de la Enfermedad de Parkinson : Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)**

Consta de 42 ítems agrupados en cuatro subescalas

#### Sección I

Estado mental, conducta y estado de ánimo (cuatro ítem)

#### Sección II

Actividades de la vida diaria (puede puntuarse en on o en off)

#### Sección III

Examen motor (14 ítems)

#### Sección IV

Complicaciones

La escala de UPDRS presenta una aceptabilidad satisfactoria, si bien en dos de sus secciones (I y IV) contiene manifestaciones que no aparecen en fases leves de la enfermedad y por lo tanto no puntúan. Con una consistencia interna aceptada, presenta una composición en subescalas mostrando algunos ítems cargas compartidas en dos factores (secciones II y III) y el temblor aparece como factor independiente (123-125)

Presenta tanto una validez interobservador como una validez convergente entre distintas escalas y discriminativa frente a niveles de gravedad aceptables (126). Todas estas características hacen que desde su formulación se haya convertido en la escala de evaluación más utilizada si bien sus secciones más valoradas son la 2 y la 3.

## 1.8. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson no se debe limitar al tratamiento médico o quirúrgico sino que debe orientarse desde el punto de vista multidisciplinar englobando tratamiento médico, no farmacológico y, en el caso de enfermedad avanzada, tratamiento de las complicaciones asociadas.

### Tratamiento Farmacológico

Dos son los enfoques que podemos hacer en el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson: por un lado, frenar la evolución neuropatológica de la enfermedad y por otro lado suplir el déficit bioquímico que se produce por la pérdida neuronal (127, 128). En la práctica real, todos los tratamientos son sintomáticos y ninguno de ellos ha demostrado enlentecer o revertir el curso natural de la enfermedad. No obstante diversos tratamientos neuroprotectores parecen mostrar resultados prometedores que precisan mayores investigaciones.

### Terapia sintomática

La decisión de iniciar el tratamiento de la EP varía entre los distintos pacientes pero está influenciada por múltiples factores (129): El efecto de la enfermedad en la mano dominante, el grado de interferencia de la enfermedad con el trabajo, la vida social, la presencia de importante bradicinesia y alteraciones posturales y la filosofía personal con respecto a los tratamientos farmacológicos.

El tratamiento sintomático incluye diversos fármacos:

- Levodopa
- Inhibidores de la MAO B (IMAO B)
- Agonistas dopaminérgicos
- Inhibidores de la Catecolamin-o-metiltransferasa (COMT)
- Agentes anticolinérgicos
- Amantadina

## **Historia del tratamiento farmacológico**

Muchos han sido los remedios farmacológicos utilizados en la enfermedad de Parkinson. Así los tratamientos con arsénico, fósforo, extractos de glándula hipofisaria, sales de hierro... han sido utilizados en los pacientes sin una férrea base racional.

Los primeros compuestos dopaminérgicos utilizados en el tratamiento de la enfermedad fueron la apomorfina y la anfetamina (130). A finales de los 50 se demuestra la presencia de la dopamina en el estriado así como su papel como neurotransmisor (131-133). A su vez se describió que la reserpina provocaba depleción de dopamina en el cerebro del conejo y la levodopa aumentaba los niveles de la misma (131). En 1960, en Viena, Hornykiewicz descubre que en cerebros de pacientes con EP idiopática existía ausencia de dopamina en los núcleos caudado y putamen, lo que resultó un paso fundamental en el tratamiento de la EP. A instancias de Hornykiewicz, Birkmayer, médico del asilo municipal de Viena comenzó el tratamiento con levodopa en sus pacientes observando mejoría. Diversas publicaciones cuestionaron los beneficios de la levodopa, no siendo hasta 1967 cuando se demostró el gran beneficio sobre todos los síntomas de la enfermedad (134). Gracias a estos descubrimientos la terapia farmacológica recobró gran preponderancia en el tratamiento de la enfermedad.

### ***Levodopa***

Precursor de la dopamina. Aún hoy en día es considerado el fármaco más efectivo contra la EP (135, 136). Se produce una mejora de entre el 40-50% en las actividades motoras de la vida diaria (137, 138). Administrada conjuntamente con un inhibidor periférico de la descarboxilación de la levodopa, permite mayores concentraciones en cerebro. Las dosis inadecuadas, las duraciones incorrectas o las interacciones farmacológicas son causas de fallo en la respuesta. La mala respuesta inicial a su tratamiento, ocurre en un 10% de pacientes debiéndose pensar en otro diagnóstico (139).

### ***Inhibidores de la Catecol Orto Metil Transferasa***

La degradación periférica del 99% de la levodopa supone un inconveniente en el tratamiento de la EP, por lo que se debe administrar conjuntamente con un inhibidor de la dopa-decarboxilasa (benserazida o carbidopa), aproximándose la degradación al 90%, quedando un 10% para su uso cerebral (135). Si se le añade un inhibidor de la COMT (entacapona, tolcapona), se evita una segunda degradación periférica, aumentando la biodisponibilidad de levodopa (140). Su tratamiento resulta útil en el tratamiento de los pacientes con fenómenos de fin de dosis o *wearing off* en los cuales el efecto de la levodopa no llega hasta la siguiente dosis (141). En pacientes sin fluctuaciones motoras, la entacapona no ha mejorado sus valores de la UPDRS pero ha asociado mejoras en la calidad de vida (142).

### ***Agonistas Dopaminérgicos***

Si bien con menor grado de efectividad que la levodopa, presentan menor índice de discinesias y fluctuaciones motoras en los primeros años (137, 138). Incluyen bromocriptina, lisurita, pergolida, cabergolina ropirinol. Las principales diferencias en este grupo de fármacos se deben a sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas (143, 144).

En relación con este grupo farmacológico destaca el papel que el estrés oxidativo tiene en la enfermedad de Parkinson, como causante de muerte neuronal en la SNpc (52). Este fenómeno puede ser estimulado *in vitro* por la dopamina, hecho no demostrado *in vivo* (145). Al iniciar tratamiento con agonistas se evitaría la introducción temprana de la levodopa y así el “teórico” papel neurotóxico en las fases iniciales.

A su vez al presentar menos fluctuaciones motoras, el iniciar el tratamiento con un agonista podría aconsejarse en pacientes jóvenes (146, 147).

Son fármacos que deben evitarse en pacientes con demencia pues favorecen las alucinaciones (148). Otros efectos pueden ser el engrosamiento y fallo de válvulas cardíacas en los derivados de la ergotamina (149).

Si valoramos el papel neuroprotector de este grupo, en primer lugar, demoran el papel inicial de la levodopa como hemos citado previamente y actúan como agentes quelantes de radicales libres (150). En segundo lugar estimulan receptores presinápticos que inhiben la liberación de levodopa, disminuyendo el turnover y la frecuencia de descarga neuronal (151). Mención aparte en este grupo merece la Apomorfina. Agonista dopaminérgico que actúa en receptores diferentes (152). Presenta gran utilidad en pacientes con severos períodos off (153). Administrado en infusión continua mejora las típicas discinesias de los estados avanzados de la enfermedad (154).

### ***Inhibidores de la monoaminoxidasa B***

La monoamino oxidasa tipo B supone la principal vía de degradación de dopamina a nivel cerebral. Los inhibidores de dicha enzima como la selegilina y rasagilina retrasan el inicio de tratamiento con levodopa aunque han mostrado moderados beneficios clínicos (155, 156). El valor de la selegilina como fármaco neuroprotector aún hoy no es claro (157).

### ***Anticolinérgicos***

La depleción dopaminérgica que se produce en la EP produce una hipersensibilidad dopaminérgica, por lo que los fármacos anticolinérgicos hacen que mejoren la sintomatología (158, 159).

Más utilizados en individuos jóvenes afectados principalmente por temblor. Sus efectos adversos incluyen los efectos anticolinérgicos habituales, como retención urinaria o sequedad bucal, así como alucinaciones y alteraciones mnésicas en pacientes añosos.

### ***Amantadina***

Agente antiviral con efecto antiparkinsoniano y mecanismo de acción desconocido (160). Presenta un efecto beneficioso en el tratamiento de la

bradicinesia y de la rigidez. Su efecto es transitorio, por lo que se debe valorar como tratamiento transitorio en monoterapia en pacientes con enfermedad leve.

Sus efectos secundarios, tales como livedo reticularis, confusión o alucinaciones, parecen tener relación con pacientes tratados con otros antiparkinsonianos en pacientes añosos (161).

### **Tratamiento Quirúrgico**

El desarrollo de la cirugía de la EP y de los movimientos anormales en general, se inicia a finales del siglo XIX, gracias a las primeras experiencias de Víctor Horsley. Gracias al desarrollo de los atlas y marcos de estereotaxia, la radiología así como el mayor conocimiento de la neurofisiología cerebral, se ha conseguido una mayor evolución en las técnicas quirúrgicas. Dos han sido los pilares básicos sobre los que se asienta el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson (162, 163): las técnicas de lesión sobre los núcleos y las técnicas de estimulación cerebral profunda mediante electrodos. Hoy en día, la técnica quirúrgica de elección es la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico (162, 164).

#### ***Desarrollo de la estereotaxia***

En 1908, el neurocirujano británico, Victor Horsley, con la ayuda del matemático Robert Clark, construyen el primer sistema estereotáctico para experimentación animal. Basándose en las marcas del cráneo y un sistema de coordenadas cartesianas localizaban diferentes estructuras para implantar electrodos en animales (165): la variabilidad entre las referencias craneales y las estructuras profundas del encéfalo le restó fiabilidad en humanos (166).

En 1930, Martin Kirschner construyó un sistema estereotáctico para poder puncionar el agujero oval en el tratamiento de las neuralgias trigeminales.

En 1947, el neurólogo austriaco Spiegel, en colaboración con el neurocirujano Wycis, realizaron, con su esteroencefalotomo, una lesión electrolítica (mediante alcohol) en el tálamo de un paciente con Corea de Huntington (167).

En 1949, Leksell en Suecia desarrolla el sistema de estereotaxia de arco centrado, que constituya la mayoría de los arcos actuales de estereotaxia (168). A finales de los setenta, la mayoría de los sistemas del mercado se modificaron para adaptarse al TC y en los ochenta a la RM (169, 170).

### ***Los atlas estereotácticos***

Al margen del atlas de Horsley, el primer atlas estereotáctico fue publicado por Spiegel y Wycis en 1952 (167). Posteriormente Talairach y cols publican su “*Atlas d’Anatomie stèreotaxique*”. En 1959, Schaltebrand y Bailey editan un atlas en el que los cortes cerebrales son paralelos a la línea CA-CP en los planos axial, perpendiculares a esta línea en coronal y paralelos a la línea media en sagital. Posteriormente se modificó para añadir datos electrofisiológicos (165). En 1977 fue actualizado por Schaltebrand y Wahren (77). En 1982 Tasker y cols editan su atlas en el que siguen más los criterios electrofisiológicos que anatómicos.

### ***Tipos de intervenciones***

#### **a) Procedimientos sobre la corteza.**

Las primeras intervenciones para el tratamientos de los movimientos anormales fueron realizadas por Victor Horsley, realizando en 1930 una resección premotora a un paciente afectado de atetosis (171). En 1937, Nafziger publica 4 pacientes tratados 12 años antes con la inyección intracortical de alcohol etílico con resultados poco esperanzadores (172). En la misma época se realizaron rizotomías posteriores, cordotomías y resección del núcleo dentado (173-176).

#### **b) Procedimientos sobre el tronco cerebral.**

Como alternativa a los procedimientos sobre la corteza cerebral, Walker realizó la primera pedunculotomía en 1948 (177) en un paciente afectado de hemibalismo. Mediante abordaje subtemporal, realizó en la cara medial del

pedúnculo cerebral una incisión de 6-7-mm de profundidad. Posteriormente publicó cuatro pacientes con enfermedad de Parkinson. Dos pacientes a los 3 años estaban libres de temblor, pero hemipléjicos. Los otros dos tenían algo de movilidad pero tenían remisión parcial del temblor (178).

En la misma época, Guiot y Pecker introdujeron en Europa la técnica. Aunque obtenían un control inicial del temblor, éste reaparecía transcurridos unos meses (179).

### c) Procedimientos sobre los ganglios basales

En 1939 R. Meyer rompió el tabú de que la cirugía de los ganglios de la base era letal. Operó a un paciente de Parkinson postencefalítico. Realizó resección de los 2/3 de la cabeza del núcleo caudado, obteniendo, por primera vez, mejoría del temblor sin inducir parálisis (180). Posteriormente realizó resección del globo pálido, asa anterior de la cápsula interna y ansa lenticularis. Las conclusiones de los trabajos de Meyer eran que el temblor podía controlarse y la rigidez reducirse sin provocar parálisis, espasticidad o dispraxia (181).

Debido a las complicaciones de la cirugía abierta transventricular, se propusieron nuevas vías de abordaje. Fenelon en 1950 propone el abordaje subfrontal para la lesión del ansa lenticularis. También empleó abordajes transfrontal y transtemporal (182).

Posteriormente, Guiot y Brion (183), mediante abordaje subfrontal, producían una lesión en la parte interna del globo pálido (origen del ansa lenticularis).

En 1952, Cooper, en el intento de realizar una pedunculotomía, lesionó y ligó la arteria coroidea anterior. No llegó a seccionar las fibras corticoespinales. El paciente se despertó con mejoría del temblor y rigidez, y sin hemiplejía (184). Cooper realizó la ligadura arterial en 55 pacientes, pero abandonó la técnica por la elevada mortalidad y se decantó por el abordaje directo al globo pálido (GP), realizando quimiopallidotomías en colaboración con el español Gonzalo Bravo (185-188).

#### **d) Procedimientos estereotácticos. La estimulación cerebral.**

En 1947, mediante su estereocencefalotomo, Spiegel y Wycis realizan su primera intervención estereotáctica en un paciente psiquiátrico. Posteriormente utilizaron su nueva técnica, provocando lesiones palidales en trastornos de movimiento (corea de Huntington) (189). En 1957 publican una serie de 6 pacientes con trastornos de movimiento tratados con electrocoagulación de la porción medial del GP obteniendo gran mejoría del temblor. Posteriormente relacionaron la localización del target con el éxito de la cirugía, recomendando la lesión a 3-6 mm detrás de la comisura anterior (190).

En 1960, Gillingham y cols, indican que la región tálamo capsular era la mejor diana para control del temblor y la palidocapsular para la rigidez (191).

Ante los numerosos trabajos publicados, muchos con resultados dispares, Svinnilson y cols estudiaron la eficacia en diversas regiones del GP (192). El mejor resultado se presentaba con la lesión de la zona posteromedial del globo pálido interno (GPI).

Hassler, basándose en sus estudios anatómicos sobre el tálamo, propuso éste como diana de la enfermedad de Parkinson. Presentaron una menor morbi-mortalidad las lesiones sobre el núcleo ventrolateral en comparación con las obtenidas en las palidotomías (193).

En esta misma época, Cooper y Bravo realizaron una lesión en el pálido de un paciente con temblor, obteniendo gran mejoría. Posteriormente, en la autopsia se comprobó la lesión en el núcleo ventrolateral del tálamo, proponiéndose como diana del temblor y rigidez del Parkinson (194, 195).

La introducción en el mercado de la L-dopa para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson, produjo un declive de las técnicas quirúrgicas. Se calcula que hasta 1969, se habían practicado unas 37.000 intervenciones estereotácticas, la mayoría para tratar alteraciones del movimiento.

El uso rutinario de electrodos se introduce a finales de los 50 por Albe-Fessard y Guiot (196). En los setenta se emplea la estimulación cerebral profunda para el tratamiento de cuadros dolorosos, mejorando ostensiblemente los sistemas de registro y estimulación. De la misma manera, Bechtereva y cols en 1975, publicaron

que la estimulación talámica mejoraba ostensiblemente los pacientes con enfermedad de Parkinson (197).

En 1963, Andy y cols (198) usan una corriente de radiofrecuencia para evaluar la mejor diana de control del temblor en pacientes con enfermedad de Parkinson. Las dianas más eficientes son el subtálamo, el campo H de Forel y la zona incerta (199).

En el desarrollo de la estimulación cerebral profunda resulta fundamental la figura del Dr Irving Cooper. Comenzó a utilizar métodos de estimulación cerebral en el tratamiento de diversas patologías, empleando estimulación cerebelosa crónica para el tratamiento de la epilepsia y electrodos profundos en tálamo y cápsula interna para epilepsia y distonía (200).

Durante los procedimientos estereotácticos, al utilizar la electroestimulación para evaluar la posición de los electrodos, se observó en muchas ocasiones un control sobre la rigidez y el temblor de los pacientes. Ese efecto cedía inmediatamente al cesar la estimulación. Cabe destacar que sólo se observaba con estimulación de alta frecuencia (de 100 Hz o más) (201). Benabid y cols (202) implantan en 1987 un electrodo en el núcleo ventral intermedio (Vim) en un paciente al que se había realizado previamente una talamotomía, obteniendo buen resultado. Posteriormente realizaron numerosas estimulaciones en pacientes tratados previamente con talamotomía (203, 204).

En la evolución de la enfermedad, se objetivó que la rigidez y la acinesia no respondían a la estimulación talámica. Este hecho, junto con los ensayos experimentales (205, 206) en los que se objetivó el papel del núcleo subtalámico (NST), llevaron a Benabid y cols a proponer el NST como nueva diana para el tratamiento de la EP (207).



*Figura 2: Ejemplo de intervención estereotáctica de colocación de electrodos en NST para el tratamiento de EP, empleando marco Brain Lab.*

**e) Implantes celulares.**

El primer trabajo conocido sobre implantes celulares en el Sistema nervioso es de Thompson en el 1890 (208). El primer implante para el tratamiento de la EP fue realizado en 1982 en Suecia, consistente en el implante de células procedentes de la médula suprarrenal en la cabeza del caudado (209). A finales de los ochenta, Backlund y Lindvall realizaron los dos primeros trasplantes de células fetales productoras de dopamina en el estriado con autotrasplantes de médula adrenal. Fue el mejicano Madrazo (210) el primero en realizar un implante celular procedentes de mesencéfalo fetal, procedimiento que tomó fuerza en distintos grupos de trabajo. Tanto los problemas de tipo ético, como la variabilidad de resultados entre los grupos, hizo que se abandonara esta técnica (211, 212).

Otros tipo de células liberadoras de dopamina han sido empleadas, como las células cromafines de cuerpo carotídeo (213).

La escasa disponibilidad de tejido fetal, el descubrimiento de células madre pluripotenciales (stem cell), con diferenciación dopaminérgica, y el uso de factores neurotróficos que aumenten la supervivencia de las células implantadas, nos deben hacer considerar el implante celular como una línea de tratamiento futuro, con resultados esperanzadores en experimentación (214, 215).

#### **f) Terapia génica**

Se están realizando estudios preliminares en humanos sobre terapia génica (216). El conocimiento de diferentes proteínas en la patogénesis de diversas patologías, hace posible que podamos interferir en éstas, mediante la transferencia de genes que codifiquen diversas proteínas que estén implicadas en la patogénesis de la enfermedad. En el caso de la EP bien aumentando la producción de dopamina disminuida (217) o bien actuando sobre la hiperactividad del NST que se consiguió mediante inducción de ácido gamma amino butírico (GABA) mediante el uso de un vector viral (218).

Hoy en día el tratamiento de la EP es principalmente sintomático. El potencial tratamiento neuroprotector de la EP se basaría en el control de los procesos degenerativos que causan una prematura muerte celular y depleción dopaminérgica (52). La terapia génica podría actuar como neuroprotectora mediante la introducción de genes que codificasen factores antioxidantes (214).

Asociado al uso de los trasplantes neurales, tanto de células de médula adrenal como de células dopaminérgicas fetales en el estriado, los factores neurotróficos, como el factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF) favorecerían, por un lado la supervivencia celular aumentando los niveles de dopamina (219) y por otro lado favorecerían la arborización de los axones colaterales reinervando regiones denervadas.

Otro enfoque neuroprotectivo, se basa en la desactivación de la hiperactividad del NST que se produce en la EP, bien mediante lesión, bien mediante estimulación, disminuyendo la actividad tóxica generada (63, 220).



## 2. HIPÓTESIS



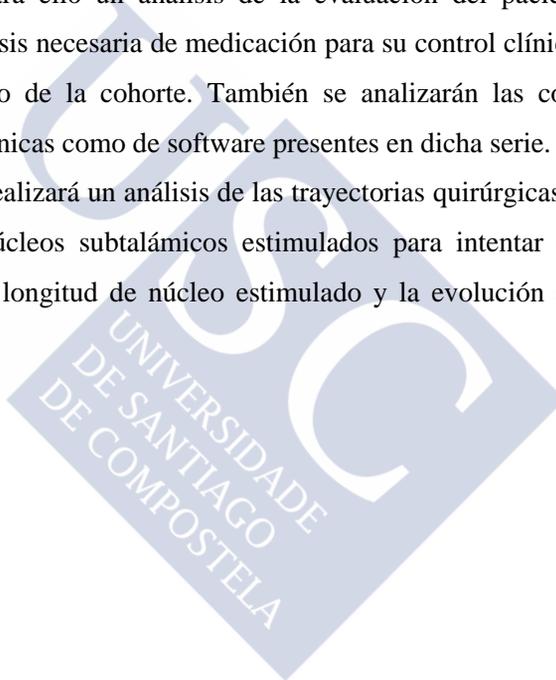


## 2.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La estimulación cerebral profunda es, a día de hoy, la mejor terapia en el control sintomático de pacientes con EP avanzada. Nuestra Hipótesis de trabajo se basa en el análisis y seguimiento de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Párkinson y tratados mediante ECP para valorar su control sintomático y sus efectos terapéuticos tras 5 años después de su intervención en relación con los parámetros de estimulación.

Se realizará para ello un análisis de la evaluación del paciente mediante escalas clínicas y la dosis necesaria de medicación para su control clínico durante los 5 años de seguimiento de la cohorte. También se analizarán las complicaciones quirúrgicas tanto mecánicas como de software presentes en dicha serie.

Por último se realizará un análisis de las trayectorias quirúrgicas. Así como la profundidad de los núcleos subtalámicos estimulados para intentar determinar la posible relación entre longitud de núcleo estimulado y la evolución clínica de los pacientes.





### **3.OBJETIVOS**





En nuestro estudio, analizando los datos de pacientes con Enfermedad de Parkinson intervenidos en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS), perseguimos los siguientes **objetivos**:

1. Analizar las características socio- demográficas de la muestra de pacientes intervenidos.
2. Determinar la incidencia de complicaciones derivadas del tratamiento quirúrgico dependientes tanto del paciente como del implante realizado.
3. Estudiar la evolución clínica mediante las escalas clínicas de los pacientes intervenidos durante los 5 años posteriores a la cirugía.
4. Determinar si el efecto de la estimulación cerebral profunda sobre el control sintomático de la enfermedad se mantiene a lo largo del tiempo.
5. Investigar las oscilaciones en el tratamiento farmacológico de los pacientes en relación a los parámetros de estimulación.
6. Determinar si la longitud de núcleo estimulado se asocia con el control de la enfermedad de Parkinson y si existe relación en función de los polos activados.
7. Determinar el número de trayectorias realizadas así como la dirección de la trayectoria con registro neurofisiológico óptimo.
8. Conocer el tiempo de duración de las baterías y el número de recambios necesarios durante los 5 años posteriores a la intervención así como la posible relación con el voltaje.
9. Estudiar si existen factores predictores de las escalas clínicas UPDRS II y UPDRSIII a los 5 años.



## 4. MATERIAL Y MÉTODO





#### 4.1. PACIENTES Y METODOS

Para la consecución de los objetivos anteriores se diseñó un estudio retrospectivo, observacional, en el cual se recogieron todos los pacientes intervenidos de enfermedad de Parkinson en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela durante el período comprendido entre 1 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2006.

Fueron seleccionados para el estudio todos los pacientes que cumplían los siguientes criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson avanzada, intervenidos quirúrgicamente durante este periodo.
2. Pacientes que poseen un seguimiento clínico de 5 años tras la intervención quirúrgica y de los cuales existe al menos 1 registro de la escala UPDRS y control farmacológico.

Se excluyeron del estudio:

1. Aquellos pacientes que durante el seguimiento clínico fueron diagnosticados de otro tipo de trastorno de movimiento (AMS).
2. Pacientes con imposibilidad de acceso a su evolución postoperatoria (a excepción de los pacientes fallecidos).
3. Menores de 18 años.
4. Pacientes Embarazadas.
5. Aquellos pacientes que se nieguen a participar en el estudio o bien no aceptan entrar en el estudio tras la lectura del consentimiento informado (anexos 1 y 2).
6. Pacientes que no pertenecen al Servicio Galego de Saúde (SERGAS) y que fueron remitidos desde otras Comunidades Autónomas para su intervención en el CHUS.

## 4.2. VARIABLES DE ESTUDIO

Para la realización del estudio se recogieron de las historias clínicas las siguientes variables

- Características demográficas de los pacientes (edad, fecha de intervención, sexo, edad al diagnóstico de la enfermedad y años de evolución de la misma).
- Duración de ingresos Hospitalarios durante la intervención así como necesidad de reintervenciones por factores intercurrentes al procedimiento.
- Presencia de complicaciones: quirúrgicas (infección, malposición, hemorragia), de estimulación o de hardware (ruptura, disfunción del dispositivo) y tratamiento de las mismas.
- Variables inherentes al propio procedimiento (Número de trayectorias, dirección de las mismas, profundidad de núcleo estimulado).
- Evolución del paciente medido mediante Horas en Off Medicación previo a la intervención y horas Off Medicación -On Estimulación durante el seguimiento.
- Valoración de la escala UPDRS II -III previa a la Cirx y durante el 1er mes, 6º mes, 1, 2, 3, 4 y 5 años de seguimiento.
- Medicación de los pacientes en Unidades equivalentes de Levodopa previa a la intervención así como la evolución de la misma al año, 2 años y 5 años.
- Parámetros de estimulación: voltaje, polo más frecuente de estimulación.
- Análisis de la integridad del sistema: impedancias.
- Duración de la batería (meses) y número de recambios realizados.

### 4.3 ANÁLISIS PREOPERATORIO

Se realiza un análisis previo mediante un equipo multidisciplinar formado por neurólogos, neurocirujanos, neurofisiólogos así como psicólogos clínicos para evaluar a los candidatos. Los criterios de selección incluyen a pacientes diagnosticados clínicamente de enfermedad de Parkinson idiopática, que presentan adecuada respuesta clínica a la levodopa, con complicaciones motoras derivadas de fármacos antiparkinsonianos, y sin defectos estructurales en el estudio de resonancia magnética cerebral. Estos pacientes, antes de ser incluidos en el programa de intervención quirúrgica de enfermedad de Parkinson, son sometidos a diferentes estudios neuropsicológico que descartan deterioro cognitivo. Como es obvio, no debe de existir contraindicación médico-quirúrgica para la intervención.

En el preoperatorio, se evalúan dos estados: sin efecto de medicación (off), (12 o más horas después de la última dosis de levodopa) y bajo efecto de la misma (on). Se realiza en los pacientes valoración clínica mediante la escala de Hoehn y Yahr, presentando los pacientes un estadio de 3-5 en “off” y de 2 a 3 en “on”. Se realizó también la valoración en la escala UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale) en “on” y en “off”, así como test cronometrados (pronosupinación, marcha, cuenta de dedos, distancia entre dos puntos). Se realizaron mediciones de la parte III (valoración motora) y de la parte II (valoración de las actividades de la vida diaria).

En todos los pacientes se realizó una valoración, a efectos de análisis posterior, de la medicación unificada en dosis diaria de equivalentes de levodopa(221).

Los criterios de exclusión, además de pacientes que no cumplen los criterios previos, incluyen pacientes diagnosticados de Parálisis Supranuclear Progresiva, Atrofia Multisistémica o Demencia por cuerpos de Lewy.

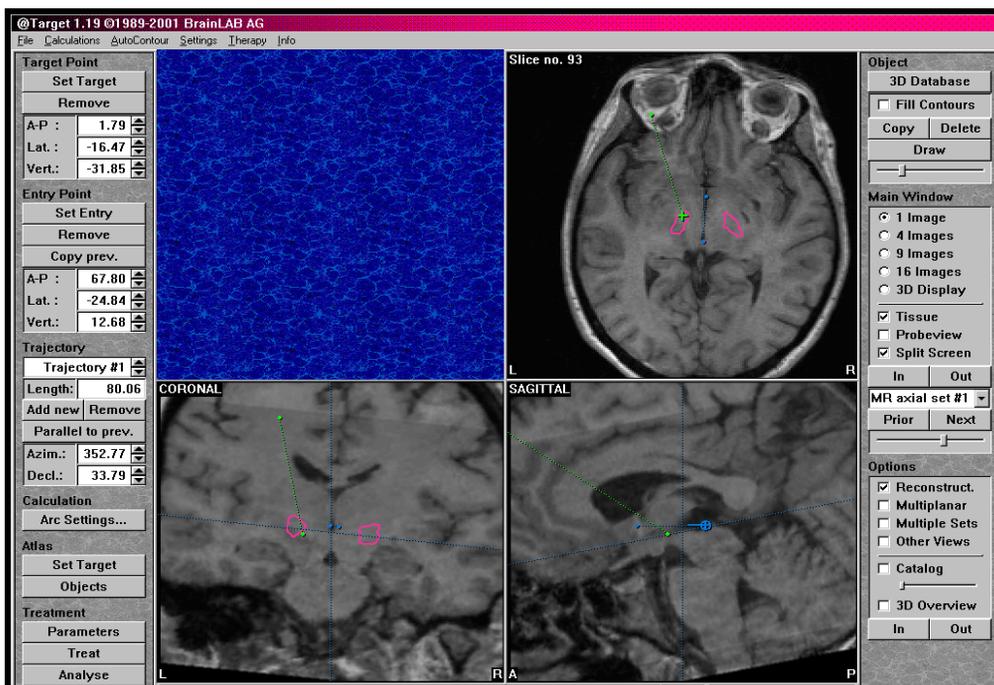


Figura 3: Planificación preoperatoria de las dianas y trayectorias mediante el cálculo de coordenadas estereotácticas (planificador Brain Lab).

#### 4.4. TÉCNICA QUIRÚRGICA

Se empleó técnica estereotáctica con fusión de imágenes de resonancia magnética (RM) volumétrica y de TC realizado bajo condiciones estereotácticas empleando una estación de trabajo de Brain Lab (Brain Lab, Munich, Alemania). Se emplearon dos marcos de estereotaxia: el modelo Brain Lab y el modelo Leksell (Elekta, Suecia). La noche previa a la intervención se suspende la medicación dopaminérgica y se realiza rasurado de la cabeza de los pacientes.

En todos los casos se realizó profilaxis con Cefazolina 2g iv, iniciada en el momento de entrada en quirófano, seguida de 3 dosis de 1g iv postimplantación. En caso de alergia se utilizó vancomicina como profilaxis antibiótica.

El procedimiento se practicó bajo anestesia local realizando dos incisiones independientes en ambas regiones frontales, de forma semicircular, con un diámetro

de 4,5 cm, con un agujero de trépano de 14 mm, que se sitúa a, aproximadamente 3 cm de la línea media y 2 cm anteriores a la sutura coronal.

Las coordenadas teóricas empladas para la localización del núcleo subtalámico fueron 11 mm lateral, 2 mm posterior y 4 mm inferior al medio de la línea CA-CP. En el planificador se delimitan el punto de entrada y la trayectoria (aproximadamente  $55^\circ$  en el plano sagital y  $15^\circ$  en el plano coronal). Para el posicionamiento de los electrodos se empleó, en los primeros casos, un micro posicionador que permitía la introducción de un solo electrodo de tungsteno de 267 mm de longitud y un diámetro de 250 micras (FHC, Bowdoinham, ME, USA). En los últimos pacientes, se emplearon 3 electrodos de para registro unitario (Alfa-Omega, Israel) que se introdujeron en paralelo y de forma simultánea mediante un posicionador. Se inicia el registro 15 mm dorsal y hasta 3-5 mm ventral de la diana teórica. En una trayectoria óptima, el electrodo atraviesa el tálamo en una doble dirección: dorso-ventral y rostro-caudal a nivel del núcleo reticularis. La identificación de células que muestran trenes (burst) de entre 3-4 potenciales de acción, con una frecuencia entre trenes de 1-2 Hz, confirma la localización del núcleo reticular del talámo. La entrada en el NST se refleja por el incremento de actividad de fondo, que corresponde con un incremento en la actividad celular. Además, las células de la zona motora del núcleo se caracterizan porque su actividad es modulada por aferencias propioceptivas, lo cual se pone de manifiesto realizando movimientos pasivos de diferentes segmentos corporales.

Los criterios determinados para definir el trayecto óptimo son:

1. Registrar al menos 4 mm de la región sensitivo-motora del núcleo subtalámico.
2. No observar efectos secundarios durante la micro-estimulación por encima de 90uA.
3. Mejoría en los síntomas del paciente durante la micro-estimulación.



*Figura 4: Realización de registro neurofisiológico durante la intervención de EP.*

Una vez determinada la trayectoria, basándonos en datos funcionales de registro y estimulación, procedemos a la implantación del electrodo definitivo (modelo 3389; Medtronic, Minneapolis, USA). Seguidamente procedemos a estimular con este electrodo, con el fin de objetivar la ausencia de efectos secundarios con un voltaje máximo de 5 voltios. Los electrodos se fijaron al agujero de trépano mediante un tapón específico en los primeros pacientes; desde el año 2003 se empleó el tapón Navigus, posteriormente denominado Stimloc (Medtronic, USA) que tiene un perfil de 3,81 mm.

Tras la implantación se realizó un TC craneal de control y el paciente permaneció en la unidad de despertar postoperatorio 24 horas. Entre 2-5 días más tarde, se procedió, bajo anestesia general, a la implantación, en pared abdominal, del generador Kinetra (Medtronic, USA). Se realizó una incisión retromastoidea intermedia para alojar las conexiones. Al día siguiente, se programa el generador y se procede a la reducción y al ajuste progresivo entre medicación y estimulación,

comenzando con la dosis mínima eficaz de medicación. Los parámetros de estimulación fueron: 1,5-3,5 V con amplitud de impulso 60-90 microsegundos y una frecuencia de estimulación en la mayor parte de los pacientes de 130 Hz.

#### **4.5. ASPECTOS ETICOS**

La investigación realizada cumple los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina, así como los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

Todos los pacientes incluidos en este trabajo han sido informados por escrito de las características del estudio y han firmado un documento de consentimiento informado específicamente elaborado, de acuerdo con los protocolos del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia.

La gestión de los datos recogidos como el manejo de las historias clínicas han cumplido en todo momento con las exigencias de la Ley Orgánica de Protección de Datos (15/1999) y el RD 994/99.

El estudio contó con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de Santiago- Lugo de fecha 17 de diciembre de 2014 con Código de Registro: 2014/611

#### **4.6. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES A 5 AÑOS**

Los pacientes fueron evaluados previamente a la intervención por la unidad de trastornos del movimiento del CHUS.

1. Previamente a la intervención se realiza consulta Neuropsicológica así como videofilmación del paciente
2. Se realizan pruebas de imagen para descartar patología orgánica intracraneal.
3. Se realizan escalas de seguimiento clínico de Enfermedad de Parkinson (UPDRS y H-Y).

4. Posteriormente, se realiza consulta episódica de los pacientes valorando escalas de seguimiento clínico y parámetros de estimulación así como medicación

#### **4.7. ANALISIS ESTADISTICO**

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de la población de estudio.

Las variables cualitativas se describieron con frecuencias y porcentajes, y las variables cuantitativas como media, mediana, desviación típica, mínimo y máximo.

Se realizaron pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov), para determinar la distribución Gaussiana de las variables continuas. Posteriormente a las variables cuya distribución era normal se aplicaron los test paramétricos (T-Student), y para aquellas variables que no cumplían dicha condición los correspondientes test no paramétricos (U de Mann-Whitney).

Para la determinación de la existencia de diferencias en las dosis de medicación a los largo de 5 años se utilizó la prueba de Friedman, y para las comparaciones 2 a 2 la prueba T de Student para muestras relacionadas y las prueba no paramétrica de Wilcoxon.

Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado para la comparación de variables cualitativas y cuantitativas también se realizaron comparaciones para muestras apareadas usando la prueba de McNemar.

También se realizaron modelos de Regresión Lineal con suavización de las variables continuas para determinar la relación entre las medicaciones a un año y 5 años con las longitudes de núcleo estimulado. Igualmente para encontrar factores predictores de las escalas UPDRS a 5 años se realizaron análisis de Regresión Lineal.

Para el cálculo del tiempo al reemplazamiento de batería se realizaron tablas de Kaplan Meier.

Los datos se recogieron en una base diseñada a tal efecto en Excel y para el análisis de los mismos se utilizó el programa SPSS 15.0, Epidat 3.1 y el Software libre R.

En todos los análisis se consideró estadísticamente significativo los valores de  $p < 0,005$ .

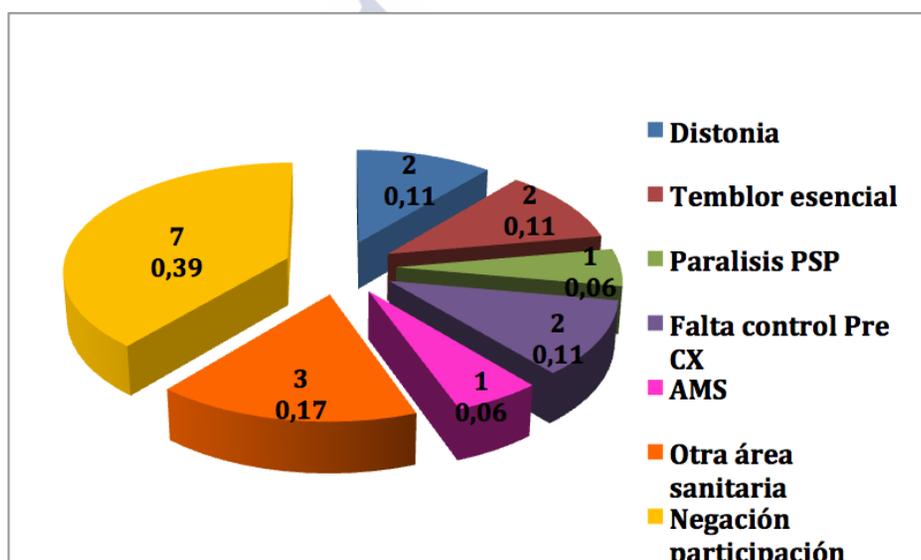
## 5. RESULTADOS





## 5.1. CARACTERÍSTICAS SOCIO- DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES

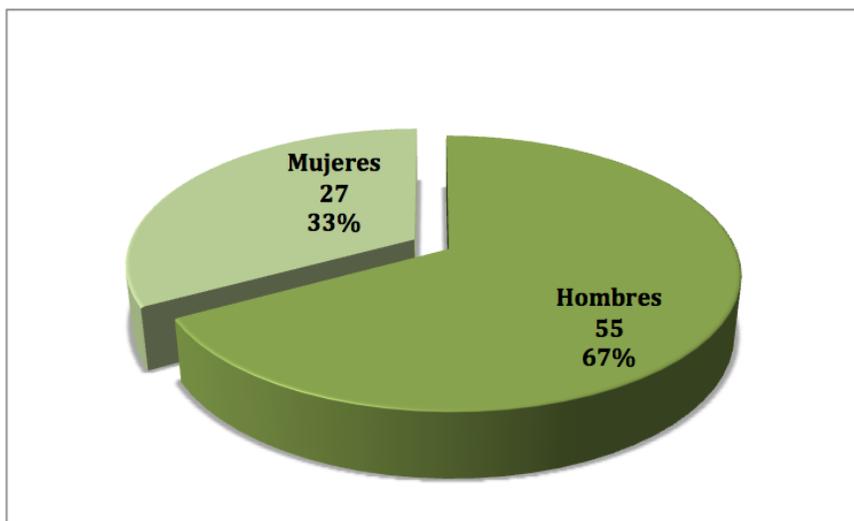
En el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2001 al 31 de diciembre de 2006, fueron recogidas una muestra de 100 pacientes diagnosticados e intervenidos de enfermedad de Parkinson en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS). De estos pacientes, 18 de ellos fueron eliminados para nuestro estudio por los siguientes motivos (*Figura 5*)



*Figura 5: Causa principal de exclusión del estudio de los pacientes intervenidos en el CHUS.*

En total la muestra analizada constó de 82 pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson avanzada e intervenidos quirúrgicamente durante este periodo.

La edad al diagnóstico de la enfermedad de Parkinson fue de 46,80 ( $\pm 8,28$ ) años, siendo la media de años de evolución de la enfermedad de 13,22 ( $\pm 5,72$ ). La edad media de los pacientes en el momento de la Cirugía fue de 59,95 años ( $\pm 8,22$ ), siendo mayoritariamente varones 55 (67,1%) los pacientes que se sometieron a dicha intervención (*figura 6*).



*Figura 6: Distribución de los pacientes intervenidos en función del sexo.*

Todos los pacientes previamente a la intervención tenían una dosis de medicación media en equivalentes de Levodopa de 1368,13 mg ( $\pm 368,05$ ).

En cuanto a las características de los pacientes intervenidos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en la edad al diagnóstico ni en la edad en el momento de la primera cirugía, en función del sexo, aunque en ambos casos la edad media de las mujeres era mayor (Tabla 1).

Tabla 1: Comparación de las variables de estudio en función del sexo.

	Sexo	Media	Desviación típ.	Mediana	Mín	Max	p- valor
<b>Edad dx</b>	Hombre	45,89	8,58	46	23	61	<b>0,115*</b>
	Mujer	48,67	7,43	49	32	63	
<b>Edad en la Cirx.</b>	Hombre	59,28	8,66	60,02	38,08	75,06	<b>0,141*</b>
	Mujer	62,20	7,71	64,10	45,81	72,76	
<b>Años de evolución</b>	Hombre	13,05	6,02	11	4	30	<b>0,434+</b>
	Mujer	13,56	5,14	13	6	27	
<b>Días ingreso<sup>1</sup></b>	Hombre	21,67	9,43	20	10	53	<b>0,890+</b>
	Mujer	22,15	8,66	20	8	43	
<b>Medicación</b>	Hombre	1376,42	388,36	1500	600	2900	<b>0,780*</b>
	Mujer	1351,85	330,93	1300	800	2100	

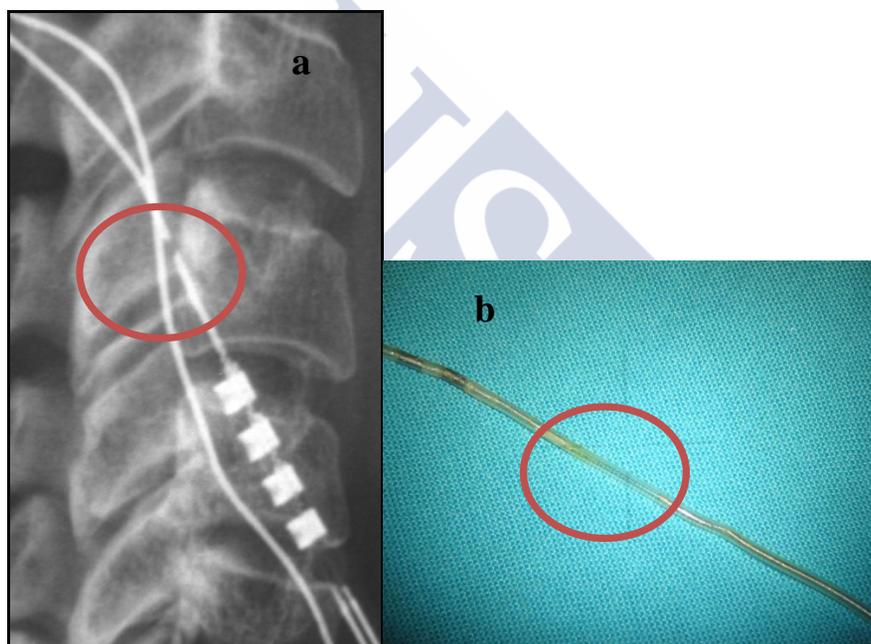
*\*Prueba t-Student; +prueba U de Mann-Whitney. Edad dx: Edad en el momento del diagnóstico de la enfermedad; Edad en la Cirx.: Edad en el momento de la primera cirugía; Años de evolución: Años de evolución de la enfermedad del Parkinson. Días ingreso<sup>1</sup>: Días ingreso hospitalario tras la primera cirugía. Medicación: Medicación calculada en equivalentes de Levodopa.*

El tipo de procedimiento al que fueron sometidos fue estimulación cerebral profunda sobre núcleo subtalámico (NST). En 79 pacientes se realizó implante de electrodos subtalámicos y estimulador. En 3 de ellos implante de electrodo subtalámico izquierdo más estimulador (2 de ellos por talamotomía derecha previa y en 1 caso por palidotomía derecha previa).

## 5.2 COMPLICACIONES DE LA INTERVENCIÓN

Del total de pacientes intervenidos, en 27 (32,92%) de ellos fue necesaria una segunda intervención y 14 de estos precisaron una tercera intervención. La mediana de meses entre la primera y segunda cirugía fue de 22,09 meses [0,20-69,74].

Los motivos de la segunda intervención fueron principalmente 15 de ellos por rotura (*Figura 7*) y 8 por desplazamiento de los electrodos (*Tabla 2*).



*Figura 7: a) Rotura de electrodo a nivel cervical diagnosticada mediante radiología convencional. b) Imagen del electrodo roto tras la retirada del sistema.*

Tabla 2 : Causa principal de la segunda intervención de los pacientes.

Motivo 2ª intervención	n(%)
<b>Recolocación</b>	<b>10 (37,03%)</b>
Desplazamiento	8 (29,63%)
Infección	2(7,41%)
<b>Rotura</b>	<b>15(55,56%)</b>
Derecha	2(7,41%)
Izquierda	8(29,63%)
Desconocida	5(18,52%)
<b>Otros</b>	<b>2(7,41%)</b>
Ptois pila	1(3,70%)
Crisis	1(3,70%)

La causa más frecuente del tercer ingreso (Tabla 3) fue la retirada del sistema por infección (Figura 8) en 6 pacientes, en 2 casos se produjo una disfunción de batería y en otros 2 una rotura. El resto de casos que precisaron una nueva cirugía fueron, en un paciente por una infección, otro caso por desplazamiento y otra intervención por la necesidad de recolocación de un nuevo sistema.

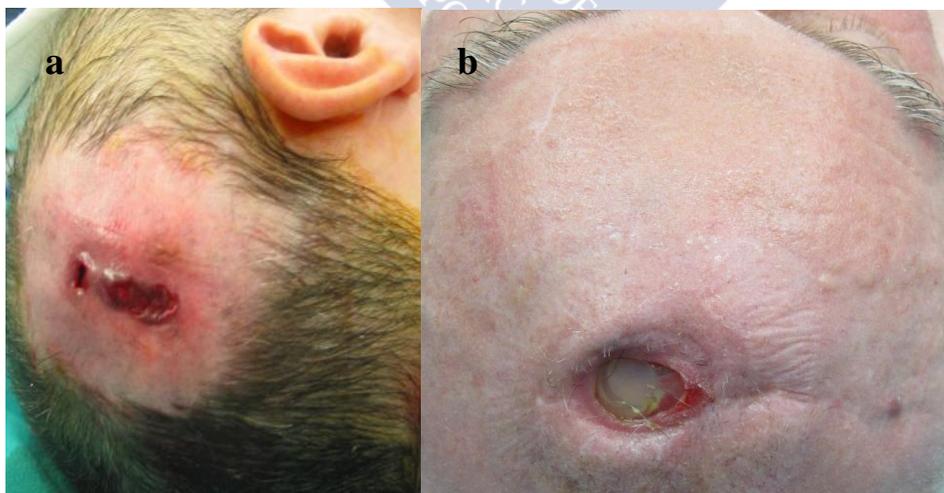


Figura 8: a) Infección del sistema a nivel parietal. b) Infección del sistema a nivel y frontal.

Tabla 3: Causa principal de la tercera intervención de los pacientes.

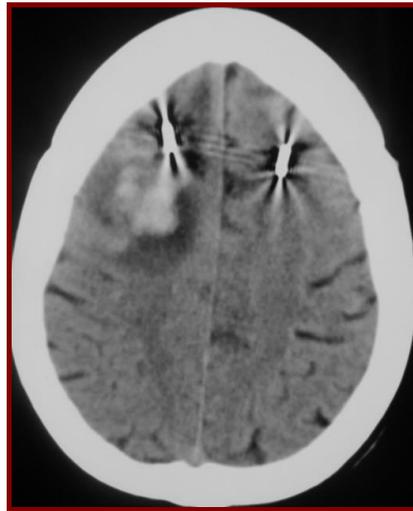
Motivo 3ª intervención	N (%)
<b>Recolocación</b>	<b>5(35,71%)</b>
Desplazamiento	1(7,14%)
Mala evolución	2(14,28%)
Disfunción Batería	2(14,28%)
<b>Rotura</b>	<b>2(14,28%)</b>
Desconocida	2(14,28%)
<b>Infección</b>	<b>7(50,00%)</b>
Retirada	6(42,85%)
Sin retirada	1(7,14%)

La mediana de días de ingreso en la primera intervención fue de 20 días [8-53], en la segunda intervención, 10 días [3-80], y en la tercera intervención la mediana fue de 10,5 días [4-27].

Durante los 5 años de seguimiento fue necesaria la retirada total de 10 sistemas, siendo la causa principal de la retirada la infección (6 pacientes). En 2 casos se decidió retirar el sistema por rotura y en 2 pacientes la causa fue la mala respuesta que el paciente había presentado desde su implantación, ya que tras varias complicaciones reiteradas (roturas, mal funcionamiento) el paciente no evolucionaba y se decidió finalmente optar por su retirada.

De los 82 pacientes intervenidos, 46 de ellos presentaron algún tipo de complicación, ya fuese de tipo quirúrgico como debido al propio sistema implantado. 9 pacientes presentaron complicaciones inherentes a la cirugía y también en hardware, 23 de ellos sólo complicación debida a la cirugía y 11 complicaciones sólo en el propio sistema.

También debemos destacar que en 5 pacientes se produjo una hemorragia (Figura 9) durante la intervención quirúrgica, lo que supuso una tasa 2,13% con respecto al total de intervenciones realizadas, y el 0,78% de las trayectorias.



*Figura 9:* Hemorragia frontal derecha objetivada en TC en relación con la introducción de los electrodos de ECP.

En total presentaron infección 17 pacientes, de los cuales 10 de ellos la localización fue trayecto-cervical, 5 abdomen y 2 de trépano. De estos pacientes con infección, en 2 casos se produjo una reinfección en la misma localización una vez realizado un implante de un nuevo sistema.

De las 19 infecciones sólo se perdió un cultivo. En 8 casos el germen fue Coco GRAM +, 4 BGN, y en 6 el cultivo resulto negativo.

La tasa de infección por paciente fue del 20,7%, y si consideramos la tasa de infección por el número de intervenciones esta fue del 4,77%.

De los pacientes incluidos en el estudio, 8 de ellos fallecieron durante los 5 años de seguimiento y todos ellos por causas ajenas a la cirugía: 2 de ellos por shock séptico, 2 por parada cardiorrespiratoria, 1 de ellos por cáncer de páncreas, 1 por accidente de tráfico, 1 por hemorragia subaracnoidea y 1 por trombosis carotídea izquierda.

### 5.3 EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES TRAS LA INTERVENCIÓN EN FUNCIÓN DE LAS ESCALAS CLÍNICAS

Se estudió la evolución de los pacientes medido mediante las escalas clínicas UPDRS II (Tabla 4) y III. En el primer caso el número de pacientes analizados fue de 58 y aunque el descenso de forma global fue significativo, también lo fueron todas las mediciones realizadas entre sí 2 a 2 (excepto el incremento en la escala a los 6 meses con respecto al mes y el aumento entre la escala a los 4 y los 5 años).

Tabla 4: Descripción de la evolución de la escala UPDRS II en los 5 años del estudio

UPDRS II	Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	p-valor
<b>Pre intervención</b>	29,31	28,00	6,61	14	46	<b>&lt;0,001</b>
<b>1 mes</b>	12,16	12,00	4,97	3	28	
<b>6 meses</b>	12,28	11,50	5,14	3	29	
<b>1 año</b>	12,40	12,00	5,12	4	27	
<b>2 años</b>	12,90	12,00	5,44	4	29	
<b>3 años</b>	14,03	13,00	4,92	5	30	
<b>4 años</b>	15,21	14,00	5,43	5	32	
<b>5 años</b>	15,83	15,00	5,82	4	30	

*P-valor: Prueba de Friedman. Desv. típ.: Desviación típica*

En cuanto a la escala UPDRS III, se registraron datos completos de 52 pacientes (Tabla 5), de los cuales se observó un descenso en las puntuaciones significativo de forma global. Además todas las puntuaciones fueron significativas entre sí, al ser estudiadas 2 a 2.

Tabla 5: Descripción de la evolución de la escala UPDRS III en los 5 años del estudio

UPDRS III	Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	p-valor
<b>Pre intervención</b>	31,27	30,00	7,37	13	49	<b>&lt;0,001</b>
<b>1 mes</b>	11,35	11,00	4,84	3	28	
<b>6 meses</b>	12,12	11,00	4,58	4	24	
<b>1 año</b>	12,38	12,00	4,32	4	24	
<b>2 años</b>	12,77	12,00	4,82	4	25	
<b>3 años</b>	14,73	14,50	5,17	6	28	
<b>4 años</b>	15,44	15,00	6,17	5	30	
<b>5 años</b>	16,67	15,00	6,61	6	34	

*P-valor: Prueba de Friedman. Desv. típ.: Desviación típica*

#### 5.4 EFECTO DE LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN EL CONTROL SINTOMÁTICO DE LA ENFERMEDAD

Se realizó un análisis de las Horas Off (Tabla 6) tras la intervención y un estudio comparativo tras la intervención en 59 pacientes. De 23 pacientes no se pudo obtener la información completa de su evolución (18,3%), ya que sólo se analizaron aquellos que tenían al menos 8 consultas con registros de escalas en el servicio de Neurología del CHUS (previamente a la intervención, al mes, 6 meses, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años y 5 años tras la intervención). No pudo ser posible esclarecer la causa principal de las pérdidas en el seguimiento, aunque en 8 de ellos la causa fue el éxito del paciente, tal y como se indicó anteriormente.

Se observó un descenso significativo  $p < 0,001$  en las horas en Off tras la implantación del sistema con respecto a la medición en la pre intervención (Figura 10). El descenso pre intervención fue significativo desde el primer mes y aunque luego se observó un ligero incremento en todas las mediciones, estas siguieron siendo significativamente inferiores a la inicial.

Tabla 6: Descripción de las horas en Off en los 5 años del estudio.

Horas off	Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	p-valor
<b>Pre intervención</b>	4,71	5	1,10	3	7	<b>&lt;0,001</b>
<b>1 mes</b>	0,49	0	0,65	0	2	
<b>6 meses</b>	0,53	0	0,72	0	2	
<b>1 año</b>	0,52	0	0,72	0	2,50	
<b>2 años</b>	0,74	0	0,88	0	3	
<b>3 años</b>	0,86	1	0,91	0	3	
<b>4 años</b>	0,97	1	1,10	0	5	
<b>5 años</b>	1,02	1	1,05	0	3,50	

*P-valor: Prueba de Friedman. Desv. típ.: Desviación típica*

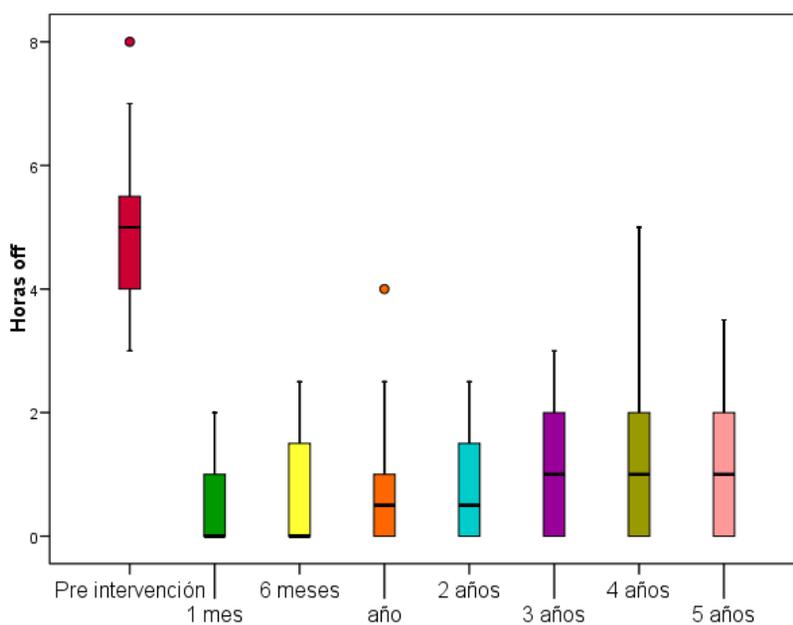


Figura 10 : Diagrama de cajas evolutivo de las horas en Off durante los 5 años de seguimiento.

## 5.5. EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES TRAS LA INTERVENCIÓN

Se recogieron las medicaciones pre intervención en 80 pacientes (97,56%) así como el evolutivo de los mismos en los 5 años siguientes. Al estudiar de forma global la dosis de medicación, se encontró que los pacientes redujeron de forma significativa la dosis en equivalentes de Levodopa ( $p < 0,001$ ) tras la intervención (tabla 7).

De los pacientes intervenidos, se perdió información de la medicación al año en 6 de ellos, debido a que 3 de ellos habían fallecido, 2 por retirada del sistema y 1 por cambio de centro. A los 2 años tras la intervención se perdieron datos de la medicación de 7 pacientes (3 de ellos por éxitus y el resto por retirada del sistema). A los 5 años se perdió el seguimiento de 6 nuevos pacientes (5 por retirada y 1 por éxitus).

Tabla 7: Descripción de la dosis de medicación en los 5 años del estudio.

	Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	p-valor
<b>Medicación pre</b>	1368,13	1400	368,05	600	2900	<b>&lt;0,001</b>
<b>Medicación 1 año</b>	1030,92	1000	423,47	300	2500	
<b>Medicación 2 años</b>	925,74	1000	397,89	200	2100	
<b>Medicación 5 años</b>	1044,68	1100	519,85	0	2500	

*P-valor: Prueba de Friedman. Desv. típ.: Desviación típica*

## 5.6 EFECTO DE LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA SOBRE EL CONTROL SINTOMÁTICO DE LA ENFERMEDAD

Al comparar la medicación previa en equivalentes de Levodopa con la medicación al primer año de la intervención, se observó un descenso medio de 338 unidades, lo cual resultó estadísticamente significativo  $p < 0,001$ . También fueron significativos los descensos del segundo año tras la intervención con el primero ( $p = 0,018$ ), y aunque en el 5 año se produjo un leve repunte en la dosis, este no fue significativo al compararlo con el 2 año ( $p = 0,085$ ), aunque sí resultó significativo el descenso al compararlo con el valor pre intervención ( $p < 0,001$ ) (Figura 11).

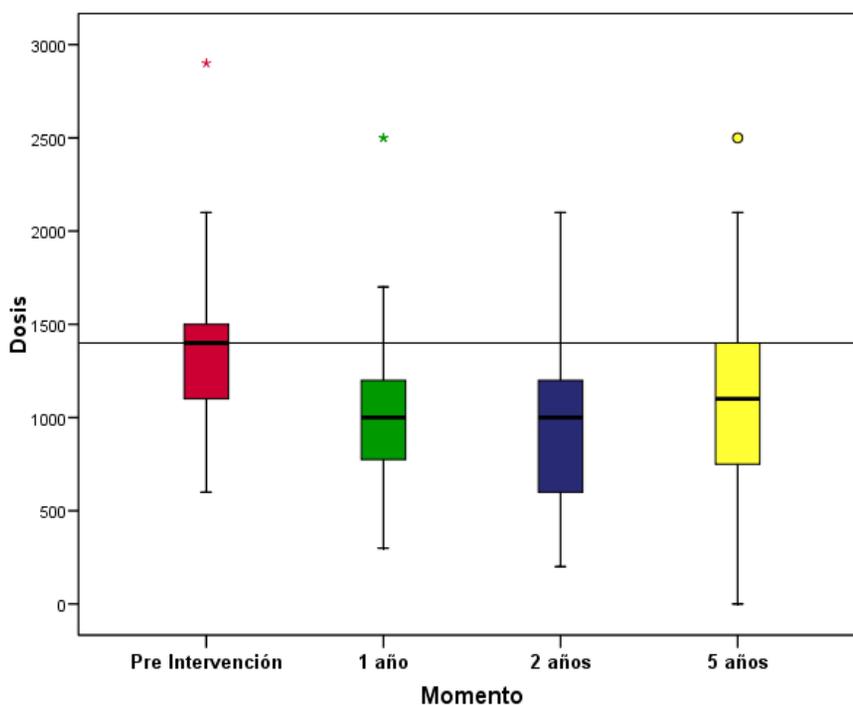


Figura 11 : Diagrama de cajas evolutivo de la medicación durante los 5 años de seguimiento medido en unidades de Levodopa.

## 5.7 RELACIÓN VOLTAJES Y MEDICACIÓN

Se ha realizado un análisis de la evolución de los voltajes derechos e izquierdos a lo largo de los 5 años. Se observa una tendencia ascendente a lo largo de los 5 años, presentando el menor valor medio a los 6 meses (*Figura 12 y 13*). Se realizó una comparación de los voltajes 2 a 2, resultando el voltaje a los 6 meses estadísticamente menor en todas las mediciones ( $p < 0,001$  en todas las comparaciones 2 a 2)

Tabla 8: Descripción de los voltajes durante los 5 años del estudio.

VOLTAJES DERECHOS						
	6 MESES	1 AÑO	2 AÑOS	3 AÑOS	4 AÑOS	5 AÑOS
<b>Media</b>	2,61	3,03	3,13	3,28	3,25	3,42
<b>Mediana</b>	2,50	3,00	3,20	3,30	3,30	3,50
<b>Desv. típ</b>	0,48	0,49	0,55	0,43	0,49	0,39
<b>Mínimo</b>	1,20	2	2	3	2	2
<b>Máximo</b>	3,50	4	4	4	4	4
VOLTAJES IZQUIERDOS						
	6 MESES	1 AÑO	2 AÑOS	3 AÑOS	4 AÑOS	5 AÑOS
<b>Media</b>	2,57	3,04	3,16	3,25	3,30	3,43
<b>Mediana</b>	2,50	3,00	3,00	3,20	3,50	3,50
<b>Desv. típ</b>	0,48	0,53	0,50	0,44	0,48	0,36
<b>Mínimo</b>	1	2	2	2	2	3
<b>Máximo</b>	4	5	4	4	4	4

*Desv. típ.: Desviación típica*

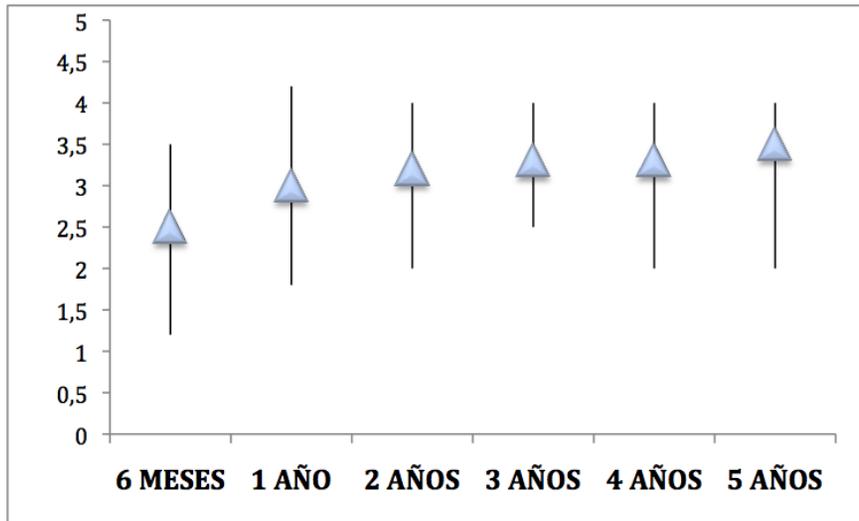


Figura 12 : Diagrama evolutivo de los voltajes derechos durante los 5 años de seguimiento. Representación de medianas, mínimos y máximos por año.

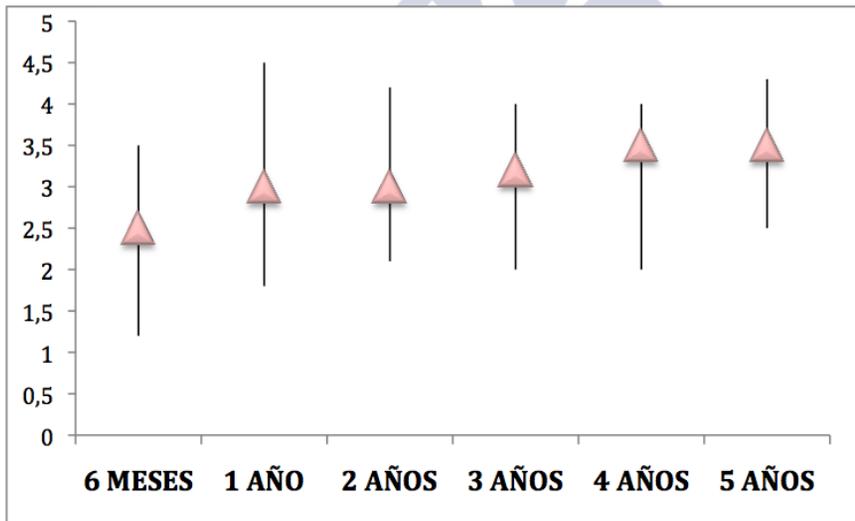


Figura 13 : Diagrama evolutivo de los voltajes izquierdos durante los 5 años de seguimiento. Representación de medianas, mínimos y máximos por año.

Al realizar la representación gráfica del evolutivo de la medicación en relación con el voltaje se objetivó que en el primer año se producía un incremento del voltaje con respecto al inicial, contrastando con el descenso de la medicación (Figura

14). Posteriormente y de forma progresiva, se producía un incremento en ambos parámetros, siendo más acentuado al quinto año.

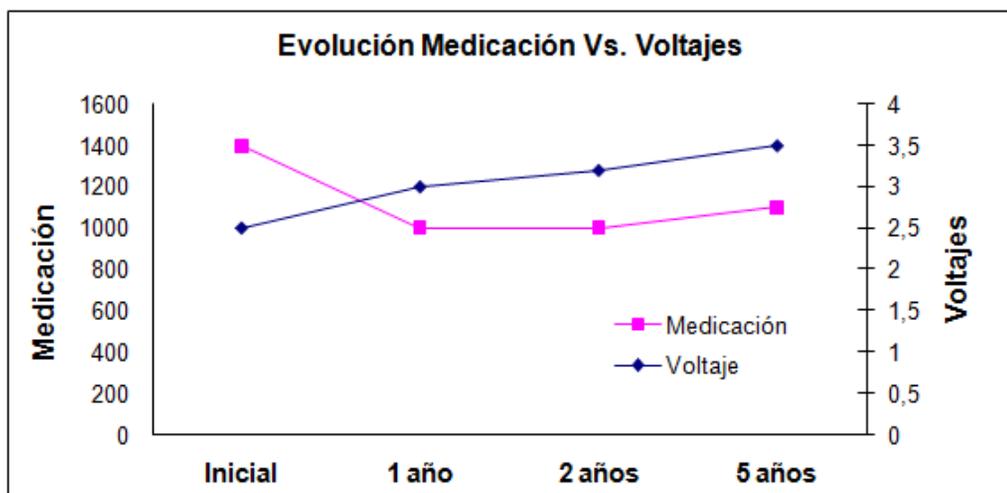


Figura 14: Diagrama evolutivo de los voltajes medios en función de la Medicación durante los 5 años de seguimiento.



## 5.8 ASOCIACIÓN ENTRE LONGITUD DE NÚCLEO ESTIMULADO Y CONTROL DE LA ENFERMEDAD Y POLOS

En cuanto a las longitudes de núcleo estimulado (Tabla 9), la mediana de variaciones (en milímetros) realizada fue de 5 tanto para la trayectoria del NST derecho como la del NST izquierdo. No se encontraron tampoco diferencias estadísticamente significativas entre ambas ( $p=0,343$ ) (Figura 15).

Tabla 9 : Descripción de la Longitud de núcleo estimulado

(mm)	Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
<b>Derecha</b>	4,83	5	0,89	3	7,60
<b>Izquierda</b>	4,97	5	0,91	3	8,00

Desv. típ. Desviación típica. (mm) Milímetros

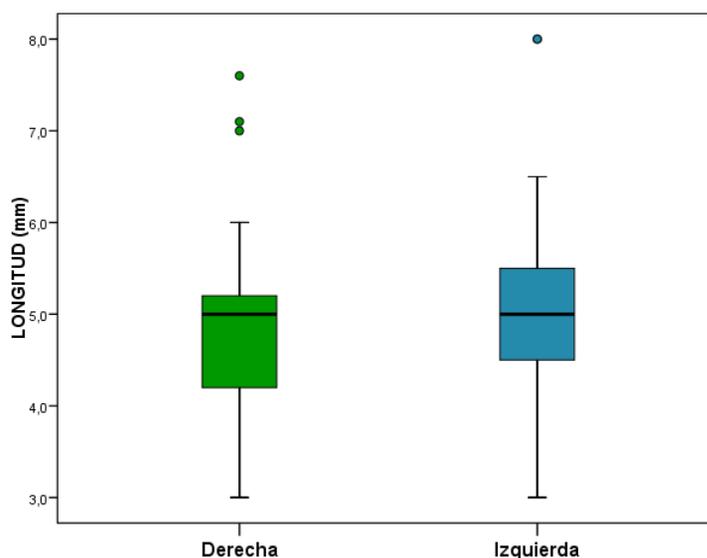
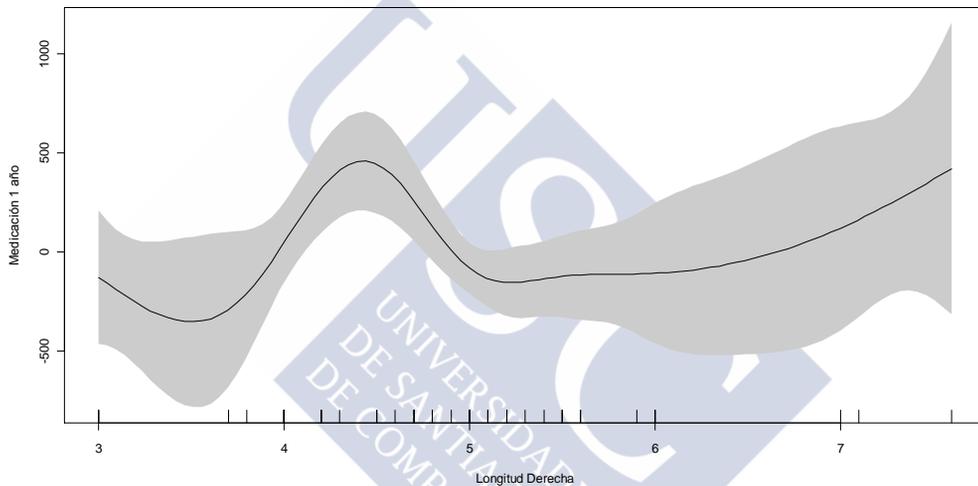


Figura 15 : Diagrama de cajas de las longitudes de núcleo estimulado en función del NST estimulado.

Para el estudio de la relación entre la longitud de núcleo estimulado y el control de la enfermedad se tomaron los datos de las medicaciones al año y a los 5 años.

Analizando la relación entre longitud de núcleo y dosis-equivalente de levodopa, se observó que la longitud del núcleo derecho está relacionado con la medicación a un año de forma de “cuchara o spoon invertida”, como se observa en la Figura 16. La estratificación de la longitud del núcleo en tres grupos: menor de 4 mm, entre 4 y 5 mm y mayor de 5 mm, no evidenciaron diferencias significativas en relación a la dosis-equivalente de levodopa.



*Figura 16 : Representación gráfica de la dosis de medicación al año centrada en el origen en función de la longitud de núcleo derecho tomado como valor suavizado mediante p-spline.*

Se obtuvo que aquellos con longitud 4-5 mm necesitaban más medicación (Figura 17), aunque no existían diferencias estadísticamente significativas, en relación a la medicación administrada, con aquellos con longitudes menores o iguales a 4 mm ( $p=0,208$ ). Entre los primeros (menor o igual 4 mm) y los que tenían longitud mayor de 5 mm tampoco existieron diferencias ( $p=0.945$ ).

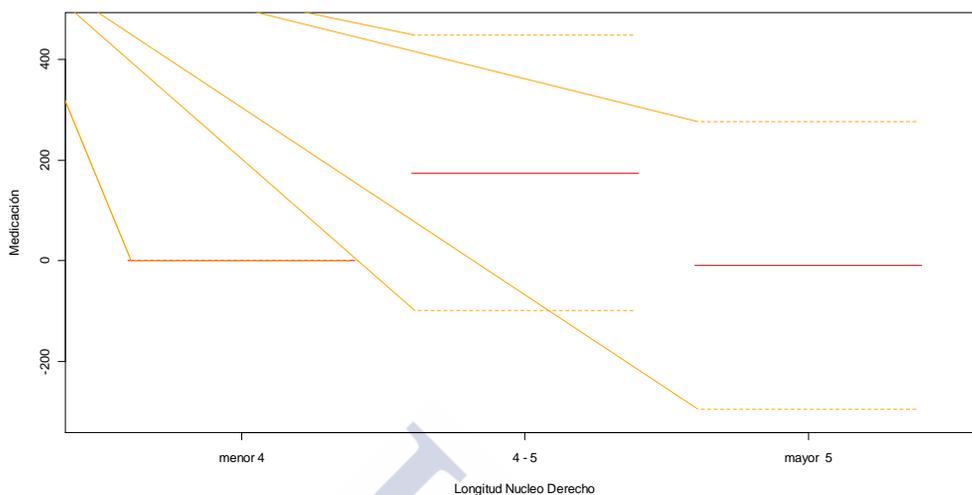


Figura 17 : Representación gráfica de la dosis de medicación al año centrada en el origen en función de la longitud de núcleo estratificado en 3 subconjuntos: Menor o igual a 4, 4-5, mayor de 5.

Sin embargo las dosis de medicación a los 5 años tras la intervención en el grupo de pacientes con mayor longitud de núcleo fueron las más elevadas, aunque las diferencias entre los 3 grupos estratificados tampoco fueron estadísticamente significativas (Figura 18).

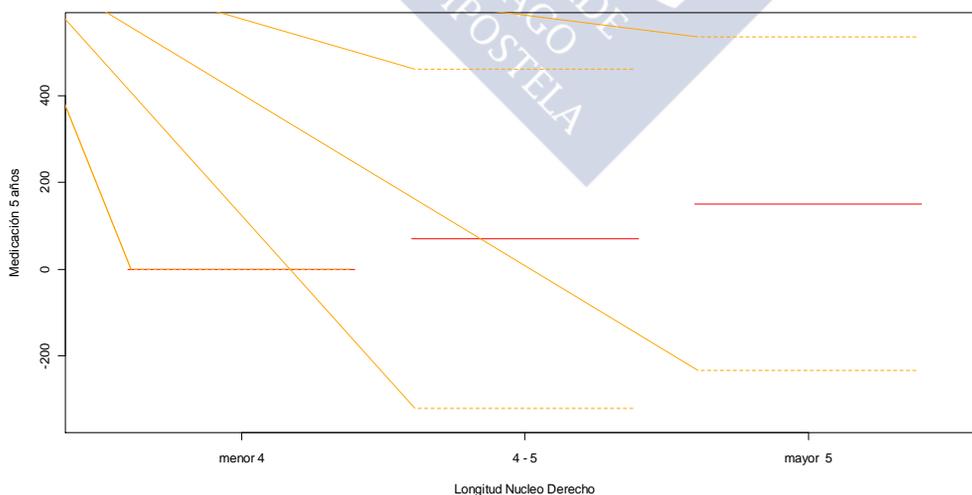
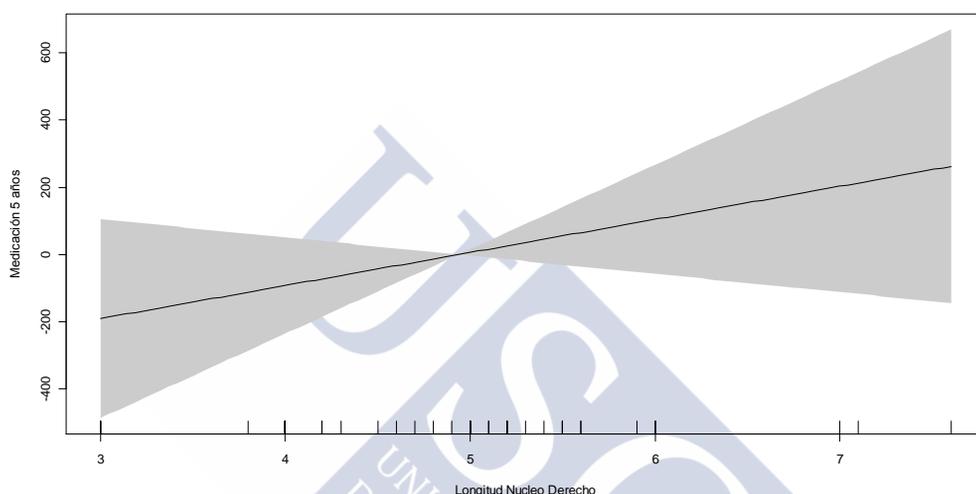


Figura 18: Representación gráfica de la dosis de medicación a los 5 años centrada en el origen en función de la longitud de núcleo derecho.

Al estudiar la longitud de núcleo izquierdo estimulado con la medicación a un año no se encontró relación estadísticamente significativa ( $p= 0,152$ ), aunque en este caso se observó una tendencia objetivándose que a mayor longitud de núcleo izquierdo menor fue la medicación necesaria (*Figura 19*). Este resultado fue similar al encontrado al estudiar la medicación a los 5 años con la longitud de núcleo izquierdo ( $p= 0,156$ ,  $Beta= -100,85$ ).



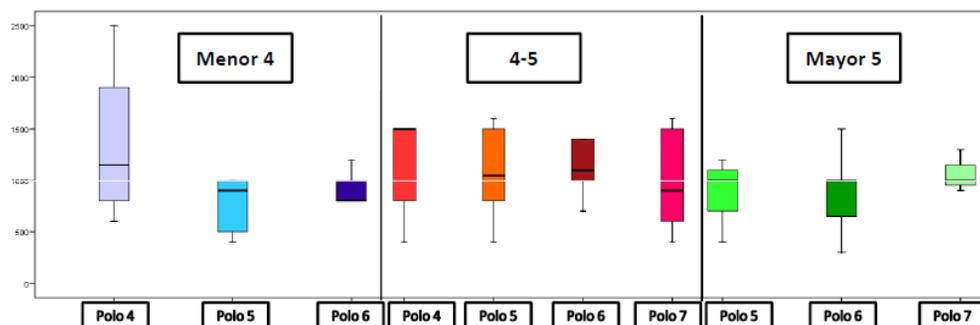
*Figura 19: Representación gráfica de la dosis de medicación al año centrada en el origen en función de la longitud de núcleo izquierdo.*

Por otra parte, al estudiar el polo estimulado en cada uno de los subgrupos, se observó que al año los polos más estimulados del subgrupo mayor de 5 eran el 5 y 6 (83,3%) pasando a ser a los 5 años el 6 y 7 (64,3%) (Tabla 10)

*Tabla 10: Descripción de los polos estimulados -Número y porcentaje (%)- al año y 5 años del estudio en función de las longitudes de núcleo estimuladas.*

Polo Derecho	Longitud Menor 4		Longitud 4-5		Longitud Mayor 5	
	1año	5años	1año	5años	1año	5años
4	4(28,6%)	2(18,2%)	5(19,2%)	1(6,7%)	0(0%)	1(7,1%)
5	6(42,9%)	4(36,4%)	10(38,5%)	5(33,3%)	4(22,2%)	4(28,6%)
6	4(28,6%)	3(27,3%)	6(23,1%)	6(40,0%)	11(61,1%)	6(42,9%)
7	0(0%)	2(18,2%)	5(19,2%)	3(20,0%)	3(16,7%)	3(21,4%)

Igualmente al estudiar las longitudes de núcleo derechas y la medicación de los pacientes al año se observó que los pacientes a los que se les estimulaba el polo 4 eran los que mayor dosis de Levodopa necesitaban al año (*Figura 20*).



*Figura 20: Diagrama de cajas de la dosis de medicación al año en función del polo estimulado al año estratificado en 3 los subconjuntos: Longitud derecha menor o igual a 4, 4-5, mayor de 5.*

Al comparar de forma global las medicaciones de los pacientes en función de cada polo estimulado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,098$ ), aunque a los 5 años se observó que los pacientes que eran estimulados con los polos 6 y 7 necesitaban dosis más altas de levodopa (Tabla 11).

De igual modo al estratificar en los 3 subgrupos (menor o igual a 4, 4-5, mayor de 5) tampoco se encontraron diferencias ( $p=0,474$ ,  $p=0,064$ ,  $p=0,119$  respectivamente), aunque nuevamente en cada subgrupo los valores más elevados de dosis de Levodopa se corresponden con los polos 6 y 7, salvo en el subgrupo de 4 mm, en el que lo fue el polo 4.

Tabla 11: Análisis descriptivo de los polos derechos estimulados a los 5 años del estudio en función de las longitudes de núcleo

<b>Descriptivos de Medicaciones 5 años</b>					
<b>Longitud menor 4</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desv. típ.</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Polo 4</b>	1200,00	1200,00	282,84	1000	1400
<b>Polo 5</b>	1000,00	800,00	624,50	500	1700
<b>Polo 6</b>	833,33	1000,00	288,67	500	1000
<b>Polo 7</b>	1100,00	1100,00	-	1100	1100
<b>Total</b>	1010,00	1000,00	366,51	500	1700
<b>Longitud 4-5</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desv. típ.</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Polo 4</b>	300,00	300,00	.	300	300
<b>Polo 5</b>	700,00	500,00	463,68	300	1200
<b>Polo 6</b>	1293,33	1300,00	163,91	1100	1500
<b>Polo 7</b>	950,00	900,00	132,29	850	1100
<b>Total</b>	960,67	1100,00	420,02	300	1500
<b>Longitud menor 4</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desv. típ.</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Polo 4</b>	200,00	200,00	.	200	200
<b>Polo 5</b>	750,00	850,00	238,05	400	900
<b>Polo 6</b>	1468,33	1350,00	714,43	450	2500
<b>Polo 7</b>	1600,00	1900,00	700,00	800	2100
<b>Total</b>	1200,71	1030,00	702,97	200	2500
<b>GLOBAL</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desv. típ.</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Polo 4</b>	820,00	1000,00	540,37	200	1400
<b>Polo 5</b>	807,69	800,00	411,22	300	1700
<b>Polo 6</b>	1213,75	1180,00	545,29	350	2500
<b>Polo 7</b>	1231,25	1100,00	492,03	800	2100
<b>Total</b>	1044,52	1050,00	519,63	200	2500

. Desv. típ. Desviación típica

Al realizar el estudio para las longitudes y polos izquierdos tampoco existieron diferencias ( $p=0,152$  al año y  $p=0,156$ ). En ambos casos el comportamiento fue similar, las longitudes menores de 5 fueron los que mayor dosis de Levodopa necesitaron y las mayores de 5 las que menos.

Según los polos estimulados, al año las medianas de medicación fueron más elevadas en aquellos pacientes cuyo polo 0 estaba siendo estimulado y a los 5 años los de los polos 0 y 2 (Tabla 12).

*Tabla 12: Análisis descriptivo de los polos izquierdos estimulados en función de las medicaciones en equivalentes de Levodopa a 1 año y 5 años.*

<b>Descriptivos de Medicaciones 1 año</b>					
<b>POLO</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desv. típ.</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>0</b>	1160,00	1050,00	587,27	400	2500
<b>1</b>	1021,74	1000,00	396,53	400	1700
<b>2</b>	976,92	1000,00	335,03	300	1600
<b>3</b>	950,00	900,00	409,27	400	1400
<b>Total</b>	1019,53	1000,00	404,50	300	2500
<b>Descriptivos de Medicaciones 5 años</b>					
<b>POLO</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desv. típ.</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>0</b>	900,00	1100,00	367,42	500	1200
<b>1</b>	951,18	1000,00	489,14	300	1900
<b>2</b>	1246,15	1100,00	642,09	450	2500
<b>3</b>	975,00	1050,00	377,02	200	1500
<b>Total</b>	1038,84	1000,00	514,76	200	2500

*Desv. típ. Desviación típica*

Tampoco se encontraron diferencias entre los polos estimulados al año y 5 años y las longitudes de núcleo medidas como valores continuos ( $p=0,158$ ,  $p=0,271$ ). Al estratificar en los subgrupos de longitudes menores que 5 y mayores iguales que 5 (Tabla 13) tampoco se encontraron diferencias ( $p=0,058$ ,  $p=0,153$ ).

Tabla 13: Descripción de los polos estimulados al año y 5 años del estudio en función de las longitudes de núcleo estimuladas

Polo Izquierdo	Longitud Menor 5		Longitud Mayor o = 5	
	1 año	5 años	1 año	5 años
0	8(30,77%)	4(21,05%)	2(5,56%)	1(4,35%)
1	7(26,92%)	6(31,58%)	15(41,67%)	11(47,83%)
2	10(38,46%)	7(36,84%)	16(44,44%)	5(21,74%)
3	1(3,85%)	2(10,53%)	3(8,33%)	6(26,09%)

. Número y porcentaje(%)

Se realizó el análisis de los polos de ambos núcleos (Tabla 14) en función de la longitud observando que los polos ventrales eran los más frecuentemente estimulados en el caso de núcleos con longitudes menores de 5mm y los polos más dorsales eran los más estimulados en los núcleos con longitudes mayores de 5 mm. No se encontraron relaciones estadísticamente significativas.

Tabla 14: Descripción de los polos conjuntos derechos e izquierdos en función de las longitudes de núcleos estimuladas

Polos	Longitud Menor 5		Longitud Mayor o = 5	
	1 año	5 años	1 año	5 años
0-4	17(25,76%)	7(15,56%)	2(3,70%)	2(5,41%)
1-5	23(34,85%)	15(33,33%)	19(35,19%)	15(40,54%)
2-6	20(30,30%)	16(35,56%)	27(50,00%)	11(29,73%)
3-6	6(9,09%)	7(15,56%)	6(11,11%)	9(24,32%)

Debemos tener en cuenta que durante los años de seguimiento se produjeron cambios en la estimulación de los polos tanto derecho como izquierdo, con el fin de

mejorar el control de la enfermedad, aunque dichos cambios no fueron estadísticamente significativos. Los cambios realizados pueden observarse en la tabla que a continuación se presenta (Tabla 15)

*Tabla 15: Descripción de los cambios en los polos estimulados derechos e izquierdos durante el periodo de estudio*

<b>Derecho</b>			<b>Izquierdo</b>		
<b>post</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>	<b>Post</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
<b>4</b>	6	9,1	<b>0</b>	9	13,2
<b>5</b>	27	40,9	<b>1</b>	26	38,2
<b>6</b>	25	37,9	<b>2</b>	28	41,2
<b>7</b>	8	12,1	<b>3</b>	5	7,4
<b>1 año</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>	<b>1 año</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
<b>4</b>	10	15,9	<b>0</b>	10	15,4
<b>5</b>	21	33,3	<b>1</b>	24	36,9
<b>6</b>	24	38,1	<b>2</b>	26	40,0
<b>7</b>	8	12,7	<b>3</b>	5	7,7
<b>2 años</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>	<b>2 años</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
<b>4</b>	9	16,1	<b>0</b>	7	12,3
<b>5</b>	21	37,5	<b>1</b>	24	42,1
<b>6</b>	17	30,4	<b>2</b>	19	33,3
<b>7</b>	9	16,1	<b>3</b>	7	12,3
<b>3 años</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>	<b>3 años</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
<b>4</b>	7	14,9	<b>0</b>	7	14,6
<b>5</b>	19	40,4	<b>1</b>	21	43,8
<b>6</b>	13	27,7	<b>2</b>	13	27,1
<b>7</b>	8	17,0	<b>3</b>	7	14,6
<b>4 años</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>	<b>4 años</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
<b>4</b>	5	10,9	<b>0</b>	6	12,8
<b>5</b>	18	39,1	<b>1</b>	20	42,6
<b>6</b>	14	30,4	<b>2</b>	13	27,7
<b>7</b>	9	19,6	<b>3</b>	8	17,0
<b>5 años</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>	<b>5 años</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
<b>4</b>	5	11,4	<b>0</b>	5	11,1
<b>5</b>	14	31,8	<b>1</b>	18	40,0
<b>6</b>	16	36,4	<b>2</b>	14	31,1
<b>7</b>	9	20,5	<b>3</b>	8	17,8

*n=Número y porcentaje(%)*

## 5.9 ANÁLISIS DEL NÚMERO DE TRAYECTORIAS, DIRECCIÓN DE LAS TRAYECTORIAS Y REGISTRO NEUROFISIOLÓGICO ÓPTIMO

Inherente al procedimiento se recogieron los datos de las trayectorias realizadas, tanto derechas como izquierdas (Tabla 16), y las variaciones en las direcciones, las medianas de las trayectorias derechas realizadas fueron 2 y las izquierdas 3. En ambos casos el máximo de trayectorias realizadas fueron 11, no existiendo diferencia entre el numero de trayectorias realizadas derechas e izquierdas ( $p=0,138$ ) (Figura 21).

Tabla 16: Descripción del número de trayectorias realizadas.

Trayectorias	Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
<b>Derecha</b>	2,96	2	2,26	1	11
<b>Izquierda</b>	3,56	3	2,64	1	11

Desv. típ. Desviación típica

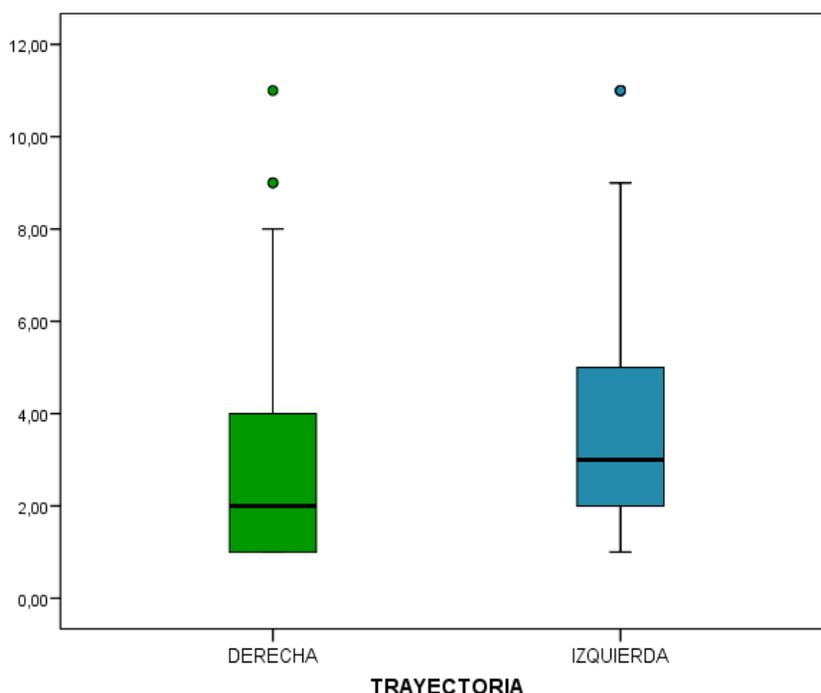


Figura 21: Diagrama de cajas del número de trayectorias realizadas en función del NST estimulado.

Al estudiar las variaciones, en sentido anteroposterior y lateromedial entre el posicionamiento del electrodo inicial de a cuerdo a la planificación prequirúrgica y el posicionamiento definitivo en ambos subtálamos según los criterios neurofisiológicos anteriormente descritos (Tabla 17), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,080$ ) (Figura 22).

Tabla 17 : Descripción de las variaciones en las trayectorias realizadas

Variaciones (mm)	Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
<b>Derecha</b>	0,85	1,00	0,66	0	1,50
<b>Izquierda</b>	1,08	1,50	0,73	0	2,50

. Desv. típ. Desviación típica

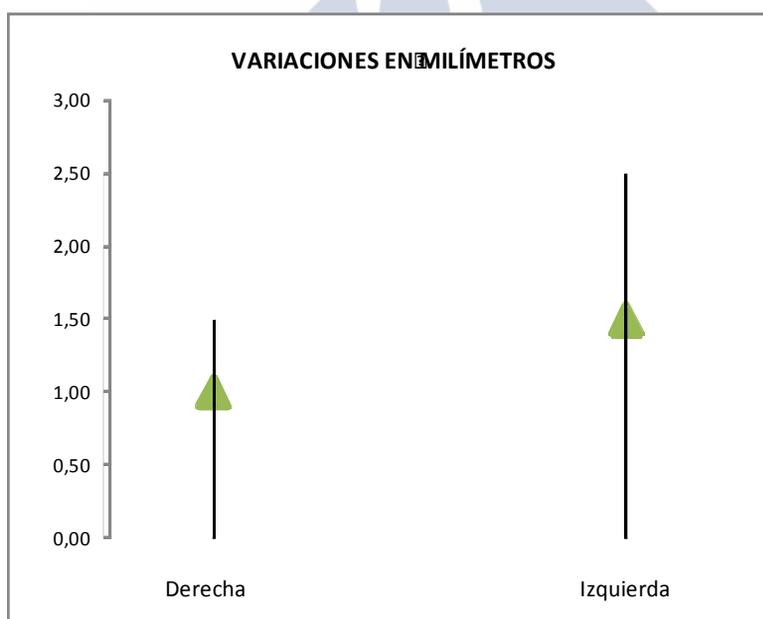


Figura 22: Representación gráfica de las medianas mínimos y máximos de de las variaciones en mm en función del NST estimulado.

Al estudiar las variaciones en los planos del electrodo de la primera intervención (Tabla 18), se encontró que en la mayor parte fue necesario variar la dirección.

Tabla 18: Descripción de variaciones en los planos trayectorias realizadas

Variación	Derecha (n=77)	Izquierda (n=79)
	n(%)	n(%)
No Variación	27(35,1%)	21(26,6%)
Medial	8(10,4%)	12(15,2%)
Lateral	20(26,0%)	11(13,9%)
Anterior	7(9,1%)	0(0%)
Posterior	8(10,4%)	22(27,8%)
Posteromedial	5(6,5%)	7(8,9%)
Anterolateral	0(0%)	2(2,5%)
Posterolateral	2(2,6%)	4(5,1%)

*n*=número y porcentaje (%)

### 5.10. DURACIÓN DE BATERÍAS, RECAMBIOS Y RELACIONES CON EL VOLTAJE

Se recogieron los datos de las duraciones de la pila y en los 62 pacientes que precisaron un reemplazo, la duración media fue de 45,02 ( $\pm 10,33$ ) meses.

Al estudiar mediante tablas de Kaplan Meier (Figura 23) las duraciones de las pilas se obtuvo que la mediana de duración fue de 48 meses IC 95%(45,04-50,96), lo cual indica que antes del cuarto año tras la intervención fueron sustituidas más del 50% de las baterías.

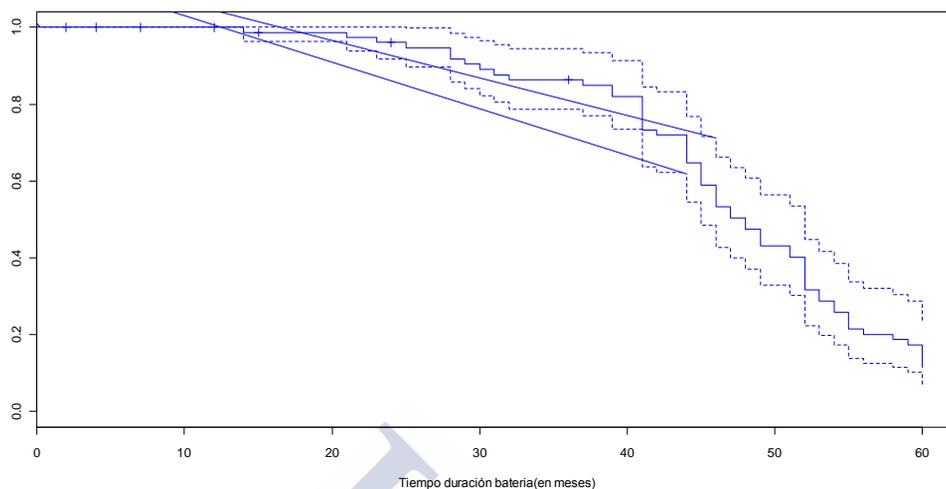


Figura 23 : Tabla de Kaplan Meier para la determinación del tiempo de duración de las baterías.

Estudiando el subgrupo de pacientes que precisaron reemplazo de batería, se obtuvo que no existía relación de tipo lineal entre la duración de la pila y los voltajes al año derecho ( $p=0,228$ ) ni los voltajes izquierdo ( $p=0,629$ ) (Tabla 19).

Durante los 5 años posteriores a la intervención, los pacientes en los que no se dispone de datos del reemplazamiento de la pila (20 de ellos), tampoco se dispone de registros de los voltajes posteriores, esto fue debido a que este subgrupo de pacientes no disponen de datos de seguimiento de la pila por tratarse de pacientes fallecidos, pacientes a los que se les retiró el sistema o bien se perdieron los datos de su seguimiento en el periodo de estudio.

Tabla 19: Descripción de los voltajes derechos e izquierdos en función del cambio de pila.

		VOLTAJES DERECHOS					
Cambio pila		6 MESES	1 AÑO	2 AÑOS	3 AÑOS	4 AÑOS	5 AÑOS
<b>No</b>	Media	2,87	3,28	3,40	-	-	-
	Mediana	2,75	3,50	3,50	-	-	-
	Desv.típ	0,38	0,52	0,59	-	-	-
	Mínimo	2,50	3	3	-	-	-
	Máximo	3,50	4	4	-	-	-
	N	12	11	5	0	0	0
<b>Si</b>	Media	2,55	2,98	3,11	3,28	3,25	3,42
	Mediana	2,50	3,00	3,20	3,30	3,30	3,50
	Desv.típ	0,49	0,48	0,55	0,43	0,49	0,39
	Mínimo	1,20	2	2	3	2,0	2
	Máximo	3,50	4	4	4	4,0	4
	N	53	52	51	47	45	43
		VOLTAJES IZQUIERDOS					
		6 MESES	1 AÑO	2 AÑOS	3 AÑOS	4 AÑOS	5 AÑOS
<b>No</b>	Media	2,81	3,40	3,50	-	-	-
	Mediana	2,50	3,50	3,80	-	-	-
	Desv.típ	0,48	0,60	0,65	-	-	-
	Mínimo	2	3	3	-	-	-
	Máximo	4	5	4	-	-	-
	N	13	11	5	0	0	0
<b>Si</b>	Media	2,51	2,96	3,13	3,25	3,30	3,43
	Mediana	2,50	3,00	3,00	3,20	3,50	3,50
	Desv.típ	0,47	0,48	0,48	0,44	0,48	0,36
	Mínimo	1	2	2	2	2	3
	Máximo	4	4	4	4	4	4
	N	54	53	52	47	46	44

*Desv. típ. Desviación típica*

## 5.11.FACTORES PREDICTORES DE ESCALAS CLÍNICAS A LOS 5 AÑOS

Finalmente al realizar un modelo de regresión para determinar aquellas variables que medidas en el momento previo a la intervención del estado del paciente a los 5 años se obtuvo que:

Mediante el uso la escala UPDRS II, resultaron predictoras del estado del paciente la edad en el momento de la cirugía, las horas en OFF pre intervención, UPDRS II en off pre intervención UPDRS II en On pre intervención así como la medicación inicial medida en equivalentes de Levodopa (Tabla 20).

Tabla 20: Modelo de regresión lineal para predicción clínica a los 5 años.

Variable	Beta	IC (95%)		p-valor*
<b>Sexo(mujer)</b>	-0,763	-3,896	2,371	0,628
<b>Edad dx</b>	0,117	-0,086	0,320	0,254
<b>Edad Cirx</b>	0,184	0,013	0,354	0,036
<b>Años evolución</b>	0,132	-0,148	0,412	0,348
<b>Horas off pre</b>	1,566	0,241	2,890	0,021
<b>UPDRS II PRE OFF</b>	0,255	0,035	0,474	0,024
<b>UPDRS II PRE ON</b>	0,561	0,293	0,829	<0,001
<b>Longitud núcleo</b>	-0,833	-2,790	1,123	0,397
<b>Medicación pre</b>	0,006	0,001	0,010	0,015

*Variable predictora Escala UPDRS II a los 5 años. Edad Dx. Edad del paciente en el momento del diagnóstico, Edad Cirx. Edad del paciente en el momento de la cirugía, Años evolución: Años de evolución de la enfermedad, Longitud núcleo: Longitud de núcleo calculada como la media de las longitudes derechas e izquierdas. Medicación pre: Medicación pre intervención en equivalentes de Levodopa. IC: Intervalo de Confianza para el coeficiente de regresión lineal (Beta).*

Análogamente al realizar el modelo de regresión lineal para la variable UPDRS III (medida a los 5 años) sólo las variables que miden el estado del paciente pre intervención, resultaron ser predictoras, es decir, edad en el momento de la

cirugía, horas en OFF pre intervención, UPDRS III en off pre intervención UPDRS III en On pre intervención y la medicación inicial (Tabla 21).

*Tabla 21: Modelo de regresión lineal para predicción clínica a los 5 años.*

<b>Variable</b>	<b>Beta</b>	<b>IC (95%)</b>		<b>p-valor*</b>
<b>Sexo(mujer)</b>	0,295	-3,171	3,760	0,865
<b>Edad dx</b>	0,160	-0,063	0,382	0,156
<b>Edad Cirx</b>	0,220	0,033	0,407	0,022
<b>Años evolución</b>	0,185	-0,122	0,492	0,232
<b>Horas off pre</b>	1,788	0,331	3,245	0,017
<b>UPDRS III PRE OFF</b>	0,244	0,017	0,471	0,035
<b>UPDRS III PRE ON</b>	0,636	0,272	0,999	0,001
<b>Longitud núcleo</b>	-0,355	-2,523	1,813	0,744
<b>Medicación pre</b>	0,006	0,001	0,011	0,023

*Variable predictora Escala UPDRS III a los 5 años. Edad Dx. Edad del paciente en el momento del diagnóstico, Edad Cirx. Edad del paciente en el momento de la cirugía, Años evolución: Años de evolución de la enfermedad, Longitud núcleo: Longitud de núcleo calculada como la media de las longitudes derechas e izquierdas. Medicación pre: Medicación pre intervención en equivalentes de Levodopa. IC: Intervalo de Confianza para el coeficiente de regresión lineal (Beta).*



## 6. DISCUSIÓN





El estudio que hemos realizado, tiene por objeto conocer la evolución de la enfermedad de Párkinson y el seguimiento de los pacientes tras 5 años post intervención quirúrgica, así como conocer las ventajas y problemas que esta cirugía posee.

Obviamente este trabajo, al haber recogido los datos de forma retrospectiva y al ser observacional, posee las limitaciones inherentes a este tipo de estudio. La primera de ellas, la de haber perdido algunos registros de los pacientes o la imposibilidad de recoger nuevas variables, y por otra parte el no poseer la potencia de un ensayo clínico.

Probablemente la comparación de pacientes que no han sido intervenidos quirúrgicamente con una cohorte que si hubiese sido intervenida, (siendo los pacientes seleccionados aleatoriamente), hubiese aportado mayor potencia a este trabajo. Éticamente y metodológicamente esta comparación sería imposible, puesto que tener 2 grupos cuyas características basales sean iguales en cuanto a estado de la enfermedad, edad, sexo, etc. y además conseguir un seguimiento de 5 años no sería viable.

De todas formas, y pese a las limitaciones anteriormente citadas, el diseño elegido para este estudio ha sido el más correcto, pudiendo así conocer a fondo un tipo de intervención de reciente implantación.

Este trabajo llevado a cabo con una muestra de pacientes intervenidos de enfermedad de Parkinson en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, ha sido realizado con una base de 100 pacientes de la cual 18 tuvieron que ser eliminados al tratarse de pacientes con distonia, Temblor Esencial, AMS, etc. Primeramente podemos destacar la elevada actividad que este centro ha realizado, puesto que entre los años 2001-2006 ha implantado casi una media de 17 sistemas por año; actualmente dado que este tipo de intervención ya está más extendida y es más frecuente, la actividad se ha incrementado hasta una media de 37 casos/año.

En cuanto a las características de los pacientes previas a la intervención, podemos destacar que la edad media al diagnóstico de la enfermedad fue de 46,80 ( $\pm 8,28$ ) años, siendo intervenidos de media 13,22 ( $\pm 5,72$ ) años tras el diagnóstico lo cual supone una edad media en el momento de la cirugía de 59,95 ( $\pm 8,22$ ). Si bien la tendencia anterior al uso de ECP en enfermedad avanzada coincide con nuestros

datos (164, 222) y ha sido ampliamente demostrada su eficacia en este estadio, hoy en día existen datos consistentes que demuestran que el uso precoz de la ECP resulta beneficioso frente al tratamiento médico, demostrado por el estudio EARLYTISM (223, 224)

Hoy en día no existe consenso absoluto sobre el momento adecuado de la cirugía. Creemos que se debe valorar el posible beneficio de la estimulación frente a los riesgos quirúrgicos (el estudio EARLYTISM también demostró que una cirugía precoz se asocia con menor riesgo quirúrgico) y debe ser elegido el momento de la cirugía por un equipo experimentado y ser adecuadamente seleccionados los pacientes (225).

Mayoritariamente se intervinieron varones (67%) cifras muy similares a las obtenidas en las series publicadas en los años 1995-2003 (226) y con medicaciones en equivalentes de Levodopa de 1368,13 ng ( $\pm 368,05$ ), datos concordantes con el estudio de Monteiro et al (227).

## 6.1 COMPLICACIONES

Hoy en día la ECP es una técnica ampliamente aceptada para el tratamiento de los trastornos de movimiento como la EP. El creciente uso de la misma, ha hecho que, progresivamente, hayan aumentado la aparición de diferentes complicaciones creando cierta confusión sobre el ratio riesgo/beneficio de esta técnica y haciendo necesarios controles a largo plazo sobre la misma (228). La mortalidad asociada al procedimiento es escasa, con escasos reportes en la literatura (229).

Podemos dividir las complicaciones relacionadas con la cirugía de la EP en tres grupos. El primer grupo hace referencia a las complicaciones derivadas de la propia intervención (hemorragias, crisis epilépticas, suspensión del procedimiento, etc.) el segundo grupo hace referencia a las complicaciones relacionadas con el sistema de implantación (fracturas y migración del electrodo, infección del sistema, malfunción del sistema, etc.) y las relacionadas con la propia estimulación (230). Han sido objeto de análisis en este estudio los dos primeros apartados, con el objeto de obtener el mejor manejo perioperatorio.

El grupo de Toronto describió como, a medida que es seguimiento se va haciendo más prolongado, las complicaciones se van incrementando (231). La incidencia actual de complicaciones es muy variable según los diferentes autores, pero en términos generales oscilan entre el 1,5 y el 30% (232, 233) estas variaciones tan amplias pueden ser debidas a la definición exacta de complicación y a la falta de uniformidad entre los diferentes autores, a la aparición de eventos adversos según los diferentes tiempos de seguimiento o a la diferente metodología entre estudios (231, 234, 235). También se ha relacionado el aumento del número de complicaciones en relación con la edad de los pacientes (236).

Comenzamos el análisis de las complicaciones derivadas del procedimiento quirúrgico. La aparición de crisis se presenta en la literatura aproximadamente en el 2.5% de los casos (0-13). Según han mostrado diversos metanálisis como el de Coley et al sobre el estudio de 16 publicaciones que implicaban la colocación de 2101 electrodos de estimulación cerebral profunda, la mayor parte de los casos se presentan en las primeras 48 horas postcirugía, relacionándose en su mayor parte (75%) con eventos vasculares, principalmente hemorragias (237-239). En nuestra serie, esta asociación se presentó en dos casos. La incidencia de crisis comiciales de la serie es de 8 casos (9,2%) cifra similar a la publicada por Seijo (240) y mayor a los datos publicados por Goodman et al (241), Santos et al (242) o Paluzzi et al (242).

En relación con las crisis epilépticas, parecen relacionadas como hemos indicado con algún tipo de daño cerebral. Sucede lo mismo que en los pacientes con traumatismos craneoencefálicos, cuya patofisiología no está del todo clara, pero en los que estadísticamente existe relación con las lesiones cerebrales. Al igual que en los traumatismos, podríamos preconizar el tratamiento profiláctico a los pacientes con crisis durante la cirugía de estimulación cerebral durante un corto período, pues parece no haber relación con el desarrollo de un cuadro crónico (239).

La complicación más grave de la ECP es la hemorragia cerebral, si bien la incidencia de hemorragias sintomática es menor del 2% de los casos, existe una amplia variación de aparición de la misma de entre 0-34% (243, 244).

Se presentaron 5 casos en la serie (4 parenquimatosas y una intraventricular) lo que supone el 2,13% del total de intervenciones realizadas y el 0,78% del total de trayectorias realizadas. Valorando por trayecto, existe una presentación variable de la

complicación hemorrágica de 0.7-2.9% (231), presentando unas cifras globales de 0-25% (61, 242) en función de la inclusión o no de casos sintomáticos. Han sido propuestas varias alternativas para disminuir la tasa de hemorragias relacionadas con el procedimiento, como la realización de una resonancia con contraste para la planificación (y así evitar los vasos) o la no realización de microrregistro, previo a la colocación del electrodo. Ha sido relacionada la aparición de hemorragia con la relación entre el punto de entrada y un surco cerebral. El hecho de que se produzca un mínimo desplazamiento cerebral sólo con la apertura aracnoidea, implica que consideremos la inserción con visión directa de córtex para la introducción de los electrodos de microrregistro (245). Si bien no existe consenso en la literatura entre el número de microrregistros y la aparición de hemorragias, nosotros hoy en día intentamos, siempre que sea posible, el menor número de registros. Nuestros datos hacen referencia al período inicial del desarrollo de la técnica en el Centro en el que presentamos amplio número de trayectorias y registros. Los datos muestran una baja incidencia de hemorragias, lo que parece sustentar los datos de no relación entre el número de registros y la aparición de hemorragias. La adecuada trayectoria en el plano coronal con respecto a la pared ventricular, evitando el sangrado de vasos endimarios, también es importante para evitar sangrados.

En nuestra experiencia, resulta fundamental la realización de una adecuada planificación preoperatoria para disminuir la tasa de hemorragias, con una adecuada selección del punto de entrada, visualizando los vasos de mayor calibre y separándose de ellos.

En relación con las complicaciones derivadas del hardware, la más importante en nuestra serie es la infección quirúrgica. A diferencia de las complicaciones quirúrgicas, las complicaciones del sistema no presentan tanto riesgo para la vida del paciente. Su importancia radica en que, en gran parte de los casos, es necesaria la retirada del sistema o el tratamiento antibiótico prolongado. En nuestra serie, 17 pacientes han presentado un total de 19 infecciones, lo que representa una tasa global de infecciones por paciente del 20,7%. Considerando la tasa de infecciones por el número de intervenciones es del 4,7%. Resulta llamativo que en dos de los pacientes se produjo infección en la misma localización (retroauricular) una vez recambiado el sistema. En 10 pacientes, la localización de la infección fue el trayecto cervical, en 5

de los casos, en la bolsa abdominal y en 2 casos el trépano. En cuanto a los gérmenes, obtuvimos el cultivo en 18 casos, de los cuales, la gran mayoría (8 casos) fueron positivos a cocos gram positivo, presentando en 4 casos positividad para bacilos gram negativos. El resto de los casos (6 casos) presentaron cultivos negativos.

Los problemas de la piel de pacientes con ECP en la EP deben valorarse en el seguimiento de los mismos, pudiendo presentarse en cualquier momento del seguimiento. Debemos destacar que es alta la incidencia de problemas de la piel diferidos, es decir, que se presentan un año después de la cirugía (246). Si se considera la tasa de infección por el número de intervenciones, debido a que la colocación del generador se realizaba en un segundo tiempo quirúrgico, la tasa de infecciones es del 5,4%. Desde hace algún tiempo hemos decidido la colocación del generador en un mismo acto quirúrgico, lo que parece estar mejorando la tasa de infecciones. A su vez, es norma en nuestro Centro, el mantener el número imprescindible de personal en quirófano (lo cual no siempre es posible) así como la participación en el procedimiento de los residentes mayores.

No todas las infecciones implicaron retirada del sistema. En 6 pacientes fue necesaria la retirada del sistema por infección. En nuestro Centro, se retiró el sistema en todos los casos de infección constatada de el electrodo así como en los casos de infección de la batería con signos de difusión a lo largo de los cables de extensión. En el resto de los casos, el tratamiento con antibioticoterapia de amplio espectro fue suficiente para la corrección de la misma. Se debió a infecciones superficiales que se corrigieron con tratamiento antibiótico prolongado.

Si revisamos los diferentes autores, la tasa de infección en la literatura oscila entre un 1.2-15.2%. Esta varación, se debe, en gran parte, del criterio empleado para definir la misma (164, 247, 248). Muchos son los factores que contribuyen a la infección: la duración de la intervención, la utilización y manipulación de material implantable, o el gran numero de personal que participan en la intervención e incluso el tipo de generador utilizad (228, 249). Otros factores que pueden contribuir son la co morbilidad, la realización de estimulación externa o el hecho de tratar a pacientes con enfermedades neurodegenerativas (250).

En relación con la localización, en nuestra serie, el punto de más tasa de infección fue la localización del trayecto cervical, principalmente a nivel retroauricular. Sixel-Döring et al (246) presentaron una tasa de infección cutánea de hasta el 24,7% con mayor incidencia en la región del trépano. Chan, por el contrario, presenta, en una serie de 100 DBS implantados en 55 pacientes con una tasa de infección de hasta 9.7%, el punto retroauricular como la localización con más tasa de infección, seguido por el agujero de trépano y la bolsa subcutánea del generador. La localización de infección de la bolsa subcutánea, tiene relación con la formación de seroma o de hematoma en la misma, facilitándose el crecimiento bacteriano (247).

Debido a que la localización más frecuente de la infección fue en región cervical y retroauricular a nivel del conector, decidimos realizar un cambio en la técnica quirúrgica, procediendo a la colocación del conector a nivel subgaleal parietal, donde presenta mayor grosor de piel. Desde entonces, hemos constatado un menor índice de infecciones y úlceras cutáneas, si bien debemos esperar a un período prudencial más prolongado.

En relación con las complicaciones de piel, si bien hemos realizado una valoración como infección, creemos que se debe ser estrictos en el manejo de los diferentes conceptos y hablar de complicaciones de la herida, en las que se englobarían las dehiscencias y erosiones de herida con o sin infección así como infecciones autolimitadas (251). A la hora de valorar los problemas de heridas, resulta importante hablar de la positividad de los cultivos. Tal y como se ha visto (252) es raro que heridas de implantes infectadas por *S Aureus* se curen sin retirar el sistema.

En nuestro centro, como en la mayoría de los centros, se realiza profilaxis antibiótica (242, 246, 253), que en nuestro caso se realiza con cefazolina y una exhaustiva limpieza del campo quirúrgico con clorhexidina y povidona yodada (254, 255).

Con porcentajes en algunas series de hasta el 25% de complicaciones, las complicaciones del sistema de estimulación (hardware) se van incrementando con el número de pacientes operados (253).

Las roturas han representado la complicación más importante de la serie junto con la infección del sistema, presentando rotura en 17 electrodos implantados, lo que

representa el 7,26% de los electrodos implantados. La incidencia de fractura varia en las distintas series entre un 0,7-15,2% de los casos (234, 256, 257).

Hemos presentado a su vez 9 casos de desplazamiento/migración de los electrodos, lo que supone el 3,85% de los electrodos implantados. Es posible que la fibrosis generada alrededor de los cables a lo largo del trayecto, dificultara el desplazamiento de los mismos con los movimientos de la cabeza. En nuestro grupo, debido a los problemas relacionados con las roturas, hemos realizado un cambio en la localización del generador. Se decidió cambiar el generador a la región pectoral derecha, presuponiendo que un menor trayecto en los cables de conexión producirían menos tracciones, fatigas y desplazamientos. Al cambio de la técnica quirúrgica, debe añadirse la mejora de las extensiones y conectores, que presentan cierto grado de elasticidad, haciéndolos más resistentes a las tracciones (258).

Cabe destacar en la serie, la aparición de dos casos de Síndrome de Twiddler, como ya hemos publicado(259) ambos con generador en posición abdominal. En uno de ellos el paciente realizaba el giro del generador al jugar con el, lo que produjo un desplazamiento del electrodo derecho y rotura del electrodo izquierdo. En el segundo caso se produjo la rotura del electrodo izquierdo y las prolongaciones entrelazadas hasta el generador.

Se han presentado 3 casos de problemas relacionados con el generador. En dos de ellos relacionados con disfunción de la batería en los primeros 6 meses de su implantación, que requirió recambio de la misma, y en un caso ptosis de la misma

*Tabla 21: Descripción de las series publicadas en función de las complicaciones asociadas*

<b>Series</b>	<b>Pacientes (electrodos)</b>	<b>Infección (%)</b>	<b>Rotura electrodos (%)</b>	<b>Migración o malposición (%)</b>
<b>Beric et al</b>	86(149)	1.1		
<b>Blomstedt y Hariz</b>	113(161)	3.5	6	3.5
<b>Chou et al</b>	26(51)	0	0	7.8
<b>Constantinoyannis et al</b>	144(203)	7.6	1.4	0
<b>Goodman et al</b>	100(191)	5	1	4
<b>Joint et al</b>	39(79)		10	5
<b>Kondziolka et al</b>	66	10.6	15.2	4.5
<b>Lyons et al</b>	80(155)	8.8	2.5	18.8
<b>Oh et al</b>	79(124)	15.2	5.1	5.1
<b>Seijo et al</b>	130(272)	1.5	0.7	
<b>Sillay et al</b>	420(759)	4.5		
<b>Temel et al</b>	106(178)	3.8		
<b>Umemura et al</b>	109(179)	3.7		
<b>Voges et al</b>	262(472)	5.7	3.1	4.5
<b>Boviatsis et al</b>	106(208)	4.7	0.9	0.9
<b>Serie CHUS</b>	82(234)	4.7	7.2	3.8

## 6.2. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES TRAS LA INTERVENCIÓN EN FUNCIÓN DE LAS ESCALAS CLÍNICAS

Tras la intervención es evidente la mejora tanto del punto de vista motor como en la valoración de las actividades de la vida diaria de los pacientes (UPDRS III y II). Debemos aclarar que posteriormente a la cirugía se realizó un seguimiento y valoración de los pacientes mediante efecto de la estimulación y no de la medicación (stim On/medOff)

No fue motivo de análisis la valoración de los signos axiales de los pacientes que suelen responder mal tanto a la Levodopa como a la ECP y cuyo empeoramiento se ha demostrado en diversos trabajos (227). La evolución de los procesos patológicos en sistemas no dopaminérgicos así como la posibilidad de que exista un deterioro selectivo de la motricidad axial en relación con la global podrían ser causas de esta falta de mejoría de estos signos.

Se perdieron datos en el seguimiento debido en parte por su fallecimiento o bien por la falta de registro en las consultas, 24 pacientes en el caso de la escala UPDRS II, y 30 en la UPDRS III.

En los resultados obtenidos en la escala UPDRS II se observó que no sólo el descenso, medido de forma global fue significativo, sino también lo fueron todas las mediciones realizadas entre sí 2 a 2 (a excepción del incremento en la escala a los 6 meses con respecto al mes del año con respecto al primer mes y del aumento entre la escala a los 4 y los 5 años). El resultado obtenido en nuestra cohorte muestra que el efecto de la intervención se mantiene a lo largo de los 5 años de seguimiento, objetivamos que existe una mejora clínica mantenida durante los 2 primeros años con un leve repunte a partir del tercer año.

Para el caso de la valoración motora se observó un brusco descenso de más del 60% al mes. Posteriormente se produjo un leve repunte a los 6 meses que se mantiene durante los 2 primeros años de seguimiento. A partir del tercer año se produce un empeoramiento más significativo que relacionamos con la progresión del

cuadro clínico y el empeoramiento de la actividad motora axial de los pacientes, si bien, como ya hemos comentado, ésta no fue objeto de subanálisis de este estudio.

Se realizó a su vez un análisis de valoración de las horas en off de los pacientes y del descenso de la misma a lo largo del tiempo de estimulación.

A pesar de no poder obtener datos fiables en 23 pacientes de la muestra, obtuvimos un resultado estadísticamente significativo desde el primer mes del análisis postquirúrgico, lo que indica el efecto beneficioso que sobre la sintomatología de la enfermedad tiene la ECP

### **6.3. MEDICACIÓN**

Para poder realizar un análisis comparativo de la medicación de los pacientes, se realizó una unificación de la misma en dosis diaria de equivalentes de levodopa (DDEL) (221).

Se realizó el análisis de la medicación en los pacientes al año, a los dos años y a los cinco años. En relación con la medicación sufrimos pérdida de información en 19 pacientes en los 5 años del estudio. Como esperábamos, se confirmó el efecto positivo que tiene la estimulación sobre los síntomas que responden a la levodopa, con un descenso de la dosis de los pacientes el primer y el segundo año, presentando un repunte de medicación en los pacientes el quinto año, que aún así resultó ser significativamente inferior a la medicación prequirúrgica. Este hecho podría relacionarse con la adecuación de los pacientes a la estimulación (226, 260).

### **6.4. VOLTAJES**

Hemos realizado un análisis de los voltajes que presentaban los pacientes en los electrodos a lo largo del seguimiento como parámetro de la medida de estimulación necesaria para el adecuado control clínico. No fueron encontradas diferencias entre los voltajes de ambos NST. Sí se encontraron diferencias al analizar la evolución de los voltajes a lo largo de seguimiento. Se objetivó un aumento de los voltajes progresivo en ambos grupos. Este incremento en el voltaje empleado puede atribuirse a que la carga que almacena el generador empleada para estimular va

disminuyendo con el uso, igual que sucede con cualquier batería o pila de uso diario. Esto podría explicar que tras varios años de uso y al final de la vida útil del generador sea necesario incrementar el voltaje de estimulación para obtener una energía similar a la administrada al inicio de la terapia. Además, los electrodos con el tiempo, modifican su impedancia. La conjunción de esos factores resultan en una menor densidad de corriente en las estructuras estimuladas, y por tanto, menor efecto beneficioso contrarrestado por el discreto incremento en la medicación. Aunque nuestros datos no permiten contrastar lo que acabamos de exponer, hay ciertos trabajos que apuntan en esa dirección. Así Blahak et al (261) encuentran que la energía total suministrada, disminuye con la edad del generador de impulsos, y la energía eléctrica total suministrada, depende de los factores mencionados anteriormente.

## **6.5. VOLTAJES-MEDICACIÓN**

De forma descriptiva, hemos observado que el incremento del voltaje al año con respecto al inicial contrasta con el descenso de la medicación al año. A partir de ese momento, se produce un leve incremento progresivo de ambos parámetros, como se ha explicado en la exposición previa. El comportamiento de los voltajes resultó ser lo esperable. Con el tiempo se reduce la carga de la batería; para obtener una estimulación equivalente es necesario incrementar el voltaje. A pesar de ello, no se obtiene una densidad de corriente similar a la inicial, y en los primeros dos años se produce un incremento de la dosis de levodopa, siendo este incremento más pronunciado entre el segundo y el quinto año, por lo que se acaba de explicar.

## **6.6. LONGITUD DE NÚCLEO ESTIMULADO**

Hemos analizado la longitud del núcleo estimulado en todos los pacientes de acuerdo a parámetros neurofisiológicos. La longitud media del núcleo derecho fue de 4,83 mm y de núcleo izquierdo de 4,97 mm.

Hemos intentado relacionar la longitud de núcleo estimulado con la medicación al año y cinco años. Se objetivó que a medida que se incrementaban las

longitudes derechas hasta 4,5 mm se producía un incremento progresivo de la medicación al año y a partir de 4.5 hasta 5 mm se producía un descenso en la misma, manteniéndose el riesgo de forma constante a partir de 5mm. Sin embargo, no se encontró la misma relación entre las longitudes del núcleo con la medicación a los 5 años, puesto que se observó que el comportamiento en este caso era de forma lineal y no en forma de cuchara como la descrita al año.

En el caso de las longitudes izquierdas se evidenció una tendencia a una menor necesidad de medicación a medida que se incrementaba la longitud de núcleo izquierdo.

No se determinó la longitud de la región sensitivo-motora del núcleo que probablemente tenga una mejor correlación con la respuesta terapéutica. En este sentido, es interesante destacar que Mc Clelland et al (262), no encontraron ninguna relación entre la longitud del núcleo subtalámico y la aparición de efectos secundarios. Sería de esperar que tanto los efectos terapéuticos como los efectos secundarios tuvieran relación con la longitud del núcleo, aunque de acuerdo a nuestros resultados así como al trabajo de Mc Clelland, esto no parece así.

## **6.7. LONGITUD NÚCLEO Y POLO ESTIMULADO**

Hemos realizado un análisis de la longitud del núcleo estimulado en función del polo estimulado. El objetivo de comparar ambos parámetros fue determinar, si, de acuerdo al protocolo empleado para la implantación de los electrodos de estimulación cerebral profunda, los contactos que consiguen más beneficio, medido como dosis levodopa equivalente de medicación administrada, son los situados en la zona dorsal del núcleo subtalámico.

Se encontró una tendencia de forma global a estimular los polos dorsales a medida que transcurrían los años, dejando progresivamente de estimular los polos ventrales.

En el caso de los polos izquierdos estimulados al año y 5 años del estudio en función de las longitudes de núcleo estimuladas se establecieron dos subgrupos (longitud menor de 5 y mayor o igual a 5) y en los cuales se observó que una

reducción en la estimulación del polo más ventral (0) que se contrapone con el incremento del polo más dorsal (3).

En ambos grupos se comprobó la existencia de un cambio en la estimulación del polo más ventral al polo más dorsal lo que podría estar en relación con la mejor respuesta al estimular zonas del núcleo que podrían no presentar mecanismos adaptativos.

Al estudiar en cada uno de los subgrupos de longitudes de núcleo estimulado (menor de 4mm 4-5 mm y mayor de 5 mm) el resultado fue similar, en el subgrupo menor de 4 mm se pasó de un 28,6% de estimulación al año de los polos 6 y 7 a un 45,5% de estimulación a los cinco años (hay que destacar que en el subgrupo de longitudes mayor a 5mm hemos perdido seguimiento en 4 pacientes). Estas cifras son similares a las que se hallan en el subgrupo 4-5 mm de longitud. Contrariamente, en el subgrupo de más de 5mm de longitud, se reduce el porcentaje de estimulación en los electrodos 6 y 7, parte por la pérdida de pacientes en el seguimiento.

La razón por la que en el caso del polo izquierdo dividiésemos en 2 zonas de estudio y en el polo derecho en 3 zonas fue debida a los resultados obtenidos en el análisis de regresión, donde se estudiaban las posibles relaciones entre longitudes y medicación.

Se estudiaron también los polos estimulados al año y 5 años y las longitudes de núcleo medidas como valores continuos y tampoco se encontró relación entre ambos valores, lo cual demuestra que la longitud de núcleo no guarda relación con el polo que se estimula. Al realizar el análisis conjunto de los núcleos derechos e izquierdos y relacionar la longitud de núcleos (en menores y mayores de 5 mm) sí se observó que en núcleos menores de 5 mm los polos más activos eran los ventrales, mientras que en longitudes mayores de 5 mm los polos utilizados eran los dorsales, como era esperable.

## **6.8. LONGITUD NUCLEO-POLO-MEDICACIÓN**

Hemos intentado relacionar el polo, la longitud de núcleo y la medicación, intentando establecer, si existe una relación entre estas tres variables, observándose que no existía relación entre dichas variables, aunque si se evidenció que aquellos

pacientes con longitudes de núcleo menores de 4 y entre 4-5 mm y polo 4 estimulado poseían mayores dosis de medicación. Podríamos explicar este dato debido a que en teoría, el polo inferior se encuentra en la región más ventral del núcleo, la menos efectiva en la estimulación teóricamente y por lo tanto existe una necesidad de mayor dosis de medicación. En el análisis a los 5 años, los polos que necesitan mayor medicación son los polos 6 y 7. En parte se observó una tendencia a que con el paso de los años se tiende a la estimulación de los polos más distales como hemos explicado previamente. Este hecho, así como la pérdida de datos en el análisis a los 5 años, podría explicar este dato.

Al analizar las longitudes y polos izquierdos tampoco existieron diferencias siendo en ambos casos el comportamiento similar, ya que las longitudes menores de 5 fueron las que mayor dosis de levodopa necesitaron y las mayores de 5 las que menos. Además las medianas de medicación fueron más elevadas en aquellos pacientes cuyo polo estimulado era el 0, hecho explicado previamente y a los 5 años se produce una tendencia similar a la acaecida en los polos derechos, produciéndose un incremento en las medicaciones de los polos más distales.

## **6.9. CAMBIOS EN LAS ESTIMULACIONES DE LOS POLOS**

Hemos intentado estudiar la posible tendencia evolutiva en la estimulación de los polos, no encontrándose cambios en la estimulación de los polos. Probablemente sea en este subapartado donde más se vea reflejado el problema del estudio retrospectivo, ya que sería de gran interés conocer de forma individual las razones clínicas que produjeron un cambio en la estimulación del paciente.

## **6.10. ANÁLISIS DEL NÚMERO DE TRAYECTORIAS**

En cuanto al número de trayectorias realizadas destaca el elevado número máximo de trayectorias 11 tanto en derechas como izquierdas, y, aunque no se encontraron diferencias entre ambos núcleos ( $p=0,138$ ), la mediana de trayectorias fue superior en el izquierdo. En el año 2007, se realiza el cambio de sistema de registro implantando un modelo que permite realizar hasta 5 trayectorias simultáneas

a la vez. Basándonos en la experiencia previa, se decidió realizar el implante de 3 electrodos de forma simultánea, lo cual se aproxima en el número medio de trayectorias en este estudio.

Cuando se estudiaron las variaciones entre el posicionamiento del electrodo inicial y el posicionamiento ideal del mismo, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos núcleos. Sí se constató que en la mayor parte de las intervenciones fue necesario variar la dirección del electrodo con respecto a la trayectoria inicial estudiada en las estación de trabajo. En el lado derecho la rectificación fue lateral y hacia posterior en el lado izquierdo. Este problema se solucionó también con el nuevo sistema de registro del año 2007. De las tres trayectorias que registramos, la trayectoria central es el target según planificación previa. La trayectoria anterior se encuentra medial y la trayectoria posterior es lateral. Con este nuevo método, la necesidad de trayectorias adicionales, así como las alteraciones de dirección han disminuido considerablemente.

Seguramente el principal problema relacionado con el número de trayectorias es la posibilidad de incrementar el daño cerebral y sobre todo el riesgo de hemorragia. La incidencia de hemorragia cerebral oscila en la literatura entre el 0,7-2,9%(228) y su relación con el número de trayectorias es objeto continuado de controversia. En la revisión de Seijo et al (228) no encuentran relación entre el número de trayectorias de microregistro y la incidencia de hemorragia intracraneal. Por el contrario, el grupo de Queens Square analiza sus complicaciones hemorrágicas en dos grupos de pacientes intervenidos con y sin microregistro cerebral, observando que la incidencia de hemorragia intracraneal es significativamente inferior en el grupo de pacientes intervenidos sin microregistro(263).

### **6.11. DURACIÓN DE BATERÍAS, RECAMBIOS Y RELACIONES CON EL VOLTAJE**

Uno de los inconvenientes de la intervención de Parkinson es la necesidad de reemplazamiento de las baterías (Kinetra en nuestro caso y en abdomen). En nuestro caso durante 5 años de seguimiento 62 pacientes necesitaron un reemplazo y el 50% de ellos necesitaron realizarlo antes del cuarto año de seguimiento. Esta necesidad de

reemplazamiento podría pensarse que guarda relación con un uso determinado de voltajes, por ello se estudió si existía relación entre una duración mayor de la batería cuando los voltajes eran menores. Sin embargo no se encontró relación estadísticamente significativa entre estos valores lo cual nos hace pensar en la necesidad de crear nuevas baterías con mayor tiempo de duración y no en un uso determinado para evitar reemplazamientos prematuros. Debido a la falta de datos en el cálculo de impedancia, no pudimos relacionarla con el voltaje e intentar calcular la densidad de carga, medida que, como ha demostrado Fakhar et al(264), presenta una correlación negativa con la duración de la batería. Existen otros factores que podrían intervenir en la duración de la batería como la propia composición de la misma, la impedancia del tejido así como la auto descarga, y que no pueden ser siempre predecibles. Los estimadores de duración de la batería de los que se dispone hoy en día( Medtronic y Universidad de Florida) actúan como adecuados predictores en la duración de la vida de la batería, resultando más efectivos que los indicadores de las propias baterías. Hoy en día, el problema de la duración de las baterías está parcialmente resuelto con la implantación de nuevos dispositivos que permiten recargarse externamente(265). Por el contrario, su elevado coste da lugar a numerosas restricciones de su uso por parte de las autoridades sanitarias.

Aunque existen en la literatura muchas referencias a las complicaciones quirúrgicas e incluso a separadamente a las complicaciones infecciosas, no hay un gran debate sobre las infecciones relacionadas con el recambio de las baterías al agotarse su vida útil (266) aborda directamente esta temática con una tasa de infección en recambios del 9,1%, significativamente superior al 2,8% que obtiene en las cirugías de implante. Mas recientemente dos publicaciones que analizan complicaciones de la estimulación cerebral profunda abordan las complicaciones de los recambios de batería, el grupo del Hospital Santa Creu y San Pao (Barcelona)(267), con un índice de infección en el cambio de las baterías del 2% y el

grupo Noruego de Bjerknes et al que presentan un total de 8,7% por paciente y 5,6% por cirugía.(268).

## **6.12. FACTORES PREDICTORES DE ESCALAS CLÍNICAS A LOS 5 AÑOS**

Uno de los principales objetivos de la intervención de Párkinson es el control de los síntomas de la enfermedad, por ello resulta necesario poder predecir el estado del paciente a posteriori en función de los valores basales, o incluso conocer si alguna variable intraoperatoria se relaciona con un mejor control de la misma.

Es por esta razón, por la que se estudiaron mediante regresiones lineales los factores predictores de la evolución clínica de nuestros pacientes en función de los valores en UPDRS II y III medidos al quinto año tras la intervención.

Resultaron predictoras del estado del paciente medido mediante la escala UPDRS II, la edad en el momento de la cirugía, las horas en OFF pre intervención, UPDRS II en off pre intervención UPDRS II en On pre intervención así como la medicación inicial medida en equivalentes de Levodopa. Estas mismas variables fueron predictoras en el análisis según la UPDRS III.

Este resultado indica que tanto el estado basal del paciente, así como la cantidad de medicación necesaria para el control de sus síntomas intervienen en su evolución posterior.



## 7. CONCLUSIONES





- 1) La Estimulación Cerebral Profunda es una terapia eficaz en el control sintomático en pacientes con Enfermedad de Parkinson avanzada.
- 2<sup>a</sup>) Los pacientes intervenidos mediante ECP presentan un descenso estadísticamente significativo tanto en las puntuaciones de la UPDRS II y UPDRS III, como en el análisis de las Horas en Off durante los 5 años de seguimiento, aunque dicho descenso es más pronunciado en el primer año tras la intervención.
- 3<sup>a</sup>) Se produjo un descenso significativo en la medicación necesaria para el control de la enfermedad, analizado en dosis equivalentes de Levodopa, tras la intervención.
- 4<sup>a</sup>) De forma progresiva durante los 5 años se realizó un incremento en los voltajes derechos e Izquierdos estadísticamente significativo. Sin embargo no se encontraron diferencias entre los valores de los voltajes derechos e izquierdos. El descenso de capacidad de almacenamiento de carga en el generador, así como la alteración de la impedancia de los electrodos con el paso del tiempo podrían ser la causa de este fenómeno.
- 5<sup>a</sup>) No se encontró relación entre las longitudes de núcleo estimulado derecho e izquierdo y la medicación al año y 5 años. Tampoco se encontró relación entre las longitudes de núcleo y el polo estimulado con la medicación.
- 6<sup>a</sup>) De forma global los polos más estimulados fueron los polos 5 a nivel del electrodo derecho y 1 a nivel de electrodo izquierdo. Aunque se produjeron cambios de estimulación en los polos, dichos cambios no fueron significativos.
- 7<sup>a</sup>) El análisis de las trayectorias en la intervención índice mostraron que el número medio de trayectorias fue de 2,96 derecha y 3,56 izquierda con un máximo de 11 trayectorias en ambos casos, no encontrándose diferencias entre ambos.

- 8ª) Con respecto a la relación entre trayectoria marcada preoperatoriamente y la definitiva mayoritariamente existió variación. Esta fue principalmente lateral en el electrodo derecho y posterior en el izquierdo.
- 9ª) La mediana de duración de la batería fue de 48 meses, lo cual indica que antes del cuarto año tras la intervención fue necesario el recambio de la misma.
- 10ª) Al estudiar los factores predictores de la evolución clínica de los pacientes medidos mediante las escalas UPDRS II y III a 5 años, resultaron predictores, en ambos casos, la edad en el momento de la cirugía, las horas en Off y en On pre intervención, así como la medicación inicial.
- 11ª) La cirugía de ECP presenta una baja incidencia de complicaciones mayores que comprometan la supervivencia de los pacientes.
- 12ª) Las complicaciones más frecuentes de la cirugía de Párkinson fueron, la rotura de los electrodos, la migración de los mismos y la infección.

## 8. BIBLIOGRAFÍA





1. Micheli F, Fernandez MM. Enfermedad de Parkinson. In: Micheli editor. Neurología del anciano. 1ª ed. Buenos Aires: Panamericana;1996. p. 160-2.
2. Hutton JT, Morris JL, Tong Z, Capildeo R, Dupont E, Dupont V et al. Description of tremor in China over 2000 years ago: Possible Parkinson's disease. *Neurology*. 1998;50:121-3.
3. Duvoisin RC. The differential diagnosis of parkinsonism. In: Stern G, editor. Parkinson's disease. London: Chapman and Hall Medical; 1990. p. 431-66.
4. Tagle P. Historia de la enfermedad de Parkinson. Cuadernos de Neurología. Recuperado de <http://escuela.med.puc.cl/pub/Cuadernos/2005/HistoriaParlinson.pdf>
5. Currier RD. Did John Hunter give James Parkinson an idea? *Arch Neurol*. 1996;53(4):377-8.
6. Fresquet Febrer J. James Parkinson (1755-1824). Historia de la Medicina [serial on the Internet]. 2006.
7. Greenfield JG, Bosanquet FD. The brain-stem lesions in Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1953;16(4):213-26.
8. Foix MC. Les Lésions anatomiques de la maladie de Parkinson. *Rev Neurologique*. 1921;28:595-600.
9. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427-42.
10. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006 ;5(6):525-35.
11. Marion SA. The epidemiology of Parkinson's disease. Current issues. *Adv Neurol*. 2001;86:163-72.
12. Castro-García A. La enfermedad de Parkinson y la vida cotidiana. Madrid: Ergón; 1998.

13. Checkoway H, Nelson LM. Epidemiologic approaches to the study of Parkinson's disease etiology. *Epidemiology*. 1999;10(3):327-36.
14. Obeso JA, Grandas F, Vaamonde J, Luquin MR, Artieda J, Lera G, et al. Motor complications associated with chronic levodopa therapy in Parkinson's disease. *Neurology*. 1989;39(11 Suppl 2):11-9.
15. Jimenez-Jimenez FJ, Molina JA, Morano A. Etiología de la enfermedad de Parkinson: factores de riesgo y factores protectores. *Neurologia*. 1993;8(8):256-66.
16. Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin*. 1996 ;14(2):317-35.
17. Tanner CM, Hubble J, Chan P. Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. In: Watts R, Koller W, editors. *Movement disorders: Neurologic principles and Practice*. New-York: Mc Graw-Hill; 1997. p. 137-52.
18. Li SC, Schoenberg BS, Wang CC, Cheng XM, Rui DY, Bolis CL, et al. A prevalence survey of Parkinson's disease and other movement disorders in the People's Republic of China. *Arch Neurol*. 1985;42(7):655-7.
19. Dewing P, Chiang CW, Sinchak K, Sim H, Fernagut PO, Kelly S, et al. Direct regulation of adult brain function by the male-specific factor SRY. *Curr Biol*. 2006 21;16(4):415-20.
20. Mayeux R, Marder K, Cote LJ, Denaro J, Hemenegildo N, Mejia H, et al. The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan, 1988-1993. *Am J Epidemiol*. 1995 15;142(8):820-7.
21. Morens DM, Davis JW, Grandinetti A, Ross GW, Popper JS, White LR. Epidemiologic observations on Parkinson's disease: incidence and mortality in a prospective study of middle-aged men. *Neurology*. 1996;46(4):1044-50.
22. Marder K, Logroschino G, Alfaro B, Mejia H, Halim A, Louis E, et al. Environmental risk factors for Parkinson's disease in an urban multiethnic community. *Neurology*. 1998 ;50(1):279-81.

23. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*. 1983 ;219(4587):979-80.
24. Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci*. 2000;3(12):1301-6.
25. Thiruchelvam M, Brockel BJ, Richfield EK, Baggs RB, Cory-Slechta DA. Potentiated and preferential effects of combined paraquat and maneb on nigrostriatal dopamine systems: environmental risk factors for Parkinson's disease? *Brain Res*. 2000;873(2):225-34.
26. Hernan MA, Takkouche B, Caamano-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2002 ;52(3):276-84.
27. Quik M. Smoking, nicotine and Parkinson's disease. *Trends Neurosci*. 2004 ;27(9):561-8.
28. Wirdefeldt K, Gatz M, Pawitan Y, Pedersen NL. Risk and protective factors for Parkinson's disease: a study in Swedish twins. *Ann Neurol*. 2005;57(1):27-33.
29. Stamey W, Jankovic J. Impulse control disorders and pathological gambling in patients with Parkinson disease. *Neurologist*. 2008;14(2):89-99.
30. Williams AC, Smith ML, Waring RH, Ramsden DB. Idiopathic Parkinson's disease: a genetic and environmental model. *Adv Neurol*. 1999;80:215-8.
31. Kubo S, Hattori N, Mizuno Y. Recessive Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(7):885-93.
32. Hardy J, Cai H, Cookson MR, Gwinn-Hardy K, Singleton A. Genetics of Parkinson's disease and parkinsonism. *Ann Neurol*. 2006;60(4):389-98.
33. Klein C, Schlossmacher MG. Parkinson disease, 10 years after its genetic revolution: multiple clues to a complex disorder. *Neurology*. 2007;69(22):2093-104.

34. Gasser T. Update on the genetics of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007 Sep;22 Suppl 17:S343-50.
35. Jiménez FJ, Alonso H, Ortí H. Genética de le enfermedad de Parkinson. In: Viguera, editor. *Tratado de los trastornos de Movimiento.* 2ª ed. Barcelona2008. p. 333-90.
36. Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med.* 1988;318(14):876-80.
37. Henderson JM, Carpenter K, Cartwright H, Halliday GM. Degeneration of the centre median-parafascicular complex in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2000;47(3):345-52.
38. Camicioli R, Moore MM, Kinney A, Corbridge E, Glassberg K, Kaye JA. Parkinson's disease is associated with hippocampal atrophy. *Mov Disord.* 2003;18(7):784-90.
39. Marras C, Lang A. Invited article: changing concepts in Parkinson disease: moving beyond the decade of the brain. *Neurology.* 2008;70(21):1996-2003.
40. Jellinger KA. The pathology of Parkinson's disease. *Adv Neurol.* 2001;86:55-72.
41. Wakabayashi K, Tanji K, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease: molecules implicated in the formation and degradation of alpha-synuclein aggregates. *Neuropathology.* 2007;27(5):494-506.
42. Braak H, Bohl JR, Muller CM, Rub U, de Vos RA, Del Tredici K. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord.* 2006;21(12):2042-51.
43. Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JP. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2008;64(5):485-91.

44. Parkkinen L, Kauppinen T, Pirttila T, Autere JM, Alafuzoff I. Alpha-synuclein pathology does not predict extrapyramidal symptoms or dementia. *Ann Neurol*. 2005;57(1):82-91.
45. Popescu A, Lippa CF, Lee VM, Trojanowski JQ. Lewy bodies in the amygdala: increase of alpha-synuclein aggregates in neurodegenerative diseases with tau-based inclusions. *Arch Neurol*. 2004;61(12):1915-9.
46. Bodner RA, Outeiro TF, Altmann S, Maxwell MM, Cho SH, Hyman BT, et al. Pharmacological promotion of inclusion formation: a therapeutic approach for Huntington's and Parkinson's diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(11):4246-51.
47. Feng J. Microtubule: a common target for parkin and Parkinson's disease toxins. *Neuroscientist*. 2006;12(6):469-76.
48. Maragakis NJ, Rothstein JD. Mechanisms of Disease: astrocytes in neurodegenerative disease. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2(12):679-89.
49. Savitt JM, Dawson VL, Dawson TM. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1744-54.
50. Lang AE. The progression of Parkinson disease: a hypothesis. *Neurology*. 2007;68(12):948-52.
51. Xu J, Zhong N, Wang H, Elias JE, Kim CY, Woldman I, et al. The Parkinson's disease-associated DJ-1 protein is a transcriptional co-activator that protects against neuronal apoptosis. *Hum Mol Genet*. 2005;14(9):1231-41.
52. Jenner P. Oxidative stress in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2003;53 Suppl 3:S26-36; discussion S-8.
53. Greenamyre JT, Hastings TG. Biomedicine. Parkinson's--divergent causes, convergent mechanisms. *Science*. 2004;304(5674):1120-2.
54. Ahlskog JE. Challenging conventional wisdom: the etiologic role of dopamine oxidative stress in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(3):271-82.
55. Hirsch EC, Hunot S, Hartmann A. Neuroinflammatory processes in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005;11 Suppl 1:S9-S15.

56. Zecca L, Zucca FA, Albertini A, Rizzio E, Fariello RG. A proposed dual role of neuromelanin in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology*. 2006;67(7 Suppl 2):S8-11.
57. Uehara T, Nakamura T, Yao D, Shi ZQ, Gu Z, Ma Y, et al. S-nitrosylated protein-disulphide isomerase links protein misfolding to neurodegeneration. *Nature*. 2006;441(7092):513-7.
58. Feany MB. New genetic insights into Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351(19):1937-40.
59. Meredith GE, Halliday GM, Totterdell S. A critical review of the development and importance of proteinaceous aggregates in animal models of Parkinson's disease: new insights into Lewy body formation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004;10(4):191-202.
60. Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, Jenner P, Clark JB, Marsden CD. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Lancet*. 1989;1(8649):1269.
61. Keeney PM, Xie J, Capaldi RA, Bennett JP, Jr. Parkinson's disease brain mitochondrial complex I has oxidatively damaged subunits and is functionally impaired and misassembled. *J Neurosci*. 2006;26(19):5256-64.
62. Chen L, Liu Z, Tian Z, Wang Y, Li S. Prevention of neurotoxin damage of 6-OHDA to dopaminergic nigral neuron by subthalamic nucleus lesions. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2000;75(2-3):66-75.
63. Maesawa S, Kaneoke Y, Kajita Y, Usui N, Misawa N, Nakayama A, et al. Long-term stimulation of the subthalamic nucleus in hemiparkinsonian rats: neuroprotection of dopaminergic neurons. *J Neurosurg*. 2004;100(4):679-87.
64. Merello M, Cammarota A. Anatomía funcional de los ganglios de la base. *Rev Neurol*. 2000;30(11):1055-60.
65. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci*.;12(10):366-75.

66. Leyden J, Kleinig T. The role of the basal ganglia in data processing. *Med Hypotheses*. 2008;71(1):61-4.
67. Heimer L, de Olmos J, Alheid GF, Zaborszky L. "Perestroika" in the basal forebrain: opening the border between neurology and psychiatry. *Prog Brain Res*. 1991;87:109-65.
68. de Olmos JS, Heimer L. The concepts of the ventral striatopallidal system and extended amygdala. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;877:1-32.
69. Elias WJ, Ray DK, Jane JA, Lennart Heimer: concepts of the ventral striatum and extended amygdala. *Neurosurg Focus*. 2008;25(1):E8.
70. Kawaguchi Y, Wilson CJ, Augood SJ, Emson PC. Striatal interneurons: chemical, physiological and morphological characterization. *Trends Neurosci*. 1995;18(12):527-35.
71. Chesselet MF, Graybiel AM. Striatal neurons expressing somatostatin-like immunoreactivity: evidence for a peptidergic interneuronal system in the cat. *Neuroscience*. 1986;17(3):547-71.
72. Bolam JP, Izzo PN, Graybiel AM. Cellular substrate of the histochemically defined striosome/matrix system of the caudate nucleus: a combined Golgi and immunocytochemical study in cat and ferret. *Neuroscience*. 1988;24(3):853-75.
73. Haber SN, Lynd E, Klein C, Groenewegen HJ. Topographic organization of the ventral striatal efferent projections in the rhesus monkey: an anterograde tracing study. *J Comp Neurol*. 1990;293(2):282-98.
74. Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J, Hammerstad JP. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2005;62(4):554-60.
75. Flaherty AW, Graybiel AM. Output architecture of the primate putamen. *J Neurosci*. 1993;13(8):3222-37.
76. Kang Y, Kitai ST. Electrophysiological properties of pedunclopontine neurons and their postsynaptic responses following stimulation of substantia nigra reticulata. *Brain Res*. 1990;535(1):79-95.

77. Schaltenbrand G, Wharen W. Atlas for stereotaxy of the human brain. 2nd ed: Thieme; 1977.
78. Smith Y, Parent A. Neurons of the subthalamic nucleus in primates display glutamate but not GABA immunoreactivity. *Brain Res.* 1988 ;453(1-2):353-6.
79. Parent A. Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends Neurosci.* 1990;13(7):254-8.
80. Smith Y, Bolam JP, Von Krosigk M. Topographical and Synaptic Organization of the GABA-Containing Pallidosubthalamic Projection in the Rat. *Eur J Neurosci.* 1990;2(6):500-11.
81. Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Brain Res Rev.* 1995;20(1):128-54.
82. Carpenter MB, Jayaraman A. Subthalamic nucleus of the monkey: connections and immunocytochemical features of afferents. *J Hirnforsch.* 1990;31(5):653-68.
83. Shink E, Sidibe M, Smith Y. Efferent connections of the internal globus pallidus in the squirrel monkey: II. Topography and synaptic organization of pallidal efferents to the pedunculopontine nucleus. *J Comp Neurol.* 1997;382(3):348-63.
84. Degos B, Deniau JM, Le Cam J, Mailly P, Maurice N. Evidence for a direct subthalamo-cortical loop circuit in the rat. *Eur J Neurosci.* 2008;27(10):2599-610.
85. Inglis WL, Winn P. The pedunculopontine tegmental nucleus: where the striatum meets the reticular formation. *Prog Neurobiol.* 1995;47(1):1-29.
86. Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain.* 2000;123 ( Pt 9):1767-83.
87. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci.* 1986;9:357-81.

88. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.* 1990;13(7):266-71.
89. Alvarez L, Macias R, Lopez G, Alvarez E, Pavon N, Rodriguez-Oroz MC, et al. Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: initial and long-term response. *Brain.* 2005 Mar;128(Pt 3):570-83.
90. Nilsson MH, Tornqvist AL, Rehncrona S. Deep-brain stimulation in the subthalamic nuclei improves balance performance in patients with Parkinson's disease, when tested without anti-parkinsonian medication. *Acta Neurol Scand.* 2005 May;111(5):301-8.
91. Vila M, Perier C, Feger J, Yelnik J, Faucheux B, Ruberg M, et al. Evolution of changes in neuronal activity in the subthalamic nucleus of rats with unilateral lesion of the substantia nigra assessed by metabolic and electrophysiological measurements. *Eur J Neurosci.* 2000 Jan;12(1):337-44.
92. Hirsch EC, Perier C, Orioux G, Francois C, Feger J, Yelnik J, et al. Metabolic effects of nigrostriatal denervation in basal ganglia. *Trends Neurosci.* 2000 Oct;23(10 Suppl):S78-85.
93. Gatev P, Darbin O, Wichmann T. Oscillations in the basal ganglia under normal conditions and in movement disorders. *Mov Disord.* 2006 Oct;21(10):1566-77.
94. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1999;56(1):33-9.
95. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55(3):181-4.
96. Ward CD, Gibb WR. Research diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Adv Neurol.* 1990;53:245-9.
97. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Alves G. What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study. *Neurology.* 2010;75(14):1270-6.

98. Scott RM, Brody JA, Schwab RS, Cooper IS. Progression of unilateral tremor and rigidity in Parkinson's disease. *Neurology*. 1970;20(7):710-4.
99. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, Baker AB. Parkinson's disease. Clinical analysis of 100 patients. *Neurology*. 1973;23(8):783-90.
100. Selby G. The Graeme Robertson memorial lecture, 1983. The long-term prognosis of Parkinson's disease. *Clin Exp Neurol*. 1984;20:1-25.
101. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. The clinical features of Parkinson's disease in 100 histologically proven cases. *Adv Neurol*. 1993;60:595-9.
102. Louis ED, Klatka LA, Liu Y, Fahn S. Comparison of extrapyramidal features in 31 pathologically confirmed cases of diffuse Lewy body disease and 34 pathologically confirmed cases of Parkinson's disease. *Neurology*. 1997;48(2):376-80.
103. Carpenter MG, Allum JH, Honegger F, Adkin AL, Bloem BR. Postural abnormalities to multidirectional stance perturbations in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(9):1245-54.
104. Nallegowda M, Singh U, Handa G, Khanna M, Wadhwa S, Yadav SL, et al. Role of sensory input and muscle strength in maintenance of balance, gait, and posture in Parkinson's disease: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004;83(12):898-908.
105. Zetuský WJ, Jankovic J, Pirozzolo FJ. The heterogeneity of Parkinson's disease: clinical and prognostic implications. *Neurology*. 1985;35(4):522-6.
106. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology*. 1990;40(10):1529-34.
107. Hershey LA, Feldman BJ, Kim KY, Commichau C, Lichter DG. Tremor at onset. Predictor of cognitive and motor outcome in Parkinson's disease? *Arch Neurol*. 1991;48(10):1049-51.

108. Rajput AH, Voll A, Rajput ML, Robinson CA, Rajput A. Course in Parkinson disease subtypes: A 39-year clinicopathologic study. *Neurology*. 2009;73(3):206-12.
109. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(6):745-52.
110. Suchowersky O, Gronseth G, Perlmutter J, Reich S, Zesiewicz T, Weiner WJ. Practice Parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66(7):976-82.
111. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*. 2002;125(Pt 4):861-70.
112. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):75-86.
113. Ahlskog JE. Diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease and parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*. 2000 Nov;7(1):63-70.
114. Tapia-Nunez J, Chana-Cuevas P. Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol*. 2004;38(1):61-7.
115. Seppi K, Schocke MF. An update on conventional and advanced magnetic resonance imaging techniques in the differential diagnosis of neurodegenerative parkinsonism. *Curr Opin Neurol*. 2005 ;18(4):370-5.
116. Stern MB, Braffman BH, Skolnick BE, Hurtig HI, Grossman RI. Magnetic resonance imaging in Parkinson's disease and parkinsonian syndromes. *Neurology*. 1989;39(11):1524-6.
117. Konagaya M, Konagaya Y, Iida M. Clinical and magnetic resonance imaging study of extrapyramidal symptoms in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(12):1528-31.

118. Vaillancourt DE, Spraker MB, Prodoehl J, Abraham I, Corcos DM, Zhou XJ, et al. High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease. *Neurology*. 2009;72(16):1378-84.
119. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol*. 2008;7(11):1044-55.
120. Gaenslen A, Unmuth B, Godau J, Liepelt I, Di Santo A, Schweitzer KJ, et al. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *Lancet Neurol*. 2008;7(5):417-24.
121. Walter U, Niehaus L, Probst T, Benecke R, Meyer BU, Dressler D. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology*. 2003;60(1):74-7.
122. Katzenschlager R, Lees AJ. Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. *Curr Opin Neurol*. 2004;17(4):417-23.
123. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord*. 2004;19(9):1020-8.
124. Martinez-Martin P, Forjaz MJ. Metric attributes of the unified Parkinson's disease rating scale 3.0 battery: Part I, feasibility, scaling assumptions, reliability, and precision. *Mov Disord*. 2006;21(8):1182-8.
125. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord*. 2003;18(7):738-50.
126. Forjaz MJ, Martinez-Martin P. Metric attributes of the unified Parkinson's disease rating scale 3.0 battery: part II, construct and content validity. *Mov Disord*. 2006;21(11):1892-8.
127. Koller WC. Neuroprotection for Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1998;44(3 Suppl 1):S155-9.

128. Olanow W, Schapira AH, Rascol O. Continuous dopamine-receptor stimulation in early Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 2000;23(10 Suppl):S117-26.
129. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology.* 2001;56(11 Suppl 5):S1-S88.
130. Schwab RS, Amador LV, Lettvin JY. Apomorphine in Parkinson's disease. *Trans Am Neurol Assoc.* 1951;56:251-3.
131. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T, Waldeck B. On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. *Science.* 1958;127(3296):471.
132. Bertler A, Rosengren E. Occurrence and distribution of dopamine in brain and other tissues. *Experientia.* 1959;15(1):10-1.
133. Sano I, Gamo T, Kakimoto Y, Taniguchi K, Takesada M, Nishinuma K. Distribution of catechol compounds in human brain. *Biochim Biophys Acta.* 1959;32:586-7.
134. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. Modification of Parkinsonism--chronic treatment with L-dopa. *N Engl J Med.* 1969;280(7):337-45.
135. Tintner R, Jankovic J. Treatment options for Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2002;15(4):467-76.
136. Olanow CW. The scientific basis for the current treatment of Parkinson's disease. *Annu Rev Med.* 2004;55:41-60.
137. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1484-91.
138. Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, Kieburtz K, Lang A, Marek K, et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol.* 2004;61(7):1044-53.

139. Clarke CE, Davies P. Systematic review of acute levodopa and apomorphine challenge tests in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(5):590-4.
140. Kaakkola S. Clinical pharmacology, therapeutic use and potential of COMT inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs*. 2000;59(6):1233-50.
141. Gordin A, Kaakkola S, Teravainen H. Position of COMT inhibition in the treatment of Parkinson's disease. *Adv Neurol*. 2003;91:237-50.
142. Olanow CW, Kieburtz K, Stern M, Watts R, Langston JW, Guarnieri M, et al. Double-blind, placebo-controlled study of entacapone in levodopa-treated patients with stable Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2004;61(10):1563-8.
143. Montastruc JL, Rascol O, Senard JM. Current status of dopamine agonists in Parkinson's disease management. *Drugs*. 1993;46(3):384-93.
144. Uitti RJ, Ahlskog JE. Comparative Review of Dopamine Receptor Agonists in Parkinson's Disease. *CNS Drugs*. 1996;5(5):369-88.
145. Mytilineou C, Walker RH, JnoBaptiste R, Olanow CW. Levodopa is toxic to dopamine neurons in an in vitro but not an in vivo model of oxidative stress. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;304(2):792-800.
146. Olanow CW, Stocchi F. Why delaying levodopa is a good treatment strategy in early Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2000;7 Suppl 1:3-8.
147. Rascol O, Ferreira JJ, Thalamas C, Galitsky M, Montastruc JL. Dopamine agonists. Their role in the management of Parkinson's disease. *Adv Neurol*. 2001;86:301-9.
148. Nutt JG, Wooten GF. Clinical practice. Diagnosis and initial management of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2005;353(10):1021-7.
149. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Weytjens C, Muyltermans L, Van Zandijcke M, et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet*. 2004;363(9416):1179-83.
150. Yoshikawa T, Minamiyama Y, Naito Y, Kondo M. Antioxidant properties of bromocriptine, a dopamine agonist. *J Neurochem*.;62(3):1034-8.

151. Sethy VH, Wu H, Oostveen JA, Hall ED. Neuroprotective effects of the dopamine agonists pramipexole and bromocriptine in 3-acetylpyridine-treated rats. *Brain Res.* 1997;754(1-2):181-6.
152. Korczyn AD. Dopaminergic drugs in development for Parkinson's disease. *Adv Neurol.* 2003;91:267-71.
153. Dewey RB, Jr., Hutton JT, LeWitt PA, Factor SA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch Neurol.* 2001;58(9):1385-92.
154. Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, Manson AJ, Hoffman M, Swinn L, et al. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov Disord.* 2005;20(2):151-7.
155. Rabey JM, Sagi I, Huberman M, Melamed E, Korczyn A, Giladi N, et al. Rasagiline mesylate, a new MAO-B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease: a double-blind study as adjunctive therapy to levodopa. *Clin Neuropharmacol.* 2000;23(6):324-30.
156. Myllyla VV, Sotaniemi KA, Hakulinen P, Maki-Ikola O, Heinonen EH. Selegiline as the primary treatment of Parkinson's disease--a long-term double-blind study. *Acta Neurol Scand.* 1997;95(4):211-8.
157. Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE. Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2002;58(1):11-7.
158. Duvoisin RC. Cholinergic-anticholinergic antagonism in parkinsonism. *Arch Neurol.* 1967;17(2):124-36.
159. Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(2):CD003735.
160. Crosby N, Deane KH, Clarke CE. Amantadine in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(1):CD003468.

161. Godwin-Austen RB, Frears CC, Bergmann S, Parkes JD, Knill-Jones RP. Combined treatment of parkinsonism with L-dopa and amantadine. *Lancet*. 1970;2(7669):383-5.
162. Guridi J, Rodriguez-Oroz MC, Manrique M. Tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson. *Neurocirugia (Astur)*. 2004 ;15(1):5-16.
163. Llumiguano C, Doczi T, Baths I. Tratamiento de la enfermedad de Parkinson con palidotomía y palido-talamotomía estereotáctica guiada con microelectrodos. *Neurocirugia (Astur)*. 2006;17(5):420-32.
164. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2006;355(9):896-908.
165. Gildenberg PL. The birth of human stereotactic surgery. *Acta Neurochir Suppl*. 2013;117:1-4.
166. Gildenberg PL. History of Movement Disorder Surgery. In: Lozano AM, editor. *Movement Disorder Surgery*. Toronto: Karger; 2000. p. 1-20.
167. Gildenberg PL. Spiegel and Wycis - the early years. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2001;77(1-4):11-6.
168. Lasak JM, Gorecki JP. The history of stereotactic radiosurgery and radiotherapy. *Otolaryngol Clin North Am*. 2009;42(4):593-9.
169. Dagi TF. Stereotactic surgery. *Neurosurg Clin N Am*. 2001;12(1):69-90.
170. Leksell L, Leksell D, Schwebel J. Stereotaxis and nuclear magnetic resonance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985 J;48(1):14-8.
171. Horsley V. The Linacre Lecture On the function of the so-called motor area of the brain: Delivered to the Master and Fellows of St. John's College, Cambridge, May 6th, 1909. *Br Med J*. 1909;2(2533):121-32.
172. Nafziger HC. Athetosis: II-surgical treatment of unilateral athetosis. *Arch Neurol Psychiatry*. 1937;37:1017-18.
173. Putnam TJ. Results of treatment of athetosis by section of extrapyramidal tracts in the spinal cord. *Arch Neurol Psychiatry*. 1938;39:258-75.

174. Puusepp LM. Cordotomia posterior lateralis(fasc Burdachi) on account of trembling and hypertonia of the muscles in hand. *Folia Neuropatol.* 1930;10:62-6.
175. Rizzati E, Moreno G. Cordotomia laterale posteriore nella cura della ipertonie extrapiramidali posencefalitsche. *Shizofrenie.* 1936(5):117-22.
176. Meyerson A, Berlin DD. Case of postencephalitic Parkinson's disease treated by total thyroidectomy. *N Eng J Med.* 1934;210:1025-6.
177. Walker AE. Cerebral pedunculotomy for the relief of involuntary movements; hemiballismus. *Acta Psychiatr Neurol.* 1949;24(3-4):723-9.
178. Walker AE. Cerebral pedunculotomy for the relief of involuntary movements. II. Parkinsonian tremor. *J Nerv Ment Dis.* 1952;116(6):766-75.
179. Guiot G, Pecker I. Tractotomie mesencephalique anterieure pour tremblement parkinsonien. *Rev Neurol* 1949;Suppl:1-387.
180. Meyers R. Surgical procedure for postencephalitic tremor: with notes on the physiology of the premotor fibers. *Arch Neurol Psychiatry.* 1940;44:455-9.
181. Meyers R. The surgery of the hiperkinetic disorders. In: Vinken PJ, Bruyn G, editors. *The handbook of clinical neurology.* New-York: North-Holland Publishing; 1968. p. 844-78.
182. Fenelon F. Bilan de quatre années de pratique d'une intervention personnelle pour maladie Parkinson. *Rev Neurol.* 1953;89:580-85.
183. Guiot G, Brion S. Traitement des mouvements ano pour la coagulation pallidale. *Rev Neurol.* 1953;89:578-80.
184. Cooper IS. Ligation of the anterior choroidal artery for involuntary movements; parkinsonism. *Psychiatr Q.* 1953;27(2):317-9.
185. Bravo G, Cooper IS. Chemopallidectomy; two recent technical additions. *J Am Geriatr Soc.* 1957;5(7):651-5.
186. Bravo GJ, Cooper IS. A clinical and radiological correlation of the lesions produced by chemopallidectomy and thalamectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1959;22(1):1-10.

187. Cooper IS. Chemopallidectomy: an investigative technique in geriatric parkinsonians. *Science*. 1955;121(3137):217-8.
188. Cooper IS. Surgical treatment of parkinsonism. *Annu Rev Med*. 1965;16:309-30.
189. Spiegel EA. Development of stereoencephalotomy for extrapyramidal diseases. *J Neurosurg*. 1966;24:433-9.
190. Spiegel EA, Wycis HT. Pallido-ansotomy: Anatomic-physiological foundation and histopathologic control. In: Fields WS, editor. *Pathogenesis and treatment of Parkinsonism*: Springfield, Thomas; 1958. p. 86-105.
191. Gillingham FJ, Watson WS, Donaldson AA, Naughton JA. The surgical treatment of parkinsonism. *Br Med J*. 1960;2(5210):1395-402.
192. Svennilson E, Torvik A, Lowe R, Leksell L. Treatment of parkinsonism by stereotatic thermolesions in the pallidal region. A clinical evaluation of 81 cases. *Acta Psychiatr Scand*. 1960;35:358-77.
193. Hassler R, Riechert T, Mundinger F, Umbach W, Ganglberger JA. Physiological observations in stereotaxic operations in extrapyramidal motor disturbances. *Brain*. 1960;83:337-50.
194. Cooper IS. Chemopallidectomy and chemothalamectomy for parkinsonism and involuntary movements of childhood. *Postgrad Med*. 1958;24(2):153-62.
195. Guridi J, Lozano AM. A brief history of pallidotomy. *Neurosurgery*. 1997;41(5):1169-80; discussion 80-3.
196. Guiot G. Dèlimitation prècise des stuctures sous-corticales et identification de noyaux thalamiques chez l'homme par l'electrophysiologie stèrèotaxique. *Neuroquirurgia*. 1962;5:1-18.
197. Bechtereva NP, Bondartchuk AN, Smirnov VM, Meliutcheva LA, Shandurina AN. Method of electrostimulation of the deep brain structures in treatment of some chronic diseases. *Confin Neurol*. 1975;37(1-3):136-40.
198. Andy OJ, Jurko MF, Sias FR, Jr. Subthalamotomy in treatment of parkinsonian tremor. *J Neurosurg*. 1963;20:860-70.

199. Andy OJ. Thalamic stimulation for control of movement disorders. *Appl Neurophysiol.* 1983;46(1-4):107-11.
200. Cooper IS, Upton AR, Amin I. Chronic cerebellar stimulation (CCS) and deep brain stimulation (DBS) in involuntary movement disorders. *Appl Neurophysiol.* 1982;45(3):209-17.
201. Caparros-Lefebvre D, Blond S, N'guyen JP, Pollak P, Benabid AL. Chronic deep brain stimulation for movement disorders. In: Cohadon F, Dolenc VV, Lobo Antunes J, Nornes H, Pickard JD, Reulen HJ, et al., editors. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery.* Viena: Springer Vienna; 1999.
202. Benabid AL, Pollak P, Hommel M, Gaio JM, de Rougemont J, Perret J. [Treatment of Parkinson tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus]. *Rev Neurol (Paris).* 1989;145(4):320-3.
203. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet.* 1993;337(8738):403-6.
204. Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg.* 1996;84(2):203-14.
205. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science.* 1990;249(4975):1436-8.
206. Benazzouz A, Gross C, Feger J, Boraud T, Bioulac B. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosci.* 1993;5(4):382-9.
207. Benabid AL, Pollak P, Koudse A, Benazzouz A, Lebas JF. Electrical inhibition of the subthalamic nucleus for treatment of Parkinson's disease. In: Krauss J, Jankovic J, Grossman RI, editors. *Surgery for Parkinson's disease and movement disorders.* Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins; 2001. p. 176-87.
208. Thompson WG. Successful brain grafting. *NY Med J.* 1890;51:701-2.

209. Backlund EO, Granberg PO, Hamberger B, Knutsson E, Martensson A, Sedvall G, et al. Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in parkinsonism. First clinical trials. *J Neurosurg.* 1985;62(2):169-73.
210. Madrazo I, Franco-Bourland R, Ostrosky-Solis F, Aguilera M, Cuevas C, Alvarez F, et al. Neural transplantation (auto-adrenal, fetal nigral and fetal adrenal) in Parkinson's disease: the Mexican experience. *Prog Brain Res.* 1990;82:593-602.
211. Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, DuMouchel W, Kao R, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2001;344(10):710-9.
212. Greene P, Fahn S. Fetal tissue transplantation for the treatment of Parkinson's disease. In: Tarsy D, Vitek J, Lozano AM, editors. *Treatment of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders.* Totowa: Human Press; 2003. p. 313-28.
213. Arjona V, Minguez-Castellanos A, Montoro RJ, Ortega A, Escamilla F, Toledo-Aral JJ, et al. Autotransplantation of human carotid body cell aggregates for treatment of Parkinson's disease. *Neurosurgery.* 2003;53(2):321-8; discussion 8-30.
214. Kang. Future surgical therapies in Parkinson's disease. In: Tarsy D, Vitek J, Lozano AM, editors. *Surgical treatment of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders.* Totowa: Human Press; 2003. p. 323-44.
215. Vogel G. Cell biology. Stem cells: new excitement, persistent questions. *Science.* 2000;290(5497):1672-4.
216. Svendsen C. The first steps towards gene therapy for Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2007;6(9):754-6.
217. Palfi S, Gurruchaga JM, Ralph GS, Lepetit H, Lavisse S, Buttery PC, et al. Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet.* 2014;383(9923):1138-46.

218. Kaplitt MG, Feigin A, Tang C, Fitzsimons HL, Mattis P, Lawlor PA, et al. Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: an open label, phase I trial. *Lancet*. 2007;369(9579):2097-105.
219. Hudson J, Granholm AC, Gerhardt GA, Henry MA, Hoffman A, Biddle P, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor augments midbrain dopaminergic circuits in vivo. *Brain Res Bull*. 1995;36(5):425-32.
220. Carvalho GA, Nikkhah G. Subthalamic nucleus lesions are neuroprotective against terminal 6-OHDA-induced striatal lesions and restore postural balancing reactions. *Exp Neurol*. 2001;171(2):405-17.
221. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(15):2649-53.
222. Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(6):581-91.
223. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*. 2013;368(7):610-22.
224. Merola A, Romagnolo A, Bernardini A, Rizzi L, Artusi CA, Lanotte M, et al. Earlier versus later subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(8):972-5.
225. Deuschl G, Agid Y. Subthalamic neurostimulation for Parkinson's disease with early fluctuations: balancing the risks and benefits. *Lancet Neurol*. 2013;12(10):1025-34.
226. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, Jr., et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(1):63-73.

227. Monteiro A, Andrade C, Rosas MJ, Linhares P, Massano J, Vaz R, et al. Estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico en la enfermedad de Parkinson avanzada: seguimiento de cinco años en un centro portugués. *Rev Neurol*. 2014;58(10):433-9.
228. Seijo F, Alvarez de Eulate Beramendi S, Santamarta Liebana E, Lozano Aragonese B, Saiz Ayala A, Fernandez de Leon R, et al. Surgical adverse events of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease. The learning curve and the pitfalls. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014;156(8):1505-12; discussion 12.
229. Umemura A, Jaggi JL, Hurtig HI, Siderowf AD, Colcher A, Stern MB, et al. Deep brain stimulation for movement disorders: morbidity and mortality in 109 patients. *J Neurosurg*. 2003;98(4):779-84.
230. de Quintana-Schmidt C, Pascual-Sedano B, Alvarez-Holzzapfel MJ, Gironell A, Leidinger A, Benito N, et al. Complicaciones relacionadas con dispositivos implantados en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con estimulación cerebral profunda. Estudio de una serie de 124 pacientes durante 16 años. *Rev Neurol*. 2014 ;59(2):49-56.
231. Oh MY, Abosch A, Kim SH, Lang AE, Lozano AM. Long-term hardware-related complications of deep brain stimulation. *Neurosurgery*. 2002;50(6):1268-74; discussion 74-6.
232. Beric A, Kelly PJ, Rezai A, Sterio D, Mogilner A, Zonenshayn M, et al. Complications of deep brain stimulation surgery. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2001;77(1-4):73-8.
233. Bhatia S, Oh M, Whiting T, Quigley M, Whiting D. Surgical complications of deep brain stimulation. A longitudinal single surgeon, single institution study. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2008;86(6):367-72.
234. Baizabal Carvallo JF, Mostile G, Almaguer M, Davidson A, Simpson R, Jankovic J. Deep brain stimulation hardware complications in patients with movement disorders: risk factors and clinical correlations. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2012;90(5):300-6.

235. Gorgulho A, Juillard C, Uslan DZ, Tajik K, Aurasteh P, Behnke E, et al. Infection following deep brain stimulator implantation performed in the conventional versus magnetic resonance imaging-equipped operating room. *J Neurosurg.* 2009;110(2):239-46.
236. Vesper J, Haak S, Ostertag C, Nikkhah G. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in elderly patients--analysis of outcome and complications. *BMC Neurol.* 2007;7:7.
237. Boviatsis EJ, Stavrinou LC, Themistocleous M, Kouyialis AT, Sakas DE. Surgical and hardware complications of deep brain stimulation. A seven-year experience and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien).* 2010;152(12):2053-62.
238. Coley E, Farhadi R, Lewis S, Whittle IR. The incidence of seizures following Deep Brain Stimulating electrode implantation for movement disorders, pain and psychiatric conditions. *Br J Neurosurg.* 2009;23(2):179-83.
239. Pouratian N, Reames DL, Frysinger R, Elias WJ. Comprehensive analysis of risk factors for seizures after deep brain stimulation surgery. Clinical article. *J Neurosurg.* 2011;115(2):310-5.
240. Seijo FJ, Alvarez-Vega MA, Gutierrez JC, Fdez-Glez F, Lozano B. Complications in subthalamic nucleus stimulation surgery for treatment of Parkinson's disease. Review of 272 procedures. *Acta Neurochir (Wien).* 2007;149(9):867-75; discussion 76.
241. Goodman RR, Kim B, McClelland S, 3rd, Senatus PB, Winfield LM, Pullman SL, et al. Operative techniques and morbidity with subthalamic nucleus deep brain stimulation in 100 consecutive patients with advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(1):12-7.
242. Paluzzi A, Belli A, Bain P, Liu X, Aziz TM. Operative and hardware complications of deep brain stimulation for movement disorders. *Br J Neurosurg.* 2006;20(5):290-5.

243. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A, et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol*. 2011;68(2):165.
244. Chhabra V, Sung E, Mewes K, Bakay RA, Abosch A, Gross RE. Safety of magnetic resonance imaging of deep brain stimulator systems: a serial imaging and clinical retrospective study. *J Neurosurg*. 2010;112(3):497-502.
245. Seijo F, Lozano B, Santamarta E, Fernandez F, Sainz A. Common questions and answers to deep brain stimulation surgery. In: Rogers MH, Anderson PB, editors. *Deep brain stimulation: applications, complications and side effects*. New York: Nova Science Publishers; 2009. p. 1-29.
246. Sixel-Doring F, Trenkwalder C, Kappus C, Hellwig D. Skin complications in deep brain stimulation for Parkinson's disease: frequency, time course, and risk factors. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152(2):195-200.
247. Lyons KE, Wilkinson SB, Overman J, Pahwa R. Surgical and hardware complications of subthalamic stimulation: a series of 160 procedures. *Neurology*. 2004;63(4):612-6.
248. Resnick AS, Foote KD, Rodriguez RL, Malaty IA, Moll JL, Carden DL, et al. The number and nature of emergency department encounters in patients with deep brain stimulators. *J Neurol*. 2010;257(1):122-31.
249. Sillay KA, Larson PS, Starr PA. Deep brain stimulator hardware-related infections: incidence and management in a large series. *Neurosurgery*. 2008;62(2):360-6; discussion 6-7.
250. Constantoyannis C, Berk C, Honey CR, Mendez I, Brownstone RM. Reducing hardware-related complications of deep brain stimulation. *Can J Neurol Sci*. 2005;32(2):194-200.
251. Fenoy AJ, Simpson RK, Jr. Management of device-related wound complications in deep brain stimulation surgery. *J Neurosurg*. 2012;116(6):1324-32.
252. Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants. *N Engl J Med*. 2004;350(14):1422-9.

- 
253. Blomstedt P, Hariz MI. Hardware-related complications of deep brain stimulation: a ten year experience. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005;147(10):1061-4; discussion 4.
254. Bittar RG, Burn SC, Bain PG, Owen SL, Joint C, Shlugman D, et al. Deep brain stimulation for movement disorders and pain. *J Clin Neurosci*. 2005;12(4):457-63.
255. Hertel F, Zuchner M, Weimar I, Gemmar P, Noll B, Bettag M, et al. Implantation of electrodes for deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease with the aid of intraoperative microrecording under general anesthesia. *Neurosurgery*. 2006;59(5):E1138; discussion E.
256. Hu X, Jiang X, Zhou X, Liang J, Wang L, Cao Y, et al. Avoidance and management of surgical and hardware-related complications of deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2010;88(5):296-303.
257. Guridi J, Rodriguez-Oroz MC, Alegre M, Obeso JA. Hardware complications in deep brain stimulation: electrode impedance and loss of clinical benefit. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(6):765-9.
258. Gelabert-Gonzalez M, Rico-Cotelo M, Relova-Quinteiro JL, Castro-Garcia A. Complicaciones de Hardware en la estimulación cerebral profunda. *Rev Neurol*. 2014;59(8):384.
259. Gelabert-Gonzalez M, Relova-Quinteiro JL, Castro-Garcia A. "Twiddler syndrome" in two patients with deep brain stimulation. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152(3):489-91.
260. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1925-34.
261. Blahak C, Capelle HH, Baezner H, Kiefe TM, Hennerici MG, Krauss JK. Battery lifetime in pallidal deep brain stimulation for dystonia. *Eur J Neurol*. 2011;18(6):872-5.

262. McClelland S, 3rd, Kim B, Winfield LM, Ford B, Edwards TA, Pullman SL, et al. Microelectrode recording-determined subthalamic nucleus length not predictive of stimulation-induced side effects. *Neurosurg Focus*. 2005;19(5):E13.
263. Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P, Hariz MI. Reducing hemorrhagic complications in functional neurosurgery: a large case series and systematic literature review. *J Neurosurg*. 2012;116(1):84-94.
264. Fakhar K, Hastings E, Butson CR, Foote KD, Zeilman P, Okun MS. Management of deep brain stimulator battery failure: battery estimators, charge density, and importance of clinical symptoms. *PLoS One*. 2013;8(3):e58665.
265. Rizzi M, Messina G, Penner F, D'Ammando A, Muratorio F, Franzini A. Internal Pulse Generators in Deep Brain Stimulation: Rechargeable or Not? *World Neurosurg*. 2015; S1878-80
266. Pepper J, Zrinzo L, Mirza B, Foltynie T, Limousin P, Hariz M. The risk of hardware infection in deep brain stimulation surgery is greater at impulse generator replacement than at the primary procedure. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2013;91(1):56-65.
267. de Quintana-Schmidt C, Pascual-Sedano B, Alvarez-Holzapfel MJ, Gironell A, Leiding A, Benito N, et al. Complicaciones relacionadas con dispositivos implantados en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con estimulación cerebral profunda. Estudio de una serie de 124 pacientes durante 16 años *Rev Neurol*. 2014 ;59(2):49-56.
268. Bjerknes S, Skogseid IM, Saehle T, Dietrichs E, Toft M. Surgical site infections after deep brain stimulation surgery: frequency, characteristics and management in a 10-year period. *PLoS One*. 2014;9(8):e105288.