



FACULTADE DE MEDICINA  
E ODONTOLOXÍA

Traballo de  
fin de grao

**Estimulación cerebral profunda subtalámica  
ou palidal na enfermidade de Parkinson, cal  
é o mellor obxectivo?**

**Estimulación cerebral profunda subtalámica  
o palidal en la enfermedad de Parkinson  
¿cuál es la mejor diana?**

**Subthalamic and Pallidal Deep Brain  
Stimulation for Parkinson's Disease: Which  
is the best target?**

**Autora:** Julia Cortizo Kuchnir

**Titor:** Rogelio Leira Muiño

**Cotitor:** Ángel Sesar Ignacio

**Departamento:** Neurología

Xullo 2023

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina



# Índice

<b>1. Índice de abreviaturas .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Resumen.....</b>	<b>5</b>
<b>3. Introducción .....</b>	<b>8</b>
3.1. Epidemiología.....	8
3.2 Etiopatogenia .....	8
3.3. Fisiopatología .....	9
3.4. Manifestaciones clínicas.....	11
3.5. Curso clínico.....	13
3.6. Diagnóstico .....	13
3.7. Tratamiento.....	14
3.8. Estimulación cerebral profunda.....	15
<b>4. Objetivos .....</b>	<b>17</b>
<b>5. Métodos.....</b>	<b>18</b>
5.1. Estrategia de búsqueda .....	18
5.2. Criterios de inclusión.....	18
5.3. Selección de estudios.....	18
5.4. Extracción de datos.....	18
5.5. Calidad y análisis del riesgo de sesgos.....	19
<b>6. Resultados.....</b>	<b>21</b>
6.1. Estudios incluidos .....	21
6.2. Descripción de los estudios incluidos.....	21
6.3. Riesgo de sesgos y calidad metodológica.....	22
<b>7. Discusión .....</b>	<b>27</b>
7.1. Función motora.....	27
7.2. Función no motora.....	28
7.2.1. Reducción de la medicación dopaminérgica.....	28
7.2.2. Discinesia .....	29
7.2.3. Calidad de vida.....	29
7.2.4. Impacto neuropsicológico .....	29
7.2.5. Riesgo de efectos adversos.....	32
7.3. Limitaciones de los estudios.....	32
<b>8. Conclusiones .....</b>	<b>33</b>
<b>9. Referencias bibliográficas .....</b>	<b>34</b>

## 1. Índice de abreviaturas

Abreviatura	Significado
EP	Enfermedad de Parkinson
SNpr	Porción reticular de la sustancia negra
SNpc	Porción compacta de la sustancia negra
GPi	Globo pálido interno
GPe	Globo pálido externo
NST	Núcleo subtalámico
SNC	Sistema nervioso central
MAO-B	Monoamino-oxidasa B
DBS	Estimulación cerebral profunda
NST-DBS	Estimulación del núcleo subtalámico
GPI-DBS	Estimulación del globo pálido interno
H&Y	Escala de <i>Hoehn y Yahr</i>
EA	Efectos adversos

## 2. Resumen

- **Introducción:** La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que se caracteriza por síntomas motores y no motores afectando a la calidad de vida. Su diagnóstico es fundamentalmente clínico, y su tratamiento es sintomático. Existen técnicas enfocadas a mejorar los síntomas como la estimulación cerebral profunda.

- **Objetivos:** La finalidad de esta revisión es analizar la evidencia científica para determinar la diana óptima a la hora de realizar la estimulación cerebral profunda. Se comparará el núcleo subtalámico y el globo pálido interno con el fin de determinar si una diana es mejor que la otra, en cuanto a beneficios y efectos adversos.

- **Métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática usando las bases de datos: MEDLINE (vía PubMed), Cochrane y SciELO. Se incluyeron revisiones sistemáticas, metaanálisis, y ensayos clínicos aleatorizados que comparasen ambas dianas. Se utilizó la escala PEDro para valorar la calidad de los artículos y el riesgo de sesgos.

- **Resultados:** Del total de 42 artículos obtenidos, se seleccionaron y se analizaron 9. Se recopilaron las características de muestra y los métodos de todos los estudios. se sometieron a análisis los datos de función motora y no motora comparando las dos dianas.

- **Conclusión:** No existen diferencias significativas de una diana sobre otra en cuanto a función motora evaluada mediante la parte III de la escala UPDRS. De igual manera, no se evidenciaron diferencias significativas en lo relacionado a calidad de vida o efectos adversos. La estimulación cerebral profunda palidal parece ser superior en algunos aspectos neurocognitivos, en cambio, la estimulación subtalámica se asocia a una mayor reducción de la medicación dopaminérgica.

- **Palabras clave:** enfermedad de Parkinson, estimulación cerebral profunda, núcleo subtalámico, globo pálido interno, función motora, dopamina, cognición, calidad de vida, efectos adversos.

## 2. Resumo

- **Introdución:** A enfermidade de Párkinson é unha enfermidade neurodexenerativa progresiva que se caracteriza por síntomas motores e non motores que afectan á calidade de vida. O seu diagnóstico é fundamentalmente clínico e o seu tratamento é sintomático. Existen técnicas enfocadas a mellorar os síntomas como a estimulación cerebral profunda.

- **Obxectivos:** O obxectivo desta revisión é analizar a evidencia científica para determinar o obxectivo óptimo á hora de realizar a estimulación cerebral profunda. Compararase o núcleo subtalámico e o globo pálido interno co fin de determinar se unha diana é mellor ca outra en canto a beneficios e efectos adversos.

- **Métodos:** Realizouse unha busca sistemática utilizando as bases de datos: MEDLINE (vía PubMed), Cochrane e SciELO. Incluíronse revisións sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos aleatorizados que comparasen ambos obxectivos. Utilizouse a escala PEDro para valorar a calidade dos artigos e o risco de sesgos.

- **Resultados:** Do total de 42 artigos obtidos, seleccionáronse e analizáronse 9. Recompiláronse as características da mostra e os métodos de todos os estudos. Analizáronse os datos de función motora e non motora comparando ambos os obxectivos.

- **Conclusión:** Non hai diferenzas significativas entre un obxectivo e outro en canto á función motora avaliada mediante a parte III da escala UPDRS. Da mesma maneira, non se evidenciaron diferenzas significativas en relación á calidade de vida ou aos efectos adversos. A estimulación cerebral profunda do globo pálido interno parece ser superior en algúns aspectos neurocognitivos, mentres que a estimulación subtalámica asóciase a unha maior redución da medicación dopaminérxica.

- **Palabras chave:** enfermidade de Párkinson, estimulación cerebral profunda, núcleo subtalámico, globo pálido interno, función motora, dopamina, cognición, calidade de vida, efectos adversos.

## 2. Abstract

- **Introduction:** Parkinson's disease is a progressive neurodegenerative disorder characterized by motor and non-motor symptoms that affect quality of life. Its diagnosis is primarily clinical, and the treatment is symptomatic. There are techniques focused on improving symptoms, such as deep brain stimulation.
- **Objectives:** The aim of this review is to analyze the scientific evidence to determine the optimal target for deep brain stimulation. The subthalamic nucleus and the internal globus pallidus will be compared to determine if one target is better than the other in terms of benefits and adverse effects.
- **Methods:** A systematic search was conducted using the databases MEDLINE (via PubMed), Cochrane, and SciELO. Systematic reviews, meta-analyses, and randomized clinical trials comparing both targets were included. The PEDro scale was used to assess article quality and risk of bias.
- **Results:** Out of a total of 42 articles obtained, 9 were selected and analyzed. Sample characteristics and methods from all studies were collected. Motor and non-motor function data comparing the two targets were subjected to analysis.
- **Conclusion:** There are no significant differences between one target and the other in terms of motor function evaluated by Part III of the UPDRS scale. Similarly, no significant differences were found in quality of life or adverse effects. Pallidal deep brain stimulation appears to be superior in some neurocognitive aspects, while subthalamic stimulation is associated with a greater reduction in dopaminergic medication.
- **Keywords:** Parkinson's disease, deep brain stimulation, subthalamic nucleus, internal globus pallidus, motor function, dopamine, cognition, quality of life, adverse effects.

### 3. Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad degenerativa crónica y progresiva, siendo la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer. Fue descrita en 1817 por James Parkinson. Los pacientes presentan síntomas motores tales como bradicinesia, temblor en reposo y rigidez, además de síntomas no motores que suelen preceder a los motores. La aparición de la enfermedad se debe a la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la parte compacta de la sustancia negra. Esta pérdida puede deberse a la acumulación de la alfa-sinucleína que origina los cuerpos de Lewy y que provoca la neurodegeneración. El diagnóstico es fundamentalmente clínico por lo que es difícil en fases tempranas. El tratamiento se basa en reponer dopamina o estimular a los receptores dopaminérgicos.

#### 3.1. Epidemiología

La enfermedad de Parkinson suele aparecer entre los 50 y 80 años, con un pico en los 70 años.<sup>3</sup> Se considera que la edad es el mayor factor de riesgo para desarrollar la enfermedad.<sup>2</sup>

Diversos estudios aportan datos sobre la epidemiología, que sufren variaciones de acuerdo con la metodología aplicada y a la población estudiada.<sup>3,5</sup> Se estima que la prevalencia es más alta en Europa, Norteamérica y Sudamérica en comparación con África y Asia.<sup>2</sup> Las cifras se sitúan entre 0,1-0,2% en la población general, alcanzando el 1% en la población mayor de 60 años.<sup>5</sup> La incidencia se sitúa entre 10-18 por 100.000 habitantes/años.<sup>2</sup>

Esta enfermedad es más prevalente en hombres que en mujeres con una relación 3:2<sup>3,2</sup> considerándose el género masculino un factor de riesgo.<sup>2</sup>

La prevalencia ha ido aumentando en los últimos años, se calcula que podría duplicarse para el año 2030 en relación sobre todo con el envejecimiento de la población, aunque se sabe que existen otras causas que pueden influir.<sup>3,4</sup>

#### 3.2 Etiopatogenia

Es probable que la etiología de la EP sea multifactorial con componentes tanto ambientales como genéticos que interactúan entre sí.<sup>11</sup>

Varios estudios han sugerido que ciertos factores ambientales pueden aumentar el riesgo de desarrollar EP, se incluyen la exposición a pesticidas, lesiones craneales previas, vivir en áreas rurales, el uso de  $\beta$ -bloqueantes, ocupaciones agrícolas, consumo de agua de pozo y productos lácteos. Sin embargo, es importante destacar que existen controversias en relación con la soldadura y la exposición al manganeso, y su posible asociación con la EP aún está sujeta a debate y no se ha llegado a una conclusión definitiva.<sup>2,11</sup>

Por otro lado, se asocian a un menor riesgo, el consumo de tabaco, de café, el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), bloqueadores de los canales del calcio y el consumo moderado de alcohol.<sup>2</sup> En algunas poblaciones, también se ha observado que el consumo de té está asociado a un menor riesgo de EP. Además, llevar una dieta saludable, rica en frutas, verduras y granos, y practicar actividad física regularmente, también parecen tener un efecto protector.<sup>11</sup>

A lo que se refiere a factores genéticos, las formas monogénicas constituyen aproximadamente el 30% de los casos familiares y alrededor del 3-5% de los casos esporádicos.<sup>9</sup>

Dentro de las formas monogénicas se destacan las mutaciones en dos genes específicos: el gen *SNCA* y el gen *LRRK2*. Las mutaciones del gen *SNCA*, que codifica la proteína alfa-sinucleína, desempeñan un papel importante en la patogénesis de la EP. Estas mutaciones están asociadas con la producción y acumulación anormal de agregados de proteínas conocidos como cuerpos de Lewy, característicos de la EP. La presencia de mutaciones en el gen *SNCA* puede aumentar significativamente el riesgo de desarrollar EP en individuos afectados. Por otro lado, las mutaciones en el gen *LRRK2* se relacionan con un aumento de la actividad quinasa de la proteína codificada. Estas mutaciones pueden encontrarse en alrededor del 1-2% de todos los pacientes con EP y en aproximadamente el 5% de los casos de EP familiar. Es importante destacar que las mutaciones en el gen *LRRK2* son más frecuentes en ciertas poblaciones, como los bereberes del norte de África.<sup>8,11</sup>

Las formas de inicio temprano, con herencia autosómica recesiva, están asociadas con mutaciones en *PARKIN*, *PINK1* y *DJ-1*, que se relacionan con la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo.<sup>8,11</sup>

Las mutaciones en *LRRK2* y *PARKIN* son la causa más frecuente de EP heredada de forma dominante y recesiva respectivamente.<sup>2</sup>

El factor genético que más aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad es la mutación en *GBA*<sup>8</sup> asociada con la enfermedad de Gaucher autosómica recesiva. Los portadores de esta mutación tienen aproximadamente 4 veces más riesgo de desarrollar EP.<sup>11</sup>

### 3.3. Fisiopatología

Para entender la fisiopatología de la EP es importante conocer la fisiología y anatomía de los núcleos basales.

Los núcleos de la base son núcleos subcorticales que se dividen en dorsales y ventrales. Los dorsales son el caudado y putamen, que forman el neostriado, y el globo pálido, que constituye el paleostriado, y están conectados funcionalmente con la sustancia negra, el núcleo subtalámico y la formación reticular pontina parabraquial. Los núcleos ventrales son el núcleo accumbens, la sustancia innominada, el núcleo basal de Meynert y el tubérculo olfatorio.<sup>14</sup>

La función normal de los núcleos basales se basa en el equilibrio entre la desinhibición talámica por la vía directa y la inhibición talámica por la vía indirecta, permitiendo un control adecuado y preciso del movimiento. Una alteración de estos núcleos de la base producirá la alteración del movimiento, lo que puede causar trastornos hiperkinéticos, por su aumento (enfermedad de Huntington) o hipocinéticos por su defecto (enfermedad de Parkinson).<sup>14</sup>

La vía directa se origina en la corteza cerebral y envía una señal glutamatérgica excitadora hacia el complejo estriado. Las neuronas estriatales inhiben a las células del globo pálido interno y de la porción reticular de la sustancia negra (SNpr). Estas fibras, conocidas como estriatopalidales y estriatónígricas, utilizan sustancias químicas como el GABA, la sustancia P o la dinorfina. En conjunto, el resultado de esta vía es aumentar la actividad del tálamo, el cual a su vez estimula al córtex cerebral, facilitando el inicio y la ejecución de movimientos voluntarios.<sup>14</sup>

En cambio, la vía indirecta, consiste en un circuito que atraviesa el globo pálido y el núcleo subtalámico. En esta vía, las neuronas estriatopalidales contienen sustancias químicas como el GABA y la encefalina que actúan sobre el globo pálido externo inhibiendo su actividad. Éste a su vez inhibe al núcleo subtalámico, que, a través de sus conexiones con el globo pálido interno, regula la actividad del tálamo. Todo esto resulta en la inhibición de la actividad de la corteza cerebral, lo que en condiciones normales evita la generación de movimientos indeseados.<sup>14</sup>

Es importante mencionar el circuito dopaminérgico bidireccional entre el neostriado y la sustancia negra. El efecto de la dopamina en este circuito depende del tipo de receptor presente en las neuronas estriatales postsinápticas. Las neuronas que expresan el receptor D1 forman parte de la vía directa, y cuando se estimulan, activan las neuronas estriatopalidales de esa vía. Por otro lado, las neuronas que expresan el receptor D2 forman parte de la vía indirecta y se inhiben cuando la dopamina se une a esos receptores. En resumen, la estimulación de la vía directa por la dopamina facilita el movimiento, mientras que la vía indirecta se inhibe bajo la influencia de la dopamina. Esto significa que el efecto de la estimulación dopaminérgica en las neuronas estriatales es promover la actividad motora.<sup>14</sup>

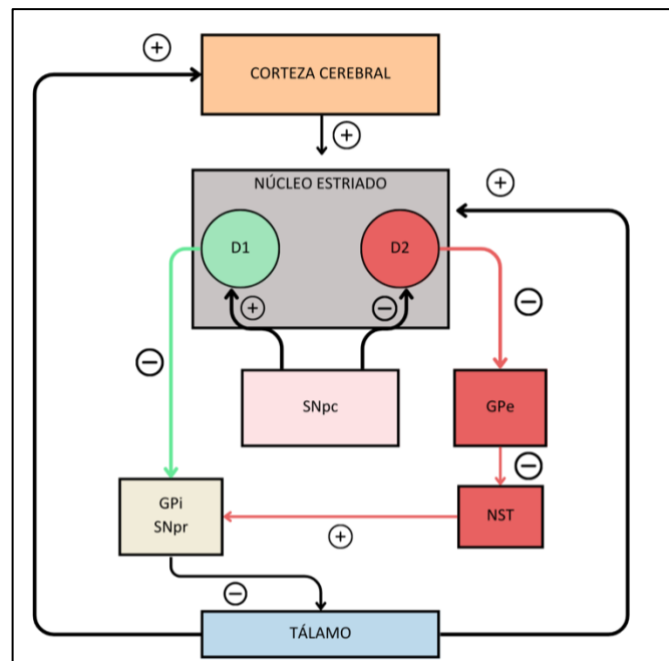


Figura 1. Circuito de los núcleos basales

La vía directa está representada con flechas verdes y la vía indirecta, con flechas rojas. D1: receptores D1, D2: receptores D2. SNpc: porción compacta de la sustancia negra. SNpr: porción reticular de la sustancia negra. GPe: globo pálido externo. GPi: globo pálido interno. NST: núcleo subtalámico. [Elaboración propia]

Lo que ocurre en la EP es una disfunción del sistema de los núcleos basales debido a la depleción de dopamina, que resulta en la potenciación de la vía indirecta sobre la directa. Esto se traduce en una hiperactividad del NST y del complejo GPi/SNpr, y una inhibición talamocortical. Además, la falta de dopamina produce una tendencia de las neuronas a descargar de manera oscilatoria, en lugar de la activación tónica fisiológica.<sup>6</sup>

Además de la pérdida de neuronas dopaminérgicas, es importante destacar la presencia de cuerpos de Lewy, una característica patogénica de todas las sinucleinopatías, como la enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy y la atrofia de múltiples sistemas.<sup>27</sup> Los cuerpos de Lewy son inclusiones intraneuronales redondas, eosinófilas, con un núcleo hialino y un halo periférico pálido; entre sus componentes principales destacan la alfa-sinucleína y la ubiquitina.<sup>10</sup>

La alfa sinucleína es una proteína codificada por el gen *SNCA*.<sup>10</sup> Como comentábamos en el apartado anterior, su mutación es un factor de riesgo para desarrollar la EP.<sup>8</sup> Se expresa principalmente en las terminales presinápticas de varios sistemas neurotransmisores en el sistema nervioso central.<sup>26</sup> Se encuentra presente también en los glóbulos rojos y en otros tejidos fuera del sistema nervioso central.<sup>11, 26</sup> Esta proteína es propensa al plegamiento incorrecto, y a volverse insoluble formando agregados amiloides ricos en láminas  $\beta$  que se acumulan y forman inclusiones intracelulares.<sup>10</sup>

Se ha propuesto un modelo secuencial de formación de cuerpos de Lewy y depósitos de alfa-sinucleína que comienza en el núcleo motor dorsal de los nervios glossofaríngeo y vago y el núcleo olfatorio anterior, con propagación progresiva hacia el tronco cerebral y, en etapas posteriores, hacia el mesocórtex y el allocórtex y finalmente hacia el neocórtex.

La alfa sinucleína tiende a propagarse de una región cerebral a otra de manera similar a los priones, esto concuerda con la teoría de propagación de la patología propuesta por Braak et al.<sup>10,11</sup>

Además, se ha sugerido que la agregación puede comenzar en los plexos autonómicos del intestino y propagarse hacia arriba, y que esto podría estar influenciado por el microbioma intestinal. Por lo que es importante destacar que estos agregados se han visto en el intestino de persona neurológicamente normales, lo que podría indicar mayor riesgo de desarrollar EP si hubiesen vivido más tiempo.<sup>11</sup>

Finalmente, cabe destacar que en la mayoría de los casos estos agregados son controlados por mecanismos celulares normales y no dan lugar a la formación de cuerpos de Lewy, sin embargo, en presencia de factores facilitadores comentados en el apartado anterior, estos agregados pueden eludir la eliminación normal y dar lugar a la sinucleinopatía en el cerebro.<sup>11</sup>

### **3.4. Manifestaciones clínicas**

La EP presenta una serie de manifestaciones motoras y no motoras.<sup>10</sup> Sus síntomas característicos son el temblor en reposo, la rigidez, la bradicinesia y el trastorno de la marcha con inestabilidad postural, conocidos como signos cardinales.<sup>4</sup>

El temblor en reposo se define como un movimiento involuntario, rítmico y oscilatorio,<sup>3</sup> que se presenta en el 70% de los casos.<sup>6</sup> Suele ser de gran amplitud, con una frecuencia entre 4 y 6 Hz,<sup>6</sup> casi siempre es prominente en la parte distal de la extremidad. Puede involucrar labios, barbilla, mandíbula y pierna, pero rara vez involucra el cuello, la cabeza o la voz (a diferencia del temblor esencial)<sup>15</sup>

La rigidez se caracteriza por un aumento del tono muscular, con resistencia al movimiento pasivo.<sup>3</sup>

La bradicinesia es la disminución progresiva de la velocidad y amplitud de los movimientos alternados y repetidos,<sup>3</sup> abarca dificultades para planificar, iniciar y ejecutar el movimiento. A menudo se manifiesta inicialmente con lentitud para la realización de actividades básicas de la vida diaria, lentitud de movimiento y tiempos de reacción.<sup>15</sup> Puede presentarse con movimientos espontáneos o voluntarios.<sup>6</sup>

La inestabilidad postural, propia de las últimas etapas de la EP, es la causa más común (junto con la “congelación”) de caídas, contribuyendo de forma significativa al riesgo de fracturas de cadera.<sup>15</sup>

Estas manifestaciones son debidas a la pérdida de inervación dopaminérgica en el estriado.<sup>6</sup>

Otros síntomas motores incluyen anomalías posturales, trastorno de la marcha y congelación, micrografía, trastornos del habla, hipomimia, alteración del parpadeo, entre otros.<sup>10</sup>

Entre las anomalías posturales destacamos la camptocormia que se define como una flexión extrema de la columna dorsolumbar incrementada al caminar, y el síndrome de Pisa que es la inclinación del tronco sobre todo al estar sentado o de pie.<sup>15</sup>

La “congelación” o bloqueo motor, generalmente de carácter repentino y transitorio, es uno de los síntomas más incapacitantes. Su frecuencia es mayor en hombre que en mujeres.<sup>15</sup>

A los síntomas como la disartria, la hipomimia, la disminución del parpadeo, se les atribuye como causa fundamental la bradicinesia.<sup>15</sup>

La expresión de dichos síntomas puede diferir entre los pacientes.<sup>10</sup> Puede presentarse un cuadro clínico muy heterogéneo entre los pacientes.<sup>2, 10</sup> Lo que llevó a intentar clasificar la enfermedad en subtipos, sobre todo con intereses de tipo etiológicos o pronósticos.<sup>10</sup> Si bien no existe un consenso generalizado, con fines pronósticos la podemos dividir en subtipo de predominio tremórico, y subtipo no tremórico. El primero es de evolución más lenta, con menor incapacidad y menor riesgo de deterioro cognitivo.<sup>6</sup>

Dentro de los síntomas no motores se engloban alteraciones sensitivas, trastornos del estado de ánimo, disfunción del sueño, deterioro cognitivo y demencia,<sup>4</sup> dolor y fatiga.<sup>2</sup> A menudo, los pacientes no hacen referencia a los mismos y tienden a ser poco evaluados por los médicos, sin embargo, tienen un gran impacto en la calidad de vida.<sup>10</sup> Su prevalencia aumenta

conforme avanza la enfermedad.<sup>6</sup> Estas manifestaciones se han asociado con la distribución de los cuerpos de Lewy en el sistema nervioso.<sup>6</sup>

Algunos síntomas como la hiposmia, depresión, estreñimiento, trastorno de conducta durante el sueño REM, podrían aparecer 10 años antes del diagnóstico y del inicio de síntomas motores, y se conocen como síntomas prodrómicos.<sup>10</sup>

Con respecto al trastorno de conducta durante el sueño REM, se ha constatado que no es una mera alteración del sueño, sino que en muchos casos puede ser la primera manifestación de una enfermedad neurodegenerativa como la EP<sup>18</sup>. Además, diversos estudios apuntan a que la hiposmia puede ser un marcador temprano de la EP<sup>2,15</sup> y los trastornos del estado de ánimo, junto con el estreñimiento casi duplican el riesgo de desarrollar la EP.<sup>2</sup>

Si bien, otros estudios defienden que ninguno de los síntomas no motores mencionados anteriormente tienen la suficiente especificidad para detectar el riesgo de EP en la población. A pesar de la alta sensibilidad para la hiposmia o el estreñimiento, su especificidad es baja. Por lo que se habla de múltiples marcadores que incluyan, además, imágenes y biomarcadores moleculares.<sup>16</sup>

### **3.5. Curso clínico**

La neurodegeneración en la EP es progresiva y los fármacos disponibles son sintomáticos.<sup>10</sup> A medida que avanza la enfermedad las manifestaciones motoras cardinales, que al principio suelen presentarse en un solo hemicuerpo, afectan también al lado contralateral.<sup>6</sup>

Al principio, los fármacos proporcionan un buen control de los síntomas, pero en etapas más avanzadas, aparecen los síntomas resistentes a levodopa.<sup>10</sup>

La calidad de vida de los pacientes se verá cada vez más afectada, la mayoría sufrirán pérdida de su autonomía y dependencia para las actividades de la vida diaria, con cargas emocionales, económicas y sociales, tanto para los enfermos como para sus familiares.<sup>6, 10, 17</sup>

La EP se asocia con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas, una reducción de la esperanza de vida, y discapacidad grave.<sup>10</sup>

### **3.6. Diagnóstico**

El diagnóstico de la EP es clínico, para ello es fundamental la anamnesis y exploración neurológica, resaltando los elementos sugestivos de EP, como pueden ser el curso lento y progresivo, y la distribución típicamente asimétrica. Además, tiene que estar presente el parkinsonismo, definido por bradicinesia y al menos otro signo motor.<sup>6</sup>

Es fundamental descartar otras causas de parkinsonismo, como el farmacológico, la parálisis supranuclear de la mirada, alteraciones cerebelosas o del equilibrio, signos corticales como la apraxia motora, entre otros.<sup>6</sup>

La respuesta a levodopa puede ayudar al diagnóstico, ya que EP suele responder de forma significativa al tratamiento, al contrario que los parkinsonismos secundarios y atípicos.<sup>6,10</sup>

Con el fin de mejorar la precisión diagnóstica, la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento (MDS) ha propuesto un conjunto de criterios, actualizando los criterios del *Queens Square Brain Bank* (QSBB).<sup>19</sup>

Entre las técnicas de imagen destacan el PET o SPECT, que mide la densidad de las terminaciones nerviosas dopaminérgicas que se proyectan desde la parte compacta de la sustancia negra hacia el estriado.<sup>2</sup>

Se están estudiando diversos biomarcadores (a-sinucleína, DJ-1, tau) sensibles y específicos de fluidos y tejidos para diagnosticar la EP en fase temprana o prodrómica.<sup>2,19</sup>

Por otra parte, los estudios genéticos para mutaciones frecuentes sólo están recomendados en casos con clara transmisión familiar, con varios familiares de primer grado afectados.<sup>6</sup>

### 3.7. Tratamiento

Actualmente no existen tratamientos modificadores de la EP, por lo que su tratamiento es sintomático, actuando sobre todo en la vía dopaminérgica.<sup>10</sup>

La levodopa es el tratamiento de elección y el más eficaz en los síntomas motores,<sup>10</sup> debe iniciarse de forma gradual y a dosis mínima eficaz<sup>20</sup>. Se administra sistemáticamente en combinación con un inhibidor de la descarboxilasa periférica para que se convierta en dopamina activa en el SNC y no actúe a nivel periférico.<sup>4,20</sup>

Los efectos secundarios agudos por la acción dopaminérgica incluyen náuseas, vómitos e hipotensión ortostática. Además, se pueden presentar complicaciones motoras como las fluctuaciones de la respuesta (episodios “on” y “off”) y discinesias. En tratamientos prolongados se puede dar el efecto “*wearing off*” que es la desaparición del beneficio de la levodopa.<sup>4</sup> Todo ello hizo pensar que era mejor usar otros tratamientos en la fase temprana de la EP, aunque existe cierta controversia, y se contempla la posibilidad de que esos efectos sean debidos a la propia enfermedad.<sup>20</sup>

Los agonistas dopaminérgicos actúan directamente sobre los receptores postsinápticos de dopamina D1-3 en el estriado.<sup>10</sup> A pesar de no ser tan efectivos para tratar los síntomas motores como la dopamina, se pueden utilizar en monoterapia de inicio, sobre todo en paciente jóvenes.<sup>4,10</sup> Se pueden usar en monoterapia o en combinación con levodopa para evitar los efectos de inactivación de ésta,<sup>4,10</sup> asimismo, actúa como un ahorrador de levodopa, lo que permite reducir las dosis y evitar sus efectos secundarios.<sup>20</sup> Los efectos adversos de los agonistas dopaminérgicos son similares a los de la levodopa, además de edemas, trastornos de control de impulsos y somnolencia diurna excesiva.<sup>20</sup>

Los inhibidores de la MAO-B actúan disminuyendo el metabolismo de la dopamina, lo que prolonga y potencia la estimulación dopaminérgica. Se utilizan en la EP precoz porque ofrecen

mejoría sin los efectos secundarios de la levodopa. En los casos avanzados, se utilizan en combinación con otros fármacos. La rasagilina y la selegilina son inhibidores irreversibles. La safinamida es un inhibidor reversible que ha demostrado un mejor control de los síntomas en la enfermedad.<sup>10</sup>

Los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, prolongan la semivida de eliminación de levodopa y mejoran su biodisponibilidad en el cerebro.<sup>4</sup> Se utilizan para acortar el tiempo de “*off*” y prolongar el “*on*”, mejorando las fluctuaciones motoras.<sup>4,10</sup>

La amantadina es un antagonista del receptor de glutamato de tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) con actividad anticolinérgica,<sup>10</sup> se usa para tratar la discinesia en formas avanzadas de la EP,<sup>4</sup> aunque hay controversias sobre su uso ya que los efectos secundarios incluyen psicosis, edema, estreñimiento y livedo reticular.<sup>20</sup>

### **3.8. Estimulación cerebral profunda**

La estimulación cerebral profunda (DBS) es una técnica quirúrgica usada para tratar la EP. Consiste en colocar un electrodo en un área neuronal de los ganglios de la base, que, en el caso de la enfermedad de Parkinson, puede ser el núcleo subtalámico o el globo pálido interno, y se conecta a un estimulador que se inserta en la pared del tórax, en el plano subcutáneo.<sup>4</sup>

Esta técnica proporciona buenos resultados, sobre el temblor, en la reducción del período “*off*” y las discinesias, sin embargo, los signos motores que no responden a la levodopa, como la congelación, las caídas o la demencia no muestran una mejoría significativa con la DBS.<sup>4, 20</sup>

Está indicada sobre todo para pacientes con discapacidad debido al intenso temblor o a las complicaciones motoras de la levodopa que no responden al tratamiento farmacológico. En estos casos se ha visto que la DBS mejora la calidad de vida.<sup>4</sup> A pesar de que la mayoría de los estudios se han realizado en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, algún ensayo ha sugerido que la DBS podría ser útil en pacientes con inicio reciente de complicaciones motoras inducidas por la levodopa,<sup>20</sup> la estimulación subtalámica podría ser incluso superior a la terapia médica en pacientes en la fase temprana de la EP con complicaciones motoras.<sup>21</sup>

Los efectos secundarios pueden ser debido a la técnica quirúrgica (hemorragia, infección, infarto), del propio sistema (infección, úlceras en la piel, rotura...) o de la estimulación (calambres musculares, parestesias, depresión). En caso de intolerancia se puede interrumpir la estimulación y extraer el sistema.<sup>4</sup>

La selección de pacientes debe llevarse a cabo por un equipo multidisciplinar y con experiencia en DBS, siguiéndose un programa de evaluación central para terapias intervencionistas quirúrgicas en la enfermedad de Parkinson (CAPSIT-PD). Algunos factores clave a considerar son la duración de la enfermedad, la edad, la respuesta a levodopa, los síntomas no respondedores a levodopa, problemas cognitivos y psiquiátricos y las comorbilidades.<sup>10</sup>

La elección entre dos objetivos comunes, el núcleo subtalámico y el globo pálido interno, se basa en considerar los beneficios relativos que ofrecen. El núcleo subtalámico permite una

mayor reducción en la dosis de medicación y un mejor control del temblor, mientras que el globo pálido interno brinda un mejor control de la discinesia y posiblemente menos efectos secundarios. La elección de la mejor diana entre el primero y el segundo será el objetivo de esta revisión.<sup>20</sup>

## 4. Objetivos

El propósito de esta revisión sistemática consiste en recopilar, integrar y analizar la evidencia científica existente acerca de la selección óptima de la diana en la estimulación cerebral profunda. Se realizará una comparación principalmente entre el núcleo subtalámico y el globo pálido interno con el objetivo de determinar si existen datos suficientes para afirmar que una opción es superior a la otra en términos de beneficio máximo obtenido frente a los efectos adversos.

En este estudio, se empleará la guía PRISMA, que proporciona una metodología recomendada para la realización de revisiones sistemáticas. Dicha guía ha sido consultada y considerada en diversas fuentes <sup>22,23,24,25</sup> como referencia para llevar a cabo esta investigación de manera rigurosa y precisa. La formulación de la pregunta en este estudio se ha realizado siguiendo la estructura del acrónimo PICO (Tabla 1).

<b>P (Patient)</b>	<b>I (Intervention)</b>	<b>C (Comparison)</b>	<b>O (Outcome)</b>
Enfermedad de Parkinson	Estimulación cerebral profunda subtalámica	Estimulación cerebral profunda palidal	Mejora de clínica motora y no motora Efectos adversos

Tabla 1

## 5. Métodos

### 5.1. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura científica usando las bases de datos: MEDLINE (vía PubMed), Cochrane y SciELO. Para ello se utilizó una combinación de las siguientes palabras clave: “Subthalamic” AND “pallidal” AND “deep brain stimulation” AND “Parkinson's disease”.

### 5.2. Criterios de inclusión

Se incluyeron revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos controlados y aleatorizados, publicados entre enero de 1999 y junio de 2023, realizados en seres humanos y escritos en inglés. Además, estos artículos deberán tener acceso a su texto completo de forma gratuita o mediante la institución pública Universidade de Santiago de Compostela.

### 5.3. Selección de estudios

Tras una búsqueda inicial, de los 42 estudios disponibles, se eliminaron los duplicados entre las bases de datos. A continuación, los 34 artículos restantes pasaron un cribado basado en analizar los títulos y resúmenes de los artículos. Se seleccionaron los estudios aptos para pasar a la siguiente fase teniendo en cuenta el tema, los objetivos, características de la muestra, tipo de estudio e idioma.

Se excluyeron 23 artículos según los siguientes criterios:

- Excluidos basados en título y resumen (no adecuados al objetivo de la revisión sistemática): 12
- No aleatorizado: 1
- Falta de acceso al estudio completo: 10

Al finalizar el cribado, se analizó de manera exhaustiva un total de 11 artículos científicos, de los cuales han sido excluidos 2 según los criterios señalados en la Figura 2.

### 5.4. Extracción de datos

Una vez concluida la selección de estudios, se recopilará los siguientes datos de los ensayos clínicos: autor, año de publicación, tamaño de la muestra, descripción de la muestra (edad, sexo), estadio de la enfermedad según la escala de *Hoehn y Yahr*, intervención, variables

(principal, secundarias y adicionales) y resultados. La información se resumirá y se expondrá en la tabla 2.

La escala de *Hoehn y Yahr* describe los grados de disfunción motora en la EP en 6 estadios: 0 es asintomático; 1, enfermedad unilateral; 2, enfermedad bilateral sin dificultades de equilibrio; 3, inestabilidad postural; 4, pérdida de independencia física; 5, estar encamado o en silla de ruedas.<sup>30</sup>

La progresión en esta escala se correlaciona con el deterioro motor y de la calidad de vida, aunque se usa fundamentalmente como variable descriptiva del estado de los pacientes en un momento concreto. Los análisis clinimétricos realizados apoyan su credibilidad científica y clínica.<sup>30</sup>

Se aplicará como variable principal la función motora evaluada con la parte III de la UPDRS. Como variables secundarias se analizarán la reducción de medicación dopaminérgica, la discinesia, la afectación en la calidad de vida, el impacto neuropsicológico y los riesgos de efectos adversos tras DBS comparando las dos dianas.

La escala UPDRS, que, aunque fue modificada en 2008 (MDS- UPDRS), mantiene la estructura original, permite hacer una evaluación objetiva y estándar de los síntomas y estado funcional de los pacientes con EP. Consta de 4 partes: la parte I evalúa los síntomas no motores de la vida diaria, la parte II; los síntomas motores de la vida diaria; la parte III, la función motora y la parte IV, las complicaciones motoras. Centrándonos en la parte III, ésta se compone de los siguientes aspectos: lenguaje, rigidez, golpeteo con los dedos de las manos, movimientos de las manos, movimientos de pronosupinación de las manos, golpeteo con los dedos de los pies, agilidad de las piernas, levantarse de la silla, marcha, bloqueos, estabilidad postural y la funcionalidad motora en su conjunto.<sup>31</sup>

Por otra parte, se extraerá la siguiente información de las revisiones sistemáticas y metaanálisis: autor, año de publicación, tipo de estudio, variables (coincidiendo con las analizadas en los ensayos clínicos) y resultados. Se recopilará y sintetizará la información en la tabla 3.

## **5.5. Calidad y análisis del riesgo de sesgos**

Para analizar la calidad de los estudios se empleará la escala de calidad metodológica PEDro.<sup>28</sup>

Está constituida por 11 ítems que incluyen aspectos relacionados tanto con la validez externa como con la interna. A cada criterio se le asigna 1 o 0 puntos según su existencia o ausencia, respectivamente.<sup>28</sup>

El punto de corte establecido es de al menos 6 para considerar un ensayo clínico como de calidad moderada-alta. La escala se considera válida y fiable para distinguir entre estudios de alta y baja calidad.<sup>29</sup>

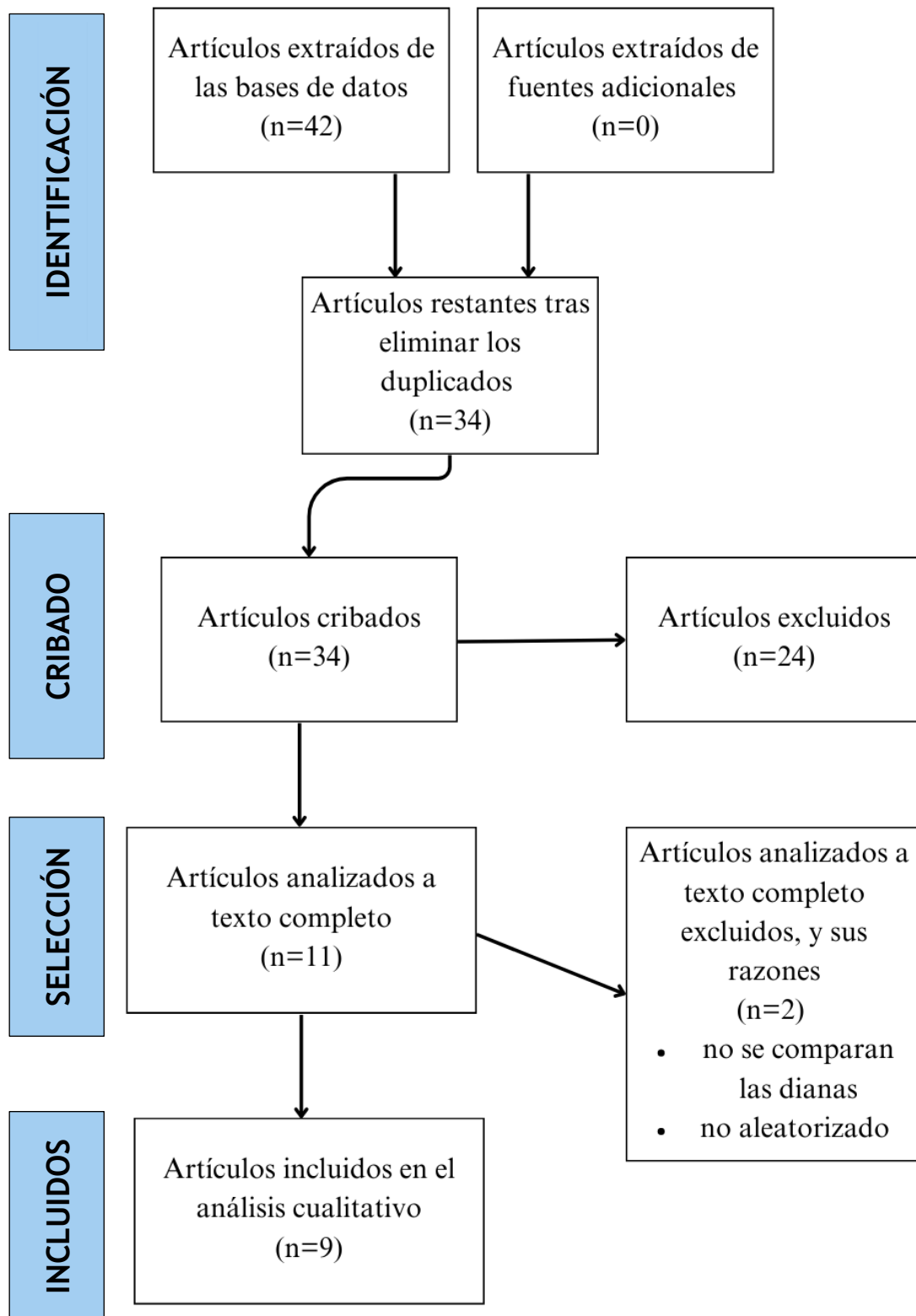


Figura 2. Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda empleada basado en *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)

## 6. Resultados

### 6.1. Estudios incluidos

Tras finalizar la selección de los artículos, se incluyeron un total 9 estudios en el análisis cualitativo, de los cuales, 1 es una revisión sistemática, 1 es una revisión sistemática y metaanálisis, 2 son metaanálisis y 5 son ensayos clínicos.

### 6.2. Descripción de los estudios incluidos

Las revisiones sistemáticas y metaanálisis incluidas han recopilado datos de la literatura científica para comparar la estimulación cerebral profunda en el núcleo subtalámico y en el globo pálido interno. Una de ellas analiza todas las variables mencionadas anteriormente (Rughani et al.), sin embargo, las tres restantes únicamente analizaron la variable secundaria, es decir, el impacto neuropsicológico de la estimulación cerebral profunda comparando ambas dianas quirúrgicas.

Por otra parte, los ensayos clínicos incluidos, han analizado en su conjunto a 421 pacientes, la mayoría de ellos varones, y con una puntuación media en la escala de *Hoehn y Yahr* mayor de 3. En todos se han comparado las dos dianas quirúrgicas, condición necesaria que debían cumplir los estudios, y se ha analizado la variable principal, excepto en uno que sólo comparó el impacto neuropsicológico (Rothlind et al.), que ha sido evaluado también en los otros ensayos clínicos incluidos (Follett et al.; Anderson et al.).

En St.George et al. llevaron a cabo un ensayo clínico en el que el sitio quirúrgico fue aleatorizado y doble ciego, contaba además con cuatro grupos: sujetos de control con la EP, sujetos sanos control, sujetos que se sometieron a GPi-DBS, y sujetos que se sometieron a NST-DBS. Los pacientes que se sometieron a DBS fueron evaluados antes de la cirugía y seis meses después de la misma.<sup>36</sup>

En Follett et al. partieron de tres grupos: pacientes asignados inicialmente a terapia médica (n=134), pacientes asignados inicialmente a DBS (n=121), pacientes asignados directamente a DBS (n=61). De los dos primeros grupos, 255 se incluyeron en el análisis de terapia médica frente a DBS, y después 117 continuaron a DBS. En total, 299 fueron sometidos a DBS, y el objetivo quirúrgico fue aleatorizado. Se hizo un seguimiento a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses.<sup>37</sup>

El estudio realizado por Nakamura et al. fue un ensayo clínico aleatorizado prospectivo donde se compararon dos grupos de pacientes, el primero sometido a NST-DBS y el segundo, GPi-DBS. Antes de la intervención se realizaron pruebas motoras sin medicación y con medicación, después de la misma se realizaron pruebas motoras sin medicación y con medicación, con estimulación apagada y encendida, durante dos días.<sup>38</sup>

El ensayo clínico llevado a cabo por Rothlind et al. analizó el impacto neuropsicológico de los posibles efectos adversos de la DBS, comparó la DBS unilateral y bilateral, además de hacer una comparación del impacto neuropsicológico entre el NST y GPi, en dos grupos de sujetos.

El sitio quirúrgico fue aleatorizado, el lado del tratamiento se decidió según la gravedad de los síntomas lateralizados y el predominio manual. Los pacientes fueron evaluados antes y seis meses después de DBS.<sup>39</sup>

En el ensayo clínico realizado por Anderson et al. se incluyeron 2 grupos de pacientes con EP idiopática, un grupo para GPi-DBS y otro para NST-DBS la elección del sitio quirúrgico fue aleatorizada y doble ciego. Los pacientes fueron evaluados tras 3, 6 y 12 meses de DBS.<sup>40</sup>

### **6.3. Riesgo de sesgos y calidad metodológica**

Con el fin de analizar la calidad metodológica de esta revisión y disminuir el riesgo de sesgo, se evaluó cada ensayo clínico incluido con la escala PEDro. Los resultados se detallan en la tabla 4. Los ítems se encuentran señalados en las columnas. Como ya se ha comentado anteriormente, a cada criterio se le asigna 1 o 0 puntos según se cumpla o no.

El rango de puntuación obtenido fue entre 7-10 (por encima del punto de corte explicado anteriormente). Ninguno de los ensayos cegó al terapeuta, como es lógico, al tratarse de una intervención quirúrgica. La mayoría cegaron al evaluador (60%) y a los sujetos (80%). En lo que concierne a las pérdidas, durante el estudio el 40% de los estudios tuvieron al menos un 15% de pérdidas.

Estudio	Características muestrales	Intervención	Variables	Resultados
St George et al. (2012) <sup>36</sup>	Tamaño: 24 Edad media: 62.8 (GPi)/61.6 (NST) H&Y: GPi-DBS: 3.8/NST-DBS: 3.3	GPi-DBS: 11(10♂) NST-DBS: 13 (10♂)	Principal: UPDRS III (respuesta postural automática)	UPDRS III (respuesta postural): la estabilidad global de la respuesta postural automática fue funcionalmente peor en el grupo tratado con NST-DBS.
Follett et al. (2010) <sup>37</sup>	Tamaño: 299 Edad media: 61.8±8.7 (GPi)/61.9±8.7 (NST) H&Y: GPi-DBS: 3.3/NST-DBS: 3.4	GPi-DBS: 152 (133♂) NST-DBS: 147 (116♂)	Principal: UPDRS III Secundarias: calidad de vida, reducción de la medicación dopaminérgica, impacto neuropsicológico, riesgos de EA Adicionales: deterioro cognitivo, depresión	UPDRS III: mejoría de la clínica motora sin una diferencia significativa entre los dos objetivos quirúrgicos. Reducción de la medicación dopaminérgica: se observó una mayor disminución de la medicación después de la NST-DBS en comparación con la GPi-DBS. Calidad de vida: no hubo diferencias significativas. Deterioro cognitivo: mayor disminución en NST-DBS frente a GPi-DBS. Depresión: mejoría de la depresión en GPi-DBS frente a ligero empeoramiento en NST-DBS. Riesgos de EA: no hubo diferencias significativas.
Nakamura et al. (2007) <sup>38</sup>	Tamaño: 33 Edad media: 59.6 ± 2.3 (GPi)/ 59.9 ± 2.2 (NST)	GPi-DBS: 15 ♂ NST-DBS: 18 (13♂)	Principal: UPDRS III (función motora fina)	UPDRS III (función motora fina): no hubo diferencias significativas entre las dos dianas.
Rothlind et al. (2006) <sup>39</sup>	Tamaño: 42 (33♂) Edad media: 60,7 [60.2 ± 8.83 (GPi)/ 61.4 ± 10.11 (NST)] H&Y: 3.3 ± 0.56 (GPi)/3.3 ± 0.45 (NST)	GPi-DBS: 23 (18♂) NST-DBS: 19 (15♂)	Secundarias: impacto neuropsicológico, reducción de la medicación dopaminérgica	Impacto neuropsicológico: no parece haber diferencia entre las dianas. Reducción de la medicación dopaminérgica: se observó una mayor disminución de la medicación después de la NST-DBS en comparación con la GPi-DBS.

Anderson et al. (2005) <sup>40</sup>	<u>Tamaño:</u> 23 <u>Edad media:</u> 54 ± 12 (GPi)/61 ± 9 (NST) <u>H&amp;Y:</u> 4 [4.0 (4-4.5) (GPi)/4.0 (3-4) (NST)]	<u>GPi-DBS:</u> 11 <u>NST-DBS:</u> 12	<u>Principal:</u> UPDRS III <u>Secundarias:</u> reducción de la medicación dopaminérgica, discinesias, impacto neuropsicológico, efectos adversos	<u>UPDRS III:</u> mejoría de la clínica motora sin una diferencia significativa entre los dos objetivos quirúrgicos. <u>Reducción de la medicación dopaminérgica:</u> se observó una mayor disminución de la medicación después de la NST-DBS en comparación con la GPi-DBS. <u>Discinesias:</u> no hubo diferencias significativas. <u>Impacto neuropsicológico:</u> sugieren que los cambios cognitivos y conductuales parecen ser más frecuentes tras la NST-DBS en comparación con la GPi-DBS. <u>Efectos adversos:</u> no se encontraron diferencias significativas.
--------------------------------------	---	--	--	---

Tabla 2. Análisis descriptivo de los ensayos clínicos

Estudio	Tipo de estudio	VARIABLES	Resultados
Rughani et al. (2018) <sup>32</sup>	Revisión sistemática	<p><u>Principal:</u> UPDRS III</p> <p><u>Secundarias:</u> reducción de la medicación dopaminérgica, discinesias, calidad de vida, impacto neuropsicológico, riesgos de EA</p> <p><u>Adicionales:</u> velocidad de procesamiento y memoria de trabajo, depresión</p>	<p><u>UPDRS III:</u> no se encontraron diferencias entre los dos objetivos.</p> <p><u>Reducción de la medicación dopaminérgica:</u> se observó una mayor disminución de la medicación después de la NST-DBS en comparación con la GPi-DBS.</p> <p><u>Discinesias:</u> no se encontraron diferencias significativas.</p> <p><u>Calidad de vida:</u> no se encontraron diferencias significativas.</p> <p><u>Velocidad de procesamiento y memoria de trabajo:</u> se encontró un declive mayor con la NST-DBS en comparación con la GPi-DBS.</p> <p><u>Depresión:</u> la NST-DBS podría producir un ligero empeoramiento de la depresión en comparación con la GPi-DBS.</p> <p><u>Riesgos de EA:</u> no se ha demostrado un mayor riesgo de eventos adversos en un objetivo quirúrgico en comparación con el otro.</p>
Elgebaly et al. (2018) <sup>33</sup>	Revisión sistemática y metaanálisis	<p><u>Secundarias:</u> impacto neuropsicológico</p> <p><u>Adicionales:</u> deterioro cognitivo, atención y memoria de trabajo, velocidad psicomotora, función ejecutiva, fluidez verbal, lenguaje, depresión</p>	<p><u>Deterioro cognitivo:</u> no se observaron diferencias significativas.</p> <p><u>Atención y memoria de trabajo:</u> no se observaron diferencias significativas.</p> <p><u>Velocidad psicomotora:</u> ligera mejora en el grupo de GPi-DBS frente a NST-DBS.</p> <p><u>Función ejecutiva:</u> no se observaron diferencias significativas.</p> <p><u>Fluidez verbal:</u> ligera mejora en el grupo de GPi-DBS frente a NST-DBS.</p> <p><u>Lenguaje:</u> no se observaron diferencias significativas.</p> <p><u>Depresión:</u> no se observaron diferencias significativas.</p>
Combs et al. (2015) <sup>34</sup>	Metaanálisis	<p><u>Secundarias:</u> impacto neuropsicológico</p> <p><u>Adicionales:</u> deterioro cognitivo, depresión</p>	<p><u>Deterioro cognitivo:</u> mayor deterioro cognitivo con la NST-DBS en comparación con GPi-DBS.</p> <p><u>Depresión:</u> disminución de los síntomas de depresión mayor para GPi-DBS que para NST-DBS.</p>
Sako et al. (2016) <sup>35</sup>	Metaanálisis	<p><u>Secundarias:</u> impacto neuropsicológico</p> <p><u>Adicionales:</u> depresión, ideación suicida</p>	<p><u>Depresión:</u> mayor sintomatología depresiva tras NST-DBS en comparación con GPi-DBS.</p> <p><u>Ideación suicida:</u> no hay diferencias significativas entre una diana y otra.</p>

Tabla 3. Análisis descriptivo de las revisiones sistemáticas y metaanálisis

Estudio	Criterios de elegibilidad	Asignación aleatoria	Asignación oculta	Similares al inicio	Sujeto cegado	Terapeuta cegado	Evaluador cegado	<15% de pérdidas	Análisis por intención de tratar	Comparación estadística entre grupos	Medidas puntuales de variabilidad para resultados	Total
St George et al. (2012) <sup>36</sup>	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	9
Follett et al. (2010) <sup>37</sup>	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	10
Nakamura et al. (2007) <sup>38</sup>	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	8
Rothlind et al. (2006) <sup>39</sup>	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	7
Anderson et al. (2005) <sup>40</sup>	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	10

Tabla 4. Escala PEDro

## 7. Discusión

La finalidad principal de esta revisión sistemática es analizar en la evidencia científica disponible los efectos de la estimulación cerebral profunda en el globo pálido interno en comparación con el núcleo subtalámico. Para ello, examinaremos cada una de las variables (función motora, reducción de la medicación dopaminérgica, discinesia, calidad de vida, impacto neuropsicológico, y los riesgos adversos) después de realizar la estimulación cerebral profunda, comparando ambas dianas quirúrgicas.

### 7.1. Función motora

Uno de los objetivos de esta revisión es interpretar, según los estudios analizados, si existen diferencias entre una diana y otra con respecto a la función motora en la DBS.

En el ensayo clínico llevado a cabo por Anderson et al. analizaron la rigidez, bradicinesia, temblor y síntomas axiales según la escala motora de la UPDRS sin medicación. Durante el seguimiento se observó una mejora estadísticamente significativa de la puntuación en comparación con el inicio del estudio. Además, no encontraron diferencias significativas entre las dos dianas quirúrgicas (mejora del 39% en GPi-DBS, mejora del 48% en NST-DBS). Sin embargo, se observó una mayor mejoría de los síntomas axiales en los pacientes con NST-DBS.<sup>40</sup>

En la revisión sistemática de Rughani et al. no se registraron diferencias significativas entre GPi-DBS y NST-DBS en un seguimiento de hasta 5 años después de la operación en diferentes condiciones de medición y estimulación.<sup>32</sup>

En Follet et al. se constató que la función motora, evaluada según la UPDRS a los 24 meses con la estimulación cerebral profunda y sin medicación, mejoró tras DBS sin diferencias significativas entre los objetivos quirúrgicas. Al analizar a los pacientes en condiciones de estimulación y medicación, se observó que los pacientes sometidos a GPi-DBS obtuvieron una ligera mejoría en la función motora. En cambio, sin estimulación ni medicación, los pacientes tratados con GPi-DBS presentaron una mejoría, al contrario que los pacientes con NST-DBS que presentaron un deterioro de la función motora. Sin embargo, se concluyó que no se puede determinar que un objetivo sea mejor que el otro en base a esta variable.<sup>37</sup>

En el ensayo realizado por St George et al. se evaluó la estabilidad de la respuesta postural automática en pacientes tratados con DBS, comparando el NST y GPi. Cabe destacar que una mejor puntuación de estabilidad de la respuesta postural automática tuvo una pequeña correlación, aunque significativa con una mejor ejecución en el ítem de estabilidad postural de la UPDRS. En este estudio se apreció una mejora de la estabilidad de la respuesta postural automática a través de contracciones agonistas más sostenidas tanto en NST-DBS como GPi-DBS, en comparación con la desactivación de DBS y con medicación. Sin embargo, esta estabilidad no mejoró al comparar el estado mejor tratado antes y 6 meses después de la intervención. De hecho, el grupo tratado con NST-DBS empeoró debido a un declive de la

bradicinesia postural, lo que podría explicar el mayor número de caídas notificadas en sujetos con NST-DBS. Los resultados de este estudio apuntan a que la GPi-DBS tuvo menos efectos nocivos sobre la respuesta postural automática.<sup>36</sup>

Nakamura et al. utilizó el monitor de movimiento MM-1 para evaluar los efectos de la DBS en las funciones de la motricidad fina en extremidades superiores, insistiendo en el tiempo de reacción, velocidad motora y destreza. En un seguimiento de 3 a 7 meses tras la DBS, se comprobó que tanto GPi-DBS como NST-DBS mejoran las funciones motoras finas sin diferencias significativas. Por otra parte, cabe destacar, que ni la medicación ni la DBS tuvieron efectos clínicamente significativos sobre el tiempo de reacción.<sup>38</sup>

En definitiva, podemos asumir que no existe evidencia suficiente para respaldar la superioridad de una diana sobre otra en el aspecto motor.<sup>40</sup>

## **7.2. Función no motora**

La función no motora es un factor relevante de la calidad de vida en pacientes con EP.<sup>37</sup> En la actualidad, existe un consenso sobre la ausencia de diferencia significativa en resultados motores al comparar las dos dianas quirúrgicas, lo que incrementa la necesidad de estudiar los resultados no motores, para determinar la superioridad de un sitio quirúrgico sobre otro.<sup>33,37</sup>

### **7.2.1. Reducción de la medicación dopaminérgica**

La evidencia encontrada en los estudios analizados parece apuntar a que la reducción de la medicación dopaminérgica es mayor con la NST-DBS que con la GPi-DBS.

Concretamente, en Follet et al. se observó que el uso de medicamentos dopaminérgicos disminuyó más en el grupo tratado con NST-DBS que en el grupo tratado con GPi-DBS. Esto es una consideración relevante para tener en cuenta, tanto para los pacientes que sufren efectos adversos con la medicación, en los que sería interesante reducir la dosis para mejorar su calidad de vida, como para pacientes en los que la reducción puede no ser deseable.<sup>37</sup>

Por otra parte, en Rothlind et al. analizaron la disminución de la dosis de dopamina después de DBS unilateral, y se constató que ésta fue mayor para NST-DBS. El cambio de la dosis, a su vez, no se relacionó con ninguna de las medidas de cambio neuropsicológico o del estado de ánimo en ninguno de los grupos.<sup>39</sup>

En el ensayo clínico llevado a cabo por Anderson et al. se registró, a los doce meses de la intervención, una reducción de levodopa en un 38% en pacientes con NST-DBS frente a un 3% en pacientes con GPi-DBS. La puntuación motora con medicación y sin DBS empeoraron en comparación con el inicio, a los 3 y 6 meses de seguimiento. A los 12 meses, estos resultados empeoraron en un 112% en comparación con el inicio. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en lo que se refiere a puntuación motora. En

definitiva, es probable que la reducción de la medicación dopaminérgica se produzca solo en NST-DBS.<sup>40</sup>

A su vez, Rughani et al. determinó que se produce una mayor reducción de la medicación dopaminérgica después de NST-DBS en comparación con GPi-DBS.<sup>32</sup>

### **7.2.2. Discinesia**

La discinesia fue valorada por dos artículos, por una parte, en el ensayo clínico concluido por Anderson et al. se evaluó la discinesia mediante la escala de evaluación de discinesia y una escala visual análoga calificada por los pacientes. Se demostró una mejora de la discinesia en ambos grupos (89% vs 62% para los grupos de estimulación GPi y NST, respectivamente). A corto plazo, la NST-DBS mostró una mejora significativa en la discinesia independientemente de si los estimuladores estaban encendidos o apagados, mientras que la GPi-DBS requirió estimulación activa para lograr mejoras. A los 12 meses de seguimiento, se vio que tanto la NST-DBS como la GPi-DBS, reducen la discinesia, aunque puede haber diferencias en el mecanismo y la dependencia de la estimulación activa.<sup>40</sup>

Por otra parte, en Rughani et al. se determinó que no existe evidencia suficiente para hacer una recomendación generalizable con respecto a la selección de una sobre otra. Pese a todo, cuando no se prevé una reducción de la medicación y el objetivo es disminuir la gravedad en los estados con medicación, se debe orientar a GPi-DBS.<sup>32</sup>

### **7.2.3. Calidad de vida**

En lo que concierne a calidad de vida, en los dos estudios que incluyen esta variable existe un consenso. Tanto en la revisión sistemática realizada por Rughani et al. como en el ensayo clínico ejecutado por Follet et al. se demostró que no existe una diferencia significativa entre GPi-DBS y NST-DBS en cuanto a la mejora en la calidad de vida.

En Follet et al. se observó una mejora en la calidad de vida en seis de las ocho subescalas del PDQ-39 en ambas dianas, a los 24 meses de intervención, a pesar de que el nivel de comunicación empeoró levemente en ambos. Las puntuaciones de apoyo social empeoraron después de GPi-DBS y mejoraron después de NST-DBS, sin embargo, las diferencias entre los dos grupos no fueron significativas.<sup>37</sup>

### **7.2.4. Impacto neuropsicológico**

La función neurocognitiva fue evaluada por diferentes estudios, en Follet et al. observaron, a los 24 meses, disminuciones leves similares en todas las medidas de la función neurocognitiva en las dos dianas, exceptuando el índice de velocidad de procesamiento en el que el grado de declive fue mayor en la NST-DBS.<sup>37</sup>

Rothlind et al. presenta un análisis detallado de los resultados neuropsicológicos en pacientes sometidos a GPi-DBS y NST-DBS. Se sugirió que los efectos neuropsicológicos de la cirugía de DBS son en su mayoría comparables para los dos objetivos cerebrales, pero también sugieren pequeñas diferencias en los dominios de la memoria de trabajo auditiva y el funcionamiento visomotor acelerado.<sup>39</sup>

Por una parte, la memoria de trabajo auditiva se midió con la prueba de repetición de dígitos en orden inverso, y se observó una disminución mayor en el grupo GPi que NST.<sup>39</sup>

Por otra parte, la coordinación visomotora fue evaluada con la prueba de símbolos y dígitos. La puntuación en dicha prueba se vio afectada después de la terapia con DBS disminuyendo tras el tratamiento con NST-DBS en comparación con GPi-DBS.<sup>39</sup>

Además, se observó un peor rendimiento en aritmética y en la prueba de Stroop después de la NST-DBS.<sup>39</sup>

El metaanálisis realizado por Elgebaly et al. tuvo como finalidad la comparación directa entre NST-DBS y GPi-DBS en términos de rendimiento neuropsicológico. Para ello, analizaron siete estudios, y utilizaron múltiples pruebas para evaluar el rendimiento neuropsicológico en pacientes con EP.<sup>33</sup>

En términos generales, al analizar variables como la atención y memoria de trabajo, funciones ejecutivas, velocidad motora, fluidez verbal, memoria verbal y visual, lenguaje, y gravedad de la depresión, no observaron diferencias estadísticamente significativas en ambos sitios quirúrgicos.<sup>33</sup>

Sin embargo, se observó una tendencia a favor del grupo de estimulación en el GPi en términos de velocidad de procesamiento psicomotor, en la prueba de denominación de colores de Stroop.<sup>33</sup>

Además, la mayoría de los estudios analizados por Elgebaly et al. indicaron un mayor deterioro en la fluidez verbal semántica en el grupo NST-DBS en comparación con GPi-DBS, aunque el efecto no fue significativo. Análisis adicionales mostraron una tendencia hacia un mayor deterioro en el grupo de estimulación en el NST en las pruebas de lectura de palabras Stroop y la parte B del test del sendero (*Trail making test*). No obstante, el número de la muestra fue pequeño, lo que podría explicar la falta de significación de los resultados.<sup>33</sup>

En definitiva, este estudio determina que las diferencias entre la estimulación en el NST y el GPi en lo que concierne a impacto neuropsicológico son de un tamaño de efecto pequeño y es poco probable que tengan importancia clínica.<sup>33</sup>

Combs et al. realizó un metaanálisis a partir de treinta y ocho artículos para analizar efectos neuropsicológicos de la estimulación del NST y del GPI.<sup>34</sup>

En dicho estudio, se evidenció una disminución de la cognición global, velocidad psicomotora, aprendizaje y memoria, atención/concentración, funciones ejecutivas y fluidez verbal después de la NST-DBS. Estos efectos fueron pequeños, excepto en lo referido a la

fluidez verbal, donde se observó un efecto de tamaño moderado en la disminución de la fluidez semántica y un efecto pequeño en la fluidez fonémica.<sup>34</sup>

En contraposición, la GPi-DBS mostró menos deterioro neurocognitivo estadísticamente significativo en comparación con la estimulación del NST. Se observaron pequeñas disminuciones en la atención/concentración y efectos de pequeño tamaño en la disminución de la fluidez semántica y la fluidez fonémica.<sup>34</sup>

En definitiva, los resultados sugieren que, en general, la GPi-DBS puede tener menos impacto en la cognición que la NST-DBS, sin embargo, es importante destacar que el número de estudios incluidos en el análisis es limitado, y podría ser la razón de que se haya encontrado menos declives estadísticamente significativos con la estimulación del GPi, por lo que se requiere más investigación.<sup>34</sup>

En el ensayo clínico realizado por Anderson et al. no se examinó de manera rigurosa la función neuropsicológica. Sin embargo, el estudio sugiere que los cambios cognitivos y conductuales son más comunes después de NST-DBS que GPi-DBS. Pese a todo, los cambios observados fueron leves y transitorios. Se requiere una atención adicional en futuros ensayos.<sup>40</sup>

Por su parte, Rughani et al. determinó que en lo que se refiere a la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo, se obtienen mejores resultados con GPi-DBS frente NST-DBS.<sup>32</sup>

En lo que concierne a los trastornos del estado de ánimo, en Follet et al. se demostró que las puntuaciones en el inventario de Depresión de Beck II mejoraron ligeramente para GPi-DBS y empeoraron en NST-DBS.<sup>37</sup>

En el estudio de Rothlind et al. observaron diferencias en los síntomas autocalificados de depresión después de la DBS, que difirieron según el objetivo. Se encontraron indicaciones de una mejoría en las calificaciones autocalificadas de depresión en el grupo GPi-DBS, pero no en el grupo NST-DBS.

Siguiendo la línea anterior, Rughani et al. determina que existe evidencia de clase I de que la GPi-DBS se asocia a mejores resultados frente a NST-DBS.<sup>39</sup> En Sako et al. afirmaron que la depresión ocurre de forma más frecuente tras NST-DBS que en GPi-DBS. Sin embargo, en relación con la ideación suicida, no se encontraron diferencias significativas entre una diana y otra.<sup>35</sup>

En contraposición a lo anterior, en Combs et al. se constató que la estimulación cerebral profunda conduce a disminuciones (pequeña en el NST y moderada en GPi) en la sintomatología de la depresión.<sup>34</sup>

En definitiva, algunos estudios sugieren que los cambios cognitivos ocurren con más frecuencia con la NST-DBS que con la GPi-DBS.<sup>34,40</sup> Sin embargo, otros estudios observaron un empeoramiento solo en algunos factores, como función visomotora y memoria de trabajo auditiva.<sup>37,39</sup> Por otro lado, en lo que se refiere a síntomas depresivos, la GPi-DBS se ha mostrado superior, provocando una menor sintomatología que la NST-DBS. De todas formas,

es necesario más investigación que evalúen las funciones no motoras para determinar qué objetivo es mejor.<sup>39</sup>

### **7.2.5. Riesgo de efectos adversos**

En lo referido a efectos adversos, existe un acuerdo entre los estudios analizados, no se evidenciaron diferencias significativas entre los objetivos quirúrgicos.

En el ensayo clínico de Follet et al. se registraron un total de 335 EA graves (77 en GPi-DBS y 83 en NST-DBS), no se observaron diferencias entre los dos grupos en la frecuencia ni en el tipo de EA, además, el 99% de estos EA se resolvieron a los 24 meses, con la finalización del estudio. Por otra parte, se informó de un total de 3356 eventos adversos moderados o graves (1601 en GPi-DBS y 1755 en NST-DBS), durante los 24 meses de seguimiento, que tampoco difirieron significativamente en frecuencia o tipo entre las dos dianas.<sup>37</sup>

El estudio realizado por Anderson et al. el estudio sugiere que, en términos de seguridad quirúrgica, no hay mayores riesgos en la implantación de los electrodos de DBS en el NST en comparación con el GPi. Sin embargo, se ha visto que hay una mayor asociación de efectos adversos postoperatorios como el delirio, confusión o ansiedad en el grupo tratado con NST-DBS.<sup>40</sup>

Rughani et al. determinó que no existen pruebas suficientes para recomendar DBS bilateral en un objetivo sobre el otro con el fin de minimizar el riesgo de eventos adversos quirúrgicos.<sup>32</sup>

### **7.3. Limitaciones de los estudios**

Las principales limitaciones de esta revisión sistemática incluyen la heterogeneidad y el pequeño número de estudios, hecho que provocó que algunos resultados fueran analizados solo por dos estudios.

Además, el número de artículos disponibles para estudiar el impacto de la GPi-DBS es reducido, lo que hace que los datos obtenidos para GPi-DBS sean menos representativos. Esto adquiere una relevancia importancia debido a que la evidencia parece apuntar a que GPi-DBS es más segura que NST-DBS en el impacto neurocognitivo, por lo que es necesario más investigación.

La falta de un grupo de control no quirúrgico en la mayoría de los ensayos clínicos analizados también es una limitación para tener en cuenta.

En definitiva, se evidencia una clara demanda de ensayos clínicos aleatorizados con muestras más grandes e intervalos de seguimientos más largos para poder determinar qué objetivo quirúrgico es mejor con relación a riesgos y beneficios.

## 8. Conclusiones

1. En términos de función motora, parece haber consenso en la literatura científica de que no existe evidencia suficiente que respalden la superioridad de una diana sobre otra.
2. La evidencia apunta a que se produce una mayor reducción de la medicación dopaminérgica con la NST-DBS que con la GPi-DBS.
3. En lo que se refiere a discinesia, no existe evidencia para recomendar un objetivo sobre otro.
4. No se hallaron diferencias significativas entre GPi-DBS y NST-DBS en cuanto a la mejora en la calidad de vida.
5. En lo que concierne a aspectos neuropsicológicos, la GPi-DBS se ha mostrado superior frente a NST-DBS en algunos casos.
6. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos ni en la frecuencia ni en el tipo de efectos adversos.
7. Se requiere seguir investigando las dianas con el fin de determinar la superioridad de una sobre otra, con la evidencia actual no podemos llegar a una conclusión fidedigna.

## 9. Referencias bibliográficas

1. Janice M. Beitz. - Parkinson's disease: a review. 2014 -: 65.
2. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *The Lancet* 2015;386(9996):896-912.
3. Cabreira V, Massano J. Parkinson's Disease: Clinical Review and Update. *Acta Med Port* 2019;32(10):661-670.
4. Olanow CW, Klein C, Schapira AHV. Enfermedad de Parkinson. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 20e New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
5. Tysnes O, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2017;124(8):901-905.
6. Martínez-Fernández. R, Gasca-Salas C. C, Sánchez-Ferro Á, Ángel Obeso J. ACTUALIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2016;27(3):363-379.
7. Houser MC, Chang J, Factor SA, Molho ES, Zabetian CP, Hill-Burns EM, et al. Stool Immune Profiles Evince Gastrointestinal Inflammation in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2018 May;33(5):793-804.
8. Domingo A, Klein C. Genetics of Parkinson disease. *Handb Clin Neurol* 2018;147:211-227.
9. Hernandez DG, Reed X, Singleton AB. Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance. *J Neurochem* 2016 Oct;139 Suppl 1(Suppl 1):59-74.
10. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol* 2020;27(1):27-42.
11. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med* 2020 Feb;36(1):1-12.
12. Hallett M. Parkinson's disease tremor: pathophysiology. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:S85-S86.
13. Helmich RC, Toni I, Deuschl G, Bloem BR. The Pathophysiology of Essential Tremor and Parkinson's Tremor. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2013;13(9):378.
14. Haines DE. Principios de Neurociencia. *Principios de Neurociencia* 2019:377-393.
15. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(4):368-376.
16. Mahlkecht P, Seppi K, Poewe W. The Concept of Prodromal Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2015;5(4):681-697.
17. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2016;139:318-324.
18. De Riquer AI. El trastorno de conducta del sueño rem. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2013;24(3):463-472.

19. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2021 May;20(5):385-397.
20. Reich SG, Savitt JM. Parkinson's Disease. *Med Clin North Am* 2019 Mar;103(2):337-350.
21. Schuepbach WMM, 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):610-622.
22. Manterola C, Astudillo P, Arias E, Claros N. Revisión sistemática de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas. *Cirugía Española* 2013;91(3):149-155.
23. Snyder H. Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of Business Research* 2019;104:333-339.
24. Beltrán G. Ó. A, Revisión sistemática de la literatura. *Revista Colombiana de Gastroenterología [Internet]*. 2005;20(1):60-69.
25. Moreno B, Muñoz M, Cuellar J, Domancic S, Villanueva J. Revisión Sistemática: definición y nociones básicas. *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral* 2018;11(3):184-186.
26. Ghiglieri V, Calabrese V, Calabresi P. Alpha-Synuclein: From Early Synaptic Dysfunction to Neurodegeneration. *Front Neurol* 2018 May 4;9:295.
27. Meade RM, Fairlie DP, Mason JM. Alpha-synuclein structure and Parkinson's disease - lessons and emerging principles. *Mol Neurodegener* 2019 Jul 22;14(1):29-1.
28. de Morton NA. The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. *Australian Journal of Physiotherapy* 2009;55(2):129-133.
29. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro Scale for Rating Quality of Randomized Controlled Trials. *Phys Ther* 2003;83(8):713-721.
30. 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 Sep;19(9):1020-1028.
31. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008;23(15):2129-2170.
32. Rughani A, Schwalb JM, Sidiropoulos C, Pilitsis J, Ramirez-Zamora A, Sweet JA, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation for the Treatment of Patients With Parkinson's Disease: Executive Summary. *Neurosurgery* 2018 Jun 1;82(6):753-756.
33. Elgebaly A, Elfil M, Attia A, Magdy M, Negida A. Neuropsychological performance changes following subthalamic versus pallidal deep brain stimulation in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *CNS Spectrums* 2018;23(1):10-23.

34. Combs HL, Folley BS, Berry DTR, Segerstrom SC, Han DY, Anderson-Mooney A, et al. Cognition and Depression Following Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus Pars Internus in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev* 2015;25(4):439-454.
35. Sako W, Murakami N, Miyazaki Y, Izumi Y, Kaji R. On-period unified Parkinson's disease rating scale before surgery correlates with differences in outcomes between pallidal and subthalamic stimulation: a meta-analysis. *Neurological Sciences* 2016;37(1):135-137.
36. St George RJ, Carlson-Kuhta P, Burchiel KJ, Hogarth P, Frank N, Horak FB. The effects of subthalamic and pallidal deep brain stimulation on postural responses in patients with Parkinson disease. *J Neurosurg* 2012 Jun;116(6):1347-1356.
37. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al. Pallidal versus Subthalamic Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2010;362(22):2077-2091.
38. Nakamura K, Christine CW, Starr PA, Marks Jr. WJ. Effects of unilateral subthalamic and pallidal deep brain stimulation on fine motor functions in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22(5):619-626.
39. Rothlind JC, Cockshott RW, Starr PA, Marks WJJ. Neuropsychological performance following staged bilateral pallidal or subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2007 Jan;13(1):68-79.
40. Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J, Hammerstad JP. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005 Apr;62(4):554-560.