MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA INFUSIÓN CONTINUA SUBCUTÁNEA DE APOMORFINA Y LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA DEL NÚCLEO SUBTALÁMICO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON AVANZADA: ASPECTOS MOTORES, NO MOTORES, COGNICIÓN Y CALIDAD DE VIDA

Gustavo Fernández Pajarín

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2021

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

Estudio comparativo entre la infusión continua subcutánea de apomorfina y la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico en la enfermedad de Parkinson avanzada: aspectos motores, no motores, cognición y calidad de vida

D. Gustavo Fernández Pajarín

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:

1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo
2) De ser el caso, en la tesis se hace referencia a las colaboración que tuvo este trabajo
3) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico
4) Confirmo que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajo presentado por mí para la obtención de otros títulos

En Santiago de Compostela, 10 de febrero de 2021

Fdo. Gustavo Fernández Pajarín

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS

D. Ángel Sesar Ignacio, doctor en Medicina, Coordinador de la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

D. Alfonso Castro García, doctor en Medicina y profesor titular de la Universidad de Santiago de Compostela

En calidad de Directores de la tesis:

Estudio comparativo entre la infusión continua subcutánea de apomorfina y la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico en la enfermedad de Parkinson avanzada: aspectos motores, no motores, cognición y calidad de vida

INFORMAN:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por ***D. Gustavo Fernández Pajarín****, bajo nuestra dirección, y autorizamos su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como directores de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.*

En Santiago de Compostela, 10 de febrero de 2021.

Fdo. Ángel Sesar Ignacio

Fdo. Alfonso Castro García

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AUTORIZACIÓN DEL TUTOR DE LA TESIS

D. Miguel Gelabert González, doctor en Medicina, Profesor titular de la Universidad de Santiago de Compostela y Jefe de Servicio de Neurocirugía del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

En calidad de Tutor de la tesis:

INFORMA:

> *Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por **D. Gustavo Fernández Pajarín**, bajo mi tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como directores de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.*

Estudio comparativo entre la infusión continua subcutánea de apomorfina y la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico en la enfermedad de Parkinson avanzada: aspectos motores, no motores, cognición y calidad de vida

En Santiago de Compostela, 10 de febrero de 2021.

Fdo. Miguel Gelabert González

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

Estudio comparativo entre la infusión continua subcutánea de apomorfina y la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico en la enfermedad de Parkinson avanzada: aspectos motores, no motores, cognición y calidad de vida

El presente estudio ha sido aprobado por el COMITÉ AUTONÓMICO DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE GALICIA (código de registro 2018/339) y por la AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (código ALC-APO-2018-01).

El doctorando declara no tener ningún conflicto de interés en relación con la tesis de doctorado.

Fdo. Gustavo Fernández Pajarín

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

No hay nostalgia peor que añorar lo que nunca, jamás, sucedió
Con la frente marchita (1990). Joaquín Sabina

El universo no está obligado a tener sentido para ti
Neil deGrasse Tyson

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS 19

ÍNDICE DE FIGURAS 21

ABREVIATURAS UTILIZADAS 23

RESUMEN 27

RESUMO 29

ABSTRACT 31

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO 33

2. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO 37

3. OBJETIVO DEL ESTUDIO 39

4. ANTECEDENTES Y REVISIÓN ACTUAL 41

4.1. Enfermedad de Parkinson, consideraciones generales e historia natural 41

4.2. Enfermedad de Parkinson avanzada 49

4.2.1. Prevalencia 53

4.2.2. Síntomas motores 53

4.2.3. Síntomas no motores 56

4.2.4. El tratamiento de segunda línea en la enfermedad de Parkinson 57

4.2.4.1. Estimulación cerebral profunda 57

4.2.4.2. Infusión continua subcutánea de apomorfina 63

4.2.4.3. Infusión continua intraduodenal de levodopa-carbidopa 66

4.2.4.4. Comparación entre tratamientos de segunda línea, infusión continua subcutánea de apomorfina y estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico 68
4.2.4.5. Terapias en líneas de investigación 76

5. PACIENTES Y MÉTODOS 81
5.1. Concepción y tipo de estudio 81
5.2. Selección de pacientes, criterios de inclusión y exclusión 83
5.3. Cronograma y evaluaciones 84
5.4. Abandonos y pérdida de seguimiento 92
5.5. Procedimiento para el inicio de la infusión continua subcutánea de apomorfina 93
5.6. Procedimiento para la intervención e inicio de la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico 94
5.7. Transición desde la infusión continua subcutánea de apomorfina a la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico 97
5.8. Análisis estadístico 98
5.8.1. Análisis descriptivo 98
5.8.2. Análisis exploratorio 98
5.9. Aspectos éticos y legales 100

6. RESULTADOS 103
6.1. Características basales 103
6.2. Estado motor 103
6.2.1. Horas en *off* 103
6.2.2. UPDRS II 104
6.2.3. UPDRS III 105
6.2.4. Subapartado axial *(axial score)* 105
6.2.5. UPDRS IV 106

6.2.6. Subapartado de discinesias *(dyskinesia score)* 106
6.3. Síntomas no motores 107
6.3.1. Escala de síntomas no motores (NMSS) 107
6.3.1.1. Fatiga y sueño 108
6.3.1.2. Humor 108
6.3.1.3. Síntomas gastrointestinales 109
6.3.1.4. Síntomas urinarios 110
6.3.1.5. Función sexual 110
6.3.1.6. Misceláneo 111
6.3.2. Depresión y apatía 112
6.3.2.1. Escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) 112
6.3.2.2. Escala de apatía de Starkstein (SAS) 113
6.3.3. Trastorno del control de los impulsos (TCI) 114
6.3.3.1. Cuestionario para el trastorno impulsivo-compulsivo de la enfermedad de Parkinson (QUIP-RS) 114
6.4. Calidad del sueño 115
6.4.1. Escala de calidad sueño de la Enfermedad de Parkinson (PDSS-2) 115
6.5. Estado cognitivo 116
6.5.1. Escala de clasificación de demencia de Mattis (MDRS) 116
6.5.2. Torre de Hanoi 117
6.5.3. Prueba de aprendizaje auditivo y verbal de Rey (RAVLT) 118
6.5.4. Prueba de letras y números de la batería de inteligencia de Wechsler (L-WAIS III) 119
6.5.5. Prueba de retención visual de Benton (BVRT) 120
6.5.6. Prueba de orientación de las líneas de Benton (BJLO) 121
6.5.7. Fluencia verbal 121

6.5.8. Análisis de la evolución del estado cognitivo según las puntuaciones normalizadas....123
6.6. Medicación....124
6.6.1. Dosis diaria equivalente de levodopa (LEDD) 124
6.6.2. Dosis de levodopa 126
6.7. Calidad de vida....126
6.7.1. Cuestionario de calidad de vida de la Enfermedad de Parkinson (PDQ-39) 126
6.7.1.1. Movilidad 127
6.7.1.2. Actividades de la vida diaria 128
6.7.1.3. Bienestar emocional 128
6.7.1.4. Estigma....129
6.7.1.5. Apoyo social....130
6.7.1.6. Cognición 130
6.7.1.7. Comunicación....131
6.7.1.8. Incomodidad....131
6.8. Efectos adversos derivados de la infusión continua subcutánea de apomorfina....132
6.9. Efectos adversos derivados de la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico 133
6.9.1. Complicaciones quirúrgicas....133
6.9.2. Complicaciones durante la fase de estimulación 133
6.10. Abandonos 134
7. DISCUSIÓN 137
7.1. Características basales de la muestra 138
7.2. La detección precoz de la enfermedad de Parkinson avanzada....140
7.3. Efectividad clínica comparada de la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico 143
7.4. Efectividad clínica comparada de la infusión continua subcutánea de apomorfina....149

7.5. Comparación directa entre la infusión continua subcutánea de apomorfina y la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico 160
7.5.1. Estado motor 161
7.5.2. Síntomas no motores 164
7.5.3. Estado cognitivo 168
7.5.4. Calidad de vida 170
7.6. La disfunción frontal en la enfermedad de Parkinson y apomorfina 173
7.7. Efectos adversos 178
7.8. El empleo precoz de los tratamientos de segunda línea 179
8. LIMITACIONES 183
9. CONCLUSIONES 185
10. PERSPECTIVAS FUTURAS 187
11. ANEXOS 189
Anexo 1. Consentimiento informado 189
Anexo 2. Escalas empleadas. 195
Anexo 3. Características de la estimulación cerebral profunda 199
Anexo 4. Análisis estadístico del estado cognitivo según las puntuaciones normalizadas. 201
Anexo 5. Características de la infusión continua subcutánea de apomorfina. 203
Anexo 6. Detalle del empleo de medicación en cada evaluación. 205
Anexo 7. Tabla de cambio relativo y tamaño del efecto. 207
12. AGRADECIMIENTOS 209
13. BIBLIOGRAFÍA 211

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Indicaciones generales de los tratamientos de segunda línea 34

Tabla 2. Principales mutaciones patogénicas en la EP 42

Tabla 3. Subtipos de la EP y sus principales características clínicas 46

Tabla 4. Criterios para la definición de la EPa 51

Tabla 5. Resultados del estudio de De Gaspari *et al*, 2006 69

Tabla 6. Resultados del estudio de Alegret *et al*, 2004 70

Tabla 7. Resultados del estudio *EUROINF 2*, 2019 71

Tabla 8. Resultados del grupo 1 del estudio de Sesar *et al*, 2019 73

Tabla 9. Datos demográficos recogidos en el estudio 85

Tabla 10. Protocolo de evaluación neuropsicológica prequirúrgico 92

Tabla 11. Tabla comparativa de las características basales de los pacientes en el estudio *EUROINF 2* y el presente estudio 139

Tabla 12. Tabla comparativa de los resultados principales tras la intervención en el estudio *EARLYSTIM* y el presente estudio 144

Tabla 13. Tabla comparativa de los resultados en el estudio neuropsicológico tras la intervención en el estudio *de* Acera *et al* y el presente estudio 148

Tabla 14. Comparación de los resultados más relevantes de los estudios más recientes con la APO 158

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Subtipos de la EP y su progresión 46

Figura 2. Modelo teórico de la interrelación entre las *alfasincleínopatías* 47

Figura 3. Esquema general de la EP, estadios, síntomas definitorios y tratamiento 52

Figura 4. Modelo de disfunción de los ganglios basales en la EP.....58

Figura 5. Resultados del grupo 1 del estudio de Sesar *et al*, 2019.....74

Figura 6. Resultados del grupo 2 del estudio de Sesar *et al*, 2019 75

Figura 7. Resultados del grupo 3 del estudio de Sesar *et al*, 2019.....76

Figura 8. Cronograma del estudio.....84

Figura 9. Protocolo para el inicio del tratamiento con APO 94

Figura 10. Protocolo para el inicio del tratamiento con ECP-NST.....96

Figura 11. Planificación quirúrgica del paciente nº 24 97

Figura 12. Comparación del cambio en el subapartado de discinesias tras el tratamiento con APO en función de la reducción de la dosis de levodopa alcanzada 152

Figura 13. Cambio relativo obtenido en el estado motor y medicación tras el tratamiento con APO y ECP-NST con respecto a la evaluación basal (ON-MED) 163

Figura 14. Evolución individual en la escala UPDRS IV y en el subapartado de discinesias.....164

Figura 15. Cambio relativo obtenido en los síntomas no motores tras el tratamiento con APO y ECP-NST con respecto a la evaluación basal 165

Figura 16. Evolución de los dominios de la escala NMS en las tres evaluaciones 166

Figura 17. Evolución individual en la escala MADRS y SAS 167

Figura 18. Cambio relativo obtenido en cada uno de los dominios de la escala PDQ-39 tras el tratamiento con APO y ECP-NST con respecto a la evaluación basal 171

Figura 19. Comparación de las funciones frontales en la evaluación ON-MED y APO..... 175

Figura 20. Comparación de las funciones frontales en la evaluación ON-MED y APO..... 176

Figura 21. Modelo teórico del impacto funcional de un tratamiento de segunda línea en un paciente con EPa 181

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ABREVIATURAS UTILIZADAS

AD:	Agonistas dopaminérgicos
AMS:	Atrofia multisistema
APO:	Infusión continua subcutánea de apomorfina
BJLO:	Prueba de orientación de las líneas de Benton *(Benton Judgement of Line Orientation)*
BVRT:	Prueba de retención visual de Benton *(Benton Visual Retention Test)*
CAPSIT-PD:	Protocolo de evaluación prequirúrgico *(Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson´s Disease)*
CL:	Cuerpos de Lewy
DCL:	Demencia con cuerpos de Lewy
DUO:	Infusión intraduodenal de levodopa-carbidopa
ECP:	Estimulación cerebral profunda
ECP-GPi:	Estimulación cerebral profunda del globo pálido interno
ECP-NST:	Estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico
EP:	Enfermedad de Parkinson
EPa:	Enfermedad de Parkinson avanzada
GBA:	gen de la glucocerebrosidasa
HAD:	Herencia autosómica dominante
HAR:	Herencia autosómica recesiva

HIFU:	Ultrasonidos de alta frecuencia
L-WAIS III:	Prueba de letras y números de la batería de inteligencia de Wechsler *(Wechsler Adult Intelligence Scale)*
LCR:	Líquido cefalorraquídeo
LEDD:	Dosis diaria equivalente de levodopa *(Levodopa Equivalent Daily Dose)*
MADRS:	Escala de depresión de Montgomery-Asberg *(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)*
MDRS:	Escala de clasificación de demencia de Mattis *(Mattis Dementia Rating Scale)*
MRgHIFU:	Ultrasonidos de alta frecuencia guiados por resonancia cerebral de 3 Tesla
NMSS:	Escala de síntomas no motores *(Non-Motor Symptoms Scale)*
ON-MED:	Tratamiento médico optimizado
PDD:	Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson
PDQ-8 y PDQ-39:	Cuestionario de calidad de vida de la Enfermedad de Parkinson de 8 y 39 apartados *(Parkinson's disease Questionnaire)*
PDSS-2:	Escala de calidad sueño de la Enfermedad de Parkinson *(Parkinson's Disease Sleep Scale-2)*
PET-FDG:	Tomografía por emisión de positrones de fluorodesoxiglucosa
QUIP-RS:	Cuestionario para el trastorno impulsivo-compulsivo de la enfermedad de Parkinson *(Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorder in Parkinson's Disease-Rating Scale)*
RAVLT:	Prueba de aprendizaje auditivo y verbal de Rey *(Rey Auditory-Verbal Learning Test)*

RAVLT Inm:	Recuerdo inmediato de la prueba RAVLT
RAVLT Dif:	Recuerdo diferido de la prueba RAVLT
RM:	Resonancia cerebral
SAS:	Escala de apatía de Starkstein *(Starkstein Apathy Scale)*
SN:	Sustancia negra
TC:	Tomografía computarizada
TCI:	Trastorno del control de impulsos
UPDRS:	Escala unificada de evaluación de la enfermedad de Parkinson *(Unified Parkinson's Disease Rating Scale)*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson avanzada comienza cuando la optimización de los tratamientos de primera línea no proporciona un control adecuado de la enfermedad. Los datos que avalan el beneficio de la infusión continua subcutánea de apomorfina se desprenden de estudios en los que los pacientes se encuentran en una fase más avanzada de la enfermedad, si se comparan con aquellos que se seleccionan para la estimulación cerebral profunda. En el presente estudio, 20 pacientes candidatos a estimulación cerebral profunda han recibido tratamiento con infusión continua subcutánea de apomorfina entre 6 y 12 meses antes de la intervención. Hemos observado que el efecto de la infusión continua subcutánea de apomorfina sobre los síntomas motores de la enfermedad supera al conocido hasta la fecha, y el efecto sobre los síntomas no motores, aunque significativo, es más modesto. Ambos factores tienen que ver con el perfil de los pacientes tratados. Hemos observado además que la infusión continua subcutánea de apomorfina mejora la disfunción frontal, tan característica de la enfermedad. El inicio de un tratamiento de segunda línea, sea cual sea, no se debe demorarse.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

RESUMO

A enfermidade de Parkinson avanzada comeza cando a optimización dos tratamentos de primeira líña non proporciona un bo control da enfermidade. Os datos que apoian o beneficio da infusión continua subcutánea de apomorfina despréndense de estudos nos que os doentes atópanse nun estadio máis avanzado da enfermidade, se se comparan con aqueles que se seleccionan para a estimulación cerebral profunda. No presente estudo, 20 doentes candidatos a estimulación cerebral profunda recibiron tratamento con infusión continua subcutánea de apomorfina entre 6 e 12 meses antes da intervención. Observamos que o efecto da infusión continua subcutánea de apomorfina sobre os síntomas motores da enfermidade supera ó coñecido ata agora, e o efecto sobre os síntomas non motores, ainda que significativo, é máis modesto. Ambos factores teñen que ver co perfil dos doentes tratados. Tamén observamos que a infusión continua subcutánea de apomorfina mellora a disfunción frontal, tan característica da enfermidade. O inicio dun tratamiento de segunda liña, calquera que sexa, non se debe demorar.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ABSTRACT

Advanced stage of Parkinson's disease begins when the optimization of first-line treatments does not provide an adequate control. The data supporting the benefit of continuous subcutaneous infusion of apomorphine are derived from studies in which patients are in a well-advanced stage of the disease, compared to those who are selected for deep brain stimulation. In the present study, 20 patients, candidates for deep brain stimulation, received treatment with continuous subcutaneous infusion of apomorphine between 6 and 12 months before the intervention. We have observed that the effect of continuous subcutaneous infusion of apomorphine on the motor symptoms exceeds what described to date, as well as the effect on non-motor symptoms, although significant, is more modest. Both factors are related to the clinical profile of the patients treated. We have also observed that continuous subcutaneous infusion of apomorphine tend to improve the frontal dysfunction, so characteristic of the disease. The onset of a second-line treatment, whatever it may be, should not be delayed.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno degenerativo que afecta a varios sistemas neuronales y da lugar a una variada constelación de síntomas. Los síntomas motores, como el temblor, la rigidez o la acinesia, son la consecuencia de la afectación de la vía nigroestriada, que tiene a la dopamina como su principal neurotransmisor. En cambio, los otros síntomas, como las alteraciones psiquiátricas, cognitivas, digestivas o autonómicas, son, en general, resultado de la disfunción de otros sistemas neuronales.

En la mayoría de los casos el origen de la EP es desconocido. Existen algunas variantes monogénicas de la enfermedad, conocidas como *PARK*, que no alcanzan a justificar el 5% de los casos, incluso entre los pacientes más jóvenes. En los demás casos, se ha propuesto que una serie de factores ambientales, no claramente establecidos, interactúan sobre una estructura genética individual susceptible.

Se puede decir que el tratamiento de la alteración nigroestriada es efectivo durante una buena parte del curso evolutivo de la enfermedad. La práctica totalidad de fármacos empleados basan su acción en la estimulación dopaminérgica y proporcionan una mejoría sintomática notable en la mayoría de los casos. Sin embargo, conforme la enfermedad progresa, aparecen complicaciones motoras (fluctuaciones motoras como el deterioro fin de dosis, fenómenos no *on*, las discinesias del *on* y las discinesias bifásicas), neuropsiquiátricas o cognitivas, entre otras. Cuando el tratamiento convencional no

proporciona un control adecuado de estos síntomas se habla de Enfermedad de Parkinson Avanzada (EPa).

El tratamiento de la EPa se basa en dos estrategias principales, la estimulación dopaminérgica continua (infusión continua subcutánea de apomorfina -APO- o infusión continua intraduodenal de levodopa-carbidopa -DUO-) y la estimulación cerebral profunda (ECP) del núcleo subtalámico (ECP-NST) o del globo pálido interno (ECP-GPi). Según las características de cada una de ellas y los propios síntomas y condicionantes de cada paciente, se puede tratar de establecer unas indicaciones básicas. Los tres procedimientos no son excluyentes entre sí y, en determinados contextos, el mismo paciente se puede beneficiar de más de uno de estos tratamientos, dado el curso progresivo de la enfermedad.

	APO	DUO	ECP-NST
Edad >70	+	+	-
Fluctuaciones motoras	++	++	++
Fluctuaciones no motoras	+	+	+
↑ Discinesias	+/-	+	++
Temblor farmacorresistente	-	-	++
Trastorno marcha, inestabilidad	+/-	+/-	-
Deterioro cognitivo ligero	+	+	+
Demencia	-	-	-
Síntomas neuropsiquiátricos leves	+/-	+/-	+/-
Depresión grave	+/-	+/-	-
TCI	+/-	+	+
Síntomas neuropsiquiátricos con la medicación	+/-	+	+
Disfagia / disartria	+/-	+/-	-
Disautonomía	-	+	+/-
Lesión cerebral / leucoaraiosis	++	++	-
Bajo apoyo familiar	-	-	+/-

Tabla 1. Indicaciones generales de los tratamientos de segunda línea (++ muy indicado, + indicado, +/- cuestionable, - contraindicado) (modificado de Dijk *et al*, 2020).

La APO y la ECP-NST han demostrado su beneficio en el tratamiento de la EPa. Sin embargo, la evidencia científica que apoya a cada una de ellas es muy distinta. Mientras numerosos ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados y multicéntricos avalan la ECP-NST, solo un estudio prospectivo y aleatorizado lo hace para la APO, el estudio *TOLEDO* (Katzenschlager *et al*, 2018). Pese a contar con una larga trayectoria de uso y sabiéndose efectiva, los estudios que respaldan la APO son de carácter retrospectivo y con un menor número de sujetos. En lo que a síntomas motores se refiere, la ECP-NST logra una mejoría clínica mayor que la de la APO que, por un lado, se restringe a la horas del día y, por otro, tiene un efecto variable sobre las discinesias. Ambos tratamientos son seguros en pacientes con un rendimiento cognitivo acorde a su edad. Sin embargo, la ECP-NST está formalmente contraindicada en los casos con deterioro cognitivo significativo ligado a la EP. La ECP-NST es beneficiosa en casos de depresión moderada y ansiedad, aunque puede empeorar la apatía. La APO resulta beneficiosa en estos supuestos, aunque puede agravar la impulsividad y el riesgo de psicosis.

Los estudios *EUROINF* (Martinez-Martín *et al*, 2015) y *EUROINF 2* (Dafsari *et al*, 2019), que recogen los datos de pacientes tratados con los tres tratamientos de segunda línea para la EPa en diversos centros de toda Europa, han mostrado que los pacientes con tratamientos de infusión son de mayor edad, tienen una enfermedad de más tiempo de evolución y presentan síntomas más graves que los pacientes intervenidos. Esto refleja la práctica médica habitual ya que, en la mayoría de centros especializados, un paciente candidato a los tres tratamientos suele orientarse hacia la ECP-NST y, en consecuencia, establece un sesgo importante a la hora de evaluar la

APO o compararla a la intervención quirúrgica. Un buen número de los pacientes tratados con APO, o DUO, no cumplen los criterios para ECP-NST. Hasta la fecha, únicamente dos estudios no aleatorizados y prospectivos (de 16 y 25 pacientes) han comparado ambos tratamientos en el mismo perfil de paciente, el paciente candidato a ECP-NST. Su análisis de los síntomas no motores y cognitivos es escaso (Alegret *et al*, 2004; De Gaspari *et al*, 2006).

En los tres años previos al inicio de este estudio (marzo de 2017) un total de 115 pacientes recibieron un tratamiento de segunda línea en nuestra unidad, 51 casos de ECP-NST, 55 casos de APO y 9 casos de DUO. Hasta en 11 casos, la ECP-NST estuvo precedida durante unos meses de la APO, debido al deficiente control clínico de estos pacientes y a una lista de espera quirúrgica más prolongada de lo deseable, entre 10 y 14 meses. No se incluyen aquellos casos en los que se inició la APO tras un resultado subóptimo de ECP-NST o tras retirada temporal del dispositivo.

En nuestra experiencia personal, la APO fue muy efectiva en estos casos. Creemos que ha mostrado un beneficio mayor sobre la enfermedad de lo que demuestran los estudios. En este contexto, que ofrece la oportunidad de comparar hasta tres situaciones médicas distintas en el mismo paciente con EPa en un intervalo corto y razonable de tiempo, surge la idea de realizar este estudio prospectivo, centrado en la comparación directa entre la APO y la ECP-NST en aspectos motores, no motores, cognitivos y de calidad de vida. A falta de estudios prospectivos y aleatorizados que comparen estos tratamientos entre sí, difícilmente imaginables ya, el diseño de nuestro estudio proporcionará una notable evidencia científica sobre su comparación directa.

2. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

En la EPa, las comparaciones entre ECP-NST y APO son escasas. Mientras que la ECP-NST está respaldada por numerosos trabajos científicos, la APO cuenta con un aval científico menor.

En la EPa, el paciente candidato a ECP-NST suele tener unas características diferentes al que se trata con APO. Generalmente el segundo está en una fase más grave de la enfermedad, lo que hace que no se pueda evaluar adecuadamente la APO. Por tanto, las comparaciones directas entre ambos tratamientos tienen grandes limitaciones. Hasta la fecha, no hay estudios comparativos en el mismo paciente.

Nuestro estudio nace con la idea de ayudar a resolver esta cuestión. Se trata de hacer una comparación en el mismo paciente de ambos tratamientos. Se incluirán síntomas motores y no motores, con especial atención a la cognición, en un intervalo corto, aunque suficiente, de tiempo. El estudio nos proporcionará la posibilidad de evaluar de manera exhaustiva y rigurosa las diferencias entre ambos tratamientos.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

3. OBJETIVO DEL ESTUDIO

Objetivo principal:

1. Comparar el impacto de la infusión continua subcutánea de apomorfina y la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico en la enfermedad de Parkinson avanzada en cuanto a aspectos motores, no motores, cognitivos y de calidad de vida.

Objetivos secundarios:

1. Establecer el beneficio de la infusión continua subcutánea de apomorfina en la enfermedad de Parkinson avanzada.
2. Ser el punto de partida para la protocolización de la infusión continua subcutánea de apomorfina previa a la estimulación cerebral profunda, de gran relevancia dado el creciente número de pacientes candidatos a la intervención y el consiguiente aumento de la lista de espera.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

4. ANTECEDENTES Y REVISIÓN ACTUAL

4.1. ENFERMEDAD DE PARKINSON, CONSIDERACIONES GENERALES E HISTORIA NATURAL

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad degenerativa neuronal más frecuente. Afecta a más de 7.5 millones de personas en el mundo. La prevalencia y la incidencia de la EP se relacionan directamente con la edad. Afecta al 0.3% de la población mayor de 40 años, al 1% de los mayores de 60 años y a más del 3% de los mayores de 80 años; su incidencia se calcula entre 8 y 18 casos por 10^5 habitantes y año (Pringsheim *et al*, 2014, Lee y Gilbert, 2016).

La principal característica neuropatológica de la EP es la pérdida de neuronas, dopaminérgicas y de otros sistemas neuronales, y la agregación intracitoplasmática de la proteína alfasinucleína, mal plegada e insoluble, formando los llamados cuerpos de Lewy (CL) (Wakabayashi *et al*, 2007). Los modelos animales, en los que la EP no sucede de modo natural, nos han permitido conocer que los productos intermedios en este proceso de agregación son formas tóxicas oligoméricas y protofibrilares de la alfasinucleína. Deterioran la función mitocondrial, lisosomal y proteasomal, dañan las membranas biológicas y el citoesqueleto y causan la muerte neuronal (Scott *et al*, 2010). Se conoce además que la alfasinucleína activa la respuesta inmunológica y que las células microgliales activadas envuelven

directamente la alfasinucleína en un intento de eliminarla (Rocha *et al*, 2018). De modo alternativo, la alfasinucleína podría ser en realidad el resultado final de estos mecanismos compensadores que se ponen en marcha en respuesta al estrés celular, sea cual sea su origen (Espay *et al*, 2019). O dicho de otro modo, la síntesis de alfasinucleína sería la manera más efectiva que tienen las neuronas de retrasar su muerte. La identificación de mutaciones patogénicas en la EP ha permitido conocer algunos de los mecanismos de la enfermedad.

Gen / Locus	Proteína	Herencia	Función
SNCA / PARK1-4	*Alfasinucleína*	Dominante	Sináptica
PRKN / PARK2	*Parkina*	Recesiva	Ligasa de ubicuitina
UCHL1 / PARK5	*Hidrolasa carboxi-terminal de ubiquitina*	Recesiva	Divide conjugados de ubicuitina
PINK1 / PARK6	*Cinasa inducida por PTEN*	Recesiva	Cinasa mitocondrial, antiestrés celular
DJ-1 / PARK7	*DJ-1*	Recesiva	Sensor de estrés oxidativo, antioxidativa
LRKK2 / PARK8	*Cinasa de repetición rica en leucina 2 (dardarina)*	Dominante	Fosforilación de proteínas, transporte vesicular y degradación de proteínas (lisosomal)
ATP13A2 / PARK9	*ATPasa tipo 13A2*	Recesiva	Lisosomal
GBA	*Glucocerebrosidasa*	Factor de riesgo	Lisosomal

Tabla 2. Principales mutaciones patogénicas en la EP.

En la EP, se afecta preferentemente la porción ventrolateral de la sustancia negra, *pars compacta*, lo que da lugar a una pérdida gradual y progresiva de la dopamina que se une a los receptores del núcleo estriado (Porritt, 2005). Esta alteración constituye el principal sustrato de los síntomas cardinales de la enfermedad, el temblor, la acinesia y la rigidez, y es la razón por la que la administración exógena de la

levodopa, precursor de la dopamina, mejora dichos síntomas. Otras áreas que se afectan en el curso evolutivo de la EP son estructuras no dopaminérgicas del tronco cerebral (*locus coeruleus*, núcleo dorsal del vago y núcleo dorsal del rafe), núcleos colinérgicos (núcleo basal de Meynert y núcleo pedunculopontino), la corteza asociativa y regiones límbicas, bulbo olfatorio, núcleos del tálamo e, incluso, otras regiones del sistema nervioso como los plexos mientérico y cardíaco. La afectación de todos estos sistemas neuronales da lugar a una notable variedad de síntomas motores y no motores.

La historia natural de la enfermedad es objeto de continuo debate. Hoy en día se sabe con certeza que los síntomas cardinales de la enfermedad no aparecen hasta que se ha perdido al menos el 60% de las neuronas dopaminérgicas de la SN *pars compacta* (Hornykiewicz, 2006). Los estudios de imagen molecular han demostrado que la degeneración comienza hasta 5 o 7 años antes del inicio de los síntomas motores (de la Fuente-Fernandez *et al*, 2011). Existe por tanto una fase premotora de la enfermedad, que no preclínica, ya que suelen aparecer síntomas no motores de la EP como la hisposmia, la alteración de la conducta durante la fase REM del sueño o los trastornos del ánimo, de gran importancia en líneas de investigación y desarrollo de terapias neuroprotectoras.

La EP posee una gran heterogeneidad clínica y su progresión puede ser muy distinta en diferentes pacientes. Su correcta caracterización es la clave para comprender la fisiopatología de la enfermedad, su progresión e incluso definir tratamientos más individualizados (Berg *et al*, 2014, Thenganatt y Jankovic, 2014). En la actualidad se consideran cuatro fenotipos:

(a) Inicio joven
(b) Inicio tardío
(c) Temblor dominante
(d) Rígido-acinético con inestabilidad postural y dificultad en la marcha

De un modo muy general, los pacientes con EP de inicio más temprano y con presencia de temblor se asocian a una progresión más lenta y menos incapacitante de la enfermedad, con una tasa menor de deterioro cognitivo y otros síntomas no motores como la depresión. Sin embargo, pueden desarrollar fluctuaciones motoras de manera precoz. En cambio, la presencia de inestabilidad postural y dificultad en la marcha se asocian a una evolución más rápida y mayor incapacidad, un inicio más tardío de la enfermedad con una peor respuesta al tratamiento médico y una tasa mayor de deterioro cognitivo y síntomas no motores (Post *et al*, 2007). La relevancia de los síntomas no motores en el pronóstico de la enfermedad es importante. La hipotensión ortostática, el trastorno de la conducta durante la fase REM del sueño y el deterioro cognitivo se asocian a un subtipo más grave de la enfermedad desde el punto de vista motor (Fereshtehnejad *et al*, 2015). Estos fenotipos, identificables ya en fases tempranas de la enfermedad, se corresponden con verdaderos subgrupos dentro de la EP, más que con diferentes fases de la misma entidad. Sin embargo, pese a que se entiende que la heterogeneidad clínica se debe a diferencias en la distribución y velocidad del depósito de los CL en cada uno de los subtipos de la EP, los estadios finales tienden a confluir y no hay diferencias significativas en los estudios neuropatológicos postmortem (De Pablo-Fernández *et al*, 2019). Se ha sugerido además que en los fenotipos tardíos y más

agresivos de la enfermedad existe un depósito de CL más cortical acompañado de patología tipo Alzheimer y cambios vasculares (Halliday *et al*, 2008).

En los últimos años se ha sugerido una clasificación que combina síntomas motores y no motores (Fereshtehnejad *et al*, 2015, Fereshtehnejad *et al*, 2017, De Pablo-Fernández *et al*, 2019):

(a) *Leve, predominantemente motor* (alrededor del 50-55%): edad más joven al inicio y con una afectación y una progresión más leve y lenta, y con una muy buena respuesta al tratamiento.

(b) *Intermedio* (alrededor del 35-40%): edad intermedia al inicio, con una afectación clínica mayor y una respuesta al tratamiento moderada.

(c) *Maligno difuso* (alrededor del 10-15%): los síntomas motores al inicio se acompañan de deterioro cognitivo leve, hipotensión ortostática y trastorno de la conducta durante la fase REM del sueño. La respuesta al tratamiento es mala y la progresión es más rápida. Se ha demostrado mayor disfunción dopaminérgica en el DaTscan®, mayor atrofia en estudios de RM volumétrica e incluso niveles bajos de beta-amiloide en el líquido cefalorraquídeo.

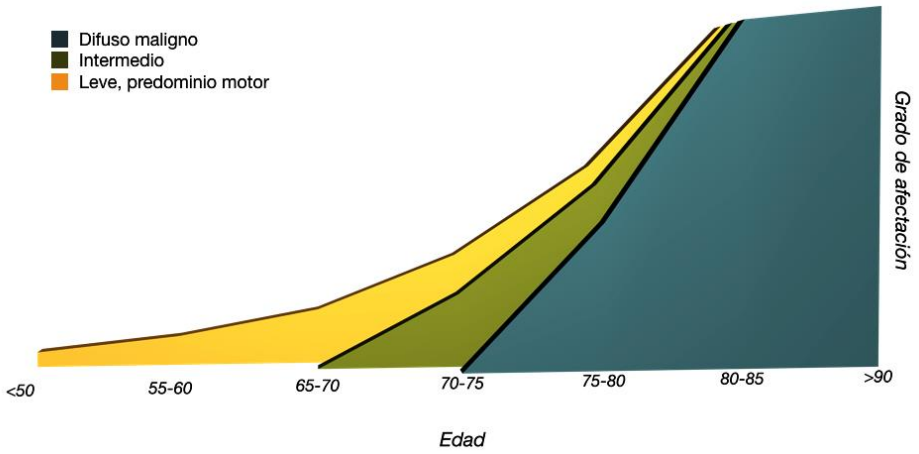


Figura 1. Subtipos de la EP y su progresión.

Subtipo	Presentación	Respuesta dopaminérgica	Progresión
Leve, predominantemente motor	*Inicio joven* *Síntomas motores leves*	Buena	Lenta
Intermedia	*Edad intermedia* *Síntomas motores moderados* *Sintomas no motores moderados*	Intermedia-buena	Intermedia
Maligno difuso	*Edad variable* *Deterioro cognitivo* *Disfunción autonómica* *Síntomas motores graves* *Trastorno axial precoz*	Mala	Rápida

Tabla 3. Subtipos de la EP y sus principales características clínicas.

Una cuestión sin resolver en la actualidad es la relación entre la EP y la demencia con cuerpos de Lewy (DCL), englobadas dentro de las *alfasinucleínopatías*. Otra *alfasinucleínopatía* no infrecuente, la atrofia multisistema (AMS), es de diferente naturaleza ya que el acúmulo de alfasincleína sucede principalmente en las células de la glía del estriado

dorsal, la SN, núcleos pontinos, la oliva inferior y la capa de células de Purkinje del cerebelo (Trojanowski y Revesz, 2007). Las fronteras entre la EP y su continuo como demencia asociada a la EP (sus siglas en inglés son PDD) y la DCL se establecen por criterios clínicos, pero no tienen una clara traducción biológica. En realidad, podría tratarse de la misma moneda con diferentes caras. Un dato que corrobora esta afirmación es el estudio de una familia con parkinsonismo y demencia de herencia autosómica dominante debido a una mutación del gen de la *alfasinucleína*. Los hallazgos histopatológicos fueron consistentes en todos los casos con DCL, sin embargo, clínicamente los pacientes cumplían criterios diagnósticos para EP (o PDD) en unos casos y DCL en otros (Zarranz *et al*, 2004). No en vano, el fenotipo *maligno difuso* tiene más semejanzas con la PDD y la propia DCL, que no con una EP tremórica de un paciente joven. Del mismo modo, en la PDD y la DCL hay habitualmente depósito de beta-amiloide y de proteína tau fosforilada (Jellinger, 2018).

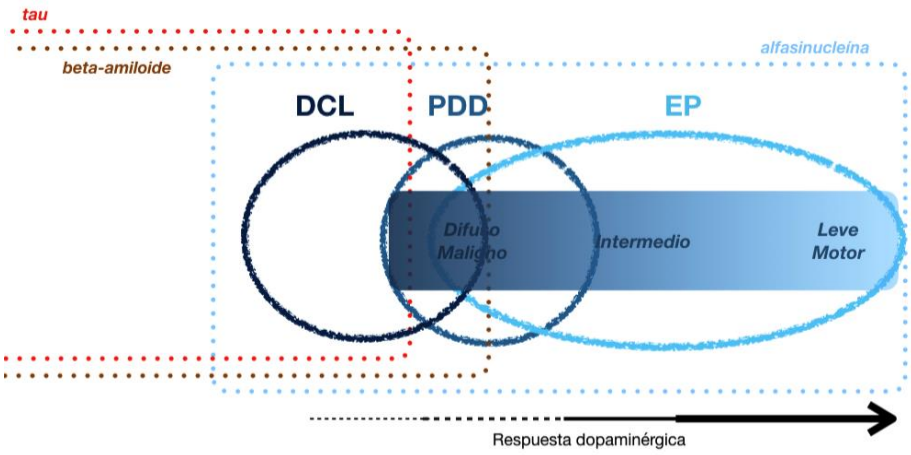


Figura 2. Modelo teórico de la interrelación entre las *alfasincleínopatías*.

El diagnóstico de la enfermedad, eminentemente clínico, se apoya en la respuesta, clara y mantenida en el tiempo, al tratamiento con medicación dopaminérgica (Postuma *et al*, 2015). En el contexto de un síndrome parkinsoniano, la respuesta clínica beneficiosa al tratamiento inicial o al incremento de la dosis previa es un criterio necesario para el diagnóstico de EP, así como la ausencia de respuesta se considera un dato de alarma. La presencia de complicaciones derivadas del tratamiento con levodopa, como son las fluctuaciones motoras o las discinesias, tienen el mismo valor diagnóstico. Sin embargo, la respuesta a la medicación dopaminérgica no es exclusiva de la EP, y puede observarse con relativa frecuencia en los parkinsonismos atípicos (Martin *et al*, 2020).

En la actualidad no existe ningún marcador biológico que proporcione el diagnóstico de la EP con una seguridad razonable (Parnetti *et al*, 2019). La alfasinucleína total está en concentraciones bajas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en comparación con los sujetos sanos, pero no se han podido establecer puntos de corte, debido a una gran variabilidad individual (Sako *et al*, 2014). Incluso se ha comprobado en algunos pacientes con formas espacialmente desfavorables de la enfermedad que sus valores de alfasinucleína en el LCR podrían estar cercanos al de los controles. En estos casos la degeneración neuronal sobrepasa la capacidad de agregación. Hasta el momento su utilidad es como marcador de *alfasinucleínopatía*, ya que no tiene el suficiente valor discriminativo entre ellas. Los niveles de los productos intermedios de la alfasincleína, que son los oligómeros de alfasinucleína, la alfasinucleína fosforilada y los agregados de alfasinucleína, están, al contrario, elevados en el LCR. Han mostrado un valor discriminativo mayor que la alfasinucleína total. Sin

embargo, vuelven a fallar a la hora de diferenciar entre las diferentes alfasinucleinopatías (Parnetti *et al*, 2019). Los niveles de cadena ligera del neurofilamento están elevados en la sangre y en el LCR en los parkinsonismos atípicos, pero son normales en la EP (Hansson *et al*, 2017).

El estímulo dopaminérgico es la base sobre la que giran todas los tratamientos de la enfermedad. La levodopa sigue siendo hoy en día el fármaco más efectivo para la EP. Sin embargo, su administración exógena es pulsátil y, con la evolución de la enfermedad, su absorción es cada vez más errática e impredecible. El momento en que los tratamientos dopaminérgicos dejan de proporcionar una buen control de la enfermedad debería suponer un cambio de paradigma terapéutico.

4.2. ENFERMEDAD DE PARKINSON AVANZADA

Se establece el término de enfermedad de Parkinson avanzada (EPa) cuando el tratamiento de primera línea no logra un control adecuado de los síntomas de la enfermedad (Kulisevsky *et al*, 2013). Se trata por tanto de un concepto flexible y que debe ajustarse a las necesidades individuales de cada paciente.

La importancia de definir la EPa radica en el cambio de paradigma terapéutico que supondrá. El término avanzado se estableció cuando el ajuste de medicación era ineficaz, se veía superado por los efectos adversos que se derivaban y no existían otras alternativas. No es el contexto actual. Para el Diccionario de la Real Academia Española, una enfermedad avanzada es aquella que alcanza cierto grado de irreversibilidad. Algunos autores, entre los que se

incluye el de este trabajo, abogan por emplear otro término con menores connotaciones negativas para el paciente. Sin embargo, su utilización es universal por lo que se respetará a lo largo de este texto. Del tratamiento de la fase avanzada se deriva el término de terapia avanzada. Habitualmente se habla de terapia avanzada para referirse a terapia celular o genética experimental. En este trabajo se hablará de tratamientos de segunda línea.

Desde que se disponen de tratamientos de segunda línea es de capital importancia la identificación precoz del estadio avanzado de la EP. Esta necesidad ha conducido a la búsqueda incesante de criterios que puedan definir la EPa. No resulta fácil, dado el carácter eminentemente clínico de los posibles criterios y la gran heterogeneidad de la EP. El tiempo que transcurre desde el diagnóstico hasta alcanzar la fase avanzada de la enfermedad es muy variable. En unos casos la aparición de fluctuaciones motoras con períodos *off* más o menos prolongados y la presencia de discinesias en el tiempo en *on* define la EPa, mientras que en otros es la aparición de síntomas con pobre o nula respuesta al tratamiento dopaminérgico (como son la inestabilidad postural o el deterioro cognitivo). Así, se afirma que síntomas motores y no motores relacionados tanto con la progresión de la enfermedad como con el tratamiento dopaminérgico son definitivos para el diagnóstico de la EPa (Luquin *et al*, 2017, Antonini *et al*, 2018). Sin embargo es una definición excesivamente laxa y confusa.

Nivel de Relevancia	Características generales	Síntomas motores relacionados con el tratamiento	Síntomas motores no relacionados con el tratamiento	Síntomas no motores	Síntomas cognitivos y psiquiátricos
EPa definida		Tiempo en *off* >25%, limitante sin requerir ayuda	Disfagia grave Caídas frecuentes		Demencia
EPa probable	Evolución >10 años	Tiempo con discinesias en *on* >25%, discapacitante	Disfagia moderada Congelación de la marcha Disartria moderada		Alucinaciones sin capacidad de crítica
EPa posible			Inestabilidad postural	Síntomas de disautonomía Excesiva somnolencia diurna	Apatía moderada o grave Alucinaciones con capacidad de crítica Psicosis Deterioro cognitivo leve

Tabla 4. Criterios para la definición de la EPa (modificado de Luquin *et al*, 2017).

A tenor de lo expuesto, se puede definir la EPa según síntomas dopaminérgicos (fluctuaciones motoras y discinesias) que tendrán una buena respuesta a alguno de los tratamientos de segunda línea de la enfermedad, o síntomas no dopaminérgicos (demencia, caídas o disautonomía) sin respuesta al tratamiento. El manejo de la EPa es radicalmente distinto en ambos escenarios. Por tanto, esta no es una definición operativa. Algunos estudios han demostrado la poca correlación de estos criterios o similares respecto a la opinión del neurólogo experto (Fasano *et al*, 2019).

Desde que el tratamiento convencional deja de proporcionar un buen control hasta que los síntomas no dopaminérgicos invalidantes aparecen, pueden pasar años. Estas dos situaciones tan diferentes no

debieran tener el mismo valor definitorio, ni estar, por tanto, englobadas en el mismo estadio de la enfermedad. Esta distinción tiene una gran importancia al determinar aquellos pacientes que se podrán beneficiar de un tratamiento de segunda línea de la enfermedad de aquellos que no lo harán. Deberíamos, por tanto, diferenciar dos situaciones en lo que llamamos estadio avanzado, reservando este nombre para la fase en la que dominan los síntomas dopaminérgicos que necesitan tratamiento de segunda línea, y añadiendo un estadio ulterior, que se podría llamar *sobrepasado*, cuando los síntomas no dopaminérgicos invalidantes dominan el cuadro clínico.

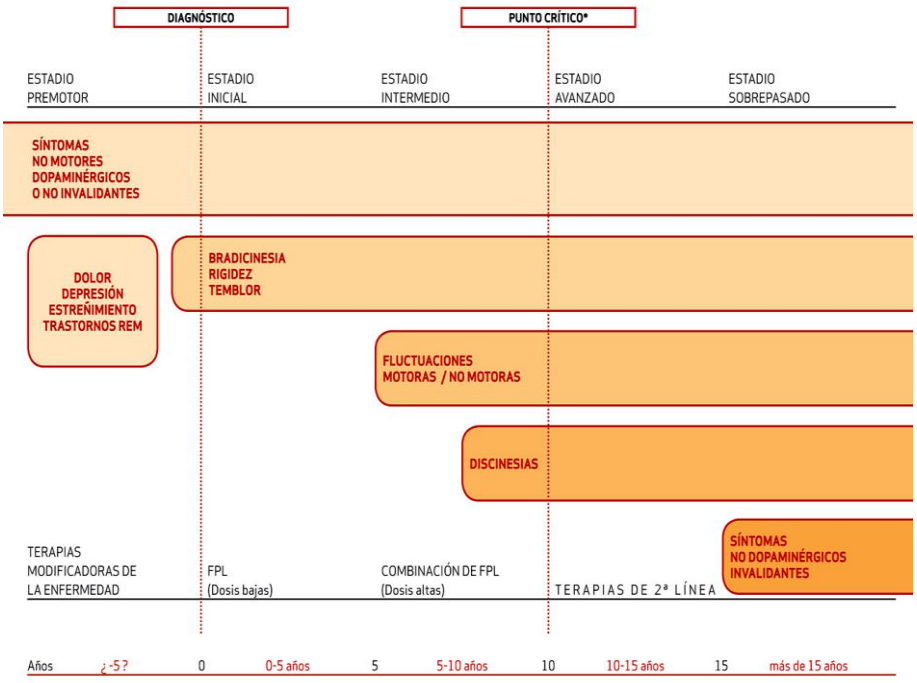


Figura 3. Esquema general de la EP, estadios, síntomas definitorios y tratamiento (FPL - fármacos de primera línea).

4.2.1. Prevalencia

Es difícil encontrar en la literatura estudios que cifren la prevalencia de la EPa. Como se ha mencionado anteriormente, se trata de un concepto que no es sencillo de definir. Se considera al menos que el 50% de los pacientes con EP desarrollarán fluctuaciones motoras y discinesias en su evolución (Olanow *et al*, 2001) y que la gran mayoría de los pacientes con EP tras 15 años de evolución presentan un cuadro clínico en el que predominan los síntomas incapacitantes sin respuesta a la levodopa (Hely *et al*, 2004). Es probable que, tras una década de evolución, la mayoría de pacientes con EP alcancen la fase avanzada de la enfermedad, aunque con excepciones. Bajo estas premisas, no es descabellado pensar que la EPa es una condición infradiagnosticada. En general, la edad avanzada al diagnóstico y los años de evolución de la EP son los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de la EPa (Kempster *et al*, 2010). Los pacientes con EP de mayor edad presentan una progresión mayor debido a la interacción del envejecimiento cerebral con el proceso degenerativo neuronal (Levy, 2007). Hay determinadas características del fenotipo motor, como los síntomas axiales, la ausencia de temblor y una UPDRS motora elevada, que se relacionan estrechamente con el desarrollo de la EPa (Post *et al*, 2011). Los síntomas no motores de valor preclínico, como la hiposmia y el trastorno de la conducta de la fase REM del sueño, se han relacionado con un riesgo aumentado de padecer EPa (Levault *et al*, 2010, Stephenson *et al*, 2011).

4.2.2. Síntomas motores

Los síntomas motores más frecuentes de la EPa son las fluctuaciones motoras y las discinesias. Tras 5 años de evolución de la enfermedad más de la mitad de los pacientes con EP pueden

padecerlas. En algunos casos se identifican tras solo 2 años de evolución (Olanow *et al*, 2001). Que un paciente padezca fluctuaciones motoras simples y discinesias leves no significa que tenga EPa, pues durante un período de tiempo más o menos largo suelen controlarse satisfactoriamente con la medicación oral. La cuestión sobre si estas complicaciones motoras son debidas a la propia levodopa o a la progresión de la enfermedad es aún objeto de debate.

Por un lado, muchos estudios han demostrado la relación de las complicaciones motoras con altas dosis acumuladas y con una duración mayor del tratamiento con levodopa (Hauser *et al*, 2006, Olanow *et al*, 2013). Su aparición incluso se ha relacionado con determinados umbrales de la dosis empleada (> 4 mg/kg) o la velocidad de escalado en las primeras fases. Estos y otros trabajos han dado lugar al paradigma del *ahorro de levodopa* o incluso fobia a este fármaco, especialmente en los sujetos más jóvenes (Espay y Lang, 2017, de Bie *et al*, 2020). Por otro lado, hay trabajos más recientes que relacionan estrechamente las complicaciones motoras con la degeneración del sistema nigroestriatal. Se ha constatado que la levodopa produce complicaciones motoras precoces en pacientes no tratados y con una evolución de sus síntomas mayor de 5 años (Cilia *et al*, 2014). Anteriormente otros estudios habían comprobado que el inicio de las complicaciones motoras es independiente del inicio del tratamiento con levodopa, si se tiene en consideración la duración de la enfermedad y la dosis total diaria (Constantinescu *et al*, 2007). Debemos recordar que la gravedad de la enfermedad no es paralela a su duración, debido a mecanismos compensadores de las neuronas dopaminérgicas demostrados en la fase premotora (de la Fuente-Fernández *et al*, 2011). Es razonable pensar que a medida que la EP avanza la capacidad de almacenamiento y liberación de la levodopa en las terminaciones nerviosas se ve reducida por la progresiva pérdida

neuronal y que la reducción de la dopamina estriatal aumenta la sensibilidad de los receptores postsinápticos (Carta y Bezard, 2011). Ambos puntos de vista no son excluyentes. Sin embargo, a juicio del autor, no parece que la levodopa sea el desencadenante principal de las complicaciones motoras. A tenor de todo lo expuesto, cabe reseñar que en 1969 George Cotzias describió movimientos involuntarios en los primeros pacientes tratados con levodopa, incluso tras la primera dosis. Los pacientes con mayor duración de la enfermedad tenían movimientos involuntarios más intensos, pero no se correlacionaron necesariamente con una mayor rigidez, bradicinesia o temblor.

Las fluctuaciones motoras, definidas como la alternancia entre periodos de buena respuesta clínica u *on* y de mala respuesta u *off*, son inicialmente predecibles (deterioro fin de dosis, acinesia matutina y retraso de inicio de efecto) pero paulatinamente se hacen más complejas (acinesia nocturna, fallo de efecto y fluctuaciones imprevisibles). Las discinesias son movimientos involuntarios coreicos o distónicos que pueden involucrar a cualquier región del cuerpo. Inicialmente suelen aparecer en los momentos de mayor concentración plasmática de la levodopa, en lo llamado pico de dosis, pero conforme la EP avanza pueden hacerlo en momentos *off* o al inicio o final del efecto de la levodopa. El resultado final de estas complicaciones motoras es un notable deterioro de la calidad de vida del paciente al aumentar el tiempo *off* diario y reducir la calidad del *on* (Kulisevsky *et al*, 2013). Además se incrementa la complejidad del manejo farmacológico, al requerir ajustes progresivos de la medicación y muchas veces confrontados.

Aparte de las complicaciones motoras dopaminérgicas, en la EPa puede aparecer una serie de síntomas motores de escasa o nula respuesta al tratamiento dopaminérgico. Estos síntomas, denominados en ocasiones síntomas axiales, son los bloqueos de la marcha, la inestabilidad postural

y trastornos de la postura, la disfagia y la disartria. Suelen aparecer en una fase más tardía dentro del propio estadio avanzado de la enfermedad. Son síntomas que provocan una gran discapacidad (Kulisevsky *et al*, 2013) y son especialmente rebeldes a los tratamientos disponibles. Los bloqueos de la marcha y la inestabilidad postural se han relacionado con el sistema colinérgico (Bohnen *et al*, 2013, Morris *et al*, 2017) y se cree que puedan tener su origen en la degeneración del núcleo pedunculopontino (Karachi *et al*, 2010).

4.2.3. Síntomas no motores

Los síntomas no motores pueden aparecer en cualquier fase de la EP. Progresan según avanza la enfermedad y pueden llegar a predominar en el cuadro clínico de la EPa. El insomnio y la fragmentación del sueño, la depresión y la apatía, las alucinaciones y síntomas neuropsiquiátricos como la impulsividad y alteraciones del comportamiento, son frecuentes en la fase avanzada de la EP (Chaudhuri *et al*, 2006, Poewe, 2008). El deterioro cognitivo es un rasgo común en la EPa, con un 80% de pacientes afectos de demencia en las fases finales de la enfermedad (Buter *et al*, 2008, Hely *et al*, 2008). El perfil del deterioro cognitivo en la EP es un síndrome frontal o frontosubcortical, que se acompaña de déficit en las funciones visuoespaciales y en menor medida de la memoria (Emre *et al*, 2007, Yang *et al*, 2018). De hecho, el déficit de memoria en la EP es más de recuperación, no de codificación y almacenamiento. Los síntomas autonómicos cardiovasculares (hipotensión ortostática), urinarios (nicturia, urgencia miccional), digestivos (gastroparesia) y sexuales son también más frecuentes en la fase avanzada de la enfermedad. Los síntomas no motores que no responden a la medicación dopaminérgica, fundamentalmente la demencia y la hipotensión ortostática grave, ocurren en una fase tardía de la enfermedad, lo que aquí hemos llamado estadio sobrepasado.

4.2.4. El tratamiento de segunda línea en la enfermedad de Parkinson

En la actualidad existen tres tratamientos disponibles para la fase avanzada de la enfermedad, dos de infusión continua (apomorfina y levodopa en gel) y la estimulación cerebral profunda.

4.2.4.1. Estimulación cerebral profunda

Los ganglios de la base desempeñan un papel clave en la modulación del movimiento, haciéndolo eficiente y eliminando lo innecesario. La vía de salida de estos núcleos nerviosos es la unidad funcional formada por el globo pálido interno y la SN *pars reticulata*, que envía una proyección inhibitoria al tálamo. La dopamina revierte esta inhibición cuando se necesita llevar a cabo el movimiento. Existe un equilibrio inhibición/excitación necesario, que activa o silencia las neuronas según las necesidades. La degeneración del sistema nigroestriado y el déficit de dopamina producen una inhibición insuficiente del globo pálido interno por la vía directa, mediada por receptores dopaminérgicos D1, y una sobreestimulación del núcleo subtalámico por la vía indirecta, mediada por receptores dopaminérgicos D2 (Bamford *et al*, 2004). La hiperactividad de este núcleo condiciona un incremento de la actividad inhibitoria del globo pálido interno. El efecto es similar por ambas vías, una inhibición excesiva de la vía tálamo-cortical y de los sistemas motores troncoencefálicos. No obstante, la complejidad del funcionamiento de los ganglios de la base está lejos de parecerse a un sistema lineal y unidireccional. Se trata, en realidad, de una red neuronal altamente compleja, dinámica e interrelacionada. (Obeso *et al*, 2000).

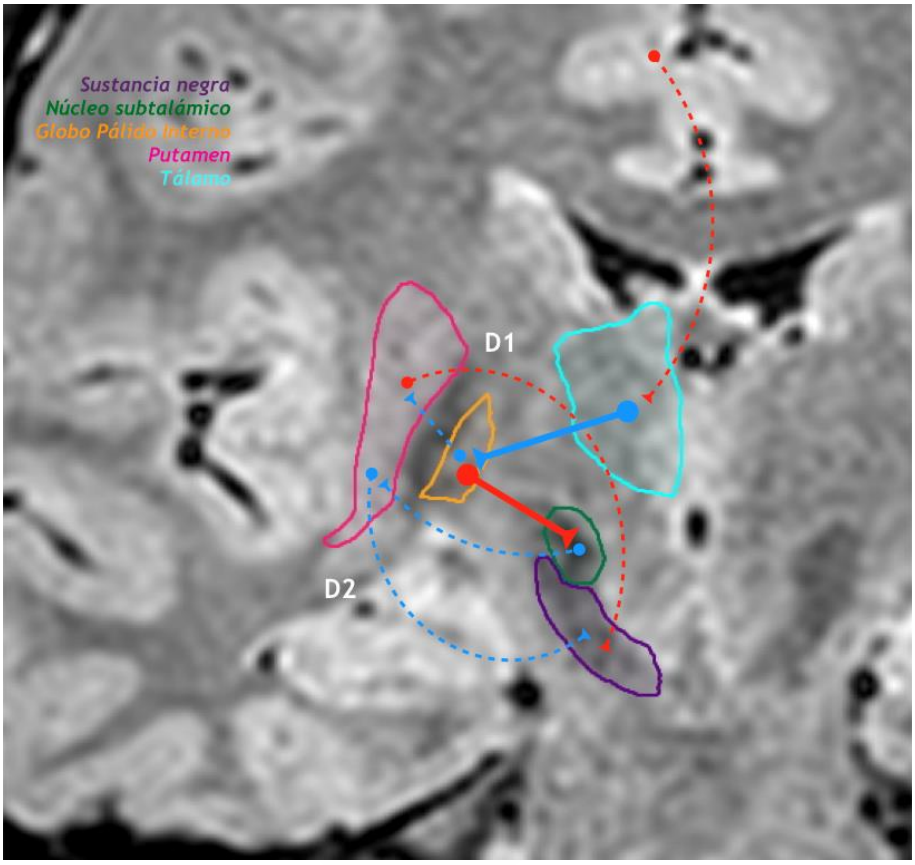


Figura 4. Modelo de disfunción de los ganglios basales en la EP. Las flechas en rojo representan una vía excitatoria y en azul una vía inhibitoria. La flecha con un trazo discontinuo representa una pérdida de función secundaria a la disfunción dopaminérgica de la EP, mientras que la flecha con trazo continuo un exceso de función. Se representa al globo pálido interno como única estructura de salida de los ganglios basales (lo es también la SN *pars reticulata*). Las neuronas del núcleo subtalámico son glutamatérgicas y las neuronas del globo pálido interno gabaérgicas. La corteza motora recibe una menor señal excitatoria desde los núcleos ventral anterior y ventral lateral del tálamo.

La actividad neuronal en el núcleo subtalámico y en el globo pálido interno cambia de un estado hiperactivo en el síndrome parkinsoniano a un estado hipoactivo durante el tratamiento con

levodopa. Además del patrón de descarga, el estado motor en la EP se correlaciona con cambios en el grado de sincronización neuronal o actividad oscilatoria. Así, en estado *off* existe una actividad predominante de 11-30 Hz (banda beta) y de 4-6 Hz en pacientes con temblor (banda *low* beta); en estado *on* hay una actividad predominante de 60-80Hz (gamma) y de 4-10 Hz en pacientes con discinesias por levodopa. La medicación dopaminérgica y también la estimulación cerebral profunda (ECP) de alta frecuencia en la región dorsolateral del núcleo subtalámico o dorsal del globo pálido interno suprimen esta la actividad neuronal disruptiva normalizando el circuito nigroestriado (Obeso *et al*, 2008).

De un modo casual, en la década de los 60 y 70 se comprobó la mejoría de los síntomas parkinsonianos hemicorporales en pacientes que padecían un infarto en la región del núcleo subtalámico o del globo pálido interno contralateral. A partir de este hallazgo, comenzaron a llevarse a cabo lesiones ablativas en esas áreas, como tratamiento para aliviar los síntomas de la enfermedad. La lesiones ablativas tienen un efecto inmediato, pero son irreversibles. Las subtalamotomías realizadas por radiofrecuencia, además de realizarse solamente de modo unilateral, causan efectos adversos graves como corea o balismo incluso en *off* de medicación (Alvarez *et al*, 2009). Por el contrario, la ECP no produce lesiones importantes y se puede modificar con el paso del tiempo. Dado que la ECP produce un efecto fisiológico seguro y reversible, sin destruir el tejido cerebral, ha reemplazado completamente a las técnicas ablativas.

La ECP del núcleo subtalámico (ECP-NST) y del globo pálido interno (ECP-GPi) cuentan con la evidencia científica más extensa de los tratamientos para la EPa (Weaver *et al*, 2009, Follett *et al*, 2010,

Fasano *et al*, 2012, Odekerken *et al*, 2013). La ECP es actualmente el tratamiento de la EPa más efectivo y su superioridad sobre el tratamiento médico optimizado se ha demostrado ampliamente (Weaver *et al*, 2009, Antonini *et al*, 2018). El beneficio observado se basa en la reducción del tiempo *off* y el aumento del tiempo *on* sin discinesias molestas, el cambio en la UPDRS III en *off* de medicación y la reducción de la LEDD.

La ECP-NST y la ECP-GPi parecen tener una efectividad similar. Sin embargo, la primera se asocia con una mayor reducción del tratamiento antiparkinsoniano (Follett *et al*, 2010, Odekerken *et al*, 2013), lo que resulta muy beneficioso en el manejo de la enfermedad. Por ello, la ECP-NST se ha convertido en la técnica de referencia (Deuschl *et al*, 2006, Kleiner-Fisman *et al*, 2006, Benabid *et al*, 2009, Schüpbach *et al*, 2013). La ECP-GPi se reserva para casos concretos con afectación mayor del lenguaje o rasgos distónicos no asociados a la medicación antiparkinsoniana. Existen factores predictivos de un buen resultado con la ECP-NST, como son la excelente respuesta a la levodopa, la edad más joven, la menor evolución de la enfermedad en el momento de la intervención y la ausencia de síntomas axiales (Welter *et al*, 2002, Charles *et al*, 2002). Hoy en día se considera que la ECP-NST debe plantearse ya en caso de complicaciones motoras tempranas, es decir, en una fase inicial de la EPa (Schüpbach *et al*, 2013). No se recomienda demorarla en exceso. Además, su efecto sobre los síntomas dopaminérgicos se mantiene a largo plazo, a pesar de la progresión de la enfermedad (Rizzone *et al*, 2014, Bang Henriksen *et al*, 2016). No son pocos los autores que argumentan a favor de un posible papel modificador de esta técnica sobre la enfermedad más allá del puramente sintomático (Jakobs *et al*, 2020).

La ECP-NST también actúa sobre los síntomas no motores que previamente mejoran con el tratamiento dopaminérgico. Numerosos estudios avalan la mejoría de síntomas como la fatiga, la depresión y ansiedad, el sueño, el dolor y los síntomas gastrointestinales y urinarios. El efecto de la ECP-NST sobre el TCI es contradictorio. Se han descrito episodios maníacos o hipomaníacos tras la intervención (probablemente en relación con la estimulación de la región más ventral del núcleo subtálamico) pero en líneas generales la impulsividad mejora, con inestimable ayuda de la reducción paralela de la medicación (Lhommée *et al*, 2012, Eusebio *et al*, 2013). La apatía, un trastorno consistente en la falta de interés o motivación, es un síntoma frecuente en la EP que puede empeorar tras la ECP-NST, al igual que determinados dominios de la esfera cognitiva (Fasano *et al*, 2012, Klingelhoefer *et al*, 2014, Kurtis *et al*, 2017).

Los pacientes intervenidos muestran de una manera consistente peores puntuaciones en tareas frontales como el razonamiento abstracto, la memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y fluencia verbal, si se comparan con los resultados previos a la intervención (Alegret *et al*, 2001, Daniele *et al*, 2003, Parsons *et al*, 2006, Heo *et al*, 2008, Witt *et al*, 2008, Fasano *et al*, 2010, Odekerken *et al*, 2015). El empeoramiento de la fluencia verbal podría estar causada en parte por la cirugía o, más bien, por la propia estimulación del núcleo subtalámico (Alegret *et al*, 2001, Parsons *et al*, 2006) y la difusión de corriente a las regiones no motoras del núcleo (Frankemolle *et al*, 2010). Se ha comprobado como la ECP-NST reduce la actividad cortical frontotemporal en el hemisferio izquierdo (Schroeder *et al*, 2003). De hecho, es habitual que la fluencia verbal mejore en pacientes a los que se suprime la estimulación, casi de una

manera inmediata. Además se conoce que si la trayectoria del electrodo atraviesa la cabeza del núcleo caudado el rendimiento en las tareas frontales se afecta negativamente (Witt *et al*, 2013). Todos estos factores quizás no se valoran adecuadamente.

Pese a este leve deterioro de las funciones ejecutivas tras la ECP-NST, la función cognitiva global se mantiene y su relevancia clínica es escasa, sobre todo en pacientes con un buen rendimiento cognitivo previo. Los estudios a largo plazo no han demostrado una mayor incidencia de demencia en los pacientes intervenidos (Bove *et al*, 2020), ni tampoco que en el primer año tras la intervención se produzca un deterioro cognitivo más acusado que en los sucesivos (Acera *et al*, 2019). A falta de trabajos que comparen la evolución de pacientes intervenidos con un grupo control con tratamiento convencional a largo plazo, impensables hoy en día, el declive global de la cognición en los pacientes intervenidos parece ajustarse al esperado por el curso evolutivo de la enfermedad, con el tiempo de evolución de la enfermedad y la edad como los factores de riesgo principales para la evolución a demencia (Gruber *et al*, 2019). Podemos afirmar que la ECP-NST es una técnica segura en la esfera neuropsiquiátrica para aquellos pacientes que cumplen con los criterios de inclusión de la cirugía. La ECP-NST es una técnica formalmente contraindicada en casos de deterioro cognitivo moderado o demencia.

La ECP-NST no está exenta de efectos adversos, derivados tanto de la estimulación *(software)* como del sistema de estimulación *(hardware)*. La estimulación del propio núcleo subtalámico puede provocar discinesias de tipo coreico, atetósico o distónico, y, sin bien está considerado un efecto adverso, su presencia es un buen indicador

de la correcta localización del electrodo. Con la estimulación direccionable, es posible estimular ciertas regiones mientras se evita la activación de áreas adyacentes, responsables de los efectos adversos de la estimulación, como la disartria, bloqueos de la marcha o la apraxia de la apertura palpebral (cápsula interna), las alteraciones sensitivas (lemnisco medial) o la apatía (regiones mediales del núcleo subtalámico) (Baizabal-Carvallo y Jankovic, 2016). En este sentido, la estimulación cerebral direccionable ha permitido aumentar el umbral terapéutico al limitar los efectos adversos derivados de la estimulación (Contarino *et al*, 2014, Schüpbach *et al*, 2017, Dembek *et al*, 2017). Alrededor de 1 cada 6 pacientes intervenidos tiene algún tipo de contratiempo a lo largo de su evolución relacionado con el material del sistema de estimulación (Fernández-Pajarín *et al*, 2017). La infección es el más frecuente aunque, en los últimos años, el empleo de generadores recargables ha logrado reducir su número. Todas estas innovaciones han permitido una mayor individualización de la ECP.

4.2.4.2. Infusión continua subcutánea de apomorfina

La apomorfina es potente agonista dopaminérgico y la única molécula con una efectividad clínica comparable a la levodopa. Su estructura similar a la dopamina le proporciona su actividad dopaminérgica de amplio espectro, tanto sobre los receptores tipo D1 (D1, D5) como los tipo D2 (D2, D3, D4) (Ledonne *et al*, 2017). Tiene además moderada afinidad sobre receptores alfaadrenérgicos (1D, 2B y 2C) y serotoninérgicos (5HT1A, 5HT2A, 5HT2B y 5HT2C) (Millan *et al*, 2002). La mayor afinidad de apomorfina sobre los receptores tipo D1 constituye su principal diferencia con los demás agonistas dopaminérgicos (AD), que tienen mayor actividad D2 y D3. La

actividad sobre los receptores D1 de la vía directa se ha visto tradicionalmente como una vía terapéutica prometedora en la EP, ya que se le atribuye un efecto antiparkinsoniano equiparable al de la levodopa (Mailman *et al*, 2001). Sin embargo, los agonistas D1 han estado limitados por su escasa biodisponibilidad y frecuentes efectos adversos (taquicardia, hipotensión) (Blanchet *et al*, 1998). Además, su efecto sobre discinesias no está claro, y varios trabajos señalan a este receptor como clave en la aparición de las discinesias (Cenci, 2007, Feyder *et al*, 2011). La actividad sobre los receptores D1 también mejora los síntomas no motores de la enfermedad (Christmas *et al*, 1988). Por otro lado, la mayor actividad D3 se ha relacionado con un riesgo incrementado de trastorno del control de impulsos (TCI) debido a su expresión en regiones límbicas (Seeman, 2015). En comparación con los demás AD, la apomorfina tiene un ratio D3:D2 menor (Jenner y Katzenschlager, 2016).

Su pobre biodisponibilidad oral está condicionada por un extensivo metabolismo hepático que hace necesaria su administración subcutánea. Debido a su alta lipofilia, la apomorfina se absorbe y atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica. Su concentración máxima en plasma se alcanza a los 10-20 minutos y en LCR a los 30 minutos de su administración (Wenzel *et al*, 2004). Dichas características farmacocinéticas determinan que el empleo de la apomorfina deba hacerse en forma de infusión continuada subcutánea mediante un pequeño infusor.

La infusión continua subcutánea de apomorfina (APO) ha demostrado un importante beneficio clínico en el control de los síntomas de la EPa. La APO es eficaz en el manejo de las fluctuaciones motoras asociadas a la EPa, de manera que reduce

significativamente el número de horas *off* diarias (Jenner y Katzenschlager, 2016). El efecto de la APO en las discinesias es variable. Históricamente se ha sugerido que la APO es más beneficiosa para las discinesias cuanto más se reduce la dosis de levodopa diaria o si se alcanza la monoterapia (Manson *et al*, 2002, Katzenschlager *et al*, 2005). Los estudios más recientes no identifican al menos un empeoramiento de las discinesias, sin embargo su análisis es limitado (Borgemeester y van Laar, 2016, Sesar *et al*, 2017). La APO tiene un buen perfil para algunos de los síntomas no motores de la EP, en ocasiones especialmente rebeldes a otros tratamientos, como pueden ser el humor, el sueño, la fatiga, los síntomas urinarios o el dolor (Martínez-Martín *et al*, 2011, Dafsari *et al*, 2019). En el caso de TCI activo no se recomienda iniciar la APO. Sin embargo, no parece incrementar su incidencia en pacientes asintomáticos o con TCI previo, excepto para el *punding* (Todorova *et al*, 2015, Sesar *et al*, 2017). En comparación con los demás AD, el riesgo de TCI con la APO es menor (Barbosa *et al*, 2016). La calidad global de sueño también se incrementa, sobre todo en pacientes en que se prolonga la infusión durante la noche (Fernández-Pajarín *et al*, 2016, Bhidayasiri *et al*, 2016).

La APO puede agravar los síntomas derivados del deterioro cognitivo y está formalmente contraindicada en casos de demencia asociada a EP o síntomas neuropsiquiátricos graves. No obstante, parece que la incidencia de estos problemas es menor con apomorfina que con otros AD (Ellis *et al*, 1997, Deleu *et al*, 2004). En cambio, la APO es segura en pacientes sin deterioro cognitivo (Houvenaghel *et al*, 2018) o incluso en casos leves o moderados (van Laar *et al*, 2010, Borgemeester y van Laar, 2017), donde la progresión del deterioro

cognitivo o la presencia de alucinaciones se relaciona más con el propio curso natural de la EP que con el propio tratamiento (Sesar *et al*, 2017). Estos datos se desprenden de estudios retrospectivos, que se basan en observaciones clínicas o escalas no dirigidas, y deben interpretarse con cautela. Hasta la fecha, solamente el grupo de trabajo de la Universidad de Rennes ha realizado estudios neuropsicológicos dirigidos que comparan el efecto de la APO con respecto a la situación previa (Drapier *et al*, 2012, Auffret *et al*, 2017, Houvenaghel *et al*, 2018). Sobre este tema, un estudio señaló el potencial efecto de la apomorfina como modificador del depósito de amiloide en la EP (Yarnall *et al*, 2015). Se observó cómo pacientes tratados con apomorfina presentaban una menor carga de depósito de amiloide comparado con aquellos que no la recibieron. Previamente, in vitro, se había demostrado como la apomorfina puede reducir la acumulación de amiloide mediante la prevención de la apoptosis y la lesión sináptica y una mayor degradación del amiloide por regulación positiva de los proteosomas (Himeno *et al*, 2011). Existe el inevitable sesgo de que aquellos pacientes que recibieron apomorfina presentaban un rendimiento cognitivo mejor que aquellos en los que se descartó.

4.2.4.3. Infusión continua intraduodenal de levodopa-carbidopa

Una de las causas implicadas en la aparición de fluctuaciones motoras y discinesias en la EP es la absorción errática de la levodopa en el intestino. La administración menos pulsátil y más mantenida de la medicación tiene un efecto beneficioso sobre los niveles de dopamina en el estriado, lo que se traduce en una mejoría de los

síntomas de la EPa (Valldeoriola y Cámara, 2010). La infusión continua intraduodenal de levodopa-carbidopa (DUO) permite optimizar el régimen de medicaciones antiparkinsonianas al reducir el impacto negativo del vaciamiento gástrico en su absorción. Inicialmente se convierte el tratamiento antiparkinsoniano en una dosis equivalente de levodopa-carbidopa en gel (1 mL contiene 20 mg de levodopa y 5 mg de carbidopa) buscando su optimización, que generalmente se consigue en 3 o 4 días, mediante sonda nasoduodenal temporal (fase de prueba nasoduodenal). En los últimos años se ha implementado la instauración de la DUO de manera ambulatoria, lo que aumenta la percepción del beneficio obtenido y reduce la sobrecarga en los cuidadores así como costes sanitarios y complicaciones inherentes al ingreso (Fernández-Pajarín *et al*, 2018).

La DUO proporciona una reducción significativa del tiempo *off* y un aumento en la calidad del tiempo *on* así como una reducción en la intensidad de las discinesias (Nyholm *et al*, 2005, Antonini *et al*, 2007, Eggert *et al*, 2008, Honig *et al*, 2009). Igualmente, los aspectos no motores de la enfermedad mejoran sustancialmente con la DUO (Antonini *et al*, 2007, Honig *et al*, 2009). El beneficio clínico se mantiene en el tiempo, como se refleja en las series con mayor tiempo de seguimiento (Nyholm *et al*, 2008).

Entre los efectos adversos asociados al tratamiento, además de las molestias locales abdominales y los cuidados derivados del sistema PEJ, destaca la polineuropatía. Como consecuencia del tratamiento con dosis altas de levodopa se han descrito formas subclínicas y crónicas de polineuropatía, pero la DUO aumenta especialmente las formas sintomáticas y subagudas o agudas de polineuropatía sensitivomotora y axonal (Uncini *et al*, 2015). Su fisiopatología no

está esclarecida, pero se han relacionado con niveles plasmáticos bajos de B_{12} y B_6 y elevados de homocisteína, asociados a polimorfismos genéticos con menor actividad de la enzima metiletetrahidrofolato reductasa. Por ello se aconseja su determinación antes del inicio del tratamiento con DUO, y el tratamiento sustitutivo con vitamina B_{12} intramuscular y ácido fólico oral en casos sintomáticos o con niveles bajos. En algunos casos se asociará tratamiento con vitamina B_6 (Santos-García *et al*, 2012).

4.2.4.4. Comparación entre tratamientos de segunda línea, infusión continua subcutánea de apomorfina y estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico

Hasta la fecha, únicamente dos estudios prospectivos han comparado directamente ambos tratamientos entre sí.

De Gaspari *et al* (2006) analizaron la evolución clínica y neuropsicológica a los 12 meses de 13 pacientes con APO y 12 con ECP-NST. Los pacientes de ambos grupos cumplían criterios estrictos para ECP. Se les ofreció la APO debido a una lista de espera prolongada, superior a los 18 meses. Los pacientes sometidos a ECP-NST presentaban a los 12 meses de seguimiento mejores resultados en las escalas motoras y la reducción de medicación antiparkinsoniana que los pacientes con APO. Sin embargo, mostraban un empeoramiento de la fluencia verbal y en la batería neuropsiquiátrica *(Neuro-Psychiatric Inventory)*. No hay detalles de una evaluación más detallada. Los resultados de este estudio se exponen en la siguiente tabla.

	Horas *off*	Discinesias	LEDD	Fluencia fonética	Fluencia semántica	*Neuro-Psychiatric Inventory*
APO *(n =13)*	**-51 %**	3 %	**-29 %**	-	-	10,1 → 10,9
ECP-NST *(n =12)*	**-76 %**	**-81 %**	**-62 %**	30,7 → 28,1	**43,6 → 36,6**	**6,6 → 18,1**

Tabla 5. Resultados del estudio de De Gaspari *et al*, 2006. (en negrita, p <0.05)

Cinco años más tarde, los autores revaluaron esta serie de pacientes (Antonini *et al*, 2011). Del grupo ECP-NST, los 12 pacientes continuaban a los 5 años con el tratamiento. Solo 2 de los 13 pacientes seguían con APO. 3 pacientes fallecieron y 1 perdió el seguimiento. De los restantes 6, en 3 pacientes se suspendió la APO por insuficiente control (2 se intervinieron), en 1 por discinesias y en 2 por efectos adversos cutáneos. La media de tratamiento en este grupo fue de 30 meses.

Alegret *et al* (2004) llevaron a cabo un estudio comparativo entre ambos tratamientos similar al anterior. Incluyeron 16 pacientes, 9 pacientes con ECP-NST y 7 con APO. Al igual que en el estudio previo, todos los pacientes cumplían criterios para ECP, pero debido a una lista de espera prolongada se les ofreció una *terapia puente* con APO. Se les evaluó desde el punto de vista neuropsicológico a los 6 y 12 meses, de una manera bastante detallada. Se analizaron dominios de memoria (prueba de aprendizaje auditivo-verbal de Rey), funciones frontales (prueba de Stroop, fluencia fonética y *Trail making test*) y habilidades visuoespaciales (prueba de orientación de las líneas de Benton). Los autores observaron un empeoramiento estadísticamente significativo en la fluencia verbal y en la velocidad de denominación a los 6 meses, que no se observó en el grupo tratado con APO. Los autores señalan que estas alteraciones se mantienen estables o incluso revierten parcialmente a los 12 meses.

	Memoria verbal *(RAVLT Inm)*	**Funciones frontales** *(Fluencia fonética)*	**Funciones frontales** *(Prueba de Stroop)*	**Habilidades visuoespaciales** *(BJLO)*
APO *(n =7)*	39,0 → 42,7	22,7 → 24,6	53,0 → 50,3	15,6 → 16,0
ECP-NST *(n =9)*	38,4 → 36,0	**22,9 → 17,0**	**46,1 → 36,1**	15,3 → 13,0

Tabla 6. Resultados del estudio de Alegret *et al*, 2004. (en negrita, p <0.05)

Varma et al (2003) publicaron el cambio en la situación motora y de medicación a los 6 meses de la ECP-NST en 6 pacientes con APO previa. Como era de esperar, la UPDRS III mejoró significativamente en situación de *off* de medicación. Las discinesias se redujeron en casi la mitad tras la ECP-NST. Tiene relevancia el hecho que dos pacientes continuaron con APO, aunque con dosis menores. No se ofrecen más datos.

El estudio multicéntrico *EUROINF 2* (Dafsari *et al*, 2019) ha comparado de manera observacional y prospectiva los tres tratamientos de segunda línea. Se analizó un total de 173 pacientes repartidos de la siguiente manera, 101 con ECP-NST, 39 con APO y 33 con DUO. Las características basales de los tres grupos diferían significativamente. Los pacientes del grupo ECP-NST tenían una duración de su enfermedad menor y un fenotipo clínico más liviano, con puntuaciones más bajas en las escalas UPDRS III, UPDRS IV y NMSS, respecto a los pacientes de los otros dos grupos. Se analizó su evolución tras 6 meses de tratamiento. Los pacientes con ECP-NST mostraron una mejoría estadísticamente significativa en las puntuaciones de las escalas UPDRS IV y PDQ-8, y una reducción de la dosis de levodopa equivalente diaria (LEDD) y en los dominios de Fatiga y sueño, Humor, Problemas perceptivos, Síntomas urinarios, Función sexual y Misceláneo de la escala NMSS. Los pacientes con APO mostraron también una mejoría significativa en las escalas

UPDRS IV y PDQ-8, y menores puntuaciones en los dominios de Humor, Problemas perceptivos, Atención y memoria, y Misceláneo de la escala NMSS. El número de efectos adversos graves documentados para cada una de los tratamientos fue bajo (ECP-NST 6.9%, APO 10.3%). Específicamente, la APO no aumentó los casos de TCI.

	ECP-NST (n =101)		APO (n =39)	
Periodo	**BASAL**	**6 meses**	**BASAL**	**6 meses**
Edad	61.5 ±9.5	-	61.6 ±9.7	-
Evolución	10.7 ±4.8	-	13.5 ±5.6	-
LEDD	**1150 ±116**	**549 ±332**	1198 ±402	1334 ±481
Hoehn&Yahr	2.4 ±0.6	2.3 ±0.6	**3.1 ±0.8**	**2.6 ±0.7**
UPDRS III	23.9 ±11.4	23.0 ±11.0	29.5 ±11.0	27.8 ±10.1
UPDRS IV	**6.3 ±3.7**	**3.2 ±2.9**	**9.0 ±4.7**	**5.9 ±3.6**
PDQ-8	**37.6 ±16.4**	**27.5 ±15.6**	**43.5 ±19.4**	**30.3 ±17.0**
NMSS	**56.2 ±32.8**	**38.9 ±23.6**	**76.3 ±54.2**	**54.2 ±36.8**
NMSS cardiovascular	1.1 ±2.0	0.9 ±1.8	3.1 ±4.6	2.0 ±2.3
NMSS fatiga&sueño	**14.3 ±9.4**	**8.6 ±6.6**	13.7 ±10.7	11.7 ±10.3
NMSS humor	**7.3 ±10.4**	**4.8 ±7.7**	**16.1 ±17.7**	**9.3 ±10.9**
NMSS percepción	**1.7 ±3.6**	**0.8 ±2.4**	**3.1 ±5.4**	**1.4 ±3.2**
NMSS atención&memo	4.2 ±5.0	3.9 ±4.6	**9.1 ±7.9**	**6.0 ±7.3**
NMSS gastrointestinal	5.3 ±6.1	5.4 ±6.0	5.7 ±6.0	4.6 ±6.3
NMSS urinario	**9.8 ±9.4**	**6.9 ±7.1**	10.1 ±8.8	8.5 ±9.2
NMSS sexual	**3.2 ±6.2**	**2.1 ±3.8**	2.7 ±5.3	2.3 ±3.8
NMSS misceláneo	**9.4 ±6.7**	**5.6 ±5.3**	**12.6 ±11.3**	**8.3 ±7.5**

Tabla 7. Resultados del estudio *EUROINF 2*, 2019 (en negrita se representan las variables que alcanzaron la significación estadística tras el tratamiento).

Nuestra Unidad realizó un estudio retrospectivo que comparaba el beneficio clínico de APO en relación a ECP-NST (Sesar *et al*, 2019), hasta en 4 contextos distintos: (1) APO antes de ECP-NST; (2) APO tras la retirada temporal de ECP-NST; (3) APO tras la retirada definitiva de ECP-NST y (4) APO en combinación con ECP-NST subóptima. En líneas generales observamos que la APO, pese a no alcanzar el nivel de efectividad global de la ECP-NST, lograba un control aceptable de la enfermedad en situaciones en que la medicación convencional no era ya una opción.

Concretamente la situación (1) dio lugar a este trabajo de investigación. Este grupo lo constituían 27 pacientes seleccionados para ECP-NST que, debido a una lista de espera prolongada y a su deficiente control médico, se les ofrecía *terapia puente* con APO. Los resultados que se obtuvieron fueron los siguientes:

- Control motor: no hubo diferencias estadísticamente significativas en la situación motora medida por UPDRS II y III (*on* basal, *on* APO, *on stim / off meds* ECP-NST). Se observó una reducción significativa de la horas *off* para la APO (1.4 ±1.2) y la ECP-NST (0.7 ±0.8) con respecto a situación basal (5.4 ±1.4).

- Efectos adversos: se evaluaron los siguientes aspectos: deterioro cognitivo (apartado 1 de la UPDRS I), alucinaciones (apartado 2 de la UPDRS I), pérdida de equilibrio (apartado 13 de la UPDRS II y 33 de la UPDRS III), gravedad de discinesias (apartado 36 de la UPDRS IV) y trastorno de control de impulsos (por registro médico). Las discinesias se redujeron significativamente tras la ECP-NST, en comparación con el estado basal y con la APO.

- Reducción de levodopa: con respecto a la situación basal, la levodopa se redujo significativamente con la APO y la ECP-NST (1232 ±372, 892 ±550 y 799±406 mg, respectivamente).

- Abandonos: 9 pacientes abandonaron la APO por los siguientes motivos: decisión del paciente 4 casos, alergia 2 casos, nódulos subcutáneos 2 casos y empeoramiento de las discinesias 1 caso.

	Basal (n =18)	APO	ECP-NST
Edad	63.0 ±7.7	-	-
Evolución de la EP (años)	12.9 ±6.4	-	-
Levodopa (mg)	**1232 ±372**	**892 ±550**	**799 ±406**
Horas en *off*	**5.4 ±1.4**	**1.4 ±1.2**	**0.7 ±0.8**
UPDRS II	9.9 ±5.8	8.3 ±4.5	7.7 ±4.6
UPDRS III *on*	14.1 ±5.3	12.4 ±5.9	11.4 ±5.2
Apartado 1 (>2 puntos)	16.7 %	22.2 %	0 %
Apartado 2 (>3 puntos)	0 %	0 %	0 %
Apartado 13 y 33 (>4 puntos)	22.2 %	5.6 %	22.2 %
Apartado 36 (>2 puntos)	**72.2 %**	**72.2 %**	**33.3 %**
TCI	22.2 %	5.6 %	0 %

Tabla 8. Resultados del grupo 1 del estudio de Sesar *et al*, 2019 (en negrita se representan las variables que alcanzaron la significación estadística tras el tratamiento).

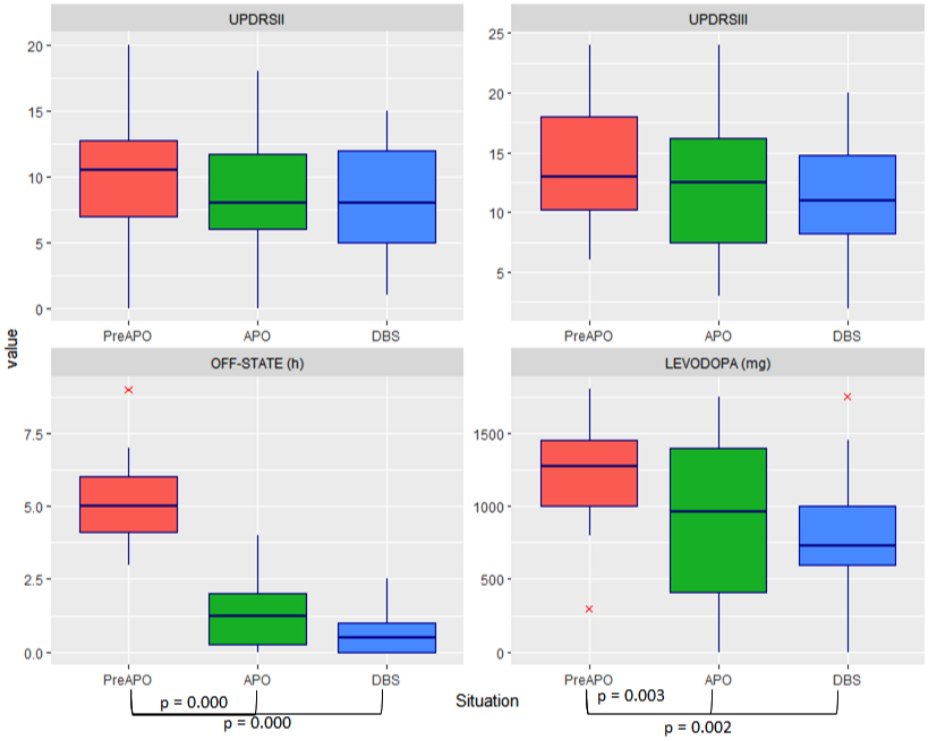


Figura 5. Resultados del grupo 1 del estudio de Sesar *et al*, 2019 (PreAPO se corresponde con Basal, DBS se corresponde con ECP-NST).

En lo referente a las situaciones (2) y (3), se deriva también una comparación entre la APO y la ECP-NST, aunque con mayores limitaciones ya que se trata de pacientes intervenidos previamente.

El grupo (2) lo constituían 12 pacientes, con una evolución media de la enfermedad de 18.1 ±6.0 años e intervenidos hace 59.7 ±44.4 meses. En este grupo no hubo un empeoramiento significativo de la UPDRS II y III, sin embargo durante el intervalo con APO entre las dos situaciones con ECP-NST (referidas en la imagen como iDBS y fDBS) la media de horas *off* fue significativamente mayor. Solo 1 paciente abandonó la APO.

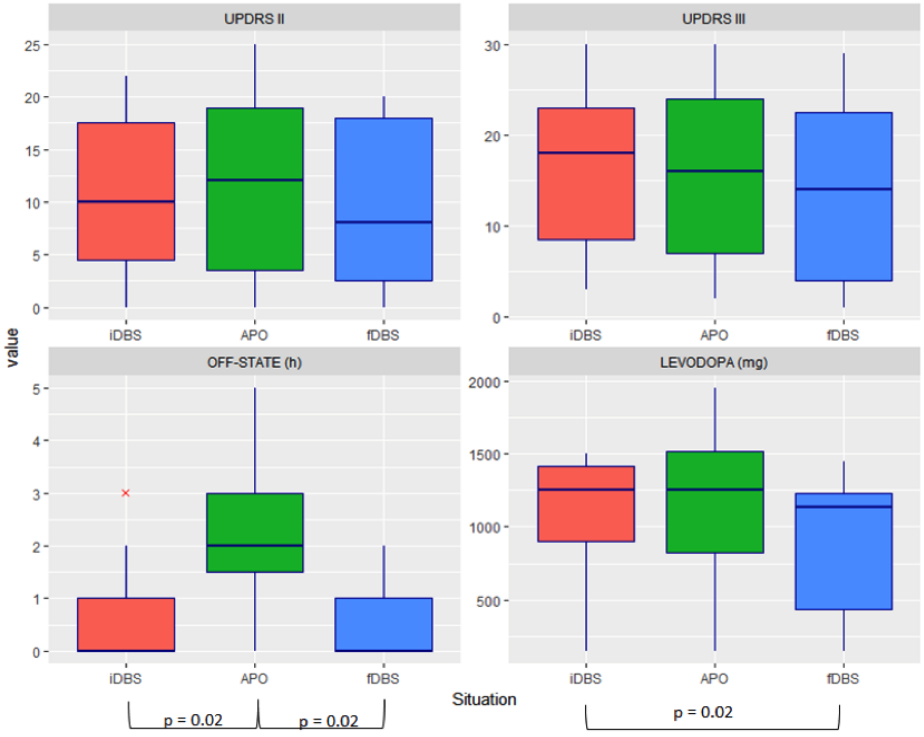


Figura 6. Resultados del grupo 2 del estudio de Sesar *et al*, 2019 (Explicación en el texto).

El grupo (3) lo formaban 11 pacientes, con una evolución media de la enfermedad de 20.5 ±4.2 años e intervenidos hace 32.2 ±28.5 meses. Al igual que en el grupo anterior no hubo cambios en la UPDRS II y III, sin embargo la media de horas *off* se incrementó significativamente.

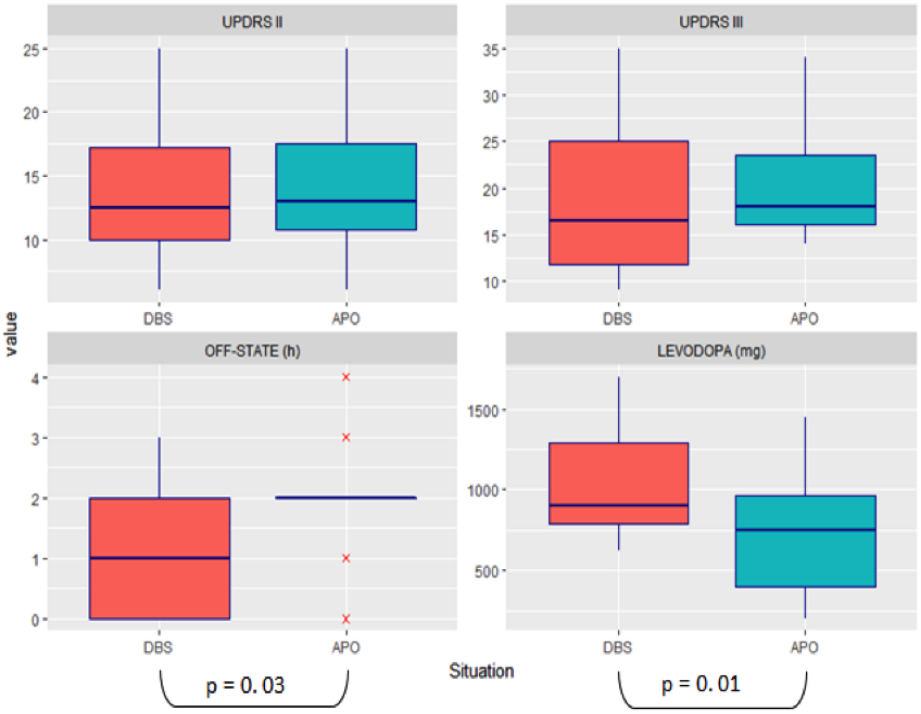


Figura 7. Resultados del grupo 3 del estudio de Sesar *et al*, 2019 (DBS se corresponde con ECP-NST).

4.2.4.5. Terapias en líneas de investigación

Gran parte de los esfuerzos realizados hasta la fecha se han centrado en resolver los problemas farmacocinéticos que presenta la levodopa. La levodopa ocasiona respuestas clínicas variables en fases ya intermedias de la EP. Se ha demostrado que una preparación de levodopa inhalada, conocida como CVT-301 (Inbrija®), es eficaz en el tratamiento de los episodios *off* en un ensayo clínico fase III (Farbman *et al*, 2020). En Europa se ha aprobado por la Agencia Europea del Medicamento para su uso a finales de 2019. Una

preparación sublingual de apomorfina revierte de manera eficaz los episodios *off* en la EP en comparación al placebo, aunque los efectos adversos locales orofaríngeos parecen significativos, hasta en un tercio de los pacientes (Hauser *et al*, 2016, Olanow *et al*, 2019).

Desde hace décadas se ha investigado un gran número de fármacos por su potencial papel modificador de la enfermedad, si bien con escasos resultados (Hung y Schwarzschild, 2020). En los últimos años, las terapias de inmunización se han mostrado como una línea de investigación prometedora (Castonguay *et al*, 2020). La inmunoterapia dirigida contra la alfasinucleína tiene como objetivo evitar su agregación o modificar su propagación. La inmunoterapia pasiva utiliza anticuerpos dirigidos para eliminarla. La inmunoterapia activa busca desarrollar una respuesta inmune contra la alfasinucleína utilizando pequeños péptidos que la imitan. Ya están disponibles los resultados de la fase I del ensayo de inmunización activa con la molécula PD01A (Volc *et al*, 2020), y hay otro en marcha con la molécula PD03A (Mandler *et al*, 2015). Se están estudiando numerosos anticuerpos para la inmunización pasiva (Bergström *et al*, 2016). De todos ellos, los anticuerpos PRX002 -prasinezumab- (Jankovic *et al*, 2018) y BIIB054 -cinpanemab- (Brys *et al*, 2019) son los más adelantados y se encuentran en la fase II de sus ensayos.

Los defectos en los sistemas de autofagia, y en concreto del sistema lisosomal, son uno de los principales mecanismos implicados en la patogenia de la EP (Dehay *et al*, 2013). Por ello se ha propuesto potenciar esta vía como una posible diana terapéutica. Concretamente el gen de la glucocerebrosidasa *(GBA)*, de creciente interés, codifica proteínas de los lisosomas. Los fármacos dirigidos a esta vía, como el

ambroxol o el venglustat, han mostrado resultados interesantes y se están evaluando para su uso clínico (Balestrino y Schapira, 2018).

La tecnología en la ECP se ha desarrollado significativamente en los últimos diez años. La revisión contacto a contacto es el paso inicial para la correcta programación de la ECP, y requiere un gran entrenamiento (Moro *et al*, 2006). Con los nuevos electrodos direccionables este proceso puede resultar muy complejo. Existen nuevos electrodos de estimulación que tienen la capacidad para registrar y almacenar datos electrofisiológicos como la actividad de los potenciales de campo locales en la banda beta, que es máxima en la región motora del NST (Chen *et al*, 2006). Por tanto, las oscilaciones patológicas y el acoplamiento de la actividad neuronal en la diana de la ECP pueden servir como biomarcador para la neuromodulación (Tinkhauser *et al*, 2017). Se especula que una ECP no continua o que solo se active en caso de registrar actividad neurológica patológica no interrumpiría la actividad fisiológica normal o, más bien, normalizada por el tratamiento dopaminérgico. Por tanto, la utilización de un biomarcador electrofisiológico en tiempo real lograría una estimulación adaptativa o de circuito cerrado que optimizase aun más la ECP.

Los ultrasonidos de alta frecuencia (HIFU), al igual que un haz de luces, pueden concentrarse usando un transductor cóncavo en un pequeño volumen elipsoide e incrementar la temperatura del tejido cerebral durante unos segundos, hasta temperaturas de 60º, lo que genera una lesión necrótica por termocoagulación. Los HIFU guiados por RM cerebral de 3 Tesla (las siglas en inglés son MRgHIFU) se están empleando en los últimos años como una terapia alternativa a la ECP en la EP y en otros trastornos del movimiento (Krack *et al*,

2017). La principal ventaja es ser una técnica válida para aquellos pacientes con una RM cerebral no compatible para la ECP y evitar los riesgos descritos de la implantación del material. Ha mostrado lograr un buen control en los pacientes con EP con temblor limitante y síntomas predominantemente unilaterales (Martínez-Fernández *et al*, 2018). Sin embargo, los efectos adversos recuerdan a los observados en las lesiones realizadas por radiofrecuencia y superan a los de la ECP-NST. Un 22% de los pacientes tratados experimentaron discinesias en el lado tratado en situación de *off* de medicación, en la mitad de ellos persistían a los 4 meses. De manera inmediata tras el procedimiento, un 22% adicional presentó discinesias de novo en *on* de medicación, un 19% debilidad muscular (generalmente leve), un 26% disartria y un 11% ataxia. Aunque a los 4 meses del procedimiento las cifras mejoraron, en un 4%, 7%, 11% y 0% persistieron, respectivamente (Martínez-Fernández *et al*, 2020). Las discinesias, que fueron frecuentes, y en algún caso graves, son especialmente preocupantes. La lesión inducida es permanente. En la ECP-NST, la estimulación puede desplazarse en sentido dorsal para reducir el efecto sobre el núcleo subtalámico e interrumpir las proyecciones palidofugales, en concreto el fascículo lenticular o campo H2 de Forel, lo que resulta ser beneficioso sobre las discinesias (Lozano, 2001). Además en la ECP-NST, la sensible reducción de la medicación es determinante para el control de las discinesias. La reducción de la medicación será menor en el caso de una lesión unilateral, al continuar un hemicuerpo solo bajo medicación.

Si bien esta terapia no requiere un dispositivo implantado, carece de la adaptabilidad de ECP y su efecto a largo plazo aún se desconoce. La selección de pacientes con síntomas predominantemente

unilaterales implica una fase más temprana de la enfermedad. Debido al alto riesgo de efectos adversos asociados con lesiones ablativas bilaterales, sobre todo en forma de disartria grave y persistente (Alvarez *et al*, 2005), en gran medida sigue siendo un procedimiento unilateral en una enfermedad bilateral.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5. PACIENTES Y MÉTODOS

5.1. CONCEPCIÓN Y TIPO DE ESTUDIO

La Unidad de Trastornos del Movimiento del Servicio de Neurología de la Xerencia de Xestión Integrada de Santiago está formada por 3 neurólogos. Es centro referencia nacional (CSUR) de cirugía de la enfermedad de Parkinson desde el año 2012 y cuenta con una amplia experiencia en diagnóstico y tratamiento de la EP.

En la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital Clínico Universitario de Santiago aplicamos a pacientes con EPa los tres tratamientos de segunda línea disponibles. La ECP es la técnica de elección siempre que el paciente cumpla los criterios, basados en el *Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease* (CAPSIT-PD) (Defer *et al*, 1999) con algunas modificaciones:

(1) enfermedad de Parkinson avanzada
(2) al menos 5 años de evolución de los síntomas
(3) mejoría de la UPDRS III de al menos el 50% en el prueba de levodopa o de apomorfina en bolo
(4) edad inferior a 71 años
(5) estudio de RM cerebral sin daño vascular ni anomalías estructurales relevantes
(6) ausencia de deterioro cognitivo significativo evaluado por pruebas neuropsicológicas definidas

(7) ausencia de complicaciones psiquiátricas graves (excepto psicosis desencadenada por la propia medicación dopaminérgica)
(8) ausencia de signos axiales de la enfermedad en el período *on*
(9) ausencia de comorbilidades médicas graves y expectativas reales

En general, cuando la lista de espera quirúrgica es larga, se plantea a los pacientes la posibilidad de tratamiento con APO hasta la intervención, siempre que no haya TCI activo o previo grave, o bien psicosis por tratamiento dopaminérgico.

El neurólogo especialista de la Unidad se encarga de (1) la selección de los pacientes para la intervención de ECP-NST e inicio de APO, (2) el seguimiento clínico y las decisiones sobre su tratamiento durante esta fase y (3) el seguimiento posterior una vez intervenido.

En un intervalo de 12 a 18 meses, todos los pacientes se evaluaron en tres situaciones clínicas distintas estables al menos durante 6 meses: (1) tratamiento médico optimizado (ON-MED), (2) APO y (3) ECP-NST. En el contexto de la EPa, se considera dicho intervalo razonable para que el sesgo de la propia evolución la enfermedad sea el menor y al mismo tiempo se garantice una estabilidad clínica con cada uno de los tratamientos. El objetivo principal del estudio es la comparación directa entre la APO y la ECP-NST, y ambas evaluaciones se separan únicamente por 6 meses.

Realizamos, por tanto, un estudio prospectivo, no aleatorizado, observacional y en condiciones reales que cuantifica aspectos motores, no motores, cognitivos y de calidad de vida relacionados con

cada una de los tratamientos en cuestión. El reclutamiento ha sido constante debido al alto flujo de pacientes de la Unidad. Dado que todos los sujetos reciben los tres tratamientos, de primera línea u ON-MED, APO y ECP-NST, no es necesario un grupo control.

5.2. SELECCIÓN DE PACIENTES, CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

En el presente estudio, se incluyen los pacientes en la lista de espera para la ECP-NST, a los que se les ofrece tratamiento con APO. En el momento de inclusión en el estudio a todos los pacientes se le ha optimizado el tratamiento médico de primera línea.

Criterios de inclusión:

(1) pacientes con EPa, incluidos en la lista de espera para ECP-NST bilateral, que a criterio de su neurólogo inicien APO durante este intervalo
(2) duración mínima esperable de APO de 6 meses
(3) obtención del consentimiento informado (ver anexo 1)

Criterios de exclusión:

(1) pacientes que hubiesen sido intervenidos de ECP previamente
(2) pacientes seleccionados para ECP con diana quirúrgica distinta al núcleo subtalámico
(3) pacientes que han recibido APO previamente (no en caso de apomorfina en bolo)
(4) pacientes que han recibido DUO previamente

5.3. CRONOGRAMA Y EVALUACIONES

Los tiempos de evaluación en el seguimiento del paciente son los siguientes.

(1) evaluación con tratamiento médico optimizado (ON-MED) (evaluación cognitiva realizada para la inclusión en lista de espera de ECP-NST y evaluación clínica antes del inicio de la APO)

(2) evaluación con APO optimizada (en las 4 semanas anteriores a la cirugía de ECP)

(3) evaluación con ECP-NST (6 meses tras la intervención, +/- 2 semanas).

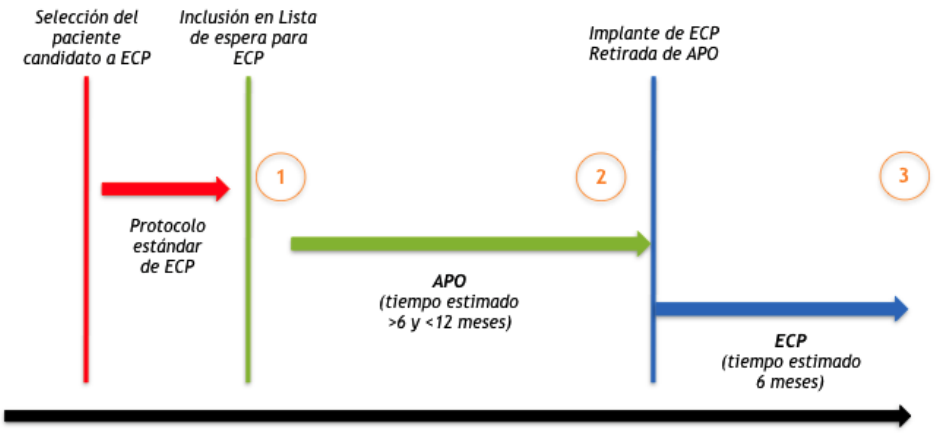


Figura 8. Cronograma del estudio.

Se recogen los datos demográficos y epidemiológicos de cada sujeto. Se registran las dosis de cada una de las medicaciones empleadas, y se calcula la dosis diaria equivalente de levodopa

(LEDD) (Tomlinson *et al*, 2010). La safinamida (50 o 100mg) contabiliza como 100 mg LEDD y para la opicapona se emplea el mismo factor de conversión que para la entacapona (LEDD =levodopa x 1.3). Para el control de las variables clínicas se emplean escalas validadas y de uso generalizado en cada uno de los aspectos mencionados. En todo momento se recogen datos relativos a efectos secundarios y complicaciones de cada tratamiento.

Variable	Definición	Escala
Edad	Edad al momento de la inclusión	Años
Evolución	Tiempo de evolución de la enfermedad	Años desde el diagnóstico
Sexo	-	Hombre / Mujer
TCI	Trastorno de control de impulsos en el pasado	Si (especificar) / No

Tabla 9. Datos demográficos recogidos en el estudio.

Escalas empleadas (ver anexo 2):

1. *Diario de control motor:* diario de uso habitual en la fase avanzada de la enfermedad de Parkinson. El paciente señala en cada hora de vigilia el estado en el que se encuentra. Se cuantifican las horas *off* durante el día. Previo a cada evaluación, el paciente y su cuidador completan los tres días anteriores y se emplea la media de ellos. Se revisa y se comprueba el buen cumplimiento y comprensión.
2. *Escala unificada de evaluación de la enfermedad de Parkinson (UPDRS):* la escala más utilizada en la evaluación de distintos aspectos de la enfermedad. Consta de 42 apartados agrupados en

cuatro subescalas (I: aspectos cognitivos, II: limitaciones funcionales, III: aspectos motores (de 0 a 108 puntos) y IV: complicaciones del tratamiento). Las escalas se realizan en estado *on* para cada una de las evaluaciones, lo que significa que la evaluación a los 6 meses tras ECP-NST se realiza en *on* estimulación y *on* medicación (*on stim / on meds*). Se analizan, dada su relevancia, los siguientes subapartados por separado:

- Subapartado axial *(axial score)*: definido como la suma de los apartados levantarse de una silla, postura, marcha y estabilidad postural de la UPDRS III.
- Subapartado de discinesias *(dyskinesia score)*: definido como la suma de los apartados del subapartado A (duración de las discinesias, incapacidad de las discinesias, discinesias dolorosas y distonía matutina) de la UPDRS IV.

3. *Cuestionario de calidad de vida de la Enfermedad de Parkinson (PDQ-39):* es una escala compuesta por 39 apartados agrupados en 8 dominios (Movilidad, Actividades de la vida diaria, Bienestar emocional, Estigma, Apoyo social, Estado cognitivo, Comunicación e Incomodidad) que valora la repercusión de la EP en el día a día del paciente. Cada apartado se valora de 0 (nunca) a 4 (siempre o incapaz de hacerlo) y la puntuación para cada dominio se calcula dividiendo la suma de las puntuaciones por la máxima puntuación para esa dimensión, y se expresa el resultado en porcentaje. Se evalúa el último mes. La escala se realiza conjuntamente con el paciente y el cuidador principal.
4. *Escala de síntomas no motores (NMSS):* escala empleada para evaluar el impacto de los síntomas no motores en la EP (Síntomas

cardiovasculares, Fatiga y sueño, Humor, Problemas perceptivos, Atención y memoria, Síntomas gastrointestinales, Síntomas urinarios, Función sexual y Misceláneo -dolor, sudoración y pérdida ponderal-). Cada dominio está definido por varios apartados. La intensidad del síntoma se valora de 0 (ninguna) a 3 (muy grave) y se multiplica por su frecuencia de 1 (muy raramente) a 4 (muy frecuentemente), y se suman dentro de cada dominio. Se evalúa el último mes. La escala se realiza conjuntamente con el paciente y el cuidador principal.

5. *Cuestionario para el trastorno impulsivo-compulsivo de la enfermedad de Parkinson (QUIP-RS):* es una escala que evalúa la impulsividad que se puede manifestar en la EP. Consta de 4 cuestiones principales (pensamiento, deseos, comportamiento y participación) aplicadas a 4 trastornos del control de los impulsos (ludopatía, hipersexualidad, compras excesivas e hiperfagia) y 3 trastornos relacionados (abuso de medicación, *hobbismo* y *punding*). La escala se realiza conjuntamente con el paciente y el cuidador principal. Dada la especial relevancia de este trastorno se revisa el historial médico en búsqueda de referencias por parte de otros profesionales sanitarios.

6. *Escala de calidad sueño de la Enfermedad de Parkinson (PDSS-2):* es una escala de evaluación de las alteraciones del sueño nocturno. Contiene 15 apartados que puntúan en una escala de 0 (nunca) a 4 (muy frecuente). Puntuaciones más altas revelan una peor calidad del sueño, resultados ≥30 determinan un sueño de muy baja calidad. Se evalúa la última semana. La escala se realiza conjuntamente con el paciente y el cuidador principal.

7. *Escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS):* es una escala de evaluación de la depresión. Está compuesta por 10 apartados que se puntúan de 0 (normal) a 6 (muy grave). Cuenta con valores de corte validados tanto para el cribado (≥14) como para el diagnóstico (≥17). La escala se realiza conjuntamente con el paciente y el cuidador principal.

8. *Escala de apatía Starkstein (SAS):* es una escala específica en la evaluación de la apatía en la EP. Consta de 14 apartados que se puntúan de 0 a 3 en función de la gravedad. Puntuaciones más altas indican una mayor gravedad, se ha establecido un punto de corte ≥14 para la apatía en la EP. La escala se realiza conjuntamente con el paciente y el cuidador principal.

9. *Protocolo de evaluación neuropsicológica prequirúrgico*: es la evaluación neuropsicológica que se realiza en la evaluación previa a la cirugía. Es una batería similar a la empleada en la gran mayoría de estudios que analizan aspectos cognitivos en la EP. La evaluación se realiza con el paciente en *on* de medicación en todos los casos. Además de la puntuación directa obtenida por el paciente en cada una de las pruebas, se recoge la puntuación de la desviación típica para la prueba con una distribución normal de la población (*Z-score*), ajustado al nivel educativo y a la edad para cada paciente (se considera el resultado de una prueba apto si se encuentra por encima de -1.5 desviaciones típicas). Todas las evaluaciones se llevan a cabo por la misma profesional (Dra Isabel Jiménez).

9.1. Escala de clasificación de demencia de Mattis (MDRS): es una batería amplia que valora el estado cognitivo global. Consta de cinco subescalas.

A. Atención: Esta subescala contiene 8 tareas (puntuación máxima de 37 puntos). Incluye pruebas de retención de dígitos, órdenes sucesivas e imitación con material audiovisual, verbal y no verbal.

B. Iniciación y perseveración: Esta subescala está formada por 11 tareas (puntuación máxima de 37 puntos). Valora la habilidad de empezar, cambiar y terminar una tarea específica con fluencia y sin perseveración ni intrusiones, tanto en tareas verbales como en tareas grafomotoras.

C. Construcción: Esta subescala se compone de 6 tareas (puntuación máxima de 6 puntos). Se requiere la reproducción de distintos estímulos que varían en dificultad.

D. Conceptualización: Esta subescala contiene 6 tareas (puntuación máxima de 39 puntos). Valora la habilidad de abstracción (similitudes y diferencias, razonamiento y elección múltiple) mediante estímulos verbales y visuales.

E. Memoria: Esta subescala se compone de 5 tareas (puntuación máxima de 25 puntos). Contiene tareas de orientación, recuerdo y reconocimiento verbal y memoria visual. Para evitar el efecto aprendizaje se realiza una adaptación propia con los siguientes cambios respecto a la prueba original. En la tarea de recuerdo libre se cambia la frase *El niño tiene un perro marrón* por *La niña tiene un*

libro nuevo y se solicita inventarse y recordar una frase con las palabras *mujer* y *ciudad* en vez de *hombre* y *coche*. En las pruebas de reconocimiento se cambian las palabras clave por las distractoras de la versión anterior.

9.2. Torre de Hanoi: consiste en una estructura de 3 ejes. En uno de ellos se encuentra una serie de piezas de distinto tamaño colocadas de mayor a menor en forma de torre. El paciente debe pasar la torre de piezas del eje de la izquierda al eje de la derecha, moviendo las piezas de una en una y sin que una pieza de menor tamaño quede debajo de otra mayor tamaño. Se hace una prueba con 3 piezas y, si se supera, se hace una prueba con 4 piezas. Se registra el número de movimientos y el tiempo que tarda en completar cada una de ellas. Esta prueba permite evaluar la planificación y resolución de problemas.

9.3. Prueba de aprendizaje auditivo y verbal de Rey (RAVLT): Se trata de una lista de 15 palabras que se enuncia al paciente hasta en 5 ensayos. Posteriormente debe repetir el mayor número de palabras tras el ensayo y también a los 30 minutos. Hay distintos puntos de corte según la edad y nivel educativo. Esta prueba evalúa la memoria verbal episódica por la suma de ensayos de aprendizaje o recuerdo inmediato y el recuerdo diferido (memoria declarativa). Se utiliza la lista B alternativa que posee la prueba para evitar el efecto aprendizaje, alternando la lista A y B en cada ocasión.

9.4. Prueba de letras y números de la batería de inteligencia de Wechsler (L-WAIS III): Se lee una combinación de letras y números. El paciente debe repetir la secuencia con los números

primero y en orden ascendente, y luego las letras y en orden alfabético. El número de letras y números aumenta cada dos ensayos y finaliza la prueba cuando el paciente falla 3 ensayos con el mismo número de apartados. Esta prueba valora la atención y la memoria de trabajo.

9.5. *Prueba de retención visual de Benton (BVRT):* Incluye un cuadernillo con 15 dibujos. El paciente debe reconocer el dibujo en la lámina siguiente en donde se presentan dibujos similares. Esta prueba valora la capacidad visuoperceptiva y la memoria visual.

9.6. *Prueba de orientación de líneas de Benton (BJLO):* Consiste en la presentación de 30 láminas, cada una de ellas contiene 2 líneas y debajo una guía con las distintas posiciones que pueden adoptar las líneas a lo largo de la prueba. A cada posición le corresponde un número. El paciente debe valorar qué posición tienen las dos líneas de cada lámina y decir qué número corresponde en cada caso. La prueba se ajusta por edad y sexo. Se evalúa la capacidad visuoespacial.

9.7. *Fluencia verbal en clave fonética y semántica:* El paciente debe enunciar tantas palabras como pueda en un minuto, según la clave solicitada. Se evalúa la producción de palabras en condiciones restringidas, en clave fonética *p* y clave semántica *animales*. Para evitar el efecto aprendizaje se alterna con las claves *s* y *productos del supermercado* en cada ocasión.

Prueba	Dominio	Rango	Punto de corte
Escala global de Mattis	Estado cognitivo global	0-144	123
	Atención	0-37	32
	Iniciación-perseveración	0-37	4
	Construcción	0-6	29
	Conceptualización	0-39	32
	Memoria	0-25	19
Torre de Hanoi de 3 y 4 piezas	Planificación	-	240 segundos y 40 movimientos
Aprendizaje auditivo y verbal de Rey	Memoria a corto plazo	0-75	38
	Memoria a largo plazo	0-15	Ensayo 5 (-3)
Retención visual de Benton	Memoria visual	0-15	10
Orientación líneas de Benton	Capacidad visuoespacial	0-30	21
Prueba de letras y números	Memoria de trabajo	0-21	7
Fluencia fonética	Fluencia verbal	-	10
Fluencia semántica	Fluencia verbal	-	10

Tabla 10. Protocolo de evaluación neuropsicológica prequirúrgico.

5.4. ABANDONOS Y PÉRDIDA DE SEGUIMIENTO

En este estudio se consideran una serie de criterios para la interrupción del seguimiento del paciente y, por tanto, su retirada de la muestra:

(1) abandono de APO de manera voluntaria o por indicación médica
(2) prolongación de APO por más de 12 meses
(3) pacientes que no se hayan podido intervenir finalmente

(4) pacientes a los que tras la intervención de ECP no sea posible suspenderles la APO en las primeras cuatro semanas
(5) pacientes que padezcan una complicación grave durante o inmediatamente después de la cirugía de ECP (hemorragia cerebral sintomática, infarto cerebral sintomático o retirada del sistema por infección)
(6) pacientes que desarrollen una complicación mayor durante los primeros seis meses tras la cirugía de ECP que implique su retirada (infección con retirada de algún componente del sistema o rotura)
(7) deseo expreso del paciente de abandonar el estudio

Los datos derivados de pacientes que cumplan estos criterios se tratan por separado, al no ser útiles para la comparación directa entre los tres tratamientos. Se valoran especialmente los datos que se derivan del criterio (1) al ser de especial relevancia para el análisis completo del tratamiento con APO.

5.5. PROCEDIMIENTO PARA EL INICIO DE LA INFUSIÓN CONTINUA SUBCUTÁNEA DE APOMORFINA

La APO se instala de modo ambulatorio y con un protocolo establecido (Sesar *et al*, 2017). El procedimiento que se detalla a continuación fue el empleado en todos los pacientes. Antes de su inicio el paciente toma domperidona 10 mg tres veces al día, durante los 5 días previos. Se inicia la infusión con apomorfina a 1 mg/h. El paciente permanece en el hospital de día durante 90-120 minutos, en previsión de efectos adversos, y se realiza la instrucción del paciente y su cuidador. A los pacientes se le proporciona un número de contacto

telefónico. Se aumenta el flujo 1 mg/h cada semana hasta una respuesta clínicamente significativa, que habitualmente ocurre con dosis entre 3 y 6 mg/h. Progresivamente, se ajusta el resto de la medicación dopaminérgica según la respuesta. Los AD son el primer grupo de fármacos que consideramos reducir. El tratamiento con domperidona se abandona paulatinamente en las primeras semanas, según la tolerancia. Este procedimiento es seguro y eficaz y no nos ha generado problemas mayores, motivo por el que no se realiza prueba de apomorfina.

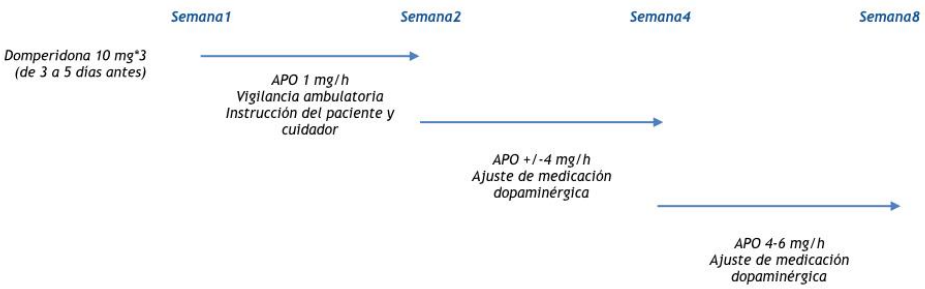


Figura 9. Protocolo para el inicio del tratamiento con APO

5.6. PROCEDIMIENTO PARA LA INTERVENCIÓN E INICIO DE LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA DEL NÚCLEO SUBTALÁMICO

La ECP-NST se coloca quirúrgicamente según un protocolo establecido. El paciente ingresa el día previo a la cirugía. La cirugía se realiza con el paciente despierto y en *off* de medicación desde las 0 horas. Si el paciente toma medicación de efecto prolongado se suprime en el momento del ingreso. Se aplica el mismo protocolo a todos los pacientes intervenidos con el mismo equipo.

Una vez colocado el marco de estereotaxia *(Leksell, Electa, Stockholm, Sweden)* en el cráneo, se realiza una TC de cerebro simple *(Siemens AG, Munich, Germany)*. Sus imágenes se fusionan con las de un estudio T1 volumétrico de RM cerebral realizado en los días previos en la estación de planificación quirúrgica *(BrainLab, Feldkirchen, Germany)* para calcular las coordenadas de la diana, la región dorsolateral del núcleo subtalámico. Se introducen en el cerebro tres electrodos de microrregistro. El electrodo central, que se corresponde con la trayectoria planificada, y dos electrodos situados en posición anteromedial y posterolateral en el plano axial. Los electrodos siguen una trayectoria posteromedial, alejados del seno longitudinal y de la cabeza del núcleo caudado. La actividad neuronal se registra desde los 15 mm por encima de la diana. Se determinan los límites de la parte motora del núcleo subtalámico. Se realiza microestimulación para observar la respuesta clínica intraoperatoriamente y decidir qué trayectoria es la mejor, de acuerdo con el microrregistro. Se comprueba la presencia de efectos adversos, debida a la difusión de corriente a la cápsula interna o estructuras vecinas, mediante la estimulación con corriente de 5 mA desde un generador externo, en modo bipolar. Asimismo se valora la respuesta clínica del paciente. Tras el cierre del trépano para cada electrodo, se comprueba si hay desplazamiento accidental de alguno de ellos mediante radioscopia.

Los electrodos implantados son de cuatro contactos circulares (contacto distal más largo en punta) o el multidireccional (1 contacto distal circular, 2 contactos medios sectoriales y 1 contacto proximal circular; conocido también como *1-3-3-1*). En el mismo acto quirúrgico, con anestesia general, se lleva a cabo la implantación del generador en

la región infraclavicular derecha. Los generadores implantados fueron LibraXP o Brio *(St. Jude Medical Inc, Minneapolis-Saint Paul, MN, USA)* y Vercise PC o Vercise Gevia *(Boston-Scientific, Marlborough, MA, USA)*. Para más detalle, ver anexo 3.

El paciente permanece en la unidad de reanimación durante 24 horas. Se realiza una TC de cerebro de control durante ese intervalo para descartar complicaciones, principalmente hemorrágicas. Una vez en la planta de hospitalización cada contacto se revisa en modo monopolar, con ancho de pulso y frecuencia predefinidas (60 o 90 µs y 130 o 180 Hz). Los contactos óptimos se preseleccionan teniendo en cuenta la respuesta obtenida durante la intervención. En *off* de medicación desde el día anterior, se varía la amplitud de la corriente en búsqueda de una apropiada respuesta motora y de efectos adversos. Se ajustan los parámetros durante el ingreso y se ajusta la medicación a criterio del neurólogo especialista (ver apartado 5.7, *Transición desde la infusión continua subcutánea de apomorfina a la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico*).

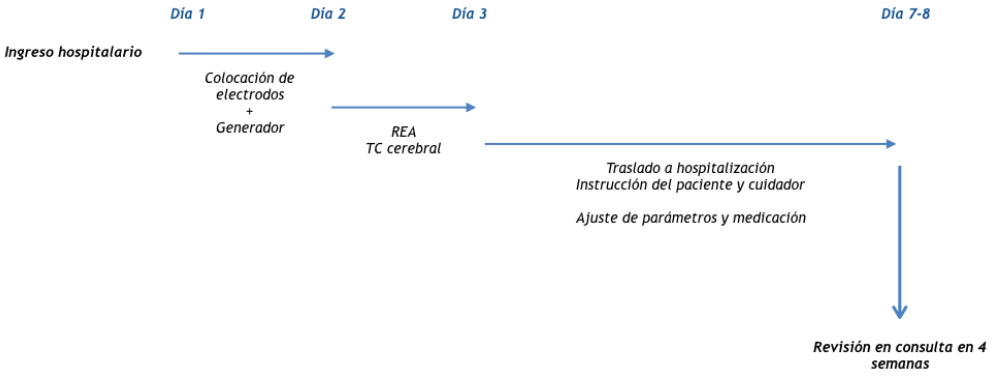


Figura 10. Protocolo para el inicio del tratamiento con ECP-NST.

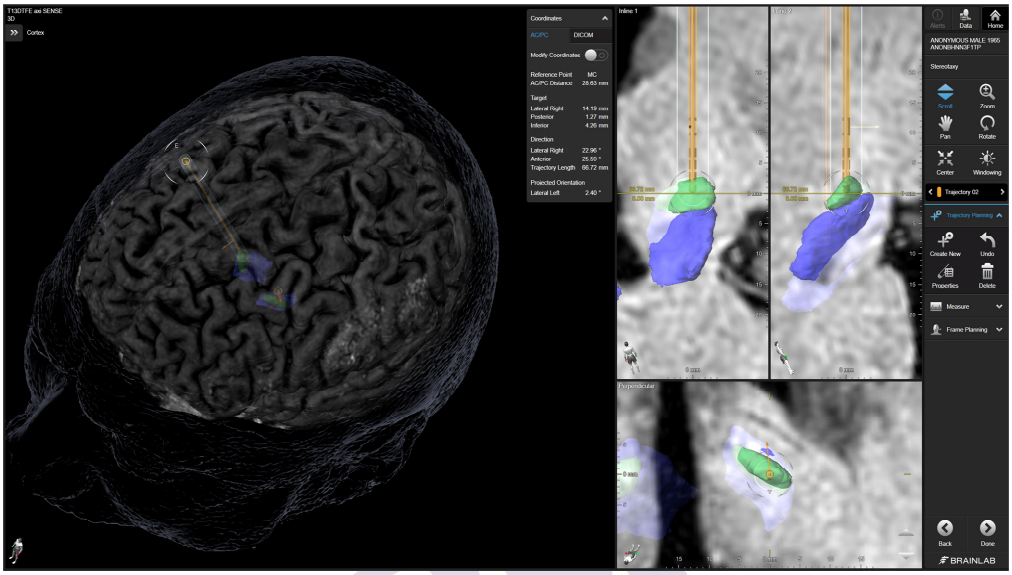


Figura 11. Planificación quirúrgica del paciente nº 24.

5.7. TRANSICIÓN DESDE LA INFUSIÓN CONTINUA SUBCUTÁNEA DE APOMORFINA A LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA DEL NÚCLEO SUBTALÁMICO

Tras la cirugía y durante la estancia en la unidad de reanimación, se continua con la APO al igual que en domicilio los días previos al ingreso hospitalario. Una vez revisada e iniciada la estimulación, se reduce paulatinamente el flujo de apomorfina y se ajusta la intensidad de corriente de la estimulación de manera individualizada para cada caso, buscando en todo momento el control óptimo motor del paciente. Es preciso subrayar que es necesario reducir el flujo de apomorfina para observar el efecto de la ECP-NST. Es habitual retirar la APO 4 o 5 días después de la cirugía. El flujo de apomorfina se reduce a ritmo de 1-2 mg/h por día.

5.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

5.8.1. Análisis descriptivo

Se han generado tablas descriptivas de las distintas variables objeto de estudio, tanto de las variables evaluadas basalmente, como de las variables respuesta. Para las variables continuas se presenta la media, la desviación típica y el rango intercuantílico (Q1: valor que deja por debajo el 25% de los datos y Q3: valor que deja por debajo el 75% de los datos), y los valores mínimo y máximo. Para las variables categóricas se presentan las frecuencias absolutas y relativas.

5.8.2. Análisis exploratorio

Para realizar los contrastes entre tratamientos hay que tener en cuenta que las distintas variables respuesta se evalúan varias veces a lo largo del tiempo en cada uno de los pacientes, por lo que nos encontramos ante datos longitudinales (también denominados datos de medidas repetidas).

Las diferencias en las variables respuesta en los tres momentos de tratamiento se evalúan mediante ANOVA de medidas repetidas, cuando las variables siguen una distribución normal, y mediante la prueba de Friedman (equivalente al ANOVA de medidas repetidas para datos no paramétricos) si alguna de las variables no sigue una distribución normal. Tras la realización de estas pruebas, se llevan a cabo los contrastes a posteriori (prueba post-hoc), para evaluar la diferencia entre pares de tratamientos: *t-test* pareado (tras el ANOVA de medidas repetidas) o prueba de Durbin-Conover (tras la prueba de

Friedman). Los valores *p* de estas pruebas a posteriori se ajustaron mediante el método de Benjamini y Hochberg (1995), que controla la tasa de falsos descubrimientos.

Para evaluar la incidencia del cambio en una variable sobre el comportamiento de otra variable se realiza un análisis independiente. Con el fin de mantener homogeneidad con los análisis previos, se define de un modo categórico el cambio en una de las variables de interés explorando diferentes puntos de corte, y se comprueba si existen diferencias en la variable de interés mediante una prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon (equivalente no parámetrico del *t-test*).

Para evaluar la magnitud del cambio de cada uno de los tratamientos respecto a la situación basal, además de la diferencia de medias se calcula el Cambio Relativo [CR = media (tratamiento - basal) x 100 / media basal] y el Tamaño del Efecto de Cohen [TE = media (tratamiento - basal) / desviación típica de la media basal] (Cohen, 1977). Los valores para el TE comprendidos entre 0.20 y 0.49 se consideran de pequeño efecto, entre 0.50 y 0.79 de moderado efecto y ≥0.80 de gran efecto (Kazis *et al*, 1989).

Como parte del análisis exploratorio se presentan los siguientes gráficos:

1. Gráficos de caja *(boxplots)* de las variables respuesta agregados según la fase de tratamiento. Estos gráficos permiten evaluar la distribución de las variables (mediana, rango, valores atípicos, dispersión), y permiten evaluar, de manera descriptiva, las diferencias entre tratamientos.

2. Gráficos de líneas de las variables respuesta agregados según la fase de tratamiento. Se ha empleado con las pruebas del examen neuropsicológico corregido por puntuaciones normalizadas.
3. Gráficos de barras que muestran el cambio relativo en porcentaje entre dos tratamientos para las variables respuesta.
4. Gráficos de líneas que representan la evolución individual de las variables respuesta.

Todos los análisis se han llevado a cabo con el software libre R (R Core Team, 2020). Para estimar los contrastes de la diferencias de medias se ha utilizado el paquete emmeans (Lenth, 2020).

5.9. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

A los pacientes que cumplen los criterios de inclusión se les propone entrar en el estudio. Los pacientes que aceptan firman un consentimiento informado diseñado específicamente para el estudio. En el consentimiento se les indica que acceden voluntariamente a someterse a las pruebas del estudio, que sus datos estarán debidamente codificados, la importancia del estudio y que, en cualquier caso, ellos no se beneficiarán directamente del resultado del estudio. Los pacientes podrán abandonar el estudio en cualquier momento, sin necesidad de justificación alguna. Dicha decisión no afectará en modo alguno a su relación con su médico ni a su asistencia médica (ver anexo 1).

Los investigadores participantes en este estudio se comprometen a que todos los datos clínicos recogidos de los pacientes incluidos en el estudio se codifican respetando la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre), el RD

1720/2007 de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de Ley Orgánica 15/1999, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre (básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica), así como a Ley 3/2001, de 28 de mayo, (reguladora del consentimiento informado y de la clínica de los pacientes), la Ley 3/2005, de 7 de marzo, de modificación de la Ley 3/2001 y el Decreto 29/2009 de 5 de febrero, por el que se regula el acceso a la historia clínica electrónica.

Los datos clínicos de los pacientes se incluyen en una base de datos específica del estudio codificada, protegiendo la identidad del paciente. Solo el equipo investigador y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tienen acceso a todos los datos recogidos para el estudio. Sólo se transmite información a terceros que no se pueda identificar. Una vez terminado el estudio, los datos se anonimizan.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

6. RESULTADOS

6.1. CARACTERÍSTICAS BASALES

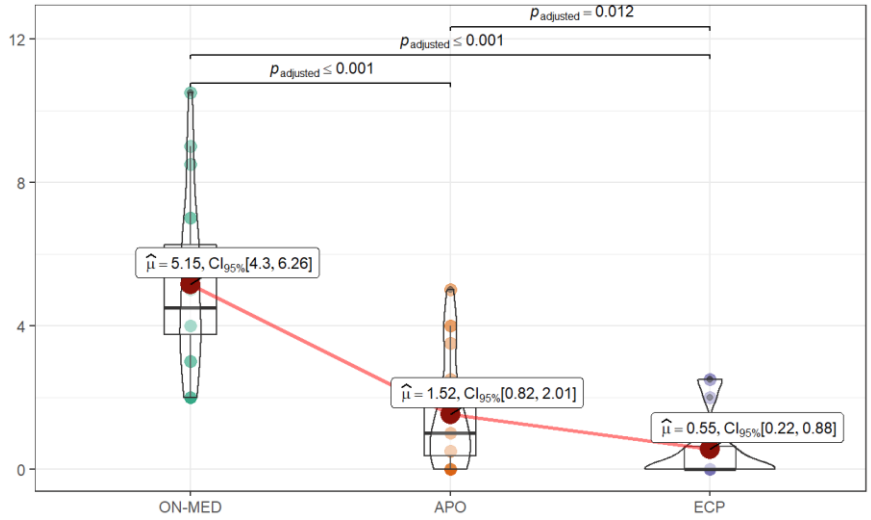
Las características basales de los pacientes estudiados se muestran en la siguiente tabla.

	N =20
Edad	59.30 ±6.40
Sexo *(masculino)*	10 (50%)
Evolución de la EP	8.40 ±3.60
UPDRS III en *off*	38.41 ±10.91
TCI previo *(por historia clínica)*	3 (15%)

6.2. ESTADO MOTOR

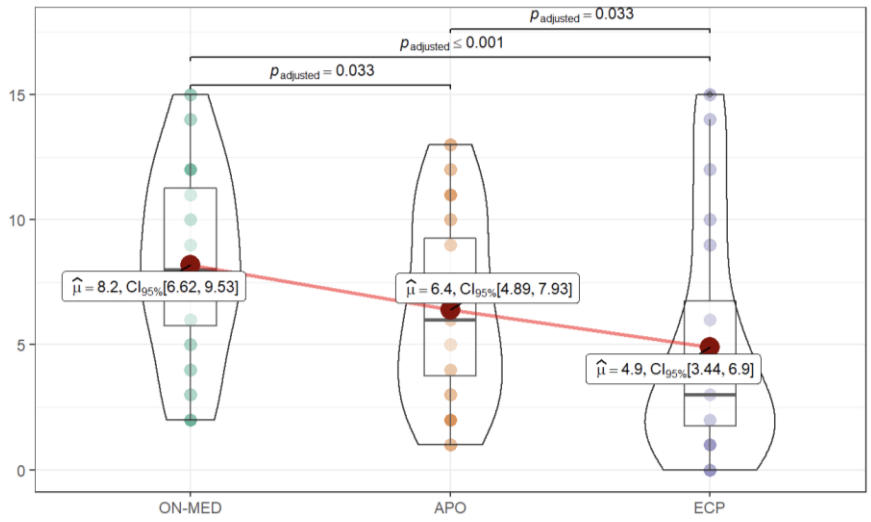
6.2.1. Horas en *off*

ECP-NST proporcionó el menor número de horas en *off* (0.55 ±0.84) y fue significativamente inferior en comparación a ON-MED (5.15 ±2.41, p ≤0.001) y APO (1.52 ±1.53, p =0.012). APO redujo a su vez significativamente las horas en *off* con respecto a ON-MED (p ≤0.001).



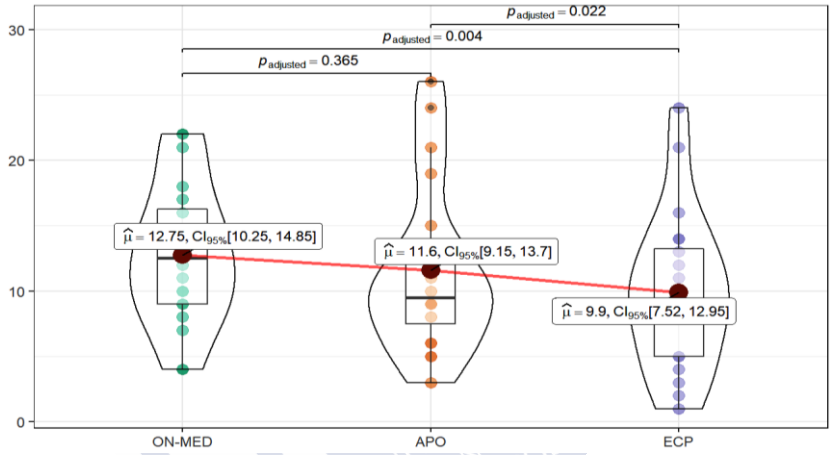
6.2.2. UPDRS II

ECP-NST obtuvo la puntuación más baja en la UPDRS II (4.90 ±4.68) y fue significativamente inferior en comparación a ON-MED (8.20 ±3.83, p ≤0.001) y APO (6.40 ±3.72, p =0.033). A su vez, APO redujo de manera significativa la UPDRS II con respecto a ON-MED (p =0.033).



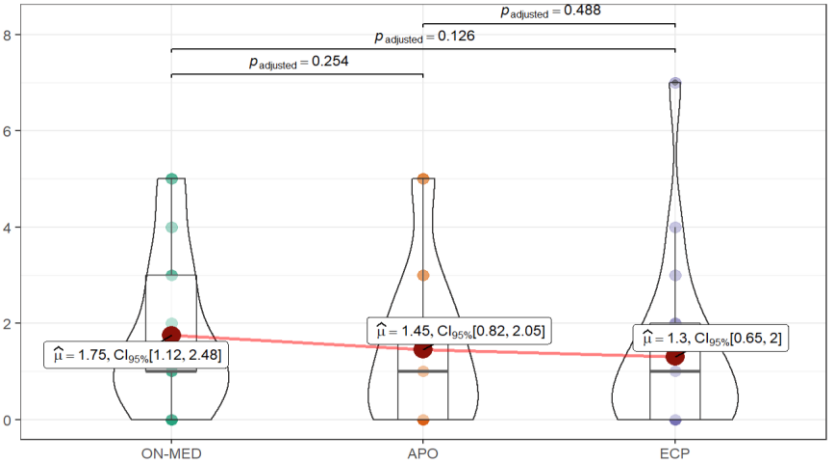
6.2.3. UPDRS III

ECP-NST obtuvo la puntuación más baja en la UPDRS III (9.90 ±6.03) y fue significativamente inferior en comparación a ON-MED (12.75 ±5.41, p =0.004) y APO (11.60 ±6.43, p =0.022). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ON-MED y APO.



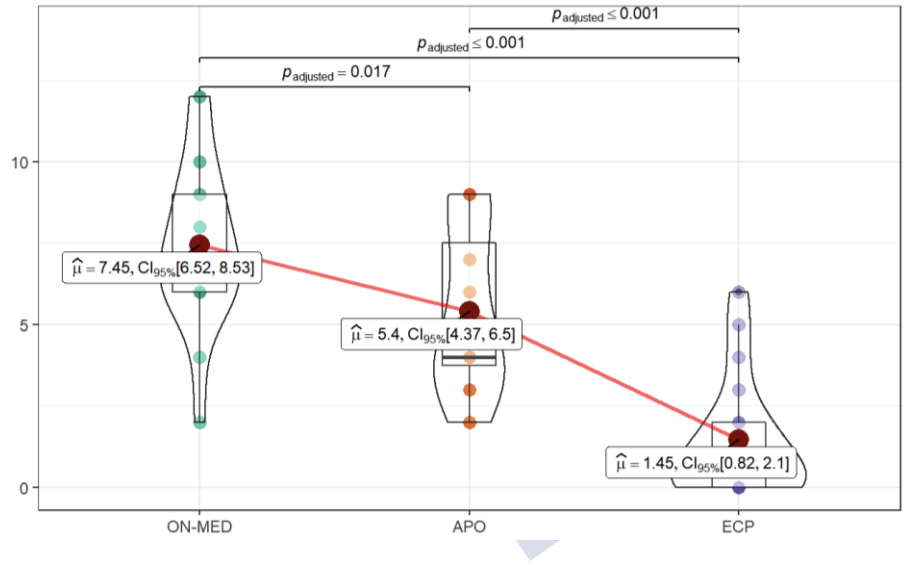
6.2.4. Subapartado axial *(axial score)*

No hubo diferencias significativas en el subapartado axial entre los tres tratamientos.



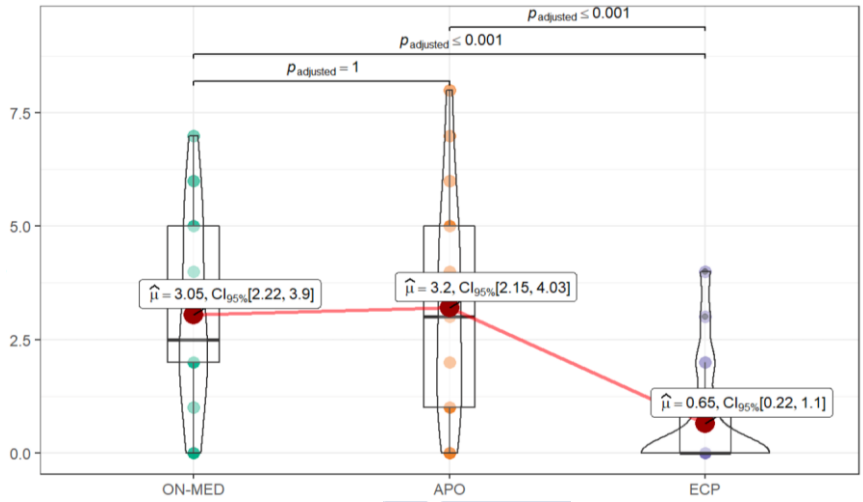
6.2.5. UPDRS IV

ECP-NST registró la puntuación más baja en la UPDRS IV (1.45 ±1.79) y fue significativamente inferior en comparación a ON-MED (7.45 ±2.46, p ≤0.001) y APO (5.40 ±2.54, p ≤0.001). APO redujo a su vez significativamente la UPDRS IV en relación a ON-MED (p =0.017).



6.2.6. Subapartado de discinesias *(dyskinesia score)*

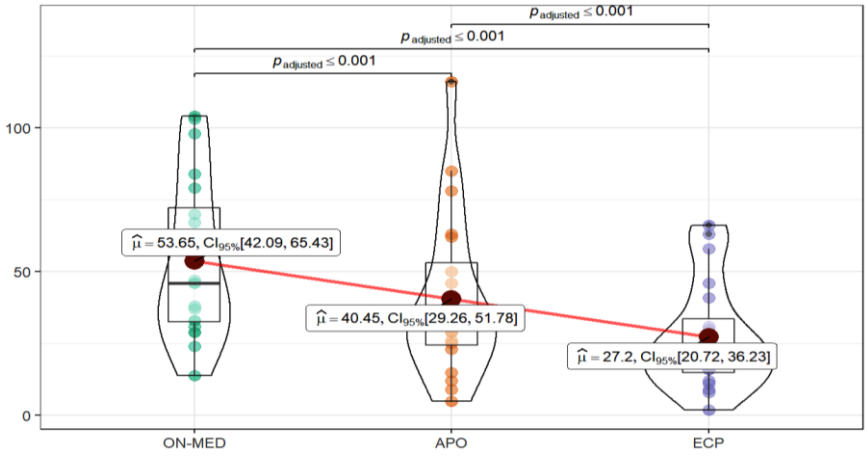
ECP-NST presentó en valor más reducido en el subapartado de discinesias (0.65 ±1.18) y fue significativamente inferior en comparación a ON-MED (3.05 ±2.11, p ≤0.001) y APO (3.20 ±2.31, p ≤0.001). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre estos dos últimos tratamientos.



6.3. SÍNTOMAS NO MOTORES

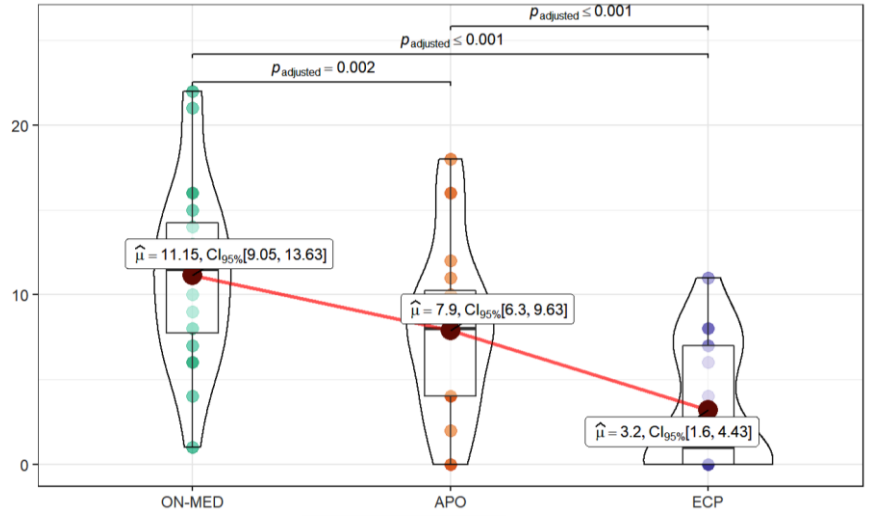
6.3.1. Escala de síntomas no motores (NMSS)

ECP-NST obtuvo la puntuación más baja en la NMSS (27.20 ±18.60) y fue significativamente inferior en comparación a ON-MED (53.65 ±27.83, p ≤0.001) y APO (40.45 ±28.18, p ≤0.001). La diferencia entre APO y ON-MED alcanzó también la significación estadística (p ≤0.001).



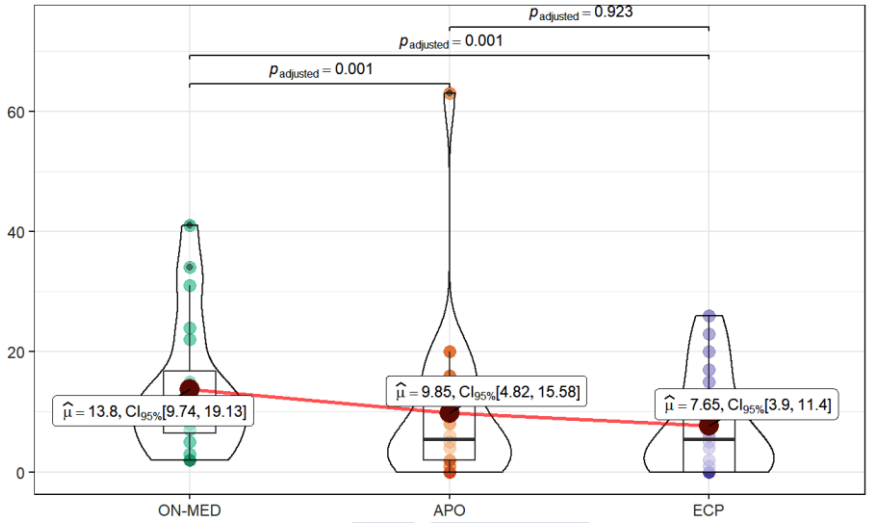
6.3.1.1. Fatiga y sueño

ECP-NST registró la puntuación más baja en el dominio Fatiga y sueño de la NMSS (3.20 ±3.78) y su resultado fue significativamente inferior a ON-MED (11.15 ±5.33, p ≤0.001) y APO (7.90 ±5.06, p ≤0.001). La diferencia entre APO y ON-MED fue a su vez significativa (p =0.002).



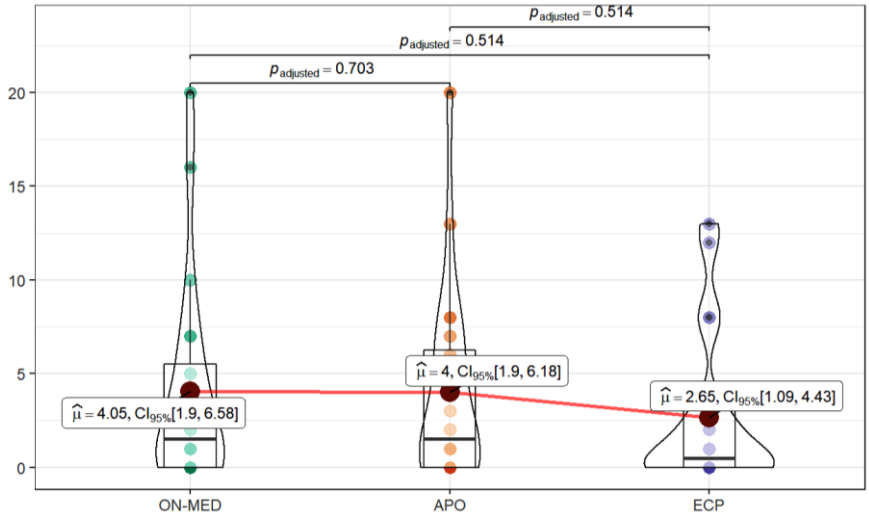
6.3.1.2. Humor

ECP-NST presentó la puntuación más baja en el dominio Humor de la NMSS (7.65 ±8.42) y su resultado fue significativamente inferior a ON-MED (13.80 ±11.19, p =0.001). La puntuación con APO (9.85 ±14.18) fue significativamente inferior a ON-MED (p =0.001). No se hallaron diferencias significativas entre APO y ECP-NST.



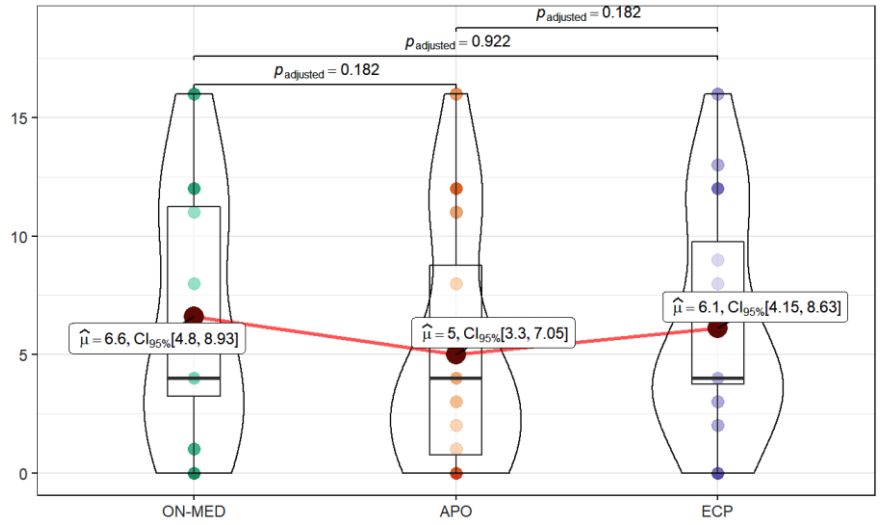
6.3.1.3. Síntomas gastrointestinales

ECP-NST fue la que una puntuación más baja obtuvo en el dominio Síntomas gastrointestinales de la NMSS, pero no existieron diferencias significativas entre los tres tratamientos.



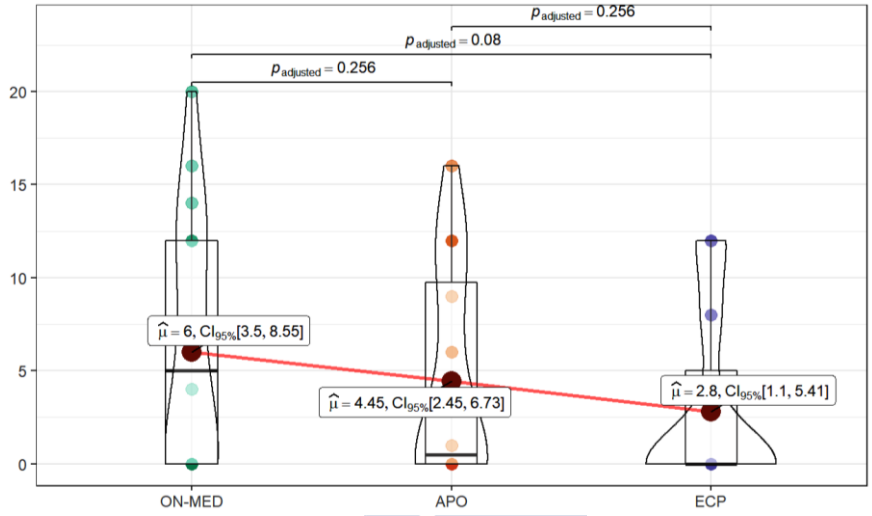
6.3.1.4. Síntomas urinarios

APO obtuvo la menor puntuación en el dominio Síntomas urinarios de la NMSS, pero no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres tratamientos.



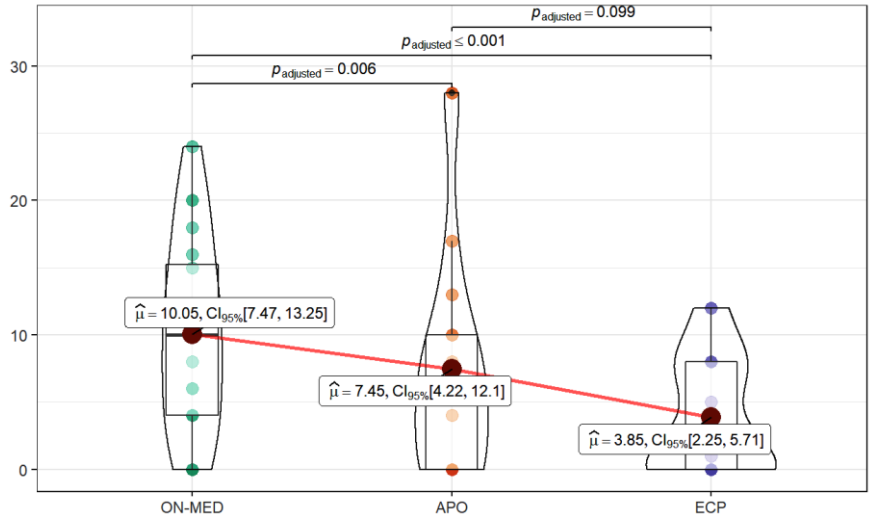
6.3.1.5. Función sexual

ECP-NST obtuvo la puntuación más baja en el dominio Función sexual de la NMSS (2.80 ±4.70) aunque no se hallaron diferencias significativas respecto a ON-MED (6.00 ±6.62, p =0.08) ni APO (5.00 ±5.01, p =0.256).



6.3.1.6. Misceláneo

ECP-NST registró la puntuación más baja en el dominio Misceláneo de la NMSS (3.85 ±4.37) y fue significativamente inferior a ON-MED (10.05 ±7.17, p ≤0.001). La diferencia entre APO (7.45 ±8.55) y ON-MED fue a su vez significativa (p =0.006).



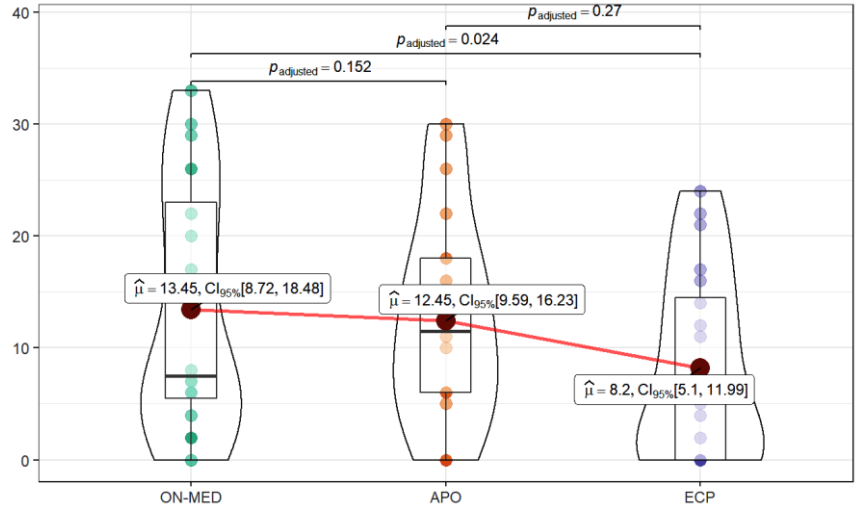
El análisis comparativo para los dominios sobre Síntomas cardiovasculares, Problemas perceptivos y Memoria de la escala NMSS está condicionado por el alto número de valores igual a 0, por ello se ofrece únicamente un análisis descriptivo.

NMSS	ON-MED	APO	ECP-NST
Dominio Cardiovascular	1.10 (0, 6)	0.30 (0, 4)	0.00 (0, 0)
Dominio Problemas perceptivos	0.20 (0, 4)	0.30 (0, 6)	0.35 (0, 7)
Dominio Memoria	0.70 (0, 6)	1.20 (0, 9)	0.60 (0, 7)

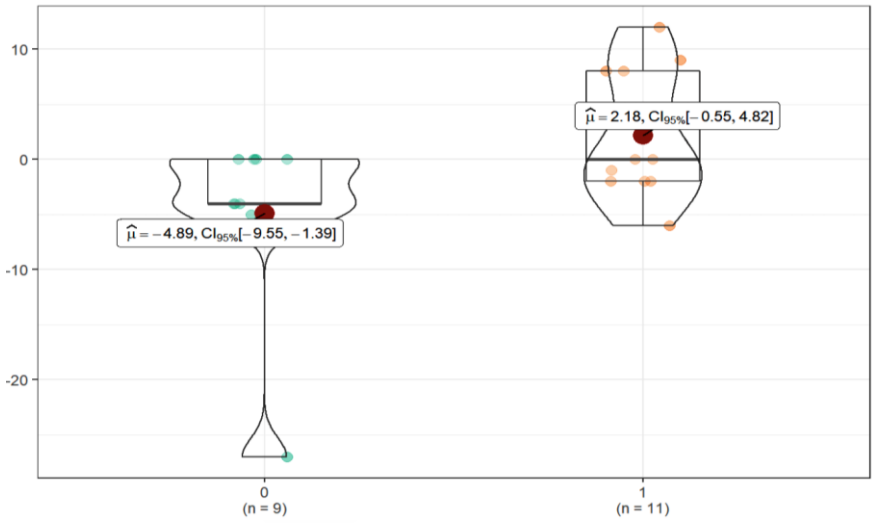
6.3.2. Depresión y apatía

6.3.2.1. Escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS)

ECP-NST fue la que presentó una puntuación menor en la escala MADRS (8.20 ±8.38) y fue significativamente inferior a ON-MED (13.45 ±10.98, p =0.024). No se hallaron diferencias significativas respecto a APO (12.45 ±9.29), ni tampoco entre esta y ON-MED.

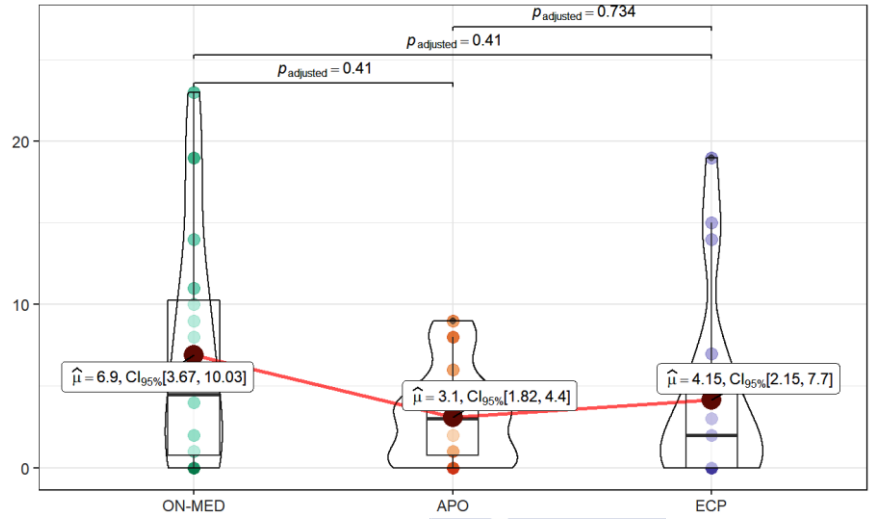


Se ha analizado el cambio en la escala MADRS tras APO en función de si se alcanza (grupo 0) o no (grupo 1) el punto de corte establecido para depresión (≥14) en ON-MED. Se ha valorado el cambio en la escala tras APO para los dos grupos (la reducción en la puntuación toma valores negativos). El efecto de APO es mayor en el grupo 0, sin embargo no se alcanza una diferencia estadísticamente significativa (p =0.063) entre los dos grupos.



6.3.2.2. Escala de apatía de Starkstein (SAS)

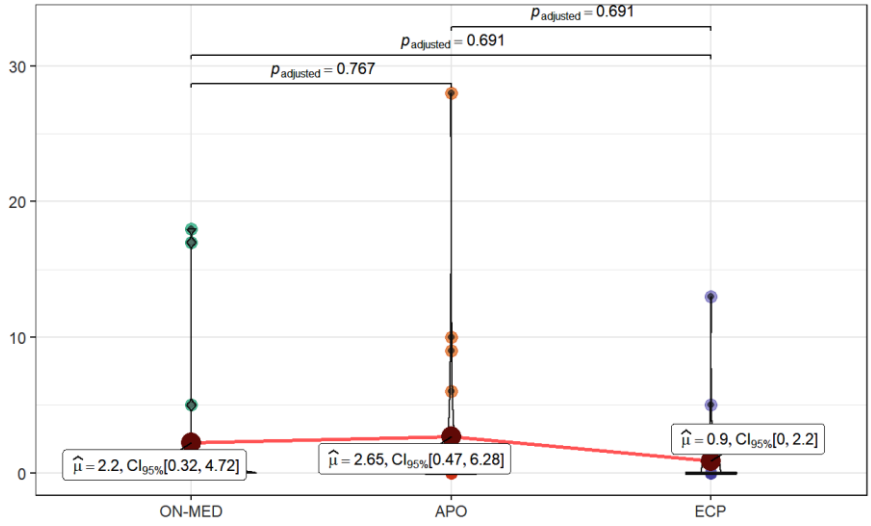
APO presentó la puntuación más baja en la escala SAS y ON-MED la más alta, sin embargo no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres tratamientos.



6.3.3. Trastorno del control de los impulsos (TCI)

6.3.3.1. Cuestionario para el trastorno impulsivo-compulsivo de la enfermedad de Parkinson (QUIP-RS)

No hubo diferencias significativas en el cuestionario QUIP-RS entre los tres tratamientos.



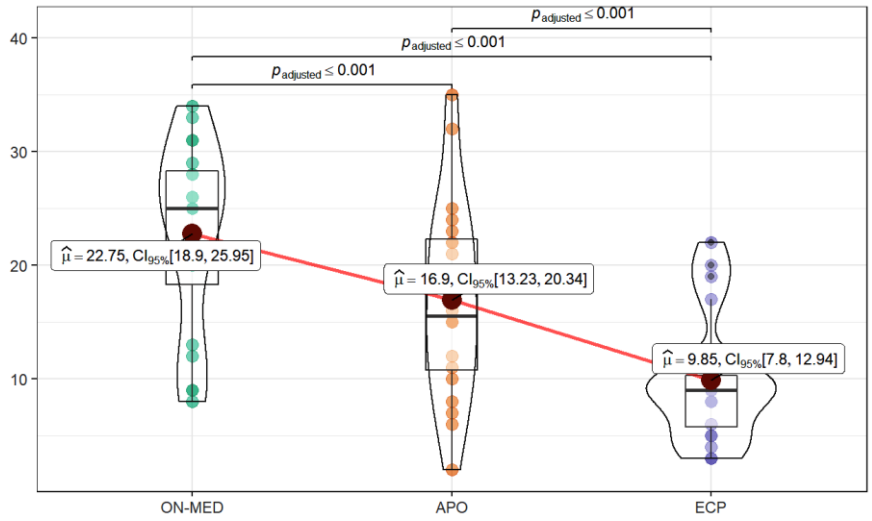
No se pudo realizar un análisis comparativo para cada uno de los apartados de la escala QUIP-RS debido al alto número de valores igual a 0 y solo se ofrece un análisis descriptivo.

Trastorno	ON-MED	APO	ECP-NST
Ludopatía (≥ 6)	0	0	0
Hipersexualidad (≥ 8)	0	1 (5%)	0
Compras excesivas (≥ 8)	0	0	0
Eating (≥ 7)	0	0	0
TCI (≥ 10)	1 (5%)	2 (10%)	0
Hobbismo-Punding (≥ 7)	1 (5%)	1 (5%)	0
Abuso de medicación (≥ 6)	0	0	0

6.4. CALIDAD DEL SUEÑO

6.4.1. Escala de calidad sueño de la Enfermedad de Parkinson (PDSS-2)

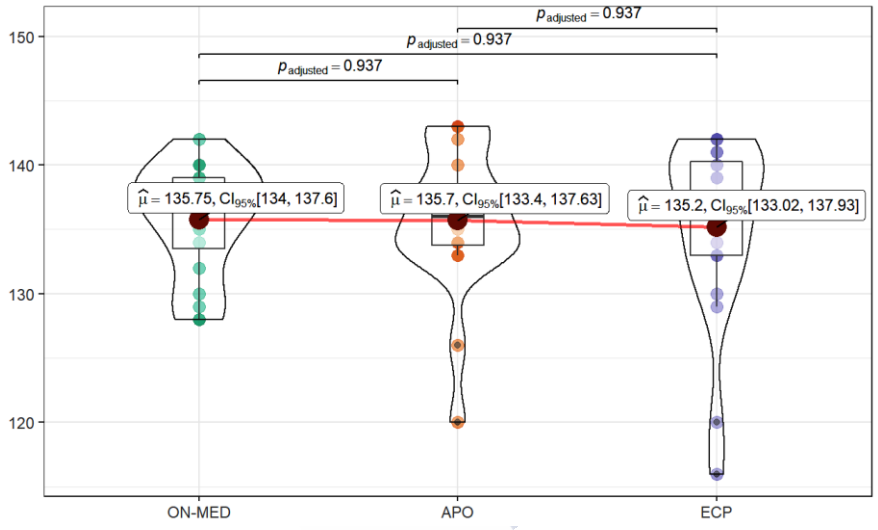
ECP-NST obtuvo la puntuación más baja en la PDSS-2 (9.85 ±5.57) y fue significativamente inferior en comparación a ON-MED (22.75 ±8.33, p ≤0.001) y APO (16.90 ±8.63, p ≤0.001). La diferencia entre APO y ON-MED fue también significativa (p ≤0.001).



6.5. ESTADO COGNITIVO

6.5.1. Escala de clasificación de demencia de Mattis (MDRS)

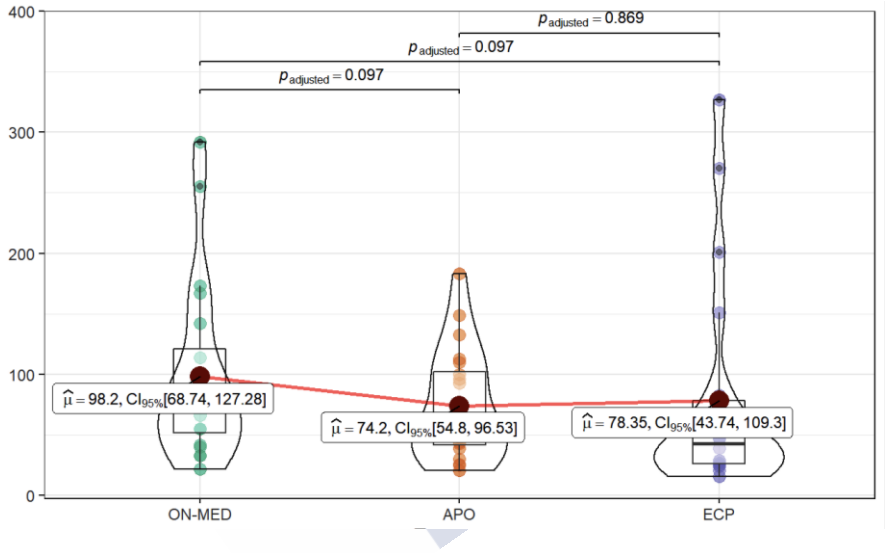
No se hallaron diferencias significativas entre los tres tratamientos en la escala MDRS. No se registraron diferencias significativas en el análisis individual de cada una de las subescalas.



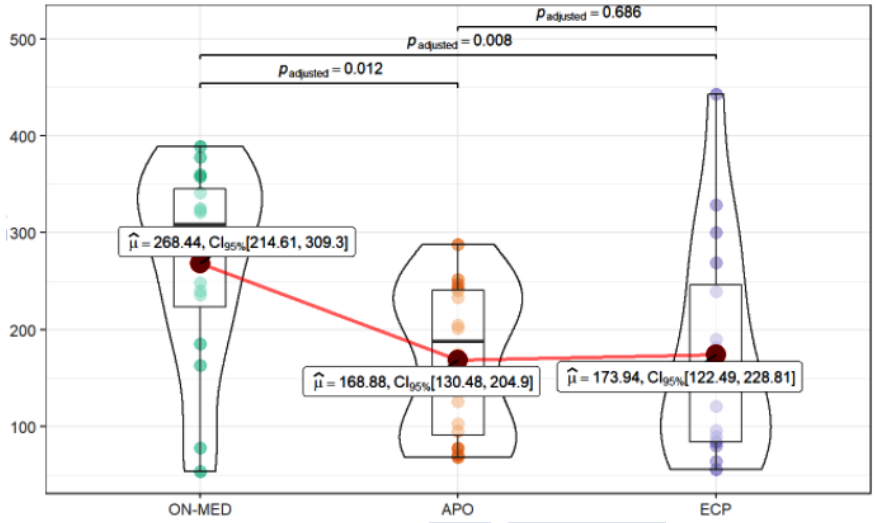
	ON-MED	APO	ECP-NST
Atención	35.00 ±1.59	35.70 ±0.92	35.40 ±1.23
Iniciación - Perseveración	34.95 ±2.82	34.90 ±2.79	34.70 ±3.40
Construcción	5.65 ±0.75	5.45 ±1.10	5.10 ±1.12
Conceptualización	36.25 ±2.26	36.50 ±1.54	35.80 ±3.09
Memoria	23.90 ±1.25	23.15 ±2.41	24.20 ±1.40
MDRS	*135.75 ±4.29*	*135.70 ±5.66*	*135.20 ±7.14*

6.5.2. Torre de Hanoi

APO obtuvo la puntuación más baja, medida en segundos, para resolver la Torre de Hanoi de 3 piezas, y ON-MED la más alta. No obstante, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los tres tratamientos.

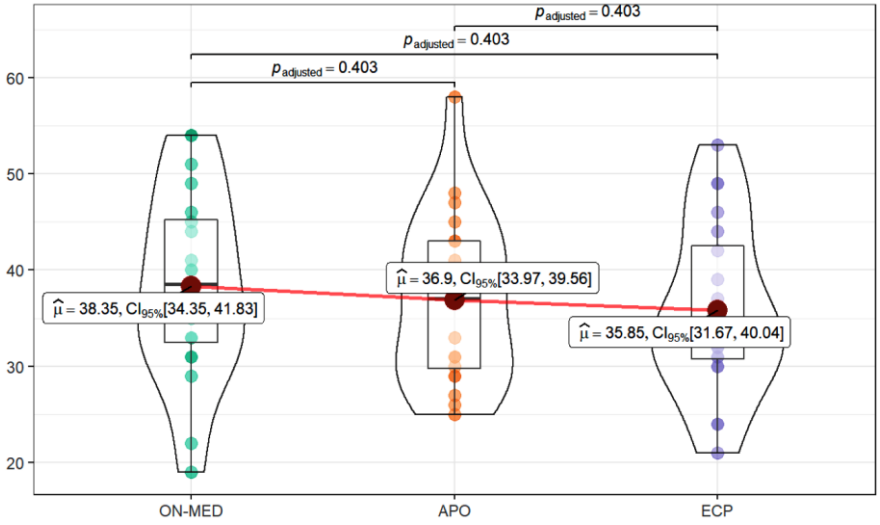


Para la Torre de Hanoi de 4 piezas (n =16), APO presentó la puntuación menor (168.87 ±78.46) y fue significativamente inferior en comparación con ON-MED (268.44 ±103.45, p =0.012). La diferencia entre ECP-NST (173.94 ±113.47) y ON-MED también fue estadísticamente significativa (p =0.008).

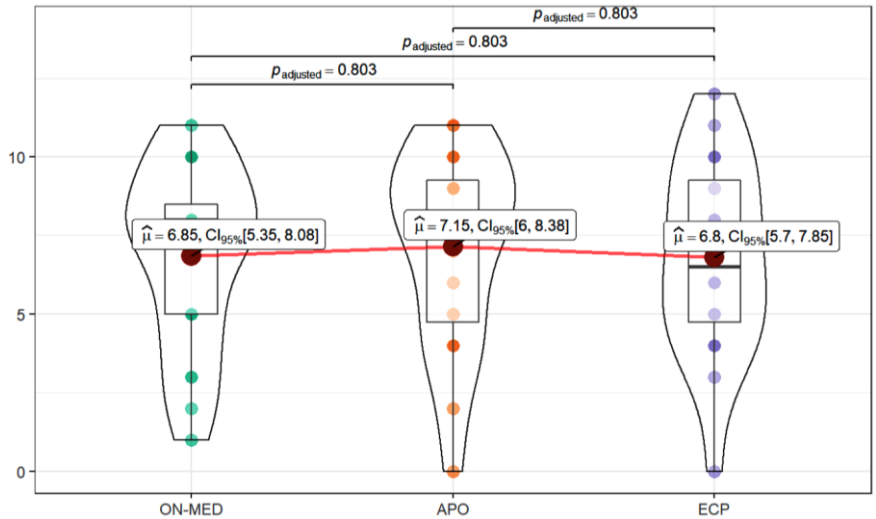


6.5.3. Prueba de aprendizaje auditivo y verbal de Rey (RAVLT)

ON-MED presentó la puntuación más alta en el recuerdo inmediato de la prueba RAVLT (RAVLT Inm), mientras que ECP-NST la más baja.

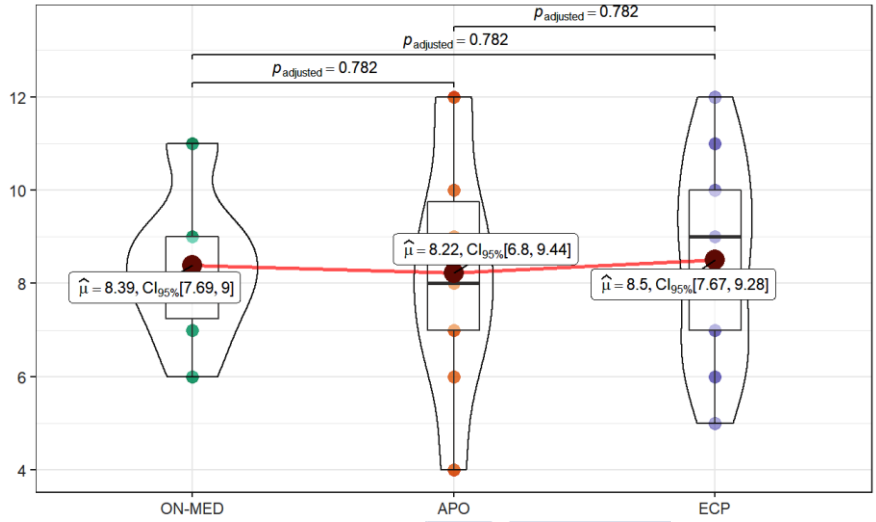


Al igual que para el recuerdo inmediato, las diferencias entre los tres tratamientos fueron pequeñas en el recuerdo diferido de la prueba RAVLT (RAVLT Dif). En este caso, fue APO la que presentó una puntuación mayor.



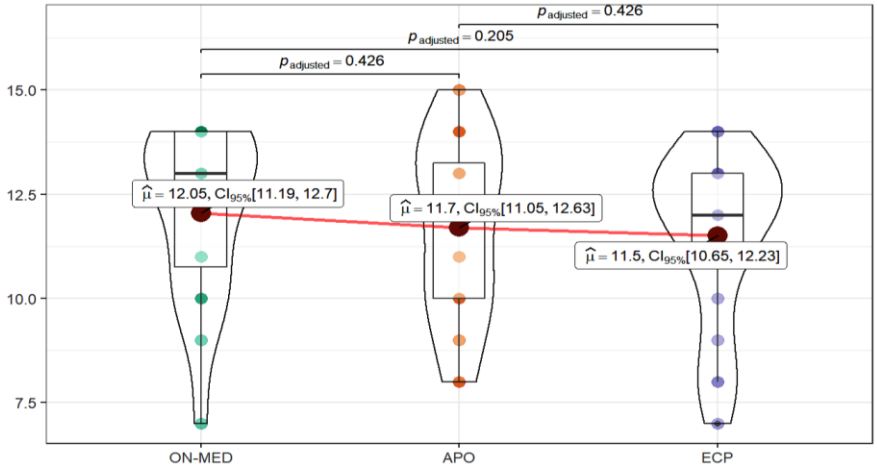
6.5.4. Prueba de letras y números de la batería de inteligencia de Wechsler (L-WAIS III)

Las diferencias fueron mínimas en la prueba L-WAIS III entre los tres tratamientos y no hubo diferencias significativas (n =18).



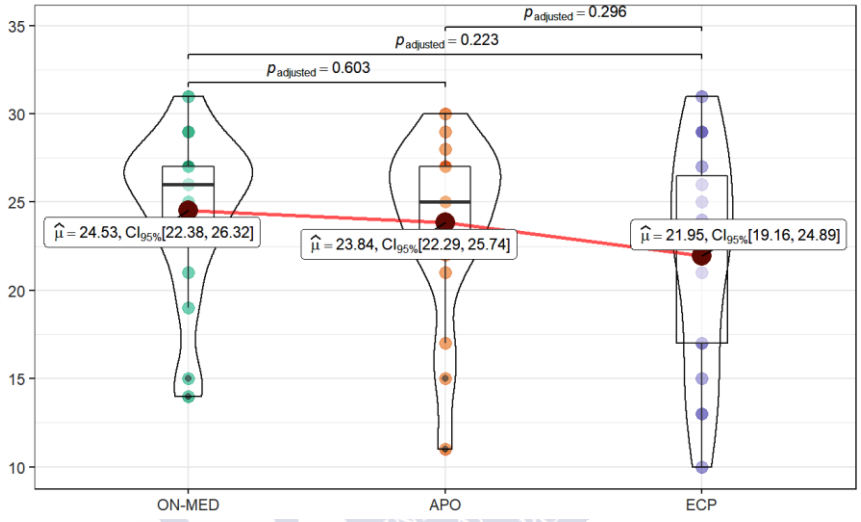
6.5.5. Prueba de retención visual de Benton (BVRT)

ON-MED obtuvo la puntuación más alta en la prueba BVRT, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres tratamientos.



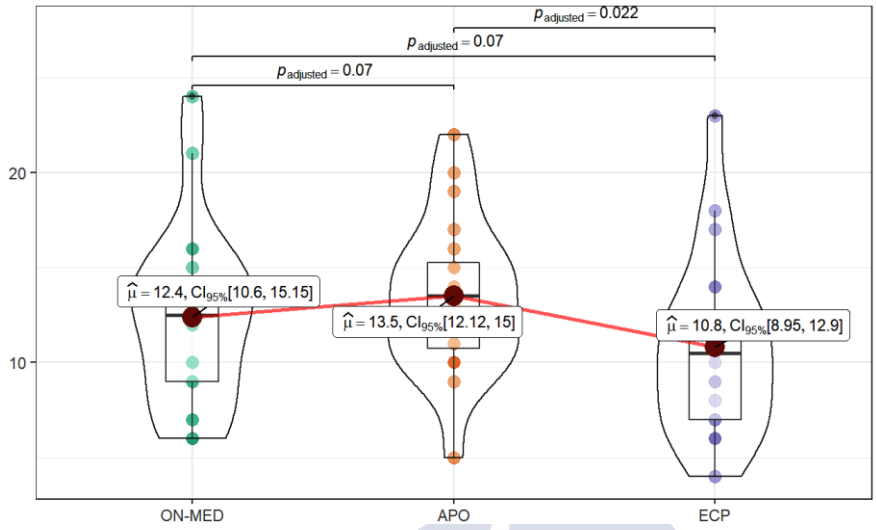
6.5.6. Prueba de orientación de las líneas de Benton (BJLO)

ON-MED registró la puntuación más alta en la prueba BJLO y ECP-NST la más baja. No se hallaron diferencias significativas entre los tres tratamientos (n =19).

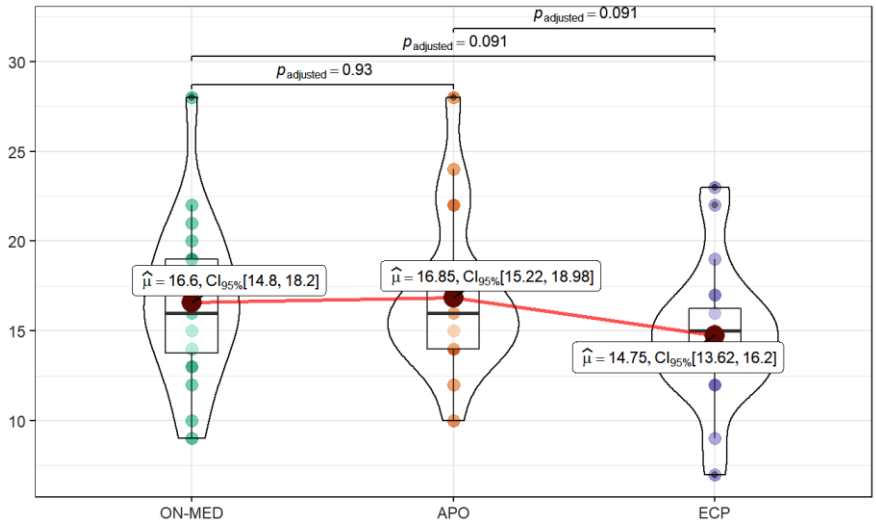


6.5.7. Fluencia verbal

APO obtuvo una puntuación mayor en la Fluencia verbal en clave fonética (13.50 ±4.08) y fue significativamente superior a la obtenida con ECP-NST (10.80 ±4.72, p =0.022). No se hallaron diferencias significativas respecto a ON-MED (12.40 ±4.73, p =0.07) ni tampoco entre ésta y ECP-NST (p =0.07).



APO presentó el registro más alto en la Fluencia verbal en clave semántica (16.85 ±4.28) y ECP-NST el más bajo (14.75 ±3.82), pero la diferencia no fue significativa (p =0.091), al igual que cada una de ellas en comparación con ON-MED.



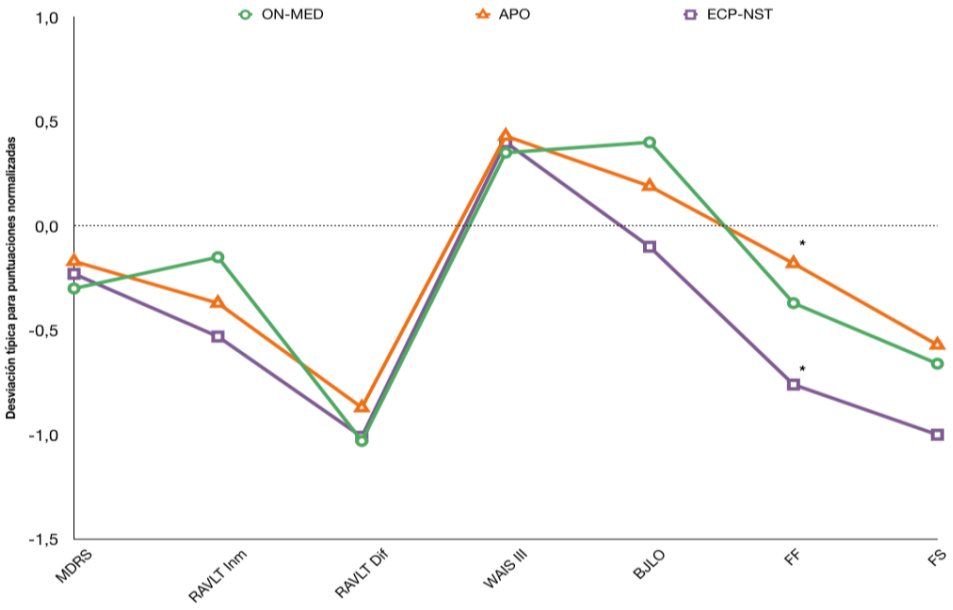
6.5.8. Análisis de la evolución del estado cognitivo según las puntuaciones normalizadas

El estado cognitivo de la muestra de nuestro estudio se ha analizado, como en la mayoría de estudios publicados, utilizando las puntuaciones directas de cada prueba. Sin embargo, a nuestro juicio este tipo de análisis tiene limitaciones metodológicas. El rendimiento cognitivo es muy dispar entre cada uno de los sujetos y, en una muestra pequeña como ésta, el resultado de unos pocos puede alterar en demasía el análisis. En consecuencia, no nos parece el abordaje más correcto.

La mayoría de las pruebas utilizadas en nuestro estudio cuentan con puntos de corte ajustados por edad y nivel académico, que nos sirven para homogeneizar las variaciones entre sujetos. Se dispone de puntuaciones normalizadas para las pruebas MDRS, RAVLT, L-WAIS III, BJLO y Fluencia verbal (anexo 2). A continuación se ofrece el análisis comparativo entre los tres tratamientos empleando la media de la desviación típica obtenida en cada prueba respecto a su distribución normal.

En este análisis, la diferencia entre APO y ECP-NST en la fluencia fonética fue estadísticamente significativa (-0.18 ±0.63 y -0.76 ±0.96, p =0.027). Se detalla el análisis estadístico en el anexo 4.

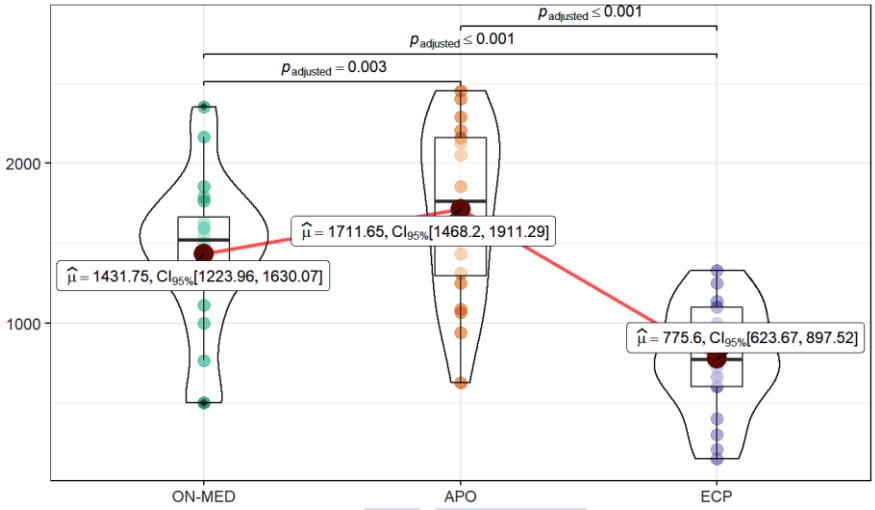
	ON-MED	APO	ECP-NST
MDRS	-0.30 ±0.66	-0.17 ±0.91	-0.23 ±0.95
Atención	-0.07 ±0.71	0.27 ±0.48	0.13 ±0.62
Iniciación - Perseveración	-0.34 ±0.82	-0.35 ±0.79	-0.40 ±0.87
Construcción	-0.30 ±0.63	-0.43 ±0.82	-0.77 ±0.84
Conceptualización	-0.17 ±0.57	-0.11 ±0.46	-0.26 ±0.75
Memoria	0.23 ±0.76	-0.11 ±1.07	0.42 ±0.79
RAVLT Inm	-0.15 ±1.35	-0.37 ±1.24	-0.53 ±1.25
RAVLT Dif	-1.03 ±1.25	-0.87 ±1.18	-1.01 ±1.12
L-WAIS III	0.35 ±0.70	0.43 ±0.81	0.40 ±0.75
BJLO	0.40 ±0.89	0.19 ±1.13	-0.10 ±1.31
Fluencia fonética	-0.37 ±0.83	**-0.18 ±0.63**	**-0.76 ±0.96**
Fluencia semántica	-0.66 ±0.86	-0.57 ±0.69	-1.00 ±0.77



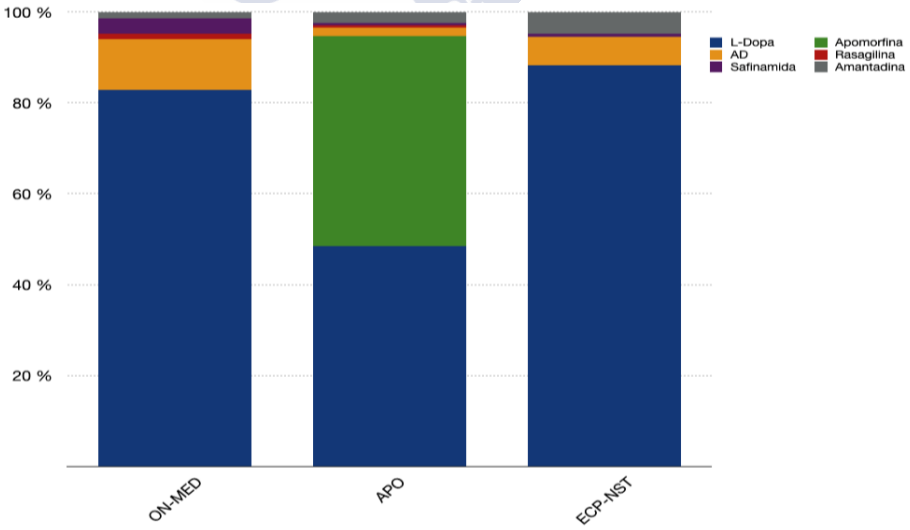
6.6. MEDICACIÓN

6.6.1. Dosis diaria equivalente de levodopa (LEDD)

ECP-NST fue la que menor cantidad de LEDD (mg) registró (775.60 ±340.34), significativamente menor que ON-MED (1431.75 ±483.23, p ≤0.001) y APO (1711.65 ±531.51, p ≤0.001). La diferencia entre APO y ON-MED fue significativa (p =0.003).

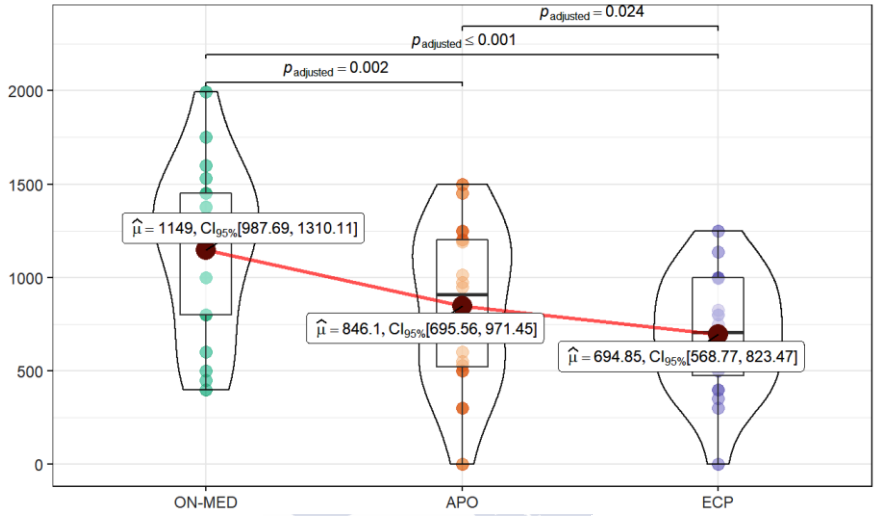


En el siguiente gráfico se representa el porcentaje que representa cada uno de las medicaciones empleadas sobre la LEDD en cada una de los tres escenarios.



6.6.2. Dosis de levodopa

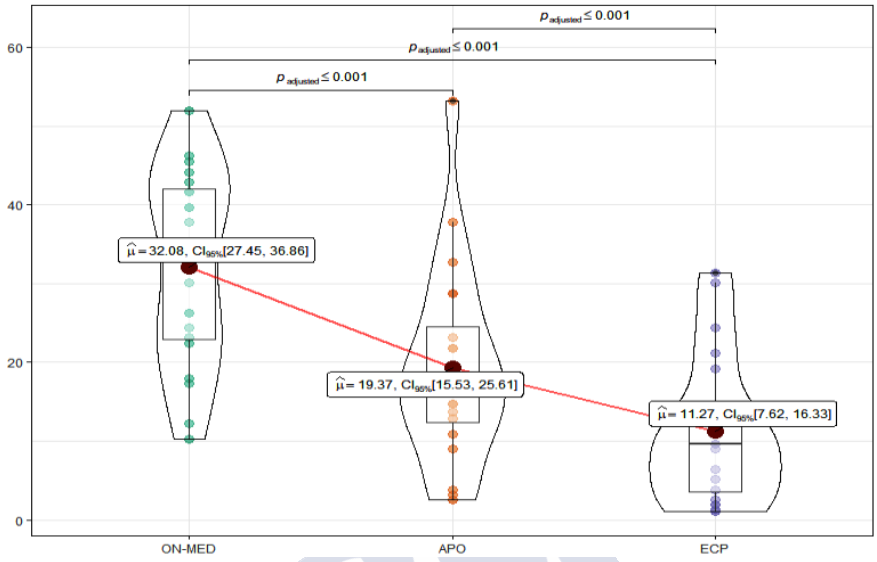
ECP-NST fue de nuevo la que menor cantidad de levodopa (mg) precisó (694.85 ±319.28), significativamente inferior a ON-MED (1149.00 ±447.33, p ≤0.001) y APO (846.10 ±419.57, p =0.024). La diferencia entre APO y ON-MED también fue significativa (p =0.002).



6.7. CALIDAD DE VIDA

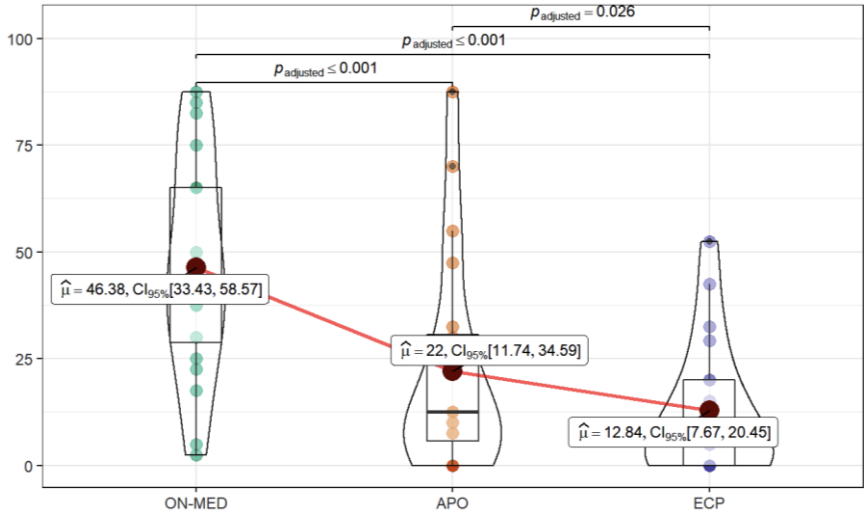
6.7.1. Cuestionario de calidad de vida de la Enfermedad de Parkinson (PDQ-39)

ECP-NST fue la que menor puntuación presentó en la PDQ-39 (11.27 ±9.41), significativamente menor que ON-MED (32.08 ±12.49, p ≤0.001) y APO (19.37 ±12.48, p ≤0.001). La diferencia entre APO y ON-MED fue significativa (p ≤0.001).



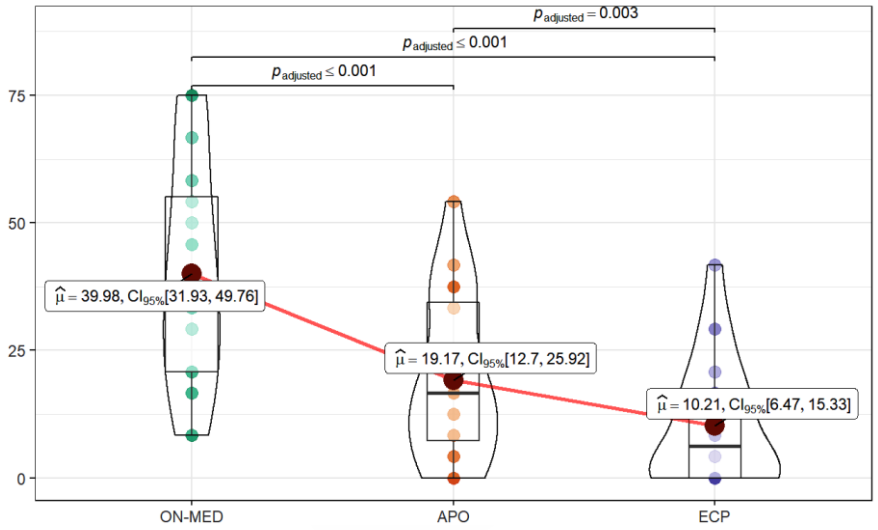
6.7.1.1. Movilidad

ECP-NST registró la puntuación más baja en el dominio Movilidad de la PDQ-39 (12.84 ±15.65), significativamente inferior a ON-MED (46.38 ±25.49, p ≤0.001) y APO (22.00 ±25.03, p =0.026). La diferencia entre APO y ON-MED alcanzó la significación estadística (p ≤0.001).



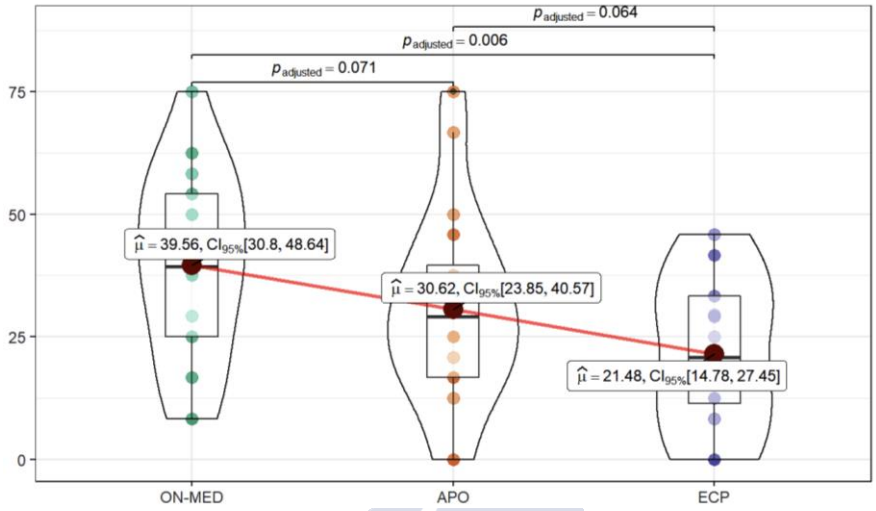
6.7.1.2. Actividades de la vida diaria

ECP-NST fue la que una puntuación más baja obtuvo en el dominio Actividades de la Vida Diaria de la PDQ-39 (10.21 ±12.44), significativamente inferior en comparación a ON-MED (39.98 ±22.03, p ≤0.001) y APO (19.17 ±15.96, p =0.003). La diferencia entre APO y ON-MED también fue significativa (p ≤0.001).



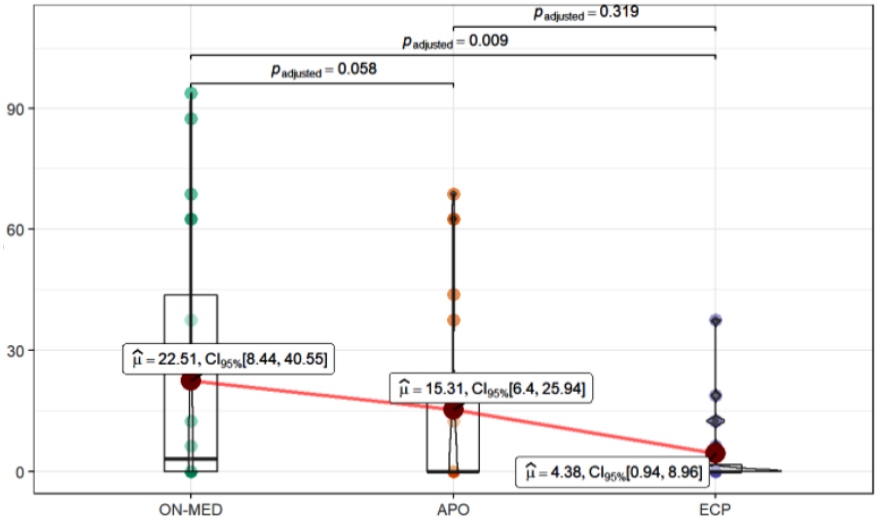
6.7.1.3. Bienestar emocional

ECP-NST presentó la puntuación más baja en el dominio Bienestar emocional de la PDQ-39 (21.48 ±15.56) y fue significativamente inferior a la puntuación en ON-MED (39.56 ±19.00, p =0.006). La ECP-NST, pese a ser inferior, no obtuvo diferencias significativas con respecto a APO (30.62 ±19.42, p =0.064), al igual que entre esta última y ON-MED (p =0.071).



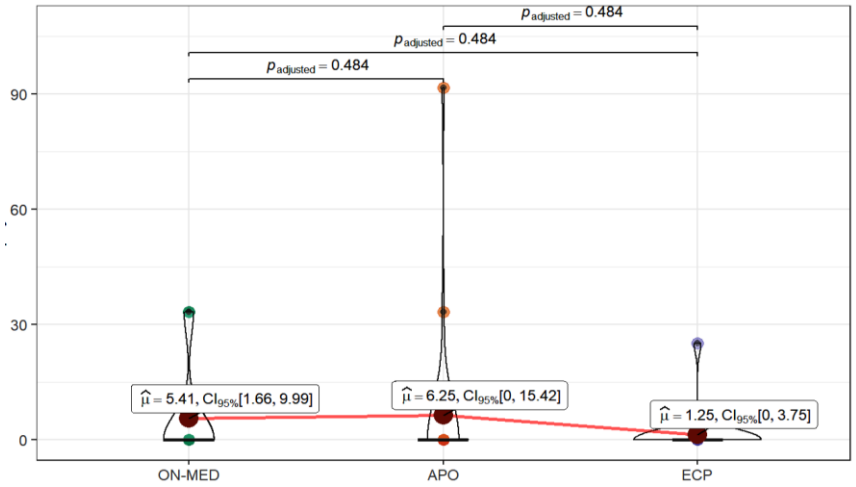
6.7.1.4. Estigma

ECP-NST obtuvo la menor puntuación en el dominio Estigma de la PDQ-39 (4.38 ±9.54), significativamente inferior en comparación a ON-MED (22.51 ±32.98, p =0.009). La diferencia entre APO (15.31 ±24.79) y ON-MED no alcanzó la significación estadística (p =0.058) al igual que respecto a ECP-NST.



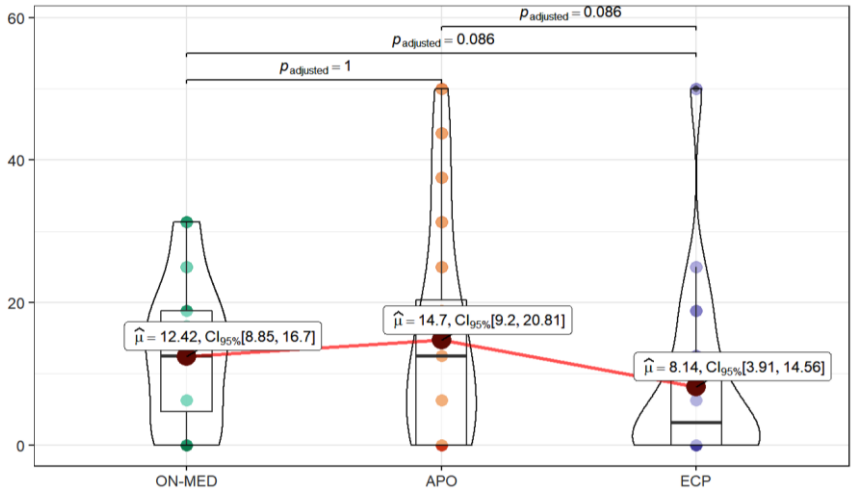
6.7.1.5. Apoyo social

No se observaron diferencias significativas en el dominio Apoyo social de la PDQ-39 entre los tres tratamientos.



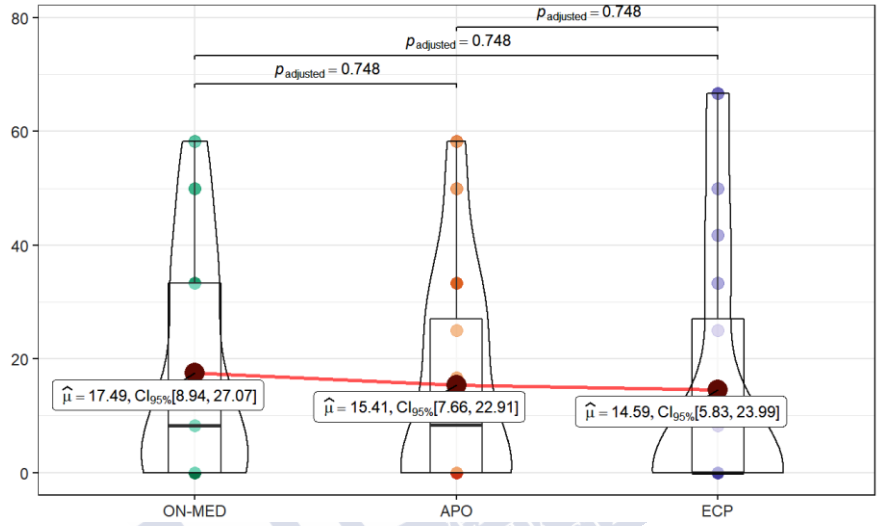
6.7.1.6. Cognición

ECP-NST presentó la puntuación más baja y APO la más alta en el dominio Cognición de la PDQ-39, pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ellas (p =0.086) ni con respecto a ON-MED.



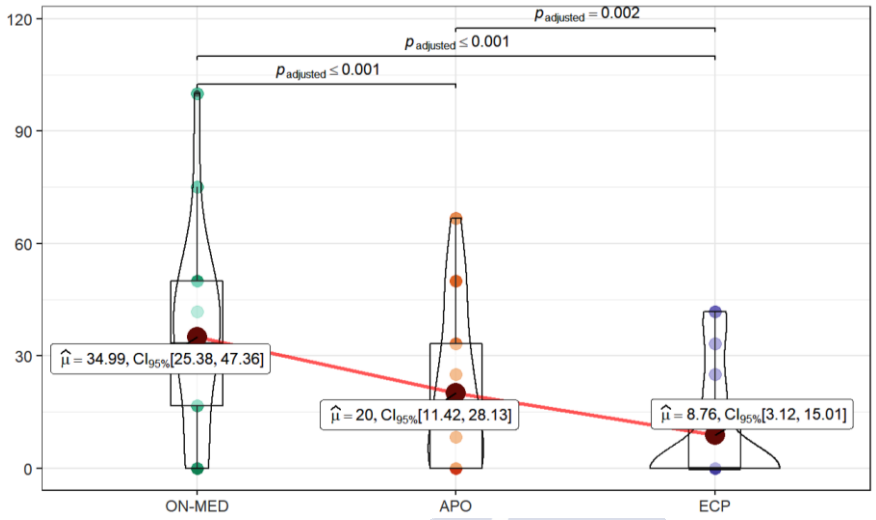
6.7.1.7. Comunicación

No hubo diferencias significativas en el dominio Comunicación de la PDQ-39 entre los tres tratamientos.



6.7.1.8. Incomodidad

ECP-NST obtuvo la puntuación menor en el dominio Incomodidad de la PDQ-39 (8.76 ±14.93) y su resultado fue significativamente inferior a ON-MED (34.99 ±25.73, p ≤0.001) y APO (20.00 ±21.02, p =0.002). La diferencia entre APO y ON-MED fue significativa (p ≤0.001).



6.8. EFECTOS ADVERSOS DERIVADOS DE LA INFUSIÓN CONTINUA SUBCUTÁNEA DE APOMORFINA

Seis pacientes desarrollaron efectos adversos en relación a la APO (ver anexo 5). Todos los efectos adversos se controlaron con los ajustes médicos y maniobras oportunas y solo uno de ellos fue considerado como grave.

- Paciente nº11: desarrolló un TCI clínicamente relevante, consistente en hipersexualidad y *hobbismo-punding*. Fue preciso el tratamiento con quetiapina y reducir el flujo de apomorfina para lograr un control adecuado, pero no fue necesario suprimir la APO.

6.9. EFECTOS ADVERSOS DERIVADOS DE LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA DEL NÚCLEO SUBTALÁMICO

6.9.1. Complicaciones quirúrgicas

Dos pacientes presentaron complicaciones postquirúrgicas inmediatas. En ninguno de los dos casos hubo abandono del estudio.

- Paciente nº20: presentó una crisis convulsiva generalizada tras el implante del primer electrodo. Se descartaron complicaciones hemorrágicas agudas. Inició tratamiento con antiepiléptico y se implantó el segundo electrodo 4 semanas después, sin complicaciones.
- Paciente nº24: presentó una hemorragia alrededor del electrodo izquierdo, asintomática. Los controles radiológicos posteriores fueron satisfactorios.

6.9.2. Complicaciones durante la fase de estimulación

Una paciente no ha tenido una respuesta que se pueda considerar satisfactoria tras la cirugía.

- Paciente nº6: ha desarrollado en los meses sucesivos a la cirugía un moderado trastorno axial resistente a levodopa y un declive significativo en su rendimiento cognitivo. Es el sujeto con un subapartado axial más elevado (7) y una puntuación más baja en la MDRS (116) y en la fluencia fonética (4) tras la ECP-NST de toda la muestra.

6.10. ABANDONOS

Un total de 4 pacientes abandonaron el estudio. Tal y como se justifica en el apartado 5.4 no se han considerado para el análisis estadístico. Sus características basales se exponen en la siguiente tabla.

	N =4
Edad	55.25 (46, 67)
Sexo (masculino)	3 (75%)
Evolución de la EP	8.25 (7, 10)
UPDRS III en *off*	39.75 (31, 51)
TCI previo *(por historia clínica)*	1 (25%)

Los motivos de abandono del estudio fueron los siguientes:

- Paciente nº5: abandonó la APO a las 2 semanas de su inicio por voluntad propia. El paciente se intervino de ECP-NST.
- Paciente nº14: se le implantó un marcapasos cardíaco por lo que se desestimó la intervención de ECP-NST. El paciente sigue actualmente con la APO (33 meses) con una moderada mejoría aunque, recientemente, debido a la presencia de alucinaciones visuales simples ha debido de ajustarse, sin necesidad de interrumpirse.
- Paciente nº16: en el estudio volumétrico de RM cerebral previo a la intervención se observó una lesión no tumoral en la glándula pineal, motivo por el cual se retrasó la intervención de ECP-NST. El paciente finalmente se podrá intervenir, pero la APO se prolongó más de 12 meses.

- Paciente nº17: se retiró la APO por presentar síntomas psiquiátricos graves (trastorno paranoide). La clínica persistió y la paciente se desestimó para la intervención de ECP-NST. Ha precisado de varios ingresos en una unidad psiquiátrica de agudos. No presentaba antecedentes de TCI previo al inicio de la APO.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

7. DISCUSIÓN

Este es el primer estudio que compara la infusión continua subcutánea de apomorfina y la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico en el mismo paciente con enfermedad de Parkinson avanzada. Se analizaron de forma exhaustiva numerosos parámetros motores y no motores, en un contexto de práctica clínica diaria, cuyas condiciones no se modificaron en ningún momento. Se ha descrito la realidad de los pacientes con EPa que se incluyen en el programa quirúrgico desde el inicio hasta los 6 meses después del implante del sistema de ECP-NST.

Con el fin de evitar el sesgo de la progresión de la enfermedad, la separación entre la valoración del paciente con APO y con ECP-NST no fue nunca mayor a los 6 meses. De este modo también se aseguró que la ECP-NST se había optimizado.

El estudio abunda en la efectividad de la APO y de la ECP-NST en la EPa. El beneficio sobre el estado motor y síntomas no motores es muy importante en comparación con el tratamiento convencional. Globalmente, ninguno de los dos tratamientos produce un efecto deletéreo significativo en la cognición, ni en rasgos complejos de la enfermedad, como es el caso de las manifestaciones neuropsiquiátricas.

Obviando la vertiente académica de un trabajo como este, desde el punto de vista práctico, ambos tratamientos han sido efectivos en cada uno de los 20 pacientes incluidos en este estudio. De los 4 abandonos del estudio, 3 han sido por motivos ajenos a la enfermedad y no relacionados con un efecto adverso mayor.

7.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA

La edad, los años de evolución de la enfermedad, las escalas motoras y la dosis de medicación se han empleado clásicamente para valorar el grado de progresión de la enfermedad. Prácticamente cualquier trabajo sobre la EP define su muestra al menos usando estos datos, y una rápida lectura sitúa al lector en la fase de la enfermedad que estamos tratando. Hay cientos de estudios de los que extraer datos sobre pacientes que se han sometido a un tratamiento de segunda línea, especialmente en el caso de la ECP-NST. Para la APO el número de estudios disponibles es mucho menor. Los pacientes de este estudio se habían seleccionado para ECP-NST, por lo que cumplían una serie de criterios bastante restrictivos. De este modo, pese a que recibieron la APO, constituyen un subgrupo diferente al perfil general del paciente al que se le administra este tratamiento en la Unidad. La mayoría de pacientes que tratamos con la APO no cumplen los criterios para la ECP-NST.

Para poner en contexto las características de los pacientes de la muestra de este estudio se ha tomado como referencia los datos del estudio *EUROINF 2* (Dafsari *et al*, 2019). Es un trabajo reciente y multicéntrico, por tanto sus datos son reflejo del estado actual de esta cuestión. Es un estudio observacional, sin los sesgos derivados de la selección de pacientes en los ensayos clínicos. La edad media de los pacientes con ECP-NST fue de 61.5 años, evolución media de 10.7 años, UPDRS III en *on* basal de 23.9 y LEDD media de 1152 mg. En nuestra serie nos encontramos con unos valores medios todos ellos menores, excepto en la LEDD, como vemos en la siguiente tabla comparativa.

	EUROINF 2	Presente estudio
N	101	20
Edad	61.5 ±9.5	59.3 ±6.4
Evolución de la EP	10.7 ±4.8	8.4 ±3.6
LEDD *(mg)*	1150 ±116	1432 ±483
UPDRS III	23.9 ±11.4	12.7 ±5.4
PDQ-8 / PDQ-39	37.6 ±16.4	32.1 ±12.5

Tabla 11. Tabla comparativa de las características basales de los pacientes en el estudio *EUROINF 2* y el presente estudio.

Estos datos muestran que nuestros pacientes estaban en una situación menos avanzada en el momento de la intervención. La respuesta a la medicación dopaminérgica era mejor, un factor predictivo clave. La escala de calidad de vida registra puntuaciones mayores en el *EUROINF 2* que en nuestro estudio (son equiparables PDQ-8 y PDQ-39 al ser la primera una versión abreviada de la segunda y estar ambas expresadas sobre una escala de 100). Sin embargo la dosis de medicación empleada es mayor. Probablemente esto se deba a una estrategia de tratamiento seguida por la Unidad, basado en el tratamiento precoz y en el que no se ahorra levodopa a costa de un peor control del paciente (Espay y Lang, 2017).

En cuanto al análisis de las características basales de los pacientes del estudio *EUROINF 2* con APO, hay algunos aspectos que merecen reseñarse. La evolución media de la enfermedad superaba los 13 años y la UPDRS III en *on* basal era cercana a 30. Concretamente, algunos pacientes inician la APO con una puntuación de 4 en la escala de Hoehn&Yahr, lo que significa la presencia de síntomas axiales prominentes. Hasta la fecha, el único estudio prospectivo y

aleatorizado con APO es el estudio *TOLEDO* (Katzenschlager *et al*, 2018). El perfil del paciente tratado es muy similar al del estudio *EUROINF 2*, con una evolución media cercana a los 12 años y una UPDRS III basal de 30. En la serie histórica publicada por nuestra Unidad (Sesar *et al*, 2017), los 93 pacientes con la APO activa en ese momento tenían una duración media de la enfermedad de casi 12 años, sin embargo la UPDRS III basal era significativamente menor, de 22 puntos. En el apartado 7.4 se ofrece una tabla descriptiva (Tabla 14) que reúne los datos relativos a los estudios más relevantes realizados sobre la APO.

7.2. LA DETECCIÓN PRECOZ DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON AVANZADA

La mayoría de los autores coinciden en que el estadio avanzado comienza cuando la optimización de los tratamientos de primera línea no proporciona un control adecuado de la enfermedad. El término control adecuado puede resultar ambiguo pero probablemente no puede ser de otra forma, ya que dependerá de las demandas y expectativas del paciente.

La EP es una enfermedad muy heterogénea. Cursa con un gran número de síntomas, motores y no motores, que tienen una relevancia variable en cada paciente. Tenemos un gran arsenal de tratamientos de primera línea, que pueden combinarse en múltiples esquemas. Aunque hay unas pautas generales, que determinan el tempo y la dosificación de los tratamientos de primera línea, la cantidad de levodopa que se puede emplear tiene unos márgenes muy amplios en la mayoría de los

casos. La levodopa es la única medicación esencial, y sobre la que pivota en gran medida el beneficio clínico del paciente.

Recientemente se ha propuesto la *regla 5-2-1* como una herramienta sencilla para identificar aquellos pacientes en los que su tratamiento se debería optimizar con un tratamiento de segunda línea (Antonini *et al*, 2018). Se define por 5 o más tomas de levodopa al día, 2 o más horas en *off* al día y 1 o más horas de discinesias molestas al día. Es un consenso para neurólogos generales, que tiene sus ventajas pero también sus limitaciones. La *regla 5-2-1* abunda sobre las fluctuaciones motoras, que son esencialmente dopaminérgicas, pero obvia los síntomas no dopaminérgicos, que pueden limitar la calidad de vida del paciente más que los síntomas dopaminérgicos. Estos síntomas son cada vez más prevalentes y graves según avanza la enfermedad, y son inevitables en la mayoría de los casos. Por tanto, la *regla 5-2-1* nos señala acertadamente a las fluctuaciones dopaminérgicas como punto de partida para hablar de un tratamiento de segunda línea. Sin embargo, la *regla 5-2-1* no tiene muy presente los síntomas no motores, y en muchas ocasiones síntomas del *off* como el dolor o la ansiedad son determinantes para iniciar un tratamiento de segunda línea, especialmente en el caso de los tratamientos de infusión. Es además excesivamente rígida y puede desplazar los casos extremos, frecuentes en una condición tan heterogénea como es la EP, como casos de intolerancia dopaminérgica (Fernández-Pajarín *et al*, 2020), pacientes que no tengan discinesias o con *on* subóptimo.

El término EPa no siempre implica un tratamiento de segunda línea, por un doble motivo. Primero, la EPa puede definirse basándose

en síntomas no dopaminérgicos (ver apartado 4.2, *Enfermedad de Parkinson avanzada*). En este caso no es subsidiaria de un tratamiento de segunda línea, o lo es pero con restricciones. Este es un punto clave, que aún hoy cuesta vencer. Los bloqueos de la marcha son un buen ejemplo. No es lo mismo su presencia exclusivamente durante el *off*, debido a una insuficiente estimulación dopaminérgica, que su presencia durante el *on*, reflejo de un síntoma no dopaminérgico. El trastorno de la marcha y el trastorno de la memoria representan clínicamente la disfunción colinérgica de la EP (Bohnen *et al*, 2013, Morris *et al*, 2017), incluso con patología amiloidea añadida (Rochester *et al*, 2017). Por ello es necesario deslindar estos pacientes del estadio avanzado e incluirlos en una categoría diferente, que podría llamarse estadio sobrepasado (ver apartado 4.2, *Enfermedad de Parkinson avanzada*). Por otro lado, hay pacientes en los que el *off* no es de mala calidad o que, debido a sus necesidades individuales, se tolera relativamente bien y, por tanto su tratamiento de primera línea puede ser suficiente.

Debemos ser activos en el diagnóstico precoz de la EPa. Retrasar su detección retrasa inevitablemente el inicio de un tratamiento de segunda línea y reduce el margen de beneficio que ocasiona. La inexorable evolución de la enfermedad nos lleva hacia la aparición de los síntomas no dopaminérgicos, refractarios a cualquier tratamiento. Cuando se alcanza esta situación, las opciones terapéuticas se reducen sobremanera.

7.3. EFECTIVIDAD CLÍNICA COMPARADA DE LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA DEL NÚCLEO SUBTALÁMICO

Desde el año 2000 disponemos de un gran número de estudios sobre el efecto de la ECP-NST en el tratamiento de la EPa. De todos ellos, hemos considerado de referencia el estudio *EARLYSTIM* (Schüpbach *et al*, 2013). Es un trabajo de gran valor científico. Demostró la superioridad de la ECP-NST frente al tratamiento médico optimizado en el paciente con fluctuaciones tempranas. Hoy en día sus resultados son aún objeto de debate, con opiniones a favor (Schüpbach *et al*, 2013, Stoker *et al*, 2020, Dijk *et al*, 2020) y en contra (Mestre *et al*, 2014; Kim y Jeon, 2019). El análisis retrospectivo de una serie de paciente intervenidos mostró cómo aquellos que se intervienen de una manera más precoz mantienen en su evolución una mayor independencia funcional y menor tiempo *off* (Merola *et al*, 2015).

Los 124 pacientes del estudio *EARLYSTIM* tenían una edad media de 52.9 años. La duración media de la enfermedad era de 7.3 años, la UPDRS III en *on* basal de 12.5 y la PDQ-39 de 30.2. Eran pacientes más jóvenes (el reclutamiento del estudio se restringió a una edad inferior a los 60 años), pero con un tiempo de evolución y una afectación clínica similares a la de nuestro estudio. Por ello lo emplearemos como referencia porque, como sostenemos a lo largo de este trabajo, los pacientes incluidos en nuestro estudio están en una fase inicial del estadio avanzado. En el estudio *EARLYSTIM* se analizó el resultado de la ECP-NST a los 24 meses de la intervención, mientras que en nuestro estudio se realizó de 12 a 18 meses después de la evaluación basal en ON-MED, debido al periodo intermedio con la APO.

	EARLYSTIM		Presente estudio	
N	124		20	
Edad	52.9		59.3	
Evolución EP	7.3		8.4	
UPDRS III *off*	33.2		38.4	
	BASAL	**ECP-NST (24 meses)**	**BASAL (ON-MED)**	**ECP-NST (12-18 meses)**
LEDD *(mg)*	**936**	**690 (↓39%)**	**1432**	**776 (↓46%)**
Horas *off*	**4.6**	**2.8**	**5.2**	**0.6**
UPDRS II *on*	4.9	4.9	**8.2**	**4.9**
UPDRS III *on*	**12.5**	**9.3**	**12.7**	**9.9**
UPDRS IV	**5.6**	**2.2 (↓67%)**	**7.4**	**1.4 (↓81%)**
PDQ-39	**30.2**	**20.3 (↓33%)**	**32.1**	**11.3 (↓65%)**
MADRS	6.7	5.6	**13.5**	**8.2**
SAS	9.9	12.7	6.9	4.2
MDRS	140.3	139.0	135.8	135.2

Tabla 12. Tabla comparativa de los resultados principales tras la intervención en el estudio *EARLYSTIM* y el presente estudio (en negrita, p <0.05).

La ECP-NST ha logrado una gran mejoría clínica en los aspectos motores de la enfermedad en nuestro estudio. La reducción del tiempo *off* es del 89% con respecto a la situación basal, superior al 39% observado en el estudio *EARLYSTIM*. La reducción del número de horas *off* al día en los estudios de Deuschl *et al* (2006) y Østergaard y Aa Sunde (2006) alcanzan el 68% a los 6 meses y 67% al año, respectivamente. Hemos observado una mejoría significativa en la UPDRS III en la situación *on stim / on meds* cercana a los 3 puntos con respecto a la mejor situación *on* basal. El estudio *EARLYSTIM* y el estudio de Deuschl *et al* (2006) encuentran el mismo cambio entre las dos evaluaciones. La puntuación en la escala UPDRS IV se redujo en un 81% con respecto a la situación inicial, superior a su vez a la mejoría del 67% reportada en el estudio *EARLYSTIM*. La mejoría en

la UPDRS IV alcanza el 83% en el estudio de Schüpbach *et al* (2007). Hemos observado que las discinesias, medidas por el subapartado de discinesias, muestran a su vez una reducción que alcanza el 79%. Este dato está en la línea de muchos de los trabajos, que señalan una reducción media entre el 60 y el 90% si bien la escala empleada es distinta (Rodríguez-Oroz *et al*, 2000, Krack *et al*, 2003, Deuschl *et al*, 2006, Østergaard y Aa Sunde, 2006).

Para evaluar el beneficio de la ECP-NST los pacientes deben ser evaluados en *on stim / off meds*. Es la manera de valorar adecuadamente si la ECP-NST es efectiva. Hay algunos trabajos recientes que muestran UPDRS III bien distintas dependiendo de si el paciente toma o no la medicación tras la intervención, incluso con valoraciones de *on stim / off meds* que son muy similares a la situación de *off* previa a la intervención (Ramdhani *et al*, 2015, Di Gliulio *et al*, 2019). Cuando es así la ECP-NST no está siendo efectiva, seguramente por una mala selección de contactos o una mala colocación de los electrodos. En nuestro trabajo la UPDRS III se realiza tras la intervención en *on stim / on meds*. Se hace así para que el estudio neuropsicológico se lleve a cabo en situación de medicación en los tres escenarios. También se efectúa previamente a la evaluación médica para evitar en la medida de lo posible la fatiga del paciente. En la Unidad, sobre todo en los primeros años tras la intervención, evaluamos a los pacientes intervenidos en situación de *on stim / off meds*. Es como entendemos que se debe hacer. Como medida complementaria, en el anexo 3 se muestra la UPDRS III de cada paciente en situación de *on stim / off meds* en la evaluación médica inmediatamente posterior en cada caso, en 19 de los 20 pacientes intervenidos la UPDRS III no varió en más de 3 puntos.

La LEDD se redujo en nuestro estudio un 46% tras la intervención, porcentaje ligeramente superior al estudio *EARLYSTIM*, si bien la LEDD basal es significativamente mayor en nuestro caso. En la mayoría de estudios la LEDD se llega a reducir por encima del 30%. Concretamente, en los estudios de Krack *et al* (2003) y Deuschl *et al* (2006), con valores de LEDD relativamente altas se alcanzaron reducciones del 58 y 49%, respectivamente. Significativamente, 7 de los 20 pacientes intervenidos toman menos de 500 mg de levodopa a los seis meses de la intervención. La reducción de la medicación dopaminérgica tras la ECP-NST está en gran medida motivada por los efectos adversos que provoca, sobre todo las discinesias. Fuera de este contexto la reducción de medicación no es tan imperativa, de serlo a buen seguro se podrían obtener reducciones mayores.

En lo referente a los síntomas no motores hemos observado cómo la ECP-NST da lugar una mejoría muy notable. La escala NMSS se redujo un 49% con respecto a la situación basal. La mejoría fue especialmente significativa en los dominios de Fatiga y sueño, Humor y Misceláneo. En los dominios Función sexual y Síntomas gastrointestinales hubo mejoría pero no se alcanzó la significación estadística, debido a la alta dispersión de valores en la evaluación en ON-MED. Los síntomas urinarios no experimentaron apenas cambios. La escala NMSS alcanza una mejoría del 31% en el estudio *EUROINF 2*, con mejorías notables en los dominios de Fatiga y sueño, Humor y Misceláneo, aunque también en el de Función urinaria. Otros estudios que emplearon el cambio en la escala NMSS como objetivo inicial hallaron mejorías del 36 y 42% (Reich *et al*, 2011; Dafsari *et al*, 2016).

La escala MADRS mejoró de manera significativa en nuestro estudio tras la intervención. Históricamente la depresión ha mostrado resultados variables tras la intervención. Hoy en día la ECP-NST se considera una técnica segura y seguramente beneficiosa para los estados depresivos. En este sentido, los estudios de Deuschl *et al* (2006) y el *EARLYSTIM* comunican mejorías en la escala MADRS. La apatía, en cambio, ha mostrado una tendencia desfavorable en muchas ocasiones tras la intervención, y se ha relacionado con la retirada de medicación, sobre todo de los AD (Thobois *et al*, 2010). Sin embargo en muchos pacientes la situación no mejora tras reintroducir el tratamiento, por lo que la apatía podría deberse a la propia estimulación del NST (Le Jeune *et al*, 2009), si bien no se ha identificado diferencias en la localización de los electrodos que lo justifiquen (Kirsch-Darrow *et al*, 2011). En nuestro estudio la escala SAS no ha empeorado tras la intervención. De hecho el valor medio es inferior que en la evaluación en ON-MED. En el estudio *EARLYSTIM* se advierte un empeoramiento tras la intervención, aunque no significativo. No hemos identificado datos de impulsividad tras la intervención.

La calidad del sueño ha mejorado de manera muy importante tras la intervención. Varios estudios han demostrado la gran utilidad de la ECP-NST en la calidad del sueño, tanto desde un punto de vista subjetivo como polisomnográfico (Arnulf *et al*, 2000; Iranzo *et al*, 2002). Un estudio reciente ha empleado la escala PDSS-2 para valorar la mejoría del sueño tras la intervención, con resultados muy similares a los observados en nuestro estudio (Deli *et al*, 2015). A nuestro juicio, la mejoría en la calidad del sueño se debe principalmente a la mejoría motora que supone la intervención. En la fase avanzada de la enfermedad, la noche representa una gran fluctuación motora,

prolongada e insuficientemente medicada, que mejora mucho con un tratamiento que funciona las 24 horas del día.

No hemos observado un deterioro en el rendimiento cognitivo global tras la ECP-NST. La escala MDRS no mostró cambios tras la intervención, al igual que los estudios *EARLYSTIM* y de Deuschl *et al* (2006). Los estudios sobre el efecto de la ECP-NST sobre la cognición han mostrado consistentemente un empeoramiento en las funciones frontales, más intenso en el caso de la fluencia verbal (Alegret *et al*, 2001, Daniele *et al*, 2003, Parsons *et al*, 2006, Heo *et al*, 2008, Acera *et al*, 2019). En nuestro estudio, pese a no alcanzar la significación estadística, la fluencia verbal empeoró tras la intervención.

En el estudio de Acera *et al* (2019) se analiza el impacto de la ECP-NST sobre la cognición en 50 pacientes intervenidos, al año de la intervención y a los 5 años. Las escalas empleadas son en gran medida las mismas que las utilizadas en este estudio. Tanto en el rendimiento basal como al año de la intervención, los datos son muy similares.

	Acera *et al*, 2019 (N =50)		**Presente estudio (N =20)**	
	BASAL	**ECP-NST (12 meses)**	**BASAL (ON-MED)**	**ECP-NST (12-18 meses)**
MDRS	132.2	129.9	135.8	135.2
RAVLT Inm	**38.7**	**36.6**	38.4	35.9
L-WAIS III	7.2	7.8	8.4	8.5
BJLO	21.4	21.6	24.5	22.0
F Fonética	**17.0**	**14.8**	12.4	10.8 *(p =0.07)*
F Semántica	**13.5**	**11.8**	16.6	14.8 *(p =0.091)*
MADRS	**13.1**	**10.5**	**13.5**	**8.2**

Tabla 13. Tabla comparativa de los resultados en el estudio neuropsicológico tras la intervención en el estudio *de* Acera *et al* y el presente estudio (en negrita, p <0.05).

Conjuntamente, el impacto en la calidad de vida tras la intervención ha sido muy notable. La mejoría medida por la escala PDQ-39 en nuestro estudio alcanza el 65%, superior al 33% obtenida en el estudio *EARLYSTIM*, al 25% del estudio de Deuschl *et al* (2006) y al 24% del estudio de Schüpbach *et al* (2007). En todos ellos, los dominios que experimentan una mayor mejoría son los de Movilidad, Actividades de la vida diaria, Bienestar emocional, Estigma, Cognición e Incomodidad, al igual que en nuestro estudio.

7.4. EFECTIVIDAD CLÍNICA COMPARADA DE LA INFUSIÓN CONTINUA SUBCUTÁNEA DE APOMORFINA

La APO ha proporcionado un importante beneficio en el control motor de la enfermedad. El número de horas *off* al día se ha reducido en un 70% respecto a la situación basal con medicación convencional. Esta reducción en las horas en *off* es similar a la observada en las series más extensas que son nuestra serie histórica (93 pacientes, de 5.4 a 1.2 horas) (Sesar *et al*, 2017) y el estudio multicéntrico español (82 pacientes, de 6.3 a 1.4 horas) (García Ruiz *et al*, 2008). Desde finales de la década de los 80 se han publicado alrededor de una treintena de estudios con APO y la reducción del tiempo *off* media se acerca al 60% (Jenner y Katzenschlager, 2016). No se puede obviar el hecho que estos trabajos son retrospectivos y por tanto analizan el efecto de la APO en pacientes tratados de manera prolongada, con una buena respuesta y libre de efectos adversos mayores. La tasa de retirada de la APO es alta en las series históricas, sobre todo en el primer año y debidas principalmente a efectos adversos o decisión del paciente (Sesar *et al*, 2017). También, los pacientes que pierden la respuesta tras un cierto tiempo dejan de recibir la medicación.

La reducción del tiempo *off* es muy similar a la identificada en nuestro estudio retrospectivo de pacientes con APO previa a la ECP-NST (5.4 a 1.4 horas) (Sesar *et al*, 2019). No en vano, pese a ser un estudio menos detallado y realizado de manera retrospectiva, la muestra analizada es similar, el paciente candidato a la intervención. El tiempo en *off* se reduce una media de 3.63 horas, superior a lo comunicado el estudio *TOLEDO* a las 12 semanas de iniciada la APO (2.47 horas) (Katzenschlager *et al*, 2018). Es el único estudio prospectivo y aleatorizado frente a placebo realizado. Los pacientes incluidos en este estudio tenían una edad media de 63.6 años y una evolución media de la enfermedad de 11.8 años. La MDS-UPDRS III en *on* era superior a los 30 puntos y los pacientes presentaban un tiempo medio en *off* de casi 7 horas. Los pacientes del estudio *TOLEDO* tenían complicaciones motoras más graves que los incluidos en nuestro estudio, lo que sin duda repercute negativamente en el beneficio obtenido tras la APO. Recientemente se han publicado los resultados del estudio de extensión a 64 semanas, en el cual se ha observado como la reducción del tiempo *off* incluso se ha incrementado (-3.66 horas, lo que significa una reducción del tiempo *off* del 53%) (Katzenschlager *et al*, 2021).

La escala UPDRS II ha mejorado de manera significativa con respecto a la situación basal, en la línea de la mejoría observada en nuestros dos trabajos previos. Hemos observado una mejoría de 1.15 puntos en la UPDRS III con respecto a la situación basal, de escasa consideración al ser realizadas las evaluaciones bajo el efecto de la medicación en ambos casos.

Nuestro trabajo revela una reducción significativa en la escala UPDRS IV, lo que confirma la menor tasa de complicaciones derivadas de la APO observada en los estudios *EUROINF 2* y de Houvenaghel *et al* (2018). Sin embargo, la mejoría en la escala

UPRDS IV no es atribuible a la reducción en las discinesias, ya que el subapartado de discinesias no se modificó con respecto a la situación basal. Este dato está en línea con los resultados publicados por nuestro grupo previamente (Sesar *et al*, 2017), sin embargo:

- El análisis de las discinesias es distinto. En el trabajo previo se analizó el apartado incapacidad de la discinesias mientras que ahora es la suma de 4 apartados de la UPDRS IV.
- El fenotipo del paciente en el trabajo actual es más joven, con una duración de la enfermedad menor y una mejor respuesta dopaminérgica, lo que puede sugerir también una mayor predisposición a las fluctuaciones motoras y por tanto también las discinesias por medicación (Thenganatt y Jankovic, 2014).

La dosis empleada de apomorfina fue de 75.5 ±20.73 mg durante 15.6 ±2.78 horas al día, que guarda relativa semejanza con lo publicado en la literatura. En 2 pacientes se prolongó la infusión por la noche. La dosis de levodopa se redujo un 26% en nuestro estudio tras el inicio de la APO, en línea de la documentado previamente por nuestra Unidad en sus dos trabajos previos (Sesar *et al*, 2017, Sesar *et al*, 2019) y en consonancia a la observada en el resto de estudios. Además, de los 13 pacientes que recibían otro AD solo en 2 casos se mantuvo tras la instauración de la APO (ver anexo 6). La LEDD aumentó un 20% con respecto a la situación basal. Y es que pese a la reducción del tratamiento de primera línea, el flujo de apomorfina empleado es alto debido a la intención de optimizar al máximo una terapia que es muy eficaz y a la mayor tolerancia del paciente más joven y menos evolucionado. Es conflictivo comparar este dato directamente entre estudios ya que en ocasiones la dosis de apomorfina no se incluye (Katzenschlager *et al*, 2005, Katzenschlager *et al*, 2018).

Para analizar la reducción de levodopa con la APO y el cambio en el subapartado de discinesias se ha dividido la muestra según si se alcanza o no un 25% de reducción de la dosis de levodopa (10 pacientes en cada grupo). Se ha valorado el cambio en el subapartado de discinesias en los dos grupos con respecto a la evaluación en ON-MED (la reducción en la puntuación toma valores negativos). No se alcanza una diferencia estadísticamente significativa (p =0.878) entre los dos grupos y por tanto no se puede rechazar la hipótesis nula. Sin embargo podemos observar cómo en los pacientes en los que apenas se redujo la levodopa las discinesias tendieron a empeorar, por lo que para lograr un cierto control es necesaria una reducción de la levodopa sustancial. Se comprobaron también otros puntos de corte pero se obtuvieron resultados similares.

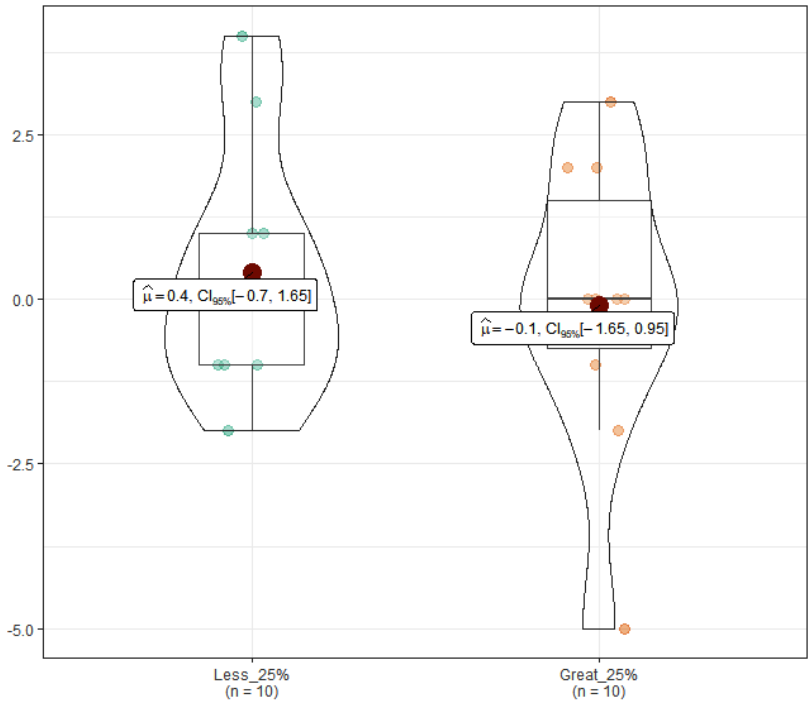


Figura 12. Comparación del cambio en el subapartado de discinesias tras el tratamiento con APO en función de la reducción de la dosis de levodopa alcanzada.

Por lo tanto, la APO se asocia a una importante mejoría del tiempo *off* y a una reducción de las complicaciones derivadas del tratamiento, sin empeoramiento de las discinesias, pese al aumento de la dosis total equivalente de levodopa. Probablemente este efecto se debe a la disminución del estímulo dopaminérgico pulsátil. Sin embargo, la hipersensibilidad compensatoria de los receptores D1 en la EP se ha relacionado con la aparición de discinesias (Cenci, 2007), y no podemos olvidar la afinidad de la apomorfina por este receptor. La optimización de la APO y el ajuste del resto de la medicación en un paciente con EPa condicionan el resultado que se llegue a alcanzar. En nuestra opinión, es probable que a mayor beneficio con la APO y mayor reducción de la dosis de levodopa se obtenga un mayor beneficio sobre las discinesias.

La APO también mejoró los síntomas no motores de la enfermedad. Se observó una mejoría en la puntuación global de la escala NMSS, especialmente en los dominios de Fatiga y sueño, Humor y Misceláneo. En el estudio de Martínez-Martín *et al* (2011), pionero en este sentido, la carga de síntomas no motores medida por la escala NMSS es muy alta en comparación con nuestro estudio y prácticamente todos los dominios explorados mejoran tras el tratamiento (a excepción de la Función sexual). Los estudios posteriores sobre este tema no mostraron una mejoría tan notable. En el estudio *EUROINF 2* el efecto de la APO es más modesto, aunque significativo en los dominios de Humor, Problemas perceptivos, Atención y memoria y Misceláneo. Además de tratarse de pacientes con menor tiempo de evolución de la enfermedad, el hecho de que los pacientes incluidos en nuestro estudio sean pacientes en lista de espera para ECP-NST hace que determinados síntomas no motores,

fundamentalmente los de la esfera cognitiva y cardiovascular, no estén apenas presentes. Por ello la carga de síntomas no motores total es menor, y el análisis particular de algunos dominios no es posible (ver apartado 6.3, *Escala de síntomas no motores (NMSS)*). En cuanto a la esfera cognitiva valorada por la escala NMSS, en este estudio, la APO se ha mostrado segura en la misma línea los estudios de Martínez-Martín *et al* (2011), *EUROINF* y *EUROINF 2*.

El dominio Humor de la escala NMSS y el dominio Bienestar emocional de la escala PDQ-39 tienen una lectura similar. Se componen de preguntas relativas a la depresión (tristeza) y a la apatía (estado motivacional). La APO mostró un efecto beneficioso en el dominio Humor y mejoró el dominio Bienestar emocional (cercano a la significación estadística). Hasta la fecha la pocos estudios han analizado el efecto de la APO con escalas de depresión, como la escala de depresión de Beck (Di Rosa *et al*, 2003) o la escala MADRS (Auffret *et al*, 2017, Houvenaghel *et al*, 2018), o con escalas de apatía, como la escala de apatía de Lille (Auffret *et al*, 2017) o la escala de evaluación de la apatía (Houvenaghel *et al*, 2018), validadas para su aplicación en la EP. En nuestro estudio la depresión y la apatía se analizaron con escalas dirigidas. La escala MADRS apenas mostró cambios con respecto a la situación basal en nuestro estudio, al igual que los dos estudios mencionados, aunque su efecto parece mayor si consideramos únicamente los pacientes con depresión (≥14) (ver apartado 6.3.2.1, *Escala de depresión de Montgomery-Asberg*). En la escala de apatía (SAS), la APO mejoró la puntuación con respecto al estado basal, si bien no se alcanzó la significación estadística debido a la alta dispersión de los valores en la evaluación en ON-MED. En el estudio de Auffret *et al* (2017) se observó una mejoría significativa en

la apatía. En vista de estos datos, el efecto de la APO parece ser más intenso sobre la apatía que sobre la depresión.

Hemos observado que 2 pacientes desarrollaron datos de impulsividad con la APO. Un paciente presentó TCI con hipersexualidad y *hobbismo-punding* que fue clínicamente relevante (ver apartado 6.8, *Efectos adversos derivados de la infusión continua subcutánea de apomorfina*) mientras que el otro caso se identificó al realizar la prueba QUIP-RS, y era de escasa relevancia. Como en este último caso, en la evaluación en ON-MED se identificó un paciente con datos de TCI y otro de *hobbismo-punding*. Los sujetos no eran los mismos, de hecho en ninguno de los pacientes se agravó su trastorno. Como se muestra en estudios previos, la APO parece segura en lo que a impulsividad se refiere si los criterios de selección son adecuados (Todorova *et al*, 2015; Sesar *et al*, 2017).

La APO no empeoró el rendimiento cognitivo en nuestro estudio. Nuestro trabajo es un estudio prospectivo que analiza en profundidad el estado cognitivo tras el inicio de este tratamiento. Nuestros datos están en línea con los comunicados por el grupo de trabajo de la Universidad de Rennes (Drapier *et al*, 2012; Auffret *et al*, 2017; Houvenaghel *et al*, 2018). Sus estudios son los únicos en los que se proporciona un análisis sobre el rendimiento cognitivo antes y después del inicio de la APO, si bien se centra en tareas frontales (fluencia verbal, prueba de Stroop, *Trail Making Test* y prueba de clasificación de cartas de Wisconsin). En nuestro estudio, el rendimiento cognitivo global (MDRS) y la memoria (RAVLT) no mostraron apenas diferencias con respecto a la evaluación basal. La memoria visual y las habilidades visuoespaciales tampoco sufrieron modificaciones. Hemos observado una tendencia a la mejoría en las funciones ejecutivas

(medidas por la torre de Hanoi de 3 y 4 piezas y la fluencia verbal) tras el inicio de la APO. La trascendencia de este hallazgo será discutida más adelante (ver apartado 7.6, *La disfunción frontal en la enfermedad de Parkinson y apomorfina*).

La calidad del sueño ha mejorado con la APO de una manera consistente. El beneficio conocido de la APO en el sueño se extrapola de la mejoría en el dominio particular de la escala NMSS. Nuestro estudio refleja la mejoría en el sueño de una manera directa medida por la escala PDSS-2, y es fundamentalmente atribuible a la infusión durante el día ya que solo en 2 pacientes se prolongó la infusión durante la noche. Este efecto, por tanto, no es atribuible a la mejoría del estado *off* nocturno, factor clave en la infusión nocturna (Bhidayasiri *et al*, 2016). Los núcleos monaminérgicos del tronco del encéfalo (*locus coeruleus*, sustancia gris periacueductal y núcleo del rafe) forman parte del sistema de activación reticular ascendente. Contienen neuronas noradrenérgicas, serotoninérgicas, histaminérgicas y dopaminérgicas que regulan la vigilia y el sueño mediante conexiones talamocorticales e hipotalámicas (España *et al*, 2011). En la EP existe una pérdida neuronal en estas áreas que provoca cambios en la estructura del sueño y es en gran parte responsable síntomas no motores relacionados con el sueño (Suzuki *et al*, 2015). La afinidad de la apomorfina por los receptores serotoninérgicos y noradrenérgicos probablemente desempeña un papel central en la mejoría del sueño observada en este estudio.

En términos de calidad de vida, hemos constatado una notable mejoría con la APO. La puntuación global en la escala PDQ-39 se redujo en un 40% con respecto a la situación inicial. Una impresión particular es que, comparado con los estudios de Martínez-Martín *et al*

(2011) y *EUROINF 2* (en ambos se emplea la versión abreviada PDQ-8), el efecto sobre los síntomas no motores es más modesto y, sin embargo, el beneficio motor más robusto, por ser pacientes con un grado menos avanzado de la enfermedad. De hecho, los dominios en los que mayor beneficio se observa mayor beneficio son de movilidad y actividades de la vida diaria, que representan en mayor medida el componente motor de la enfermedad. Otro dominio con una gran mejoría es el de Incomodidad, paralelo a lo observado en el dominio Misceláneo de la NMSS. Finalmente, debemos tener presente que no hay criterios establecidos para el manejo de la APO. Ello hace que cada centro o incluso cada neurólogo tenga su particular manera de administrar este tratamiento. Las diferencias en las dosis empleadas o el tiempo de infusión pueden dar lugar a resultados distintos en la mejoría clínica alcanzada, la adaptación del resto de medicación, el impacto en la calidad de vida o las complicaciones derivadas. La APO, por otro lado, ha de individualizarse, como en cualquier paciente con EP de cierta complejidad. Todo ello genera una gran cantidad de variables interrelacionadas que dificulta la comparación de resultados.

Tabla 14. Comparación de los resultados más relevantes de los estudios más recientes con la APO.

	Katzenschlager et al, 2005	*De Gaspari et al, 2006*	*García Ruiz et al, 2008*	*Martínez-Martín et al, 2011*	*Drapier et al, 2012*	*Martínez-Martín et al, 2015*	*Auffret et al, 2017*
N	12	13	82	17	23	43	12
Edad	61.3	59.0	67.0	59.5	62.3	62.3	65.9
Evolución EP	14.5	13.0	14.1	12.1	13.9	14.0	13.8
Horas *off*	6.3 → 3.9 ↓38%	2.8 → 1.4 ↓51%	6.3 → 1.4 ↓79%	-	↓33%	-	2.8 → 0.8 ↓71%
UPDRS II *on*	-	-	-	-	10.2 → 11.0	-	9.1 → 8.1 (ns)
UPDRS III *on*	-	19.5 → 19.3	-	36.9 → 15.4	18.3 → 21.8	30.8 → 17.5	17.7 → 16.5
UPDRS IV	-	-	-	10.0 → 3.5 ↓65%	7.7 → 6.9 ↓10% (ns)	10.0 → 5.9 ↓41%	8.1 → 5.6 ↓31%
Discinesias	↓31%	Sin cambios	↓32%	-	↓32% (ns)	-	↓36%
LEDD (mg)	1867 → 794* ↓58%	666 → 470* ↓29%	↓33%*	1077 → 459* ↓57%	1372 → 1021* ↓26%	-	1227 → 1437 ↑17%
Levodopa (mg)	1629 → 735 ↓55%	-	-	-	-	-	↓32%
NMSS	-	-	-	105.9 → 56.9 ↓46%	-	82.4 → 56.2 ↓32%	-
PDQ-8 / PDQ-39	-	-	-	55.7 → 32.4 ↓42%	-	49.9 → 35.0 ↓30%	-

	Sesar et al, 2017	*Borgemeester et al, 2017*	*Houvenaghel et al, 2018*	*Katzenschlager et al, 2018*	*Sesar et al, 2019*	*Dafsari et al, 2019*	*Presente estudio*
N	93	45	22	53	18 (grupo 1)	38 (grupo APO)	20
Edad	67.3	70.9	57.5	63.6	63.0	61.6	59.3
Evolución EP	11.9	10.8	11.1	11.8	12.9	13.5	8.4
Horas *off*	5.4 → 1.2 ↓78%	3.9 → 2.2 ↓44%	-	6.7 → 4.2 ↓37%	5.4 → 1.4 ↓74%	-	5.2 → 1.5 ↓71%
UPDRS II *on*	13.3 → 11.2	-	5.9 → 6.4	-	9.9 → 8.1	-	8.2 → 6.4
UPDRS III *on*	22.2 → 19.2	-	11.1 → 14.5	30.6 → 27.2	14.1 → 12.4	29.5 → 27.8	12.8 → 11.6
UPDRS IV	-	-	7.0 → 5.8 ↓17% (ns)	-	-	9.0 → 5.9 ↓34%	7.4 → 5.4 ↓27%
Discinesias	Sin cambios	-	↓15% (ns)	-	Sin cambios	-	↑5% (ns)
LEDD (mg)	-	1269 → 1038* ↓17%	1088 → 1478 ↑36%	1486 → 994* ↓33%	-	1198 → 1334 ↑11%	1431 → 1711 ↑26%
Levodopa (mg)	1098 → 875 ↓20%	-	792 → 480 ↓39%	920 → 712 ↓23%	1232 → 892 ↓28%	-	1232 → 892 ↓28%
NMSS	-	-	-	-	-	76.4 → 54.2 ↓29%	53.7 → 40.5 ↓25%
PDQ-8 / PDQ-39	-	-	38.8 → 35.4 ↓9%	32.7 → 32.6 0% (ns)	-	43.5 → 30.3 ↓30%	32.1 → 19.4 ↓40%

* No se considera la dosis de apomorfina en el cálculo de la LEDD
(ns) no significativo

7.5. COMPARACIÓN DIRECTA ENTRE LA INFUSIÓN CONTINUA SUBCUTÁNEA DE APOMORFINA Y LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA DEL NÚCLEO SUBTALÁMICO

Como se ha explicado, los pacientes de la muestra de este estudio se encuentran en las primeras fases del estadio avanzado de la EP. Este dato marca la diferencia a la hora de valorar el efecto de la APO en otros estudios, pues, en la mayoría de los estos, el fenotipo del paciente con APO es más grave. En general, los pacientes con ECP-NST suelen ser menos avanzados que los pacientes con APO. En este estudio este sesgo no existe, al evaluarse los dos tratamientos en el mismo paciente con un intervalo de separación corto.

En la literatura médica solo tres trabajos han comparado ambas terapias en el mismo tipo de paciente, el paciente candidato a ECP-NST. En uno de ellos el análisis es básicamente motor (De Gaspari *et al*, 2006) y en el otro es principalmente neuropsicológico (Alegret *et al*, 2004). El estudio de Varma *et al* (2003) analiza el resultado de la ECP-NST en pacientes con APO, pero no se dan datos sobre el beneficio obtenido con la APO con respecto a su situación previa (ver apartado 4.2.4.4, *Comparación entre tratamientos de segunda línea, infusión continua subcutánea de apomorfina y estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico*). En ellos, el número de sujetos evaluados es pequeño. Nuestro estudio compara detalladamente el beneficio clínico desde un punto de vista motor, no motor, cognitivo y de calidad de vida para cada una de las terapias en el mismo paciente, lo que aumenta la potencia estadística de sus conclusiones. Se representa el Cambio Relativo logrado respecto a la situación basal y

se juzga su efecto a través del cálculo del Tamaño del Efecto (ver anexo 7). Globalmente, la ECP-NST logra una mejoría mayor que la APO, pese a los buenos resultados de ésta. El beneficio en los síntomas motores y no motores observado tras la ECP-NST no es equiparable a ningún otro tratamiento de segunda línea, y este estudio es buena muestra de ello. En líneas generales, en el plano cognitivo ambos tratamientos se han tolerado bien. Mientras que tras la ECP-NST, como era de esperar, los pacientes han mostrado un leve empeoramiento de la fluencia verbal, con la APO hemos observado una mejoría global de la disfunción frontal.

7.5.1. Estado motor

La APO y la ECP-NST proporcionaron una gran mejoría motora en este grupo de pacientes con EPa. Ambos tratamientos redujeron el tiempo *off* y mejoraron las complicaciones derivadas del tratamiento oral (UPDRS IV) con un gran efecto. En ambos casos el efecto de la ECP-NST fue mayor, especialmente marcado en el caso de la UPDRS IV. La ECP-NST mostró además un gran efecto sobre la UPDRS II y un moderado efecto sobre la UPDRS III.

La UPDRS III tras la intervención en situación *on stim / on med* fue significativamente inferior que la observada en la evaluación en ON-MED, pero también respecto a la APO. Los estudios de mayor valor científico sobre la ECP-NST también identifican esta mejoría (Deuschl *et al*, 2006; Schüpbach *et al*, 2013) y no debemos dejarla pasar por alto. Hay varios factores que tener en cuenta. El efecto sintomático de la ECP-NST sobre el temblor supera habitualmente al de la medicación. No en vano, el temblor grave es una indicación

habitual para la ECP (Volkmann *et al*, 2013, Antonini *et al*, 2018). Respecto a la acinesia, existe una corriente de opinión histórica respecto a un efecto mayor de la ECP-NST sobre los segmentos proximales, mientras que la levodopa mantendría un mayor efecto sobre los distales (Wenzelburger *et al*, 2003; Timmerman *et al*, 2008), y por tanto para las tareas de mayor destreza (Dafotakis *et al*, 2008). Estudios más recientes han puesto en duda esta afirmación al encontrar resultados opuestos (Nozaki *et al*, 2018). La metodología de estos trabajos tiene sus matices, ya que existen numerosos factores de confusión. La acinesia no es un signo de respuesta rápida tras la estimulación como para evaluarse en *off* y *on* tras un breve intervalo de tiempo y puede verse alterada por factores externos (Mercado *et al*, 2006, Keitel *et al*, 2013). Lo que si es una constante para estos estudios es que la situación *on stim / on med* obtiene los mejores resultados. Todo ello, conjuntamente, explica la mejoría observada en la UPDRS III.

Quizás, para un análisis más completo, deberíamos evaluar que el cambio en la UPDRS III traduzca un cambio clínicamente relevante. La UPDRS III pondera en mayor proporción los síntomas apendiculares que los axiales. Tres puntos en la UPDRS III pueden significar cambios clínicos más o menos relevantes en cada caso. Al tratarse de pacientes intervenidos es de suponer que el cambio se debe más bien a síntomas apendiculares.

La dosis de levodopa se redujo con cada una de las terapias. La ECP-NST logró un gran efecto en la reducción de dosis y la APO un moderado efecto. La ECP-NST también mostró un gran efecto en la reducción de la LEDD.

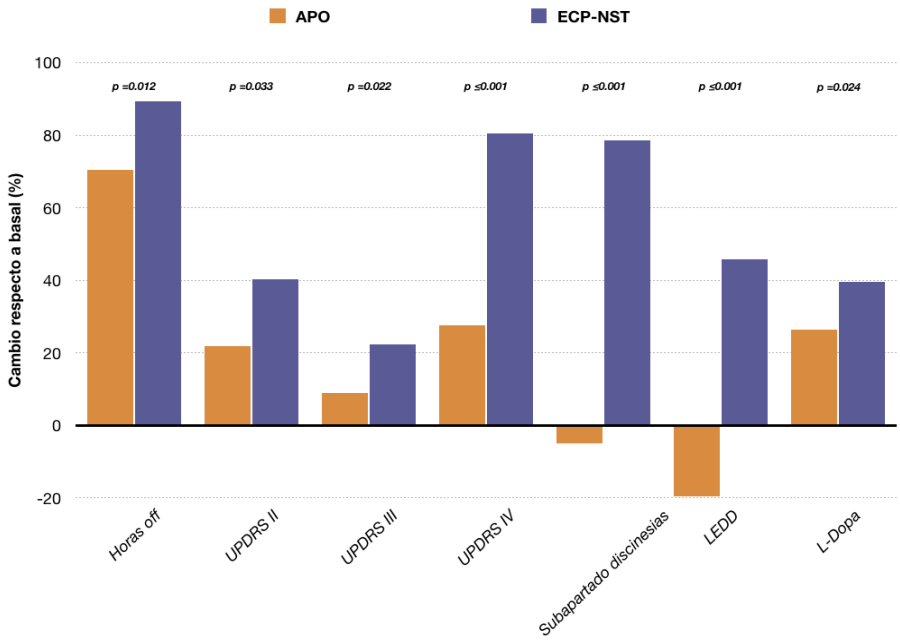


Figura 13. Cambio relativo obtenido en el estado motor y medicación tras el tratamiento con APO y ECP-NST con respecto a la evaluación basal (ON-MED).

Como se ha expuesto en el apartado 7.4, el efecto observado de la APO sobre la UPDRS IV no es atribuible en nuestro estudio a una mejoría en las discinesias, sino más bien a la mejoría en las fluctuaciones motoras y al menor tiempo en *off*, representado también en esta escala. La APO no mejoró el subapartado de discinesias con respecto a la situación basal. En cambio, la ECP-NST mostró un gran efecto en la reducción de las discinesias. Este fenómeno se comprueba fácilmente incluso observando la evolución individualizada de cada uno de los pacientes para ambas escalas, donde se refleja la escasa sincronía entre ellas.

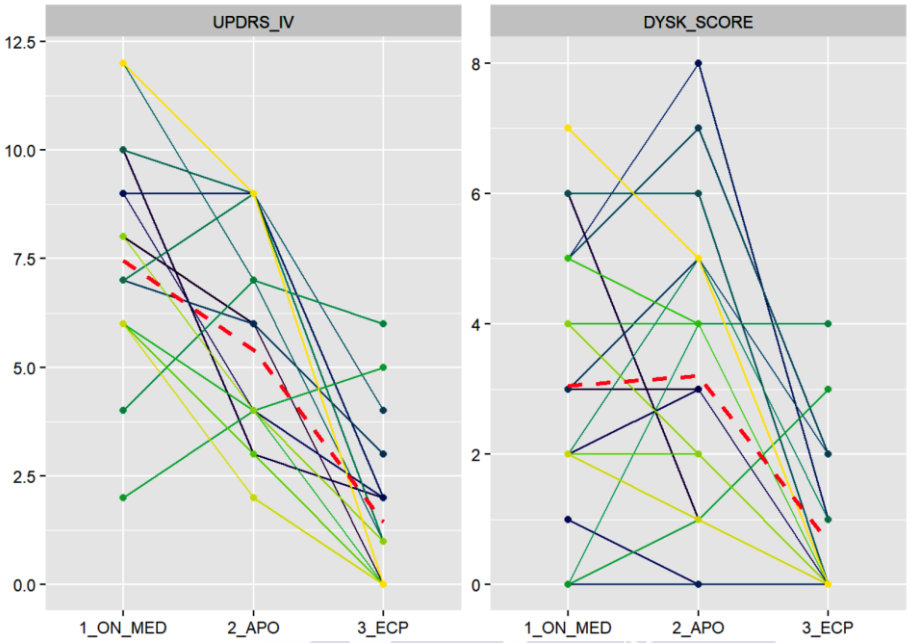


Figura 14. Evolución individual en la escala UPDRS IV y en el subapartado de discinesias (DYSK_SCORE).

7.5.2. Síntomas no motores

La ECP-NST ha mostrado un gran efecto global en la mejoría de los síntomas no motores de la EP representados por la escala NMSS, mientras que el efecto de la APO es menor (se acerca a un moderado efecto, 0.47). La ECP-NST tiene un gran efecto sobre los dominios de Fatiga y sueño y Misceláneo, y un moderado efecto en el Humor. La APO alcanza un moderado efecto en el dominio de Fatiga y sueño. La ECP-NST ha sido más eficaz que la APO en todos los dominios de la escala NMSS excepto en los Síntomas urinarios, en los que no alcanza apenas efecto. Tal y como se ha mencionado en el apartado 7.4, en nuestro estudio apenas están representados los dominios de Síntomas

cardiovasculares, Problemas perceptivos y Atención y memoria debido al perfil quirúrgico de los pacientes. Este hecho se observa también en el estudio *EUROINF 2*, en donde la carga de estos síntomas no motores está también poco representada en el grupo de pacientes intervenidos, si bien en su caso sí realizan un análisis estadístico debido a un mayor tamaño muestral.

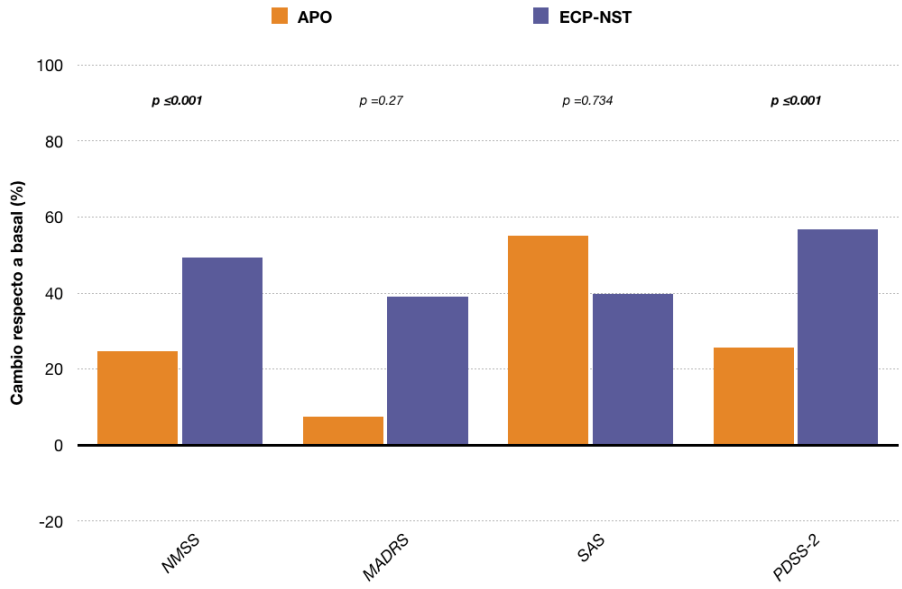


Figura 15. Cambio relativo obtenido en los síntomas no motores tras el tratamiento con APO y ECP-NST con respecto a la evaluación basal (ON-MED).



Figura 16. Evolución de los dominios de la escala NMS en las tres evaluaciones.

La ECP-NST ha sido beneficiosa sobre los síntomas de depresión medidos por la escala MADRS, próxima a un efecto moderado (0.49). Los pacientes en la evaluación basal presentaban una media en el límite del cribado para una depresión establecida (>14). En cambio la APO apenas ha mostrado beneficio en este aspecto. En la apatía, hemos apreciado lo contrario. La APO ha mostrado un moderado efecto en la escala SAS. Sin embargo el efecto de la ECP-NST es tan solo pequeño. No se ha alcanzado significación estadística excepto para la situación ECP-NST respecto al ON-MED en la escala MADRS. No obstante, el análisis del cambio relativo y del tamaño del efecto sugieren un mayor efecto de la ECP-NST en los síntomas depresivos y de la APO en los

síntomas motivacionales (ver apartado 7.4, *Efectividad clínica comparada de la infusión continua subcutánea de apomorfina*). El distinto comportamiento de ambas terapias sobre la depresión y la apatía se refleja también en la evolución individual de cada paciente. Como se observa, la evolución de la escala SAS adquiere forma de *V* a consecuencia de la mejor evolución con la APO.

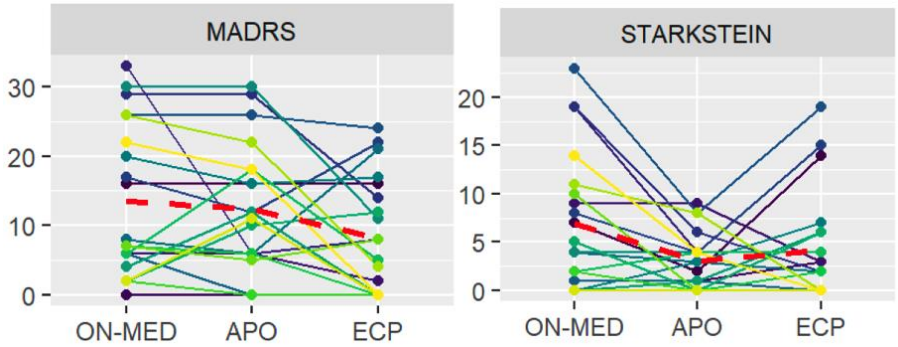


Figura 17. Evolución individual en la escala MADRS y SAS.

La ECP-NST ha mejorado de manera espectacular la calidad del sueño medida por la escala PDSS-2, alcanzando un gran efecto. La APO ha resultado ser también beneficiosa, aunque su efecto ha sido moderado. La mejoría del sueño es una constante en los pacientes intervenidos, una impresión particular es que quizás es de los aspectos de la enfermedad que más se benefician tras la ECP-NST. La calidad del sueño tiene una gran repercusión en la calidad de vida de los pacientes (Poewe, 2008). La mejoría del sueño es paralela a la observada en el dominio Fatiga y sueño de la escala NMSS. Basalmente, la media de la escala PDSS-2 era inferior al punto que delimita una calidad del sueño muy baja (≥30), y solo 4 pacientes estaban por encima de este valor.

De los pacientes en los que se identificaron datos de impulsividad en el cuestionario QUIP-RS en la situación basal, ninguno empeoró con la APO. Un paciente desarrolló datos de TCI y *hobbismo-punding* relevante con la APO y en otro se identificó un TCI de carácter leve. Tras la intervención, no se identificaron datos de impulsividad en ninguno de los pacientes.

7.5.3. Estado cognitivo

El estado cognitivo de los pacientes de nuestro estudio se ha mantenido globalmente con la APO y con la ECP-NST. No hemos observado diferencias estadísticamente significativas entre las tres situaciones evaluadas, ni con la escala de clasificación de demencia de Mattis (MDRS), ni con ninguna de las subescalas. Sin embargo, en las demás pruebas que conforman el examen neuropsicológico, sí hemos observado una reducción significativa de la fluencia verbal en los pacientes tras la intervención. La fluencia fonética se redujo de manera significativa tras la intervención con respecto a la APO. También se redujo con respecto a la evaluación en ON-MED, próximo a la significación estadística ($p = 0.07$). La fluencia semántica mostró valores más bajos tras la intervención y, si bien no alcanzó significación estadística, mostró un comportamiento similar al observado para la fluencia fonética.

Además, basándonos en el análisis del estudio cognitivo de las puntuaciones normalizadas parece existir un cierto empeoramiento en la memoria verbal a corto plazo (RAVLT Inm) y, sobre todo, en las habilidades visuoespaciales (BJLO) tras la intervención, aparte de lo mencionado en el caso de la fluencia verbal. Este ligero empeoramiento, que se intuye muy discretamente con las puntuaciones

directas, es más evidente si empleamos este análisis que, como hemos justificado, nos parece más apropiado. Hay varios estudios a corto y largo plazo que han demostrado un decline leve, aunque significativo, de la memoria verbal en los pacientes intervenidos (Alegret *et al*, 2001, Daniele *et al*, 2003, Parsons *et al*, 2006, Heo *et al*, 2008, Fasano *et al*, 2010). Sin embargo, esto no se ha confirmado en estudios prospectivos que comparan la ECP-NST con el tratamiento médico (Witt *et al*, 2008) o con la ECP-GPI (Follet *et al*, 2013, Odekerken *et al*, 2015). En nuestro estudio, podríamos argumentar que la evolución de la enfermedad corre en contra de los resultados tras la ECP-NST. Sin embargo, el rendimiento cognitivo en estas tareas con la APO se mantiene más parejo a la evaluación basal e incluso, como veremos más adelante, las funciones frontales tienden a la mejoría (ver apartado 7.6, *La disfunción frontal en la enfermedad de Parkinson y apomorfina*). De hecho, para las pruebas que valoran las funciones frontales, únicamente la Torre de Hanoi mejora tras la intervención con respecto a la evaluación basal. La torre de Hanoi está inevitablemente expuesta a un efecto aprendizaje, además de que podría verse influida por un mejor control motor de la enfermedad. Pese a ello, la mejoría observada en la evaluación ECP-NST es menor que con la APO. Debemos recordar, además, que el tiempo transcurrido entre la evaluación basal y la evaluación con APO es de 6 a 12 meses, y entre esta última y la evaluación ECP-NST es de 6 meses.

Como curiosidad hemos de señalar que, a la vista de los resultados de nuestro estudio, hemos modificado nuestro protocolo de *evaluación neuropsicológica prequirúrgico*. La prueba RAVLT se ha cambiado por el Test Auditivo verbal España-Complutense (TAVEC), más complejo, y se ha añadido una prueba de lenguaje (prueba de

denominación de Boston). Hemos ampliado también la batería de pruebas que evalúan las funciones frontales, con la prueba de dígitos directos (intervalo de atención verbal), dígitos inversos (atención y memoria de trabajo), la prueba *Frontal Assessment Battery* (FAB) y la prueba *Frontal Behavioral Inventory* (FBI). Hemos prescindido de la prueba L-WAIS III. Finalmente, hemos añadido la prueba de la Figura de Rey, que evalúa la habilidad visuoconstructiva, pero también la capacidad ejecutiva y la memoria.

7.5.4. Calidad de vida

Los pacientes de este estudio experimentaron una gran mejoría en su calidad de vida. Indudablemente, la mejoría del estado motor y de los síntomas no motores de la enfermedad con cada uno de los tratamientos ha de tener una traducción en la calidad de vida, lo que se ha confirmado con el gran efecto mostrado por ambos tratamientos en la escala PDQ-39. La ECP-NST mostró una gran mejoría en los dominios de Movilidad, Actividades de la vida diaria, Bienestar emocional e Incomodidad y un moderado efecto sobre el dominio Estigma. La APO tuvo un gran efecto sobre los dominios de Movilidad y Actividades de la vida diaria y un moderado efecto sobre el dominio de Incomodidad. La ECP-NST logró reducciones superiores a la APO en todos los dominios de la PDQ-39.

El gran efecto de ambos tratamientos sobre los dominios que fundamentalmente traducen el estado motor del paciente representa la mayoría de la mejoría obtenida. En el Bienestar emocional, Estigma y Incomodidad, más relacionados con los síntomas no motores de la enfermedad, la ECP-NST tuvo un efecto proporcionalmente mayor que la APO sobre la evaluación basal. El dominio de Cognición de la PDQ-

39 mostró valores más elevados tras la APO con respecto a la evaluación basal. Esta percepción de los pacientes sobre su estado cognitivo contrasta con lo observado en el estudio neuropsicológico, en el cual el rendimiento cognitivo global no empeoró, e incluso mostró una tendencia favorable, con respecto a la evaluación inicial. Es algo para tener en cuenta, ya que muchos de los estudios retrospectivos sobre la APO valoran la evolución del estado cognitivo por el análisis de subapartados de la escala UPDRS I (Sesar *et al*, 2017) o la NMSS (Martínez-Martín *et al*, 2011, Dafsari *et al*, 2019). También en el dominio de Apoyo, la APO empeoró la situación basal de los pacientes. Esto podría reflejar datos de impulsividad o alteración del comportamiento que no se advirtieron en las pruebas específicas.

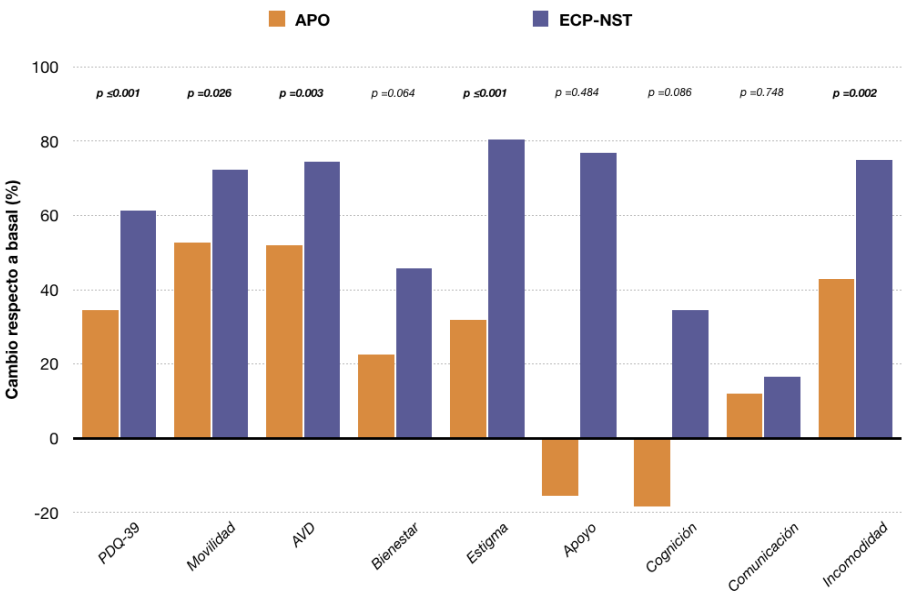


Figura 18. Cambio relativo obtenido en cada uno de los dominios de la escala PDQ-39 tras el tratamiento con APO y ECP-NST con respecto a la evaluación basal (ON-MED).

En ocasiones no es preciso usar una escala para medir el efecto de un tratamiento. El día a día de los pacientes nos proporciona ejemplos de la mejoría con ambos tratamientos. Estos son algunos ejemplos de pacientes incluidos en la muestra. Una mujer, que es carnicera, ha seguido trabajando con la APO y lo sigue haciendo ahora intervenida, aunque con su actividad redirigida para evitar traumatismos repetidos en el material implantado. Un hombre, que no toleraba siquiera dosis medias de levodopa, gracias a la APO pudo volver a desarrollar su labor de forestal.

Sin embargo, el gran salto cualitativo en la calidad de vida se observa tras la ECP-NST. Es un cambio radical. En una buena parte de ellos podemos hablar sin duda de una segunda luna de miel, como ya se ha descrito en la literatura (Tanner, 2013). Incluso en algunos casos mejor que la primera, o más duradera, lo que ha llegado a sugerir que la ECP-NST pudiese tener un papel neuroprotector (Jakobs *et al*, 2020). Uno de los pacientes hace diariamente 50 kilómetros en bicicleta tras la intervención. Su caso ha sido publicado en la prensa local (https://www.laopinioncoruna.es/buscador?text=enfermedad+camino+retorno). Afirma estar como si no tuviese la enfermedad. Otra paciente sigue dando clases de inglés tras la intervención y acude puntualmente a sus clases de pilates. Otro caso, dramático por las discinesias que presentaba y por el adelgazamiento consecuente, ha mejorado tanto el control de su enfermedad que ha ganado más de 10 kilogramos.

7.6. LA DISFUNCIÓN FRONTAL EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON Y APOMORFINA

Es muy interesante el perfil beneficioso que hemos identificado de la APO sobre la funciones ejecutivas y el humor. Ambos son representativos de la disfunción frontal tan característica de la EP.

La dopamina regula la locomoción a través de la vía nigroestriada, pero también el sistema de recompensa y la cognición, a través de las vías mesolímbica y mesocortical. Esta subdivisión clásica es, en realidad, mucho más compleja (Ledonne *et al*, 2017). La vía nigroestriada, con un papel central en la EP, tiene también funciones en la recompensa y la cognición (Wise, 2009, Haber, 2014). Los receptores dopaminérgicos D1 y D2 del núcleo accumbens modulan la recompensa inducida por estímulos naturales, a través de la vía mesolímbica. Sin embargo, la vía nigroestriada participa en su modulación, y lo hace de una manera opuesta. La vía directa, con receptores D1, facilita la recompensa mientras que la vía indirecta, con receptores D2, facilita la aversión. Los receptores D3 no se relacionan directamente con la recompensa, pero si con las conductas adictivas (Sokoloff y Le Foll, 2017). En la corteza prefrontal se expresan receptores tipo D1 (D1 y D5) y también D2 que participan en las funciones ejecutivas a través de la vía mesocortical. Los receptores D1 y D2 de la via nigroestriada también participan en su modulación.

El perfil del deterioro cognitivo en la EP suele ser frontal o frontosubcortical, con una disfunción predominantemente disejecutiva y visuoespacial, y la memoria relativamente conservada. La EP muestra ya, desde su inicio, un deterioro en las funciones ejecutivas (Raskin *et al*, 1990). En la última década se ha prestado mucha

atención a los trastornos del humor en la EP, y la depresión y la apatía han centrado muchos esfuerzos. Su diferenciación no es sencilla, y ambas pueden coexistir. Sin embargo, la apatía puede manifestarse de manera aislada en la EP (Dujardin *et al*, 2014). La apatía se ha relacionado con la disfunción emocional que caracteriza la depresión, pero también con la disfunción del sistema de recompensa, el trastorno disejecutivo y el déficit de auto-activación (Pagonabarraga *et al*, 2015). Resulta entonces que la apatía cuenta con prominentes conexiones dopaminérgicas y, al igual que la depresión, también con conexiones serotoninérgicas, colinérgicas y noradrenérgicas (Gray, 1999). Ambas comparten el mismo sustrato anatómico, la corteza prefrontal dorsolateral, que es común evidentemente con el trastorno disejecutivo.

En la evaluación con APO, la Torre de Hanoi de 4 piezas, más compleja que la de 3 piezas y por tanto más discriminativa y expuesta a un menor efecto de solución por ensayo-error, se resuelve en mucho menos tiempo con respecto a la evaluación inicial. En el análisis del estudio cognitivo basado en las puntuaciones normalizadas observamos cómo las subescalas de la escala MDRS que miden funciones frontales, como la de Atención y de Conceptualización, mejoran con la APO. Lo mismo ocurre con la memoria a de trabajo (L-WAIS III), aunque se muestra como una prueba en realidad menos discriminativa. La fluencia fonética también mejora con respecto a la evaluación basal, al igual que sucede con la fluencia semántica, que representa el conocimiento semántico pero depende de funciones frontales para su iniciación y recuperación (Rosser y Hodges, 1994). Incluso la discreta mejoría de la memoria verbal a largo plazo (RAVLT Dif) podría justificarse del mismo modo, ya que depende en

mayor medida del acceso y la recuperación de la información, por ende en la EP está proporcionalmente más afectada que la memoria verbal a corto plazo. Finalmente, con la APO, observamos también una tendencia a la mejoría en la apatía. De hecho ningún paciente en esta evaluación supera el punto de corte establecido para el diagnóstico (≥14), mientras que inicialmente lo hacía el 20% de la muestra.



Figura 19. Comparación de las funciones frontales en la evaluación ON-MED y APO (Explicación en el texto)

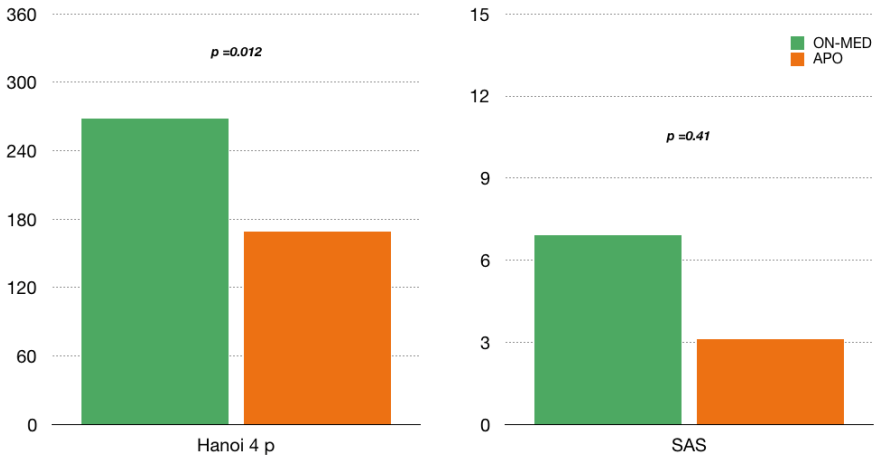


Figura 20. Comparación de las funciones frontales en la evaluación ON-MED y APO (Explicación en el texto).

Poco o nada se conoce respecto al posible efecto de la apomorfina sobre las funciones frontales. La apomorfina es un potente agonista dopaminérgico, con actividad sobre todos las subclases de receptores dopaminérgicos, pero su particular actividad sobre los receptores D1 de la vía directa podría potenciar su efecto sobre el sistema de recompensa y en la cognición, al igual que la actividad D5. La apomorfina tiene, a su vez afinidad, por los receptores serotoninérgicos y noradrenérgicos. Este perfil farmacocinético puede justificar, al menos en parte, sus buenos resultados en la disfunción frontal de la EP.

Los tres estudios realizados por el grupo de trabajo de la Universidad de Rennes han indagado en esta cuestión. En el primero, con pacientes que no eran candidatos a la ECP por deterioro cognitivo o síntomas axiales, observaron que el tratamiento con APO no provocaba alteraciones significativas en las tareas ejecutivas (Prueba de Stroop, *Trail Making Test*, prueba de clasificación de cartas de

Wisconsin y fluencia verbal) (Drapier *et al*, 2012). Más adelante repitieron esta misma batería neuropsicológica en 22 pacientes tratados con APO (Houvenaghel *et al*, 2018) y, pese a que observaron un leve enlentecimiento en un subapartado de la prueba de Stroop, el *Trail Making Test*, la prueba de clasificación de cartas de Wisconsin y la fluencia verbal tendieron a mejorar, aunque no se alcanzó la significación estadística. Concretamente, el *Trail Making Test* (medido por segundos) y la fluencia fonética estuvieron muy cerca de la significación estadística. Como se mencionó con anterioridad, este estudio incluyó una escala de apatía (escala de evaluación de la apatía) y una escala de depresión (MADRS), que no mostraron cambios. La diferencia fundamental entre un estudio y el otro es el tipo de paciente evaluado, ya que el perfil del paciente en el primero de los trabajos es más avanzado (Ver Tabla 14, *Comparación de los resultados más relevantes de los estudios más recientes con la APO*). En un tercer trabajo (Auffret *et al*, 2017), volvieron a observar cómo los pacientes con la APO, respecto a la situación basal, mejoraron significativamente sus puntuaciones en la prueba de clasificación de cartas de Wisconsin y en la escala de apatía de Lille, y también obtenían mejores puntuaciones en la fluencia verbal y el *Trail Making Test*. Los autores correlacionaron estos hallazgos con cambios en el metabolismo cerebral medido por una tomografía por emisión de positrones de fluorodesoxiglucosa (PET-FDG). La mejoría motora se relacionó con cambios metabólicos en redes neuronales motoras (ganglios de la base y corteza motora) y ejecutivas (corteza frontotemporal), al igual que la mejoría en la prueba de clasificación de cartas de Wisconsin. La mejoría en la apatía se relacionó con cambios metabólico en el giro cingulado y la corteza frontal inferior.

A la vista de sus resultados, los autores sugieren que el estímulo dopaminérgico continuo puede ayudar a revertir el patrón metabólico anormal característico de la EP. En los tres estudios, al igual que en el nuestro, el rendimiento cognitivo global no empeoró.

Aunque estos resultados deben tomarse con cautela, parecen confirmar el efecto beneficioso de la APO en la disfunción frontal de la EPa. Pese a que no alcanzan la significación estadística, a excepción de la Torre de Hanoi, algunos están cerca de ella y muestran una tendencia estadística favorable. Los estudios prospectivos sobre la APO no suelen exceder la veintena de pacientes. Un estudio con un mayor tamaño podría confirmar nuestros resultados. Sin duda, este es un aspecto interesantísimo de la APO que abre la puerta a futuras investigaciones.

7.7. EFECTOS ADVERSOS

Dos pacientes abandonaron la APO por motivos directamente relacionados con el tratamiento. Un paciente lo hizo por voluntad propia. Otro paciente desarrolló un trastorno delirante que persistió pese a la retirada de la APO y tratamiento con neuroléptico (en este caso también se desestimó la intervención de ECP-NST). Pese a identificarse datos de impulsividad en otros 3 pacientes con la APO, en ninguno el trastorno fue relevante ni motivó plantearse la suspensión de la terapia. Es una tasa de abandonos inferior a la conocida, en la que además la gran mayoría de abandonos se produce a lo largo del primer año (Sesar *et al*, 2017). Las retiradas en la extensión del estudio *TOLEDO* alcanzaron el 17%, casi la mitad de ellas estuvieron relacionadas con la propia infusión (nódulos, reacciones locales, fatiga) (Katzenschlager *et al*, 2021). La menor tasa

de abandonos de nuestro estudio es en buena parte debida a la menor edad y evolución de los pacientes. Pero también ha tenido que ver la experiencia en la detección de complicaciones no graves como nódulos, complicaciones neuropsiquiátricas o edemas, que mitigadas a tiempo evitan tener que suspender el tratamiento.

Las complicaciones inmediatas tras el procedimiento quirúrgico fueron las esperables. La hemorragia, el efecto adverso más temido, no suele superar el 5% y en la mitad de los casos son asintomáticas (Kleiner-Fisman *et al*, 2006, Zrinzo *et al*, 2012, Yin *et al*, 2019). Las complicaciones hemorrágicas pueden ser de dos tipos. Por un lado se encuentra la hemorragia en la zona de entrada del electrodo en el parénquima. Se relacionan fundamentalmente con la perforación de venas corticales aferentes al seno longitudinal y es el motivo por el cual el punto de entrada del electrodo se aleja de la línea media en la medida de lo posible. Por otro lado está la hemorragia en el trayecto o en la punta del electrodo. Esta complicación se relaciona con la menor laxitud de las arterias y venas subcorticales, fenómeno crítico en pacientes de mayor edad y con hipertensión arterial. Se ha relacionado también con el número de trayectorias realizadas y con el microrregistro, al tener el electrodo de registro una punta más afilada que el de estimulación (Xiaowu *et al*, 2010, Kimmelman *et al*, 2011, Zrinzo *et al*, 2012).

7.8. EL EMPLEO PRECOZ DE LOS TRATAMIENTOS DE SEGUNDA LÍNEA

En el apartado 7.2 hemos reflexionado sobre la importancia de la detección precoz de la fase avanzada. EPa y tratamiento de segunda línea no son sinónimos, pero han de ir de la mano en muchos casos. En la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital Clínico

Universitario de Santiago consideramos que los tratamientos de segunda línea deben emplearse de forma precoz, en las primeras fases del estado avanzado de la EP. Como hemos visto, algunos estudios ya han reflejado el beneficio de la ECP-NST en el paciente con fluctuaciones motoras tempranas. Lo mismo debe aplicarse a los tratamientos de infusión (Antonini y Nitu, 2018, Dijk *et al*, 2020), como muestra también este estudio. Hemos observado los beneficios de aplicar la APO de forma relativamente precoz en los pacientes con EPa, con muy buenos resultados en comparación con otros estudios.

La ECP es el tratamiento más efectivo de la EPa, pero tiene los criterios más restrictivos de los tres tratamientos de segunda línea. No es infrecuente que un paciente que se rechaza para ECP permanezca con tratamiento oral varios años más hasta que se indica una terapia de infusión. Es un error importante. Los tratamientos de segunda línea se pueden combinar. Los tratamientos de infusión se pueden considerar como *terapia puente*. Aunque seamos conocedores de que se emplearán por un espacio limitado de tiempo, el beneficio que proporcionan justifica su uso (Sesar *et al*, 2019). En este sentido tiene especial importancia la APO, ya que su mayor disponibilidad y accesibilidad desde la consulta ambulatoria la anteponen a la DUO, que precisa de una intervención y la colaboración del servicio de Digestivo. No debemos pensar que un paciente es candidato solo a una terapia como a veces las revisiones nos hacen pensar (Volkmann *et al*, 2013).

El inicio de un tratamiento de segunda línea no debe demorarse, sea cual sea. Al igual que actualmente no se demora el inicio del tratamiento con levodopa, debemos tener la misma actitud con el inicio de estos tratamientos.

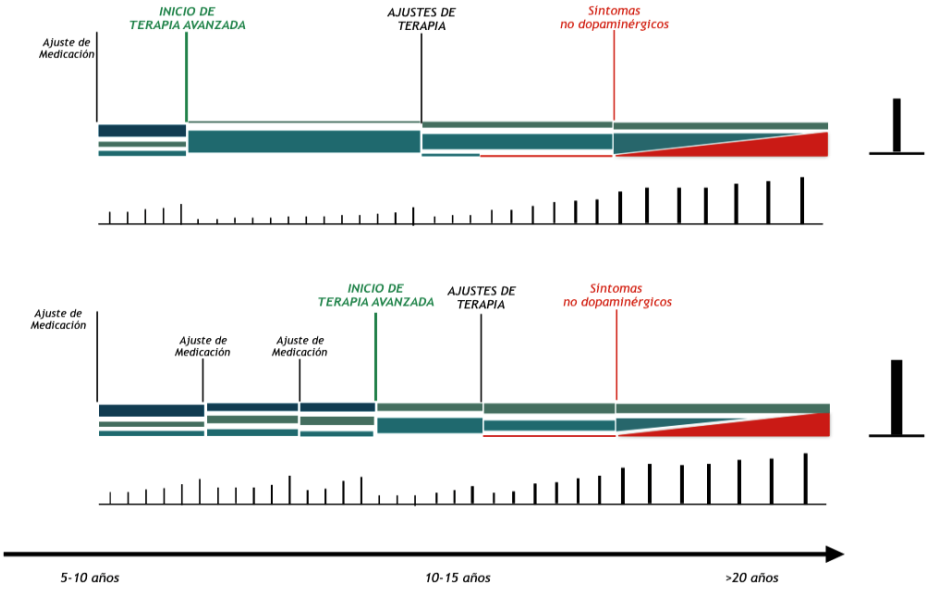


Figura 21. Modelo teórico del impacto funcional de un tratamiento de segunda línea en un paciente con EPa.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

8. LIMITACIONES

El presente estudio tiene una serie de limitaciones.

Se trata de un estudio realizado en un solo centro. A lo largo de estos años hemos observado que la mayoría de centros especializados no considera la APO como tratamiento previo a la ECP-NST, salvo en contadas excepciones. Que el estudio se realice en un solo centro tiene una pequeña ventaja. Nos permite ser conocedores de que la optimización de la APO se lleva a cabo siguiendo unas pautas globales, y que tiene unas metas conocidas y compartidas por los tres neurólogos de la Unidad. Como se ha explicado en el apartado 7.4, no hay criterios establecidos para el manejo de la APO.

El tamaño de la muestra analizado es de 20 pacientes, de un total de 24 pacientes incluidos. En comparación con las series de pacientes intervenidos, nuestro reclutamiento no es grande, pero no es el objetivo principal de este estudio comparar el beneficio de la ECP-NST con las demás series. Sin embargo, el número de sujetos es de tener en cuenta si consideramos los estudios más recientes o más significativos sobre la APO. Los estudios *EUROINF 2* y *TOLEDO* incluyen 38 y 53 pacientes respectivamente, y son estudios multicéntricos. Finalmente, el número de sujetos incluidos en este estudio es muy relevante si tenemos en cuenta el objetivo principal, comparar el efecto de la APO con respecto a la ECP-NST en el mismo perfil de paciente. Somos conscientes que una lista de espera para la intervención menos prologada impediría este tipo de estudio, y no deja

de ser una autocrítica. De hecho el reclutamiento se ha visto reducido desde 2019 por un acortamiento en el tiempo de espera para la ECP. Este factor es el principal determinante del tamaño final de la muestra, al no ser este trabajo un estudio intervencionista.

El período de seguimiento es corto con cada una de las terapias, pero creemos que es el suficiente para que se logre optimizar cada una de ellas y evitar el sesgo innegable de la propia evolución de la enfermedad. Ampliar el periodo de seguimiento de cada una de las terapias añadiría consistencia a nuestros datos si se juzgase únicamente el beneficio obtenido con cada una de ellas, pero le restaría valor al análisis comparativo.

A lo largo de este estudio se refleja en repetidas ocasiones el perfil menos avanzado de los pacientes en comparación con los estudios sobre la APO, pero también con buena parte de los estudios sobre la ECP-NST. De hecho centramos nuestro análisis de la ECP-NST con respecto al estudio *EARLYSTIM*. Pese a ello, consideramos necesario iniciar una *terapia puente* previo a la intervención. No podemos encontrar otra justificación mejor que no sea que esta es nuestra manera de entender el tratamiento del estadio avanzado de la EP.

9. CONCLUSIONES

La infusión continua subcutánea de apomorfina y la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico han mejorado notablemente los síntomas motores y no motores de la enfermedad de Parkinson, en comparación con el mejor tratamiento de primera línea. Ambos tratamientos han incrementado de una manera importante la calidad de vida de los pacientes en comparación con su estado previo. Además, la cognición no se ha visto afectada globalmente.

La estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico ha sido el tratamiento más eficaz. En nuestro estudio, pese a contar con un número reducido de pacientes, la mejoría observada en aspectos motores, no motores y de calidad de vida es la esperable tras la intervención. Casi como único aspecto negativo, la fluencia verbal empeoró.

Los síntomas motores de la enfermedad, en particular el tiempo en *off*, han mejorado de un modo notable con la infusión continua subcutánea de apomorfina, superior a lo publicado en las series más recientes. Las discinesias, que mejoran espectacularmente tras la intervención, no han empeorado con la infusión continua subcutánea de apomorfina aunque para ello es necesario reducir la dosis de levodopa. Los síntomas no motores de la enfermedad han mejorado con la infusión continua subcutánea de apomorfina, aunque de una manera proporcionalmente más modesta.

En nuestro estudio, que abunda en la seguridad de la infusión continua subcutánea de apomorfina en el plano cognitivo, hemos identificado un efecto beneficioso de la infusión continua subcutánea de apomorfina sobre la disfunción frontal de la enfermedad. Las tareas ejecutivas y la apatía han mejorado globalmente durante el intervalo con la infusión.

Los pacientes de nuestro estudio se encuentran en una fase inicial de la fase avanzada de la enfermedad de Parkinson. Por tanto, el perfil quirúrgico de nuestro estudio implica un fenotipo en el que predominan las fluctuaciones motoras y una carga de síntomas no motores menor. En este escenario, el de un paciente menos avanzado que el habitual para un tratamiento de infusión, el efecto de la infusión continua subcutánea de apomorfina es más favorable que el conocido previamente.

El diagnóstico precoz de la fase avanzada de la Enfermedad de Parkinson es de gran importancia. Debemos ser activos en el tratamiento de la fase avanzada, las terapias de segunda línea proporcionan una gran mejoría y no deben demorarse. Que un paciente no se pueda intervenir o que tenga que esperar para hacerlo, no quiere significar que no pueda tratarse de manera eficaz con otro tratamiento de segunda línea. En este estudio hemos observado como la infusión continua subcutánea de apomorfina es un tratamiento muy eficaz en una fase temprana de la fase avanzada de la enfermedad.

10. PERSPECTIVAS FUTURAS

El objetivo principal de este estudio era comparar el efecto de la infusión continua subcutánea de apomorfina (APO) y la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico (ECP-NST) en el mismo paciente. Los resultados obtenidos nos señalan que la APO logra un beneficio, sobre todo motor aunque también sobre la disfunción frontal, distinto en los pacientes en una fase inicial de la enfermedad de Parkinson avanzada (EPa).

Hemos planteado, y se encuentra en marcha ya, un estudio que confirme nuestros resultados (ESTUDIO SOBRE EL EFECTO DE INFUSIÓN CONTINUA SUBCUTÁNEA DE APOMORFINA EN LA FASE INICIAL DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON AVANZADA, código de registro GFP-APO-2020-01). Analizaremos el efecto de la APO en dos subgrupos distintos de pacientes con EPa. Por un lado, el paciente en una fase inicial del estadio avanzado (menor de 65 años y con menos de 10 años de evolución de la enfermedad) y, por otro lado, el paciente en una fase ya más avanzada y por tanto más representativo del habitualmente tratado con APO. El diseño que proponemos coge como referencia al estudio *EARLYSTIM*, tan mencionado a lo largo del texto.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

11. ANEXOS

Anexo 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO.

FOLLA DE INFORMACIÓN AO/Á PARTICIPANTE ADULTO/A

TÍTULO DO ESTUDO: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA INFUSIÓN CONTINUA SUBCUTÁNEA DE APOMORFINA Y LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA DEL NÚCLEO SUBTALÁMICO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON AVANZADA: ASPECTOS MOTORES, NO MOTORES, COGNICIÓN Y CALIDAD DE VIDA.

INVESTIGADOR: GUSTAVO FERNÁNDEZ PAJARÍN

CENTRO: SERVICIO DE NEUROLOGÍA, XERENCIA DE XESTIÓN INTEGRADA DE SANTIAGO

Este documento ten por obxecto ofrecerlle información sobre un **estudo de investigación** no que se lle invita a participar. Este estudo foi aprobado polo Comité de Ética da Investigación Clínica de Galicia.

Se decide participar no mesmo, debe recibir información personalizada do investigador, **ler antes este documento** e facer todas as preguntas que precise para comprender os detalles sobre o mesmo. Se así o desexa, pode levar o documento, consultalo con outras persoas, e tomar o tempo necesario para decidir se participar ou non.

A participación neste estudio é completamente **voluntaria**. Vd. pode decidir non participar ou, se acepta facelo, cambiar de parecer retirando o consentimento en calquera momento sen obriga de dar explicacións. Asegurámoslle que esta decisión non afectará á relación co seu médico nin á asistencia sanitaria á que Vd. ten dereito.

Cal é o propósito do estudo?

O obxetivo principal do estudo do que forma parte son comparar directamente os beneficios clínicos, cognitivos e de calidade de vida con dúas das terapias empregadas no control da enfermidade de Parkinson avanzada, como son a infusión continua de apomorfina subcutánea de apomorfina e a estimulación cerebral profunda. Para elo, é imprescindible a sua participación mediante a recollida de datos clínicos da sua historia clínica persoal así como a cumplimentación de estudios neurpsicolóxicos dirixidos a sua enfermidade.

Por que me ofrecen participar a min?

Vostede é convidado a participar porque padece enfermidade de Parkinson avanzada, e para o control da mesma se lle ofreceu e aceptou ser intervido de estimulación cerebral profunda. Dadas as dificultades do control clínico da su enfermidade, se lle ofreceu e aceptou instaurar un tratamento con infusión continua subcutánea de apomorfina na espera de dita intervención.

En que consiste a miña participación?

A sua participación neste estudio non suporá a necesidade de realizar revisións médicas nin probas complementarias adicionais. Os datos que se utilizarán neste estudio forman parte das probas xa empleadas habitualmente no seu seguimiento. Como única variación con respecto o seu seguimento na Nosa Unidade, se lle citará para un test neuropsicolóxico dirixido antes da intervención e xusto aos seis meses despois da mesma, coincidindo coas revisión médicas programadas, polo que a sua participación non suporá un maior número de asistencias o centro hospitalario. En caso de ser preciso, vostede poderá ser consultado con posterioridade despois de finalizado o estudo, pero sempre dentro das revisións médicas programadas coa nosa Unidade.

A súa participación terá unha duración total estimada de 1 hora en cada unha das catro fases deseñadas, o que supón unhos 30 minutos

adicionais da revisión médica habitual en 2 das 4 revisión programadas, sendo a mesma duración nas outras 2.

Que molestias ou inconvenientes ten a miña participación?

A súa participación non implica molestias adicionais as da práctica clínica habitual.

Obterei algún beneficio por participar?

Non se espera que Vd. obteña beneficio directo por participar no estudo. A investigación pretende descubrir aspectos descoñecidos ou pouco claros sobre a Enfermidade de Parkinson. Esta información poderá ser de utilidade nun futuro para outras persoas.

Recibirei a información que se obteña do estudo?

Se Vd. o desexa, facilitaráselle un resumo dos resultados do estudo.

Publicaránse os resultados deste estudo?

Os resultados deste estudo serán remitidos a publicacións científicas para a súa difusión, pero non se transmitirá ningún dato que poida levar á identificación dos participantes.

Como se protexerá a confidencialidade dos meus datos?

O tratamento, comunicación e cesión dos seus datos farase conforme ao disposto pola Lei Orgánica 15/1999, de 13 de decembro, de protección de datos de carácter persoal. En todo momento, Vd. poderá acceder aos seus datos, opoñerse, corrixilos ou cancelalos, solicitando ante o investigador.

So equipo investigador, e as autoridades sanitarias, que teñen deber de gardar a confidencialidade, terán acceso a todos os datos recollidos polo estudo. Poderase transmitir a terceiros información que non poida ser identificada. No caso de que algunha información sexa transmitida a outros países, realizarase cun nivel de protección dos datos equivalente, como mínimo, ao esixido pola normativa do noso país.

Os seus datos serán recollidos e conservados até rematar o estudo de modo:

- **Codificados,** que quere dicir que posúen un código có que o equipo investigador poderá coñecer a quen pertencen.

O responsable da custodia dos datos *é* Dr Gustavo Fernández Pajarín. Ao rematar o estudo os datos serán anonimizados.

Existen intereses económicos neste estudo?

O investigador non recibirá retribución específica pola dedicación ao estudo.

Vd. non será retribuído por participar. É posible que dos resultados do estudo se deriven produtos comerciais ou patentes. Neste caso, Vd. non participará dos beneficios económicos orixinados.

Como contactar có equipo investigador deste estudo?

Vd. pode contactar con Dr Gustavo Fernández Pajarín no teléfono 981955078 ou enderezo electrónico gustavo.fernandez.pajarin@sergas.es

Moitas grazas pola súa colaboración.

DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO PARA A PARTICIPACIÓN NUN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO do estudo: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA INFUSIÓN CONTINUA SUBCUTÁNEA DE APOMORFINA Y LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA DEL NÚCLEO SUBTALÁMICO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON AVANZADA: ASPECTOS MOTORES, NO MOTORES, COGNICIÓN Y CALIDAD DE VIDA.

Eu, _____

- Lin a folla de información ao participante do estudo arriba mencionado que se me entregou, puiden conversar con _____ e facer todas as preguntas sobre o estudo.
- Comprendo que a miña participación é voluntaria, e que podo retirarme do estudo cando queira, sen ter que dar explicacións e sen que isto repercuta nos meus coidados médicos.
- Accedo a que se utilicen os meus datos nas condicións detalladas na folla de información ao participante.
- Presto libremente a miña conformidade para participar neste estudo.

Asdo.: O/a participante,	Asdo.:O/a investigador/a que solicita o consentimento
Nome e apelidos:	Nome e apelidos:
Data:	Data:

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ANEXO 2. ESCALAS EMPLEADAS.

Escala unificada de evaluación de la enfermedad de Parkinson (UPDRS).

Fahn S, Elton R, UPDRS program members. Unified Parkinson's disease rating scale. En: Fahn S, Marsden C, Goldstein M, Calne D, editores. Recent developments in Parkinson's disease. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987. p.153-63.

Cuestionario de calidad de vida de la Enfermedad de Parkinson (PDQ-39).

Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. Age Ageing. 1997;26(5):353-357. doi: 10.1093/ageing/26.5.353.

Escala de síntomas no motores (NMSS).

Martínez-Martín P, Rodríguez-Blázquez C, Abe K, Bhattacharyya KB, Bloem BR, Carod-Artal FJ, *et al*. International study on the psychometric attributes of the non-motor symptoms scale in Parkinson disease. Neurology. 2009;73(19):1584-1591. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c0d416.

Cuestionario para el trastorno impulsivo-compulsivo de la enfermedad de Parkinson (QUIP-RS).

Weintraub D, Mamikonyan E, Papay K, Shea JA, Xie SX, Siderowf A. Questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease-Rating Scale. Mov Disord. 2012;27(2):242-247. doi: 10.1002/mds.24023.

Escala de calidad sueño de la Enfermedad de Parkinson (PDSS-2).
Trenkwalder C, Kohnen R, Högl B, Metta V, Sixel-Döring F, Frauscher B, *et al*. Parkinson's disease sleep scale - validation of the revised version PDSS-2. Mov Disord. 2011;26(4):644-652. doi: 10.1002/mds.23476.

Escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS).
Leentjens AF, Verhey FR, Lousberg R, Spitsbergen H, Wilmink FW. The validity of the Hamilton and Montgomery- Asberg depression rating scales as screening and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 2000;15(7):644-649. doi: 10.1002/1099-1166(200007)15:7<644::aid-gps167>3.0.co;2-l.

Escala de apatía Starkstein (SAS).
Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1992;4(2):134-139. doi: 10.1176/jnp.4.2.134.

Escala de clasificación de demencia de Mattis (MDRS).
Mattis S. Dementia Rating Scale Professional Manual. Odessa, Psychological Assessment Resources, 1988.

Puntuaciones normalizadas en:
Lucas JA, Ivnik RJ, Smith GE, Bohac DL, Tangalos EG, Kokmen E, *et al*. Normative data for the Mattis Dementia Rating Scale. J Clin Exp Neuropsychol. 1998;20(4):536-47. doi: 10.1076/jcen.20.4.536.1469.

Torre de Hanoi.
Simon HA. The functional equivalence of problem solving skills. Cognitive Psychology, Volume 7, Issue 2; 1975. p. 268-288.

Prueba de aprendizaje auditivo y verbal de Rey (RAVLT).
Strauss E, Sherman EM, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. Oxford: Oxford University Press. 2006.

Puntuaciones normalizadas en:
O'Bryant SE, Edwards M, Johnson L, Hall J, Gamboa A, O'jile J. Texas Mexican American adult normative studies: Normative data for commonly used clinical neuropsychological measures for English- and Spanish-speakers. Dev Neuropsychol. 2018;43(1):1-26. doi: 10.1080/87565641.2017.1401628.

Prueba de letras y números de la batería de inteligencia de Wechsler (L-WAIS III). Incluye las puntuaciones normalizadas.
Wechsler D. Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos – III. Manual de Aplicación y Corrección. Adaptación española del departamento de I+D. TEA ediciones, S.A. Madrid. 2001.

Prueba de retención visual de Benton (BVRT).
Sivan AB. Benton Visual Retention Test. Manual, 5ª edición. The Psychological Corporation. San Antonio, TX. 1992.

Prueba de orientación de líneas de Benton (BJLO).
Benton AL, Varney NR, Hamsher K. Visuospatial judgment. A clinical test. Arch Neurol. 1978;35(6):364-7. doi: 10.1001/archneur.1978.00500300038006.

Puntuaciones normalizadas en:
Peña-Casanova J, Quintana-Aparicio M, Quiñones-Ubeda S, Aguilar M, Molinuevo JL, Serradell M, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the visual object and space perception battery-abbreviated, and judgment of line orientation. Arch Clin Neuropsychol. 2009;24(4):355-70. doi: 10.1093/arclin/acp040.

Fluencia verbal en clave fonética y semántica. Incluye las puntuaciones normalizadas.
Peña-Casanova J. Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica. Manual. Test Barcelona. Barcelona: Masson. 1990.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ANEXO 3. CARACTERÍSTICAS DE LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA.

Sujeto	Sistema	Parámetros	Revisión	UPDRS III *(on stim / off meds)*
1	LibraXP	I: (-) 1, 2.3 mA, 90 µs, 180 Hz D: (-) 3, 2.0 mA, 90 µs, 180 Hz	8 meses	19 (+6)
2	Brio	I: (-) 1, 1.2 mA, 90 µs, 180 Hz D: (-) 1, 1.3 mA, 90 µs, 180 Hz	9 meses	3 (-1)
3	Brio	I: (-) 2, 2.4 mA, 90 µs, 180 Hz D: (-) 2, 1.9 mA, 90 µs, 180 Hz	8 meses	14 (0)
4	Brio	I: (-) 2, 1.7 mA, 90 µs, 180 Hz D: (-) 1, 1.9 mA, 90 µs, 180 Hz	8 meses	7 (-2)
6	Brio	I: (-) 1, 2.5 mA, 62 µs, 135 Hz D: (-) 1, 2.0 mA, 62 µs, 135 Hz	9 meses	27 (+3)
7	Vercise Gevia	I: (-) 2 3 4, 1.5 mA, 90 µs, 185 Hz D: (-) 10 11 12, 1.2 mA, 90 µs, 185 Hz	10 meses	8 (-2)
8	LibraXP	I: (-) 1, 1.3 mA, 65 µs, 130 Hz D: (-) 1, 1.3 mA, 65 µs, 130 Hz	10 meses	14 (+2)
9	Vercise PC	I: (-) 2, 1.5 mA, 90 µs, 180 Hz D: (-) 10, 2.2 mA, 90 µs, 180 Hz	10 meses	8 (-1)
10	Brio	I: (-) 3, 3.4 mA, 90 µs, 180 Hz D: (-) 1, 3.2 mA, 90 µs, 180 Hz	8 meses	5 (+3)
12	Vercise Gevia	I: (-) 2 3 4, 2.5 mA, 90 µs, 185 Hz D: (-) 10 11 12, 2.0 mA, 90 µs, 185 Hz	8 meses	16 (0)
13	Vercise Gevia	I: (-) 2 3 4, 0.9 mA, 90 µs, 185 Hz D: (-) 10 11 12, 1.0 mA, 90 µs, 185 Hz	10 meses	9 (0)
14	Vercise Gevia	I: (-) 2 3 4, 1.6 mA, 90 µs, 185 Hz D: (-) 11 12, 1.5 mA, 90 µs, 185 Hz	8 meses	10 (+2)
15	Vercise Gevia	I: (-) 5 6 7, 1.6 mA, 60 µs, 130 Hz D: (-) 13 14 15, 2.2 mA, 60 µs, 130 Hz	10 meses	11 (0)

Sujeto	Sistema	Parámetros	Revisión	UPDRS III *(on stim / off meds)*
18	Vercise Gevia	I: (-) 8, 3.5 mA, 60 µs, 130 Hz D: (-) 5 6, 1.9 mA, 60 µs, 130 Hz	10 meses	7 (+2)
19	Vercise Gevia	I: (-) 2 3 4, 0.5 mA, 90 µs, 185 Hz D: (-) 10 11 12, 0.7 mA, 90 µs, 185 Hz	9 meses	12 (-2)
20	Vercise Gevia	I: (-) 2 3 4, 1.4 mA, 90 µs, 185 Hz D: (-) 10 11 12, 1.3 mA, 90 µs, 185 Hz	10 meses	4 (+1)
21	Vercise Gevia	I: (-) 2 3 4, 1.2 mA, 90 µs, 185 Hz D: (-) 10 11 12, 0.9 mA, 90 µs, 185 Hz	9 meses	1 (0)
22	Vercise Gevia	I: (-) 5 6 7, 1.4 mA, 60 µs, 130 Hz D: (-) 10 11 12, 2.5 mA, 60 µs, 130 Hz	9 meses	19 (-2)
23	Vercise Gevia	I: (-) 2 3 4, 1.6 mA, 90 µs, 185 Hz D: (-) 10 11 12, 2.2 mA, 90 µs, 185 Hz	9 meses	4 (-1)
24	Vercise Gevia	I: (-) 2 3 4, 1.0 mA, 90 µs, 185 Hz D: (-) 10 11 12, 0.5 mA, 90 µs, 185 Hz	8 meses	5 (-3)

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ANEXO 4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL ESTADO COGNITIVO SEGÚN LAS PUNTUACIONES NORMALIZADAS.

Variables	*Test value*	*P-valor*	*P-valores ajustados*		
			ON-MED vs APO	*ON-MED vs ECP*	*APO vs ECP*
mattis_z	$X^2_{Friedman(2)}$= 0.38	0.829	0.91	1	0.91
ate_z	$X^2_{Friedman(2)}$= 4.30	0.116	0.147	0.147	0.779
ini_z	$X^2_{Friedman(2)}$= 0.93	0.627	0.714	0.714	0.858
cons_z	$X^2_{Friedman(2)}$= 12.67	**0.002**	0.633	0.001	0.003
con_z	$\chi^2_{Friedman(2)}$= 0.22	0.895	0.931	0.931	0.931
memo_z	$X^2_{Friedman(2)}$= 4.45	0.108	0.138	0.775	0.138
rey_inm_z	$F_{fisher(1.60,30.39)}$= 1.28	0.286	0.404	0.404	0.404
rey_dif_z	$F_{fisher(1.56,29.55)}$= 0.25	0.728	0.789	0.936	0.789
wais_iii_z	$F_{fisher(1.96,33.25)}$= 0.125	0.879	0.896	0.896	0.896
ol_benton_z	$F_{fisher(1.53,27.56)}$= 2.19	0.141	0.342	0.088	0.342
ff_z	$F_{fisher(1.56,29.60)}$= 6.24	**0.009**	0.143	0.052	0.027
fs_z	$F_{fisher(1.88,35.69)}$= 2.75	0.08	0.56	0.169	0.158

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ANEXO 5. CARACTERÍSTICAS DE LA INFUSIÓN CONTINUA SUBCUTÁNEA DE APOMORFINA.

	N =20
Duración (meses)	9.35 ±2.46
Dosis APO / día (mg)	75.5 ±20.73
Horas APO / día	15.6 ±2.78
APO nocturna (%)	2 (10%)
Efectos adversos	6 (30%)
Nódulos (complicados)	2
Nausea	0
Somnolencia	1
Rash	0
Ilusión / Alucinación	1
TCI	1
Hipotensión	0
Edemas	1

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ANEXO 6. DETALLE DEL EMPLEO DE MEDICACIÓN EN CADA EVALUACIÓN.

	ON-MED	APO	ECP-NST
Levodopa	20	19	19
AD	13	2	3
Rasagilina	2	1	0
Amantadine	2	5	5
Safinamida	12	2	1
Opicapona	4	2	1

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ANEXO 7. TABLA DE CAMBIO RELATIVO Y TAMAÑO DEL EFECTO.

	Cambio relativo			Tamaño del efecto	
	APO	**ECP-NST**	***p***	**APO**	**ECP-NST**
Horas *off*	-70.49	-89.32	**0.012**	**1.51**	**1.91**
UPDRS II *on*	-21.95	-40.24	**0.033**	0.47	**0.86**
UPDRS III *on*	-9.02	-22.35	**0.022**	0.21	0.53
UPDRS IV	-27.52	-80.54	**≤0.001**	**0.83**	**2.44**
Discinesia score	+4.92	-78.69	**≤0.001**	-	**1.14**
LEDD (mg)	+19.55	-45.81	**≤0.001**	-	**1.36**
Levodopa (mg)	-26.37	-39.51	**0.024**	0.67	**1.02**
NMSS	-24.60	-49.30	**≤0.001**	0.47	**0.95**
Fatiga y sueño	-29.15	-71.30	**≤0.001**	0.61	**1.49**
Humor	-28.62	-44.57	**0.001**	0.35	0.55
Gastrointestinal	-1.23	-34.57	0.514	0.01	0.25
Urinario	-24.24	-7.58	0.182	0.30	0.09
Sexual	-16.67	-53.33	0.256	0.15	0.48
Misceláneo	-25.87	-61.69	0.099	0.36	**0.86**
MADRS	-7.43	-39.03	0.27	0.09	0.49
SAS	-55.07	-39.86	0.734	0.53	0.38
PDSS-2	-25.71	-56.70	**≤0.001**	0.70	**1.55**
PDQ-39	-39.62	-64.87	**≤0.001**	**1.02**	**1.67**
Movilidad	-52.57	-72.32	**0.026**	**0.96**	**1.32**
AVD	-52.05	-74.46	**0.003**	**0.94**	**1.35**
Bienestar	-22.60	-45.70	0.064	0.47	**0.95**
Estigma	-31.94	-80.54	**≤0.001**	0.22	0.55
Apoyo	+15.53	-76.89	0.484	-	0.34
Cognición	+18.36	-34.46	0.086	-	0.42
Comunicación	-11.89	-16.58	0.748	0.10	0.15
Disconfort	-42.84	-74.96	**0.002**	0.58	**1.02**

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

12. AGRADECIMIENTOS

Mi primer agradecimiento no puede ser otro que a todo el Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario de Santiago, por ser el lugar donde he madurado como persona y me he formado como neurólogo. Por ello, compañeros, os doy las gracias.

Quiero AGRADECER, así, con mayúsculas, este trabajo a la Unidad de Trastornos del Movimiento y Cirugía de la Enfermedad de Parkinson. Es una gran fortuna trabajar con vosotros. Me habéis acogido como uno más desde el primer día, tal y como prometisteis. Me habéis hecho crecer en este mundo. Me guiáis todos los días con vuestros consejos, y no solamente en el plano profesional, sino también en el personal. Siempre estaré en deuda con vosotros y espero poder estar a la altura. Gracias Miguel, Eduardo y Luis. Gracias Sonia, porque eres parte de esto. Gracias Isa por tu trabajo, siempre con una sonrisa. Gracias Begoña por todo lo que me has dado y enseñado.

Especialmente gracias a ti, Ángel, porque no podría tener un mejor director de tesis. Tu implicación ha sido enorme, has dedicado muchas horas de tu tiempo para que este trabajo saliese a la luz. Ha sido muy fácil y motivador trabajar bajo tu dirección. Sin ti, sería imposible. Gracias amigo.

Mi más cariñoso agradecimiento es para Alfonso Castro. Bajo tu tutela he concebido este trabajo, y has sido mi primer tutor. Pero te quiero dar las gracias por mucho más que eso. A ti te debo lo más importante que me han ensañado como médico, la empatía. Gracias

Alfonso, eres mi meta como neurólogo. El día que me parezca a ti, estaré feliz.

Tengo la inmensa fortuna de tener dos hermanas mayores, que me han enseñado, educado, ayudado, vigilado… no encuentro un verbo que pueda, ni tan solo se acerque, a resumir mínimamente todo lo que habéis hecho por vuestro hermano pequeño. Gracias, y gracias por traer a este mundo a Pabliño, a María y a Anne. El amor de hermanos es incondicional.

A ti Belenciña, gracias por ser tú, por ser esa persona. Pensé que ya tenía una vida plena, pero era porque aún no te conocía. Gracias por dejarme ser parte de tu vida. Eres luz, eres sonrisa. Cada día, cada detalle, es especial si estás tú.

Gracias Mamá. E gracias Papá, sei que me estarás vendo orgulloso, vótote moito de menos. Son quen son por vós. Téñovos que dalas gracias porque dedicastes cada segundo da vosa vida, cada gramo do voso alento, para que os vosos fillos non tuveran todalas dificultades que vos vos atopastes, e poidesen chegar a donde se propuxeran.

13. BIBLIOGRAFÍA

Acera M, Molano A, Tijero B, Bilbao G, Lambarri I, Villoria R, *et al*. Long-term impact of subthalamic stimulation on cognitive function in patients with advanced Parkinson's disease. Neurología. 2019;34(9):573-581. doi: 10.1016/j.nrl.2017.05.009.

Alegret M, Junque C, Valldeoriola F, Vendrell P, Pilleri M, Rumià J, *et al*. Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. Arch Neurol. 2001;58(8):1223-1227. doi: 10.1001/archneur.58.8.1223.

Alegret M, Valldeoriola F, Martí M, Pilleri M, Junqué C, Rumià J, *et al*. Comparative cognitive effects of bilateral subthalamic stimulation and subcutaneous continuous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. Mov Disord. 2004;19(12):1463-1469. doi: 10.1002/mds.20237.

Álvarez L, Macías R, López G, Álvarez E, Pavón N, Rodríguez-Oroz MC, *et al*. Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: initial and long-term response. Brain. 2005;128(Pt 3):570-583. doi: 10.1093/brain/awh397.

Álvarez L, Macías R, Pavón N, López G, Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez R, *et al*. Therapeutic efficacy of unilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: results in 89 patients followed for up to 36 months. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(9):979-985. doi: 10.1136/jnnp.2008.154948.

Antonini A, Isaias IU, Canesi M, Zibetti M, Mancini F, Manfredi, *et al*. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. Mov Disord. 2007;22(8):1145-1149. doi: 10.1002/mds.21500.

Antonini A, Isaias IU, Rodolfi G, Landi A, Natuzzi F, Siri C, *et al*. A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. J Neurol. 2011;258(4):579-585. doi: 10.1007/s00415-010-5793-z.

Antonini A, Moro E, Godeiro C, Reichmann H. Medical and surgical management of advanced Parkinson's disease. Mov Disord. 2018;33(6):900-908. doi: 10.1002/mds.27340.

Antonini A, Nitu B. Apomorphine and levodopa infusion for motor fluctuations and dyskinesia in advanced Parkinson disease. J Neural Transm (Vienna). 2018;125(8):1131-1135. doi: 10.1007/s00702-018-1906-0.

Antonini A, Stoessl AJ, Kleinman LS, Skalicky AM, Marshall TS, Sail KR, *et al*. Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi-panel approach. Curr Med Res Opin. 2018;34(12):2063-2073. doi: 10.1080/03007995.2018.1502165.

Arnulf I, Bejjani BP, Garma L, Bonnet AM, Houeto JL, Damier P, *et al*. Improvement of sleep architecture in PD with subthalamic nucleus stimulation. Neurology 2000;55(11):1732-1734. doi: 10.1212/wnl.55.11.1732.

Auffret M, Le Jeune F, Maurus A, Drapier S, Houvenaghel JF, Robert GH, *et al*. Apomorphine pump in advanced Parkinson's disease:

Effects on motor and nonmotor symptoms with brain metabolism correlations. J Neurol Sci. 2017;372:279-287. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.080.

Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Movement disorders induced by deep brain stimulation. Parkinsonism Relat Disord. 2016;25:1-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.01.014.

Balestrino R, Schapira AHV. Glucocerebrosidase and Parkinson disease: molecular, clinical, and therapeutic implications. Neuroscientist. 2018;24(5):540-559. doi: 10.1177/1073858417748875.

Bamford NS, Robinson S, Palmiter RD, Joyce JA, Moore C, Meshul CK. Dopamine modulates release from corticostriatal terminals. J Neurosci 2004;24(43):9541-9552. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2891-04.2004.

Bang Henriksen M, Johnsen EL, Sunde N, Vase A, Gjelstrup MD, Østergaard K. Surviving 10 years with deep brain stimulation for Parkinson's disease – a follow-up of 79 patients. Eur J Neurol. 2016;23(1):53–61. doi: 10.1111/ene.12614.

Barbosa P, Lees AJ, Magee C, Djamshidian A, Warner TT. A retrospective evaluation of the frequency of impulsive compulsive behaviors in Parkinson's disease patients treated with continuous waking day apomorphine pumps. Mov Disord Clin Pract. 2016;4(3):323-328. doi: 10.1002/mdc3.12416.

Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2009;8(1):67-81. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70291-6.

Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. J Roy Stat Soc B 1995;57:289-300.

Benton AL, Varney NR, Hamsher K. Visuospatial judgment. A clinical test. Arch Neurol. 1978;35(6):364-7. doi: 10.1001/archneur.1978.00500300038006.

Berg D, Postuma RB, Bloem B, Chan P, Dubois B, Gasser T, *et al*. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. Mov Disord. 2014;29(4):454-462. doi: 10.1002/mds.25844.

Bergström AL, Kallunki P, Fog K. Development of passive immunotherapies for synucleinopathies. Mov Disord 2016;31(2):203-213. doi: 10.1002/mds.26481.

Bhidayasiri R, Sringean J, Anan C, Boonpang K, Thanawattano C, Ray Chaudhuri K. Quantitative demonstration of the efficacy of nighttime apomorphine infusion to treat nocturnal hypokinesia in Parkinson's disease using wearable sensors. Parkinsonism Relat Disord. 2016;33 Suppl 1:S36-S41. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.11.016.

Blanchet PJ, Fang J, Gillespie M, Sabounjian L, Locke KW, Gammans R, *et al*. Effects of the full dopamine D1 receptor agonist dihydrexidine in Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol. 1998;21(6):339-343.

Bohnen NI, Frey KA, Studenski S, Kotagal V, Koeppe RA, Scott PJH, *et al*. Gait speed in Parkinson disease correlates with cholinergic degeneration. Neurology. 2013;81(18):1611-1616. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a9f558.

Borgemeester RW, Drent M, van Laar T. Motor and non-motor outcomes of continuous apomorphine infusion in 125 Parkinson's disease patients. Parkinsonism Relat Disord. 2016;23:17-22. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.11.013.

Borgemeester RWK, van Laar T. Continuous subcutaneous apomorphine infusion in Parkinson's disease patients with cognitive dysfunction: A retrospective long-term follow-up study. Parkinsonism Relat Disord. 2017;45:33-38. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.09.025.

Bove F, Fraix V, Cavallieri F, Schmitt E, Lhommée E, Bichon A, *et al*. Dementia and subthalamic deep brain stimulation in Parkinson disease: A long-term overview. Neurology. 2020;95(4):e384-e392. doi: 10.1212/WNL.0000000000009822.

Brys M, Fanning L, Hung S, Ellenbogen A, Penner N, Yang M, *et al*. Randomized phase I clinical trial of anti-synuclein antibody BIIB054. Mov Disord. 2019;34(8):1154-1163. doi: 10.1002/mds.27738.

Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, Larsen JP, Brayne C, Aarsland D. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. Neurology 2008;70(13):1017-1022. doi: 10.1212/01.wnl.0000306632.43729.24.

Carta M, Bezard E. Contribution of pre-synaptic mechanisms to L-DOPA-induced dyskinesia. Neuroscience. 2011;198:245-251. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.07.070.

Castonguay AM, Gravel C, Lévesque M. Treating Parkinson's disease with antibodies: previous studies and future directions. J Parkinsons Dis. 2020. doi: 10.3233/JPD-202221.

Cenci MA. Levodopa-induced dyskinesia: cellular mechanisms and approaches to treatment. Parkinsonism Relat Disord. 2007;13 Suppl 3:S263-S267. doi: 10.1016/S1353-8020(08)70014-2.

Charles PD, Van Blercom N, Krack P, Lee SL, Xie J, Besson G, *et al*. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. Neurology. 2002;59(6):932-934. doi: 10.1212/wnl.59.6.932.

Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. Lancet Neurol. 2006;5(3):235-45. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70373-8.

Chen CC, Pogosyan A, Zrinzo LU, Tisch S, Limousin P, Ashkan, *et al*. Intra-operative recordings of local field potentials can help localize the subthalamic nucleus in Parkinson's disease surgery. Exp Neurol 2006;198(1):214-221. doi: 10.1016/j.expneurol.2005.11.019.

Christmas TJ, Kempster PA, Chapple CR, Frankel JP, Lees AJ, Stern GM, *et al*. Role of subcutaneous apomorphine in parkinsonian voiding dysfunction. Lancet. 1988;2(8626-8627):1451-1453. doi: 10.1016/s0140-6736(88)90932-4.

Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, Cham M, Amboni M, Cereda E, *et al*. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. Brain. 2014;137(Pt 10):2731-2742. doi: 10.1093/brain/awu195.

Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. Academic; 1977:8.

Contarino MF, Bour LJ, Verhagen R, Lourens MA, de Bie RMA, van den Munckhof P, *et al*. Directional steering: A novel approach

to deep brain stimulation. Neurology. 2014;83(13):1163-1169. doi: 10.1212/WNL.0000000000000823.

Constantinescu R, Romer M, McDermott MP, Kamp C, Kieburtz K. Impact of pramipexole on the onset of levodopa-related dyskinesias. Mov Disord. 2007;22(9):1317-1319. doi: 10.1002/mds.21292.

Dafotakis M, Fink GR, Allert N, Nowak DA. The impact of subthalamic deep brain stimulation on bradykinesia of proximal and distal upper limb muscles in Parkinson's disease. J Neurol. 2008;255(3):429-437. doi: 10.1007/s00415-008-0701-5.

Dafsari HS, Martinez-Martin P, Rizos A, Trost M, Dos Santos Ghilardi MG, Reddy P, *et al*. EuroInf 2: Subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease. Mov Disord. 2019;34(3):353-365. doi: 10.1002/mds.27626.

Dafsari HS, Reddy P, Herchenbach C, Wawro S, Patry-Schmelzer JN, Visser-Vandewalle V, *et al*. Beneficial effects of bilateral subthalamic stimulation on non-motor symptoms in Parkinson's disease. Brain Stimul. 2016;9(1):78-85. doi: 10.1016/j.brs.2015.08.005.

Daniele A, Albanese A, Contarino MF, Zinzi P, Barbier A, Gasparini F, *et al*. Cognitive and behavioural effects of chronic stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson’s disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74(2):175-182. doi: 10.1136/jnnp.74.2.175.

De Bie RMA, Clarke CE, Espay AJ, Foz SH, Lang AE. Initiation of pharmacological therapy in Parkinson’s disease: when, why, and

how. Lancet Neurol. 2020;19(5):452-461. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30036-3.

De Gaspari D, Siri C, Landi A, Cilia R, Bonetti A, Natuzzi F, *et al*. Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77(4):450-453. doi: 10.1136/jnnp.2005.078659.

De la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Kuramoto L, Cragg J, Ramachandiran N, Au WL, *et al*. Age-specific progression of nigrostriatal dysfunction in Parkinson's disease. Ann Neurol. 2011;69(5):803-810. doi: 10.1002/ana.22284.

De Pablo-Fernández E, Lees AJ, Holton JL, Warner TT. Prognosis and neuropathologic correlation of clinical subtypes of Parkinson disease. JAMA Neurol. 2019;76(4):470-479. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.4377.

Defer GL, Widner H, Marié RM, Rémy P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). Mov Disord. 1999;14(4):572-584. doi: 10.1002/1531-8257(199907)14:4<572::aid-mds1005>3.0.co;2-c.

Dehay B, Martínez-Vicente M, Caldwell GA, Caldwell KA, Yue Z, Cookson MR, *et al*. Lysosomal impairment in Parkinson's disease. Mov Disord. 2013;28(6):725-732. doi: 10.1002/mds.25462.

Deleu D, Hanssens Y, Northway MG. Subcutaneous apomorphine: an evidence-based review of its use in Parkinson's disease. Drugs Aging. 2004;21(11):687-709. doi: 10.2165/00002512-200421110-00001.

Deli G, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Janszky J, Faludi B, *et al*. Bilateral subthalamic stimulation can improve sleep quality in Parkinson's disease. J Parkinsons Dis. 2015;5(2):361-368. doi: 10.3233/JPD-150540.

Dembek TA, Reker P, Visser-Vandewalle V, Wirths J, Treuer H, Klehr M, *et al*. Directional DBS increases side-effect thresholds - A prospective, double-blind trial. Mov Disord. 2017;32(10):1380-1388. doi: 10.1002/mds.27093.

Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, *et al*. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med. 2006;355(9):896-908. doi: 10.1056/NEJMoa060281.

Di Giulio I, Kalliolia E, Georgiev D, Peters AL, Voyce DC, Akram H, *et al*. Chronic subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: optimal frequency for gait depends on stimulation site and axial symptoms. Front Neurol. 2019;10:29. doi: 10.3389/fneur.2019.00029.

Di Rosa AE, Epifanio A, Antonini A, Stocchi G, Martino G, Di Blasi L, *et al*. Continuous apomorphine infusion and neuropsychiatric disorders: a controlled study in patients with advanced Parkinson's disease. Neurol Sci. 2003;24(3):174-175. doi: 10.1007/s10072-003-0116-0.

Dijk JM, Espay AJ, Katzenschlager R, de Bie RMA. The choice between advanced therapies for Parkinson's disease patients: why, what, and when? J Parkinsons Dis. 2020;10(s1):S65-S73. doi: 10.3233/JPD-202104.

Drapier S, Gillioz AS, Leray E, Péron J, Rouaud T, Marchand A, *et al*. Apomorphine infusion in advanced Parkinson's patients with

subthalamic stimulation contraindications. Parkinsonism Relat Disord. 2012;18(1):40-44. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.08.010.

Eggert K, Schrader C, Hahn M, Stamelou M, Rüssmann A, Dengler R, *et al*. Continuous jejunal levodopa infusion in patients with advanced Parkinson disease: practical aspects and outcome of motor and non-motor complications. Clin Neuropharmacol. 2008;31(3):151-166. doi: 10.1097/wnf.0b013e31814b113e.

Ellis C, Lemmens G, Parkes JD, Abbot RJ, Pye IF, Leigh PN, *et al*. Use of apomorphine in parkinsonian patients with neuropsychiatric complications to oral treatment. Parkinsonism Relat Disord. 1997;3(2):103-107. doi: 10.1016/s1353-8020(97)00009-6.

Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, *et al*. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. Mov Disord. 2007;22(12):1689-1707. doi: 10.1002/mds.21507.

España RA, Scammell TE. Sleep neurobiology from a clinical perspective. Sleep. 2011;34(7):845-858. doi: 10.5665/SLEEP.1112.

Espay AJ, Lang AE. Common myths in the use of levodopa in Parkinson disease: when clinical trials misinform clinical practice. JAMA Neurol. 2017;74(6):633-634. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.0348.

Espay AJ, Vizcarra JA, Marsili L, Lang AE, Simon DK, Merola A, *et al*. Revisiting protein aggregation as pathogenic in sporadic Parkinson and Alzheimer diseases. Neurology. 2019;92(7):329-337. doi: 10.1212/WNL.0000000000006926.

Eusebio A, Witjas T, Cohen J, Fluchère F, Jouve E, Régis J, *et al*. Subthalamic nucleus stimulation and compulsive use of dopaminergic medication in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(8):868-874. doi: 10.1136/jnnp-2012-302387.

Fahn S, Elton R, UPDRS program members. Unified Parkinson's disease rating scale. En: Fahn S, Marsden C, Goldstein M, Calne D, editores. Recent developments in Parkinson's disease. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987. p.153-63.

Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang, A *et al*. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. N Engl J Med. 2004;351(24):2498-2508. doi: 10.1056/NEJMoa033447.

Farbman ES, Waters CH, LeWitt PA, Rudzinska M, Klingler M, Lee A, *et al*. A 12-month, dose-level blinded safety and efficacy study of levodopa inhalation powder (CVT-301, Inbrija) in patients with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2020;81:144-150. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.10.029.

Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. Lancet Neurol. 2012;11(5):429-442. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70049-2.

Fasano A, Fung VSC, Lopiano L, Elibol B, Smolentseva IG, Seppi K, *et al*. Characterizing advanced Parkinson's disease: OBSERVE-PD observational study results of 2615 patients. BMC Neurol. 2019;19(1):50. doi: 10.1186/s12883-019-1276-8.

Fasano A, Romito LM, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio AR, *et al*. Motor and cognitive outcome in patients with

Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. Brain. 2010;133(9):2664-76. doi: 10.1093/brain/awq221.

Fereshtehnejad SM, Romenets SR, Anang JB, Latreille V, Gagnon JF, Postuma RB. New clinical subtypes of Parkinson disease and their longitudinal progression. A prospective cohort comparison with other phenotypes. JAMA Neurol. 2015;72(8):863-873. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.0703.

Fereshtehnejad SM, Zeighami Y, Dagher A, Postuma RB. Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression. Brain. 2017;140(7):1959-1976. doi: 10.1093/brain/awx118.

Fernández-Pajarín G, Ares-Pensado B, Sesar A, Iglesias-Canle J, Masa-Vázquez L, Castro A. Outpatient establishment and initial management of treatment with intraduodenal levodopa-carbidopa infusion in advanced Parkinson's disease. Rev Neurol. 2018;67(1):1-5.

Fernández-Pajarín G, Sesar A, Ares B, Castro A. Evaluating the efficacy of nocturnal continuous subcutaneous apomorphine infusion in sleep disorders in advanced Parkinson's disease: the APO-NIGHT study. J Parkinsons Dis. 2016;6(4):787-792. doi: 10.3233/JPD-160886.

Fernández-Pajarín G, Sesar A, Ares B, Relova JL, Arán E, Gelabert-González M, *et al*. Delayed complications of deep brain stimulation: 16-year experience in 249 patients. Acta Neurochir (Wien). 2017;159(9):1713-1719. doi: 10.1007/s00701-017-3252-7.

Fernández-Pajarín G, Sesar A, Ares-Pensado B, Castro A. Intolerance to dopaminergic medication and deep brain stimulation: A

report of 3 cases. Neurologia. 2020;35(9):664-665. doi: 10.1016/j.nrl.2019.07.004.

Feyder M, Bonito-Oliva A, Fisone G. L-DOPA induced dyskinesia and abnormal signaling in striatal medium spiny neurons: focus on dopamine D1 receptor-mediated transmission. Front Behav Neurosci. 2011;5:71. doi: 10.3389/fnbeh.2011.00071.

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. doi: 10.1056/NEJMoa0907083.

Frankemolle AM, Wu J, Noecker AM, Voelcker-Rehage C, Ho JC, Vitek JL, *et al*. Reversing cognitive-motor impairments in Parkinson's disease patients using a computational modelling approach to deep brain stimulation programming. Brain. 2010;133(Pt 3):746-61. doi: 10.1093/brain/awp315.

García Ruiz PJ, Sesar Ignacio A, Ares Pensado B, Castro A, Alonso Frech F, Álvarez López M, *et al*. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson’s disease with motor fluctuations: a multicenter study. Mov Disord. 2008;23(8):1130-1136. doi: 10.1002/mds.22063.

Gray TS. Functional and anatomical relationships among the amygdala, basal forebrain, ventral striatum, and cortex. An integrative discussion. Ann N Y Acad Sci. 1999;877:439-444. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb09281.x.

Gruber D, Calmbach L, Kühn AA, Krause P, Kopp UA, Schneider GH, *et al*. Longterm outcome of cognition, affective state, and quality of life following subthalamic deep brain stimulation in

Parkinson's disease. J Neural Transm (Vienna). 2019;126(3):309-318. doi: 10.1007/s00702-019-01972-7.

Haber SN. The place of dopamine in the cortico-basal ganglia circuit. Neuroscience. 2014;282:248-257. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.10.008.

Halliday G, Hely M, ReidW, Morris J. The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. Acta Neuropathol. 2008;115(4):409-415. doi: 10.1007/s00401-008-0344-8.

Hansson O, Janelidze S, Hall S, Magdalinou N, Lees AJ, Andreason U, *et al*. Blood-based NfL: A biomarker for differential diagnosis of parkinsonian disorder. Neurology. 2017;88(10):930-937. doi: 10.1212/WNL.0000000000003680.

Hauser RA, McDermott MP, Messing S. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease. Arch Neurol. 2006;63(12):1756-1760. doi: 10.1001/archneur.63.12.1756.

Hauser RA, Olanow CW, Dzyngel B, Bilbault T, Shill H, Isaacson S, *et al*. Sublingual apomorphine (APL-130277) for the acute conversion of OFF to ON in Parkinson's disease. Mov Disord. 2016;31(9):1366-1372. doi: 10.1002/mds.26697.

Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: Non-Levodopa-responsive problems dominate at 15 years. Mov Disord. 2005;20(2):190-199. doi: 10.1002/mds.20324.

Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the

inevitability of dementia at 20 years. Mov Disord. 2008;23(6):837-844. doi: 10.1002/mds.21956.

Heo JH, Lee KM, Paek SH, Kim MJ, Lee JY, Kim JY, *et al*. The effects of bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN DBS) on cognition in Parkinson disease. J Neurol Sci. 2008;273(1-2):19-24. doi: 10.1016/j.jns.2008.06.010.

Himeno E, Ohyagi Y, Ma L, Nakamura N, Miyoshi K, Sakae N, *et al*. Apomorphine treatment in Alzheimer mice promoting amyloid-β degradation. Ann Neurol. 2011;69(2):248-256. doi: 10.1002/ana.22319.

Honig H, Antonini A, Martínez-Martín P, Forgacs I, Faye GC, Fox T, *et al*. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. Mov Disord. 2009;24(10):1468-1474. doi: 10.1002/mds.22596.

Hornykiewicz O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. J Neural Transm Suppl. 2006;(70):9-15. doi: 10.1007/978-3-211-45295-0_3.

Houvenaghel JF, Drapier S, Duprez J, Robert GH, Riou A, Drapier D, *et al*. Effects of continuous subcutaneous apomorphine infusion in Parkinson's disease without cognitive impairment on motor, cognitive, psychiatric symptoms and quality of life. J Neurol Sci. 2018;395:113-118. doi: 10.1016/j.jns.2018.10.010.

Hung AY, Schwarzschild MA. Approaches to disease modification for Parkinson's disease: clinical trials and lessons learned. Neurotherapeutics. 2020. doi: 10.1007/s13311-020-00964-w.

Iranzo A, Valldeoriola F, Santamaría J, Tolosa E, Rumià J. Sleep symptoms and polysomnographic architecture in advanced

Parkinson's disease after chronic bilateral subthalamic stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002;72(5):661-664. doi: 10.1136/jnnp.72.5.661.

Jakobs M, Lee DJ, Lozano AM. Modifying the progression of Alzheimer's and Parkinson's disease with deep brain stimulation. Neuropharmacology. 2020;171:107860. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107860.

Jankovic J, Goodman I, Safirstein B, Marmon TK, Schenk DB, Koller M, *et al*. Safety and tolerability of multiple ascending doses of PRX002/RG7935, an anti-synuclein monoclonal antibody, in patients with Parkinson disease: A randomized clinical trial. JAMA Neurol. 2018;75:1206-1214. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1487.

Jellinger KA. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease-dementia: current concepts and controversies. J Neural Transm (Vienna). 2018;125(4):615-650. doi: 10.1007/s00702-017-1821-9.

Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. Age Ageing. 1997;26(5):353-357. doi: 10.1093/ageing/26.5.353.

Jenner P, Katzenschlager R. Apomorphine-pharmacological properties and clinical trials in Parkinson's disease. Park Rel Dis. 2016;33:S13-S21. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.12.003.

Karachi C, Grabli D, Bernard FA, Tandé D, Wattiez N, Belaid H, *et al*. Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease. J Clin Invest. 2010;120(8):2745-2754. doi: 10.1172/JCI42642.

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):151-157. doi: 10.1002/mds.20276.

Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, *et al*. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, doubleblind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2018;17(9):749-759. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30239-4.

Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, *et al*. Long-term safety and efficacy of apomorphine infusion in Parkinson's disease patients with persistent motor fluctuations: Results of the open-label phase of the TOLEDO study. Parkinsonism Relat Disord. 2021;83:79-85. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.12.024.

Kazis LE, Anderson JJ, Meenan RF. Effect sizes for interpreting changes in health status. Med Care 1989;27(3 Suppl):S178-S189. doi: 10.1097/00005650-198903001-00015.

Keitel A, Wojtecki L, Hirschmann J, Hartmann CJ, Ferrea S, Südmeyer M, *et al*. Motor and cognitive placebo-/nocebo-responses in Parkinson's disease patients with deep brain stimulation. Behav Brain Res 2013;250:199-205. doi: 10.1016/j.bbr.2013.04.051.

Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: A clinico-pathological study. Brain. 2010;133(Pt 6):1755-1762. doi: 10.1093/brain/awq059.

Kim HJ, Jeon B. Decision under risk: Argument against early deep brain stimulation in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2019;69:7-10. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.10.008.

Kimmelman J, Duckworth K, Ramsay T, Voss T, Ravina B, Emborg ME. Risk of surgical delivery to deep nuclei: a metaanalysis. Mov Disord. 2011;26(8):1415-1421. doi: 10.1002/mds.23770.

Kirsch-Darrow L, Zahodne LB, Marsiske M, Okun MS, Foote KD, Bowers D. The trajectory of apathy after deep brain stimulation: from pre-surgery to 6 months post-surgery in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2011;17(3):182-188. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.12.011.

Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, *et al*. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. Mov Disord. 2006;21 Suppl 14:S290-S304. doi: 10.1002/mds.20962.

Klingelhoefer L, Samuel M, Chaudhuri KR, Ashkan K. An update of the impact of deep brain stimulation on non motor symptoms in Parkinson’s disease. J Parkinsons Dis. 2014;4(2):289-300. doi: 10.3233/JPD-130273.

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):1925-1934. doi: 10.1056/NEJMoa035275.

Krack P, Martínez-Fernández R, Del Álamo M, Obeso JA. Current applications and limitations of surgical treatments for movement disorders. Mov Disord. 2017;32(1):36-52. doi: 10.1002/mds.26890.

Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, Burguera JA, Carrillo F, Castro A, *et al*. Advanced Parkinson's disease: clinical characteristics and treatment. Part I. Neurología. 2013;28(8):503-521. doi: 10.1016/j.nrl.2013.05.001.

Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, Burguera JA, Carrillo F, Castro A, *et al*. Advanced Parkinson's disease: clinical characteristics and treatment. Part II. Neurologia. 2013;28(9):558-583. doi: 10.1016/j.nrl.2013.05.002.

Kurtis MM, Rajah T, Delgado LF, Dafsari HS. The effect of deep brain stimulation on the non-motor symptoms of Parkinson's disease: a critical review of the current evidence. NPJ Parkinsons Dis. 2017;3:16024. doi: 10.1038/npjparkd.2016.24.

Lavault S, Leu-Semenescu S, Tezenas du Montcel S, Cochen de Cock V, Vidailhet M, Arnulf I. Does clinical rapid eye movement behavior disorder predict worse outcomes in Parkinson's disease? J Neurol. 2010;257(7):1154-1159. doi: 10.1007/s00415-010-5482-y.

Le Jeune F, Drapier D, Bourguignon A, Péron J, Mesbah H, Drapier S, *et al*. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease induces apathy: a PET study. Neurology. 2009;73(21):1746-1751. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c34b34.

Ledonne A, Mercuri NB. Current concepts on the physiopathological relevance of dopaminergic receptors. Front Cell Neurosci. 2017;11:27. doi: 10.3389/fncel.2017.00027.

Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson disease. Neurol Clin. 2016;34(4):955-965. doi: 10.1016/j.ncl.2016.06.012.

Leentjens AF, Verhey FR, Lousberg R, Spitsbergen H, Wilmink FW. The validity of the Hamilton and Montgomery- Asberg depression

rating scales as screening and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 2000;15(7):644-649. doi: 10.1002/1099-1166(200007)15:7<644::aid-gps167>3.0.co;2-l.

Lenth R. emmeans: Estimated Marginal Means, aka Least-Squares Means. R package (2020) version 1.5.0. (https://CRAN.Rproject.org/package=emmeans).

Levy G. The relationship of Parkinson disease with aging. Arch Neurol. 2007;64(9):1242-1246. doi: 10.1001/archneur.64.9.1242.

Lhommée E, Klinger H, Thobois S, Schmitt E, Ardouin C, Bichon, *et al*. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. Brain. 2012;135(Pt 5):1463-1477. doi: 10.1093/brain/aws078.

Lozano AM. The subthalamic nucleus: myth and opportunities. Mov Disord. 2001;16(2):183-184. doi: 10.1002/mds.1076.

Lucas JA, Ivnik RJ, Smith GE, Bohac DL, Tangalos EG, Kokmen E, *et al*. Normative data for the Mattis Dementia Rating Scale. J Clin Exp Neuropsychol. 1998;20(4):536-47. doi: 10.1076/jcen.20.4.536.1469.

Luquin MR, Kulisevsky J, Martínez-Martín P, Mir P, Tolosa E. Consensus on the definition of advanced Parkinson's disease: a neurologists-based Delphi study (CEPa Study). Parkinsons Dis. 2017;2017:4047392. doi: 10.1155/2017/4047392.

Mailman R, Huang X, Nichols DE. Parkinson's disease and D1 dopamine receptors. Curr Opin Investig Drugs. 2001;2(11):1582-1591.

Mandler M, Valera E, Rockenstein E, Weninger H, P<trick C, Adame A, *et al*. Next-generation active immunization approach for synucleinopathies: implications for Parkinson's disease clinical

trials. Acta Neuropathol. 2014;127(6):861-879. doi: 10.1007/s00401-014-1256-4.

Manson AJ, Turner K, Lees AJ. Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: long-term follow-up study of 64 patients. Mov Disord. 2002;17(6):1235-1241. doi: 10.1002/mds.10281.

Martin WRW, Miles M, Zhong Q, Hartlein J, Racette BA, Norris SA, *et al*. Is levodopa response a valid indicator of Parkinson's disease? Mov Disord. 2020. doi: 10.1002/mds.28406.

Martínez-Martín P, Reddy P, Antonini A, Henriksen T, Katzenschlager R, Odin P, *et al*. Chronic subcutaneous infusion therapy with apomorphine in advanced Parkinson's disease compared to conventional therapy: a real life study of non motor effect. J Parkinsons Dis. 2011;1(2):197-203. doi: 10.3233/JPD-2011-11037.

Martínez-Martín P, Reddy P, Katzenschlager R, Antonini A, Todorova A, Odin P, *et al*. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. Mov Disord. 2015;30(4):510-516. doi: 10.1002/mds.26067.

Martínez-Martín P, Rodríguez-Blázquez C, Abe K, Bhattacharyya KB, Bloem BR, Carod-Artal FJ, *et al*. International study on the psychometric attributes of the non-motor symptoms scale in Parkinson disease. Neurology. 2009;73(19):1584-1591. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c0d416.

Martínez-Fernández R, Rodríguez-Rojas R, Del Álamo M, Hernández-Fernández F, Pineda-Pardo JA, Dileone M, *et al*. Focused ultrasound subthalamotomy in patients with

asymmetric Parkinson's disease: a pilot study. Lancet Neurol. 2018;17(1):54-63. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30403-9.

Martínez-Fernández R, Máñez-Miró JU, Rodríguez-Rojas R, Del Álamo M, Shah BB, Hernández-Fernández F, *et al*. Randomized trial of focused ultrasound subthalamotomy for Parkinson's disease. N Engl J Med. 2020;383(26):2501-2513. doi: 10.1056/NEJMoa2016311.

Mattis S. Dementia Rating Scale Professional Manual. Odessa, Psychological Assessment Resources, 1988.

Mercado R, Constantoyannis C, Mandat T, Kumar A, Schulzer M, Stoessl AJ, *et al*. Expectation and the placebo effect in Parkinson's disease patients with subthalamic nucleus deep brain stimulation. Mov Disord 2006;21(9):1457-1461. doi: 10.1002/mds.20935.

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):972-975. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.06.001.

Mestre TA, Espay AJ, Marras C, Eckman MH, Pollak P, Lang AE. Subthalamic nucleus-deep brain stimulation for early motor complications in Parkinson's disease - the EARLYSTIM trial: early is not always better. Mov Disord. 2014;29(14):1751-1756. doi: 10.1002/mds.26024.

Millan MJ, Maiofiss L, Cussac D, Audinot V, Boutin JA, Newman-Tancredi A. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. I. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and

cloned human receptor subtypes. J Pharmacol Exp Ther. 2002;303(2):791-804. doi: 10.1124/jpet.102.039867.

Moro E, Poon YY, Lozano AM, Saint-Cyr JA, Lang AE. Subthalamic nucleus stimulation: improvements in outcome with reprogramming. Arch Neurol 2006;63(9):1266-1272. doi: 10.1001/archneur.63.9.1266.

Morris R, Lord S, Lawson RA, Coleman S, Galna B, Duncan GW, *et al*. Gait rather than cognition predicts decline in specific cognitive domains in early Parkinson's disease. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2017;72(12):1656-1662. doi: 10.1093/gerona/glx071.

Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. Mov Disord. 2003;18(7):738-750. doi: 10.1002/mds.10473.

Nozaki T, Asakawa T, Sugiyama K, Koda Y, Shimoda A, Mizushima T, *et al*. Effect of subthalamic deep brain stimulation on upper limb dexterity in patients with Parkinson disease. World Neurosurg. 2018;115:e206- e217. doi: 10.1016/j.wneu.2018.04.014.

Nyholm D, Lewander T, Johansson A, Lewitt PA, Lundqvist C, Aquilonius SM. Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term exposure. Clin Neuropharmacol. 2008;31(2):63-73. doi: 10.1097/WNF.0b013e3180ed449f.

Nyholm D, Nilsson-Remahl AI, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, *et al*. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson

disease. Neurology. 2005;64(2):216-223. doi: 10.1212/01.WNL.0000149637.70961.4C.

Obeso, JA, Rodríguez-Oroz, MC, Benítez-Temino B, Blesa FJ, Guridi J, Marín C, *et al*. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson´s disease. Mov Disord. 2008;23 Suppl 3:S548-59. doi: 10.1002/mds.22062.

Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez M, Lanciego JL, Artieda J, Gonzalo N, *et al*. Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. Trends Neurosci. 2000;23(10 Suppl):S8-S19. doi: 10.1016/s1471-1931(00)00028-8.

O'Bryant SE, Edwards M, Johnson L, Hall J, Gamboa A, O'jile J. Texas Mexican American adult normative studies: Normative data for commonly used clinical neuropsychological measures for English- and Spanish-speakers. Dev Neuropsychol. 2018;43(1):1-26. doi: 10.1080/87565641.2017.1401628.

Oderkerken VJ, Boel JA, Geurtsen GJ, Schmand BA, Dekker IP, de Han RJ, *et al*. Neuropsychological outcome after deep brain stimulation for Parkinson disease. Neurology. 2015;84(13):1355-1361. doi: 10.1212/WNL.0000000000001419.

Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, Mosch A, Hoffmann CF, Nijssen PC, *et al*. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2013;12(1):37-44. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70264-8.

Olanow CW, Factor SA, Espay AJ, Hauser RA, Shill HA, Isaacson S, *et al*. Apomorphine sublingual film for off episodes in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-

controlled phase 3 study. Lancet Neurol. 2020;19(2):135-144. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30396-5.

Olanow WC, Kieburtz K, Rascol O, Poewe W, Schapira AH, Emre M, *et al*. Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. Mov Disord. 2013;28(8):1064-1071. doi: 10.1002/mds.25364.

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. doi: 10.1212/wnl.56.suppl_5.s1.

Østergaard K, Aa Sunde N. Evolution of Parkinson's disease during 4 years of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. Mov Disord. 2006;21(5):624-631. doi: 10.1002/mds.20776.

Parnetti L, Gaetani L, Eusebi P, Paciotti S, Hansson O, El-Agnaf O, *et al*. CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2019;18(6):573-586. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30024-9.

Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Tröster AI. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. Lancet Neurol. 2006;5(7):578-588. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70475-6.

Peña-Casanova J. Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica. Manual. Test Barcelona. Barcelona: Masson. 1990.

Peña-Casanova J, Quintana-Aparicio M, Quiñones-Ubeda S, Aguilar M, Molinuevo JL, Serradell M, *et al.* Spanish Multicenter

Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the visual object and space perception battery-abbreviated, and judgment of line orientation. Arch Clin Neuropsychol. 2009;24(4):355-70. doi: 10.1093/arclin/acp040.

Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinsons disease. Eur J Neurol. 2008;15 Suppl 1:14-20. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02056.x.

Porritt M, Stanic D, Finkelstein D, Batchelor P, Lockhart S, Hughes A, *et al*. Dopaminergic innervation of the human striatum in Parkinson's disease. Mov Disord. 2005;20(7):810-818. doi: 10.1002/mds.20399.

Post B, Merkus MP, de Haan RJ, Speelman JD. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review. Mov Disord. 2007;22(13):1839-1851. doi: 10.1002/mds.21537.

Post B, Muslimovic D, van Geloven N, Speelman JD, Schmand B, de Haan RJ. Progression and prognostic factors of motor impairment, disability and quality of life in newly diagnosed Parkinson's disease. Mov Disord. 2011;26(3):449-556. doi: 10.1002/mds.23467.

Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord. 2014;29(13):1583-1590. doi: 10.1002/mds.25945.

Postuma RB, Berg D, Stem M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, *et al*. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord. 2015;30(12):1591-1599. doi: 10.1002/mds.26424.

R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. (https://www.R-project.org/).

Ramdhani RA, Patel A, Swope D, Kopell BH. Early use of 60 Hz frequency subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a case series and review. Neuromodulation. 2015;18(8):664-669. doi: 10.1111/ner.12288.

Raskin SA, Borod JC, Tweedy J. Neuropsychological aspects of Parkinson's disease. Neuropsychol Rev. 1990;1(3):185-221.

Reich MM, Chaudhuri KR, Ashkan K, Hulse N, Costello A, Moriarty J, *et al*. Changes in the non-motor symptom scale in Parkinson's disease after deep brain stimulation. Basal Ganglia. 2011;1(3):131-133.

Rizzone MG, Fasano A, Daniele A, Zibetti M, Merola A, Rizzi L, *et al*. Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease: From the advanced phase towards the late stage of the disease? Parkinsonism Relat Disord. 2014;20(4):376-381. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.01.012.

Rocha EM, De Miranda B, Sanders LH. Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. Neurobiol Dis. 2018;109(Pt B):249-257. doi: 10.1016/j.nbd.2017.04.004.

Rochester L, Galna B, Lord S, Yarnall AJ, Morris M, Duncan G, *et al*. Decrease in alpha beta 1-42 predicts dopa-resistant gait progression in early Parkinson's disease. Neurology. 2017;88(16):1501-1511. doi: 10.1212/WNL.0000000000003840.

Rodríguez-Oroz MC, Gorospe A, Guridi J, Ramos E, Linazasoro G, Rodríguez-Palmero M, *et al*. Bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. Neurology. 2000;55(12 Suppl 6):S45-51.

Rosser A, Hodges JR. Initial letter and semantic category fluency in Alzheimer's disease, Huntington's disease, and progressive supranuclear palsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994;57(11):1389-1394. doi: 10.1136/jnnp.57.11.1389.

Sako W, Murakami N, Izumi Y, Kaji R. Reduced alpha-synuclein in cerebrospinal fluid in synucleinopathies: evidence from a meta-analysis. Mov Disord. 2014;29(13):1599-605. doi: 10.1002/mds.26036.

Santos-García D, de la Fuente-Fernández R, Valldeoriola F, Palasí A, Carrillo F, Grande M, *et al*. Polineuropathy while on duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease patients: we must be alert. J Neurol. 2012;259(8):1668-1672. doi: 10.1007/s00415-011-6396-z.

Schroeder U, Kuehler A, Lange KW, Haslinger B, Tronnier VM, Krause M, *et al*. Subthalamic nucleus stimulation affects a frontotemporal network: a PET study. Ann Neurol. 2003;54(4):445-50. doi: 10.1002/ana.10683.

Schüpbach WM, Chabardes S, Matthies C, Pollo C, Steigerwald F, Timmermann L, *et al*. Directional leads for deep brain stimulation: Opportunities and challenges. Mov Disord. 2017;32(10):1371-1375. doi: 10.1002/mds.27096.

Schüpbach WM, Maltête D, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, Mallet L, Welter ML, *et al*. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. Neurology. 2007;68(4):267-271. doi: 10.1212/01.wnl.0000250253.03919.fb.

Schüpbach WM, Rau J, Houeto JL, Krack P, Schnitzler A, Schade-Brittinger C, *et al*. Myths and facts about the EARLYSTIM

study. Mov Disord. 2014;29(14):1742-1750. doi: 10.1002/mds.26080.

Schüpbach 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):610-622. doi: 10.1056/NEJMoa1205158.

Scott DA, Tabarean I, Tang Y, Cartier A, Masliah E, Roy S. A pathologic cascade leading to synaptic dysfunction in alphasynuclein-induced neurodegeneration. J Neurosci 2010;30(24):8083-8095. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1091-10.2010.

Seeman P. Parkinson's disease treatment may cause impulse-control disorder via dopamine D3 receptors. Synapse. 2015;69(4):183-189. doi: 10.1002/syn.21805.

Sesar A, Fernández-Pajarín G, Ares B, Relova JL, Arán E, Rivas MT, *et al*. Continuous subcutaneous apomorphine in advanced Parkinson's disease patients treated with deep brain stimulation. J Neurol. 2019;266(3):659-666 . doi: 10.1007/s00415-019-09184-5.

Sesar A, Fernández-Pajarín G, Ares B, Rivas MT, Castro A. Continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease: 10-year experience with 230 patients. J Neurol. 2017;264(5):946-954. doi: 10.1007/s00415-017-8477-0.

Simon HA. The functional equivalence of problem solving skills. Cognitive Psychology, Volume 7, Issue 2; 1975. p. 268-288.

Sivan AB. Benton Visual Retention Test. Manual, 5ª edición. The Psychological Corporation. San Antonio, TX. 1992.

Sokoloff P, Le Foll B. The dopamine D3 receptor, a quarter century later. Eur J Neurosci. 2017;45(1):2-19. doi: 10.1111/ejn.13390.

Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1992;4(2):134-139. doi: 10.1176/jnp.4.2.134.

Stephenson R, Houghton D, Sundararajan S, Doty RL, Stern M, Xie SX, *et al*. Odor identification deficits are associated with increased risk of neuropsychiatric complications in patients with Parkinson's disease. Mov Disord. 2010;225(13):2099-2104. doi: 10.1002/mds.23234.

Stoker V, Krack P, Tonder L, Barnett G, Durand-Zaleski I, Schnitzler A, *et al*. Deep brain stimulation impact on social and occupational functioning in Parkinson's disease with early motor complications. Mov Disord Clin Pract. 2020;7(6):672-680. doi: 10.1002/mdc3.13015.

Strauss E, Sherman EM, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. Oxford: Oxford University Press. 2006.

Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Hirata K. Parkinson's disease and sleep/wake disturbances. Curr Neurol Neurosci Rep. 2015;15(3):8. doi: 10.1007/s11910-015-0525-5.

Tanner CM. A second honeymoon for Parkinson's disease?. N Engl J Med. 2013;368(7):675-676. doi: 10.1056/NEJMe1214913.

Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson disease subtypes. JAMA Neurol. 2014;71(4):499-504. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.6233.

Thobois S, Ardouin C, Lhommée E, Klinger H, Lagrange C, Xie J, *et al*. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. Brain. 2010;133(Pt 4):1111-1127. doi: 10.1093/brain/awq032.

Timmermann L, Braun M, Groiss S, Wojtecki L, Ostrowski S, Krause H, *et al*. Differential effects of levodopa and subthalamic nucleus deep brain stimulation on bradykinesia in Parkinson's disease. Mov Disord. 2008;23(2):218-27. doi: 10.1002/mds.21808.

Tinkhauser G, Pogosyan A, Debove I, Nowacki A, Shah SA, Seidel K, *et al*. Directional local field potentials: A tool to optimize deep brain stimulation. Mov Disord. 2018;33(1):159-164. doi: 10.1002/mds.27215.

Todorova A, Samuel M, Brown RG, Chaudhuri KR. Infusion therapies and development of impulse control disorders in advanced Parkinson disease: clinical experience after 3 years' follow-up. Clin Neuropharmacol 2015;38(4):132-134. doi: 10.1097/WNF.0000000000000091.

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):2649-2653. doi: 10.1002/mds.23429.

Trenkwalker C, Chaudhuri KR, García Ruiz PJ, LeWitt P, Katzenschlager R, Sixel-Döring F, Henriksen T, *et al*. Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease - Clinical practice recommendations. Parkinsonism Relat Disord. 2015;21(9):1023-1030. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.06.012.

Trenkwalder C, Kohnen R, Högl B, Metta V, Sixel-Döring F, Frauscher B, *et al*. Parkinson's disease sleep scale - validation of the revised version PDSS-2. Mov Disord. 2011;26(4):644-652. doi: 10.1002/mds.23476.

Trojanowski JQ, Revesz T. Proposed neuropathological criteria for the post mortem diagnosis of multiple system atrophy. Neuropathol Appl Neurobiol. 2007;33(6):615-620. doi: 10.1111/j.1365-2990.2007.00907.x.

Uncini A, Eleopra R, Marco O. Polineuropathy associated with duodenal infusion of levodopa in Parkinson's disease: features, pathogenesis and management. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86(5):490-495. doi: 10.1136/jnnp-2014-308586.

Valldeoriola F, Cámara A. Intraduodenal infusion of levodopa. Rev Neurol. 2010;51(1):41-48.

van Laar T, Postma AG, Drent M. Continuous subcutaneous infusion of apomorphine can be used safely in patients with Parkinson's disease and pre-existing visual hallucinations. Parkinsonism Relat Disord. 2010;16(1):71-72. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.05.006.

Varma TR, Fox SH, Eldridge PR, Littlechild P, Byrne P, Forster A, *et al*. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: effectiveness in advanced Parkinson's disease patients previously reliant on apomorphine. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74(2):170-174. doi: 10.1136/jnnp.74.2.170.

Volc D, Poewe W, Kutzelnigg A, Lührs P, Thun-Hohenstein C, Schneeberger A, *et al*. Safety and immunogenicity of the α-synuclein active immunotherapeutic PD01A in patients with Parkinson's disease: a randomised, single-blinded, phase 1 trial.

Lancet Neurol. 2020;19(7):591-600. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30136-8.

Volkmann J, Albanese A, Antonini A, Chaudhuri KR, Clarke CE, de Bie RMA, *et al*. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. J Neurol. 2013;260(11):2701-2714. doi: 10.1007/s00415-012-6798-6.

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. doi: 10.1111/j.1440-1789.2007.00803.x.

Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, *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. doi: 10.1001/jama.2008.929.

Weintraub D, Mamikonyan E, Papay K, Shea JA, Xie SX, Siderowf A. Questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease-Rating Scale. Mov Disord. 2012;27(2):242-247. doi: 10.1002/mds.24023.

Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, Mesnage V, Bonnet AM, Pillon B, *et al*. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson´s disease. Brain. 2002;125(Pt 3):575-583. doi: 10.1093/brain/awf050.

Wenzel K, Homann CN, Fabbrini G, Colosimo C. The role of subcutaneous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. Expert Rev Neurother. 2014;14(7):833-43. doi: 10.1586/14737175.2014.928202.

Wenzelburger R, Kopper F, Zhang BR, Witt K, Hamel W, Weinert D, *et al*. Subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease preferentially improves akinesia of proximal arm movements compared to finger movements. Mov Disord. 2003;18(10):1162-1169. doi: 10.1002/mds.10501.

Wechsler D. Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos – III. Manual de Aplicación y Corrección. Adaptación española del departamento de I+D. TEA ediciones, S.A. Madrid. 2001.

Wise RA. Roles for nigrostriatal -not just mesocorticolimbic-dopamine in reward and addiction. Trends Neurosci. 2009;32(10):517-524. doi: 10.1016/j.tins.2009.06.004.

Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinsker MO, *et al*. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. Lancet Neurol. 2008;7(7):605-14. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70114-5.

Witt K, Granert O, Daniels C, Volkmann J, Falk D, van Eimeren T, *et al*. Relation of lead trajectory and electrode position to neuropsychological outcomes of subthalamic neurostimulation in Parkinson's disease: results from a randomized trial. Brain. 2013;136(Pt 7):2109-2119. doi: 10.1093/brain/awt151.

Xiaowu H, Xiufeng J, Xiaoping Z, Bin H, Laixing W, Yiqun C, *et al*. Risks of intracranial hemorrhage in patients with Parkinson's disease receiving deep brain stimulation and ablation. Parkinsonism Relat Disord. 2010 Feb;16(2):96-100. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.07.013.

Yang Y, Tang BS, Guo JF. Parkinson's disease and cognitive impairment. Parkinsons Dis. 2016;2016:6734678. doi: 10.1155/2016/6734678.

Yin Z, Luo Y, Jin Y, Yu Y, Zheng S, Duan J, *et al*. Is awake physiological confirmation necessary for DBS treatment of Parkinson's disease today? A comparison of intraoperative imaging, physiology, and physiology imaging-guided DBS in the past decade. Brain Stimul. 2019;12(4):893-900. doi: 10.1016/j.brs.2019.03.006.

Zarranz JJ, Alegre J, Gómez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero I, *et al*. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. Ann Neurol. 2004;55(2):164-73. doi: 10.1002/ana.10795.

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. doi: 10.3171/2011.8.JNS101407.