



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

Vantaxes e inconvenientes da estimulación cerebral profunda temperá na Enfermidade de Párkinson. É axeitada a estimulación cerebral profunda temperá na Enfermidade de Párkinson?

Ventajas e inconvenientes de la estimulación cerebral profunda temprana en la Enfermedad de Parkinson. ¿Es adecuada la estimulación cerebral profunda temprana en la Enfermedad de Párkinson?

Advantages and disadvantages of early deep brain stimulation in Parkinson's disease. Early deep brain stimulation is appropriate in Parkinson's disease?

Autora: Lidia Hervés González

Titor: Rogelio Leira Muíño

Cotitor: Ángel Sesar Ignacio

Departamento: Neuroloxía

Xuño 2021

AGRADECEMENTOS

Aos meus pais, por darme o cariño, a oportunidade e os recursos para ser a persoa que sempre soñei ser.

Á miña irmá Graci, por confiar sempre en min, incluso cando nin eu mesma o facía.

Á miña irmá Inma, pola súa especial colaboración neste TFG, e sobre todo, porque son a persoa que son, grazas a ela. Grazas por darme sempre ás para soñar.

Ao meu compañeiro, por ofrecerme serenidade nos momentos de tormenta.

A Celia, por ser unha luz nos momentos máis escuros e non soltarme nunca a man.

A Lucía, Paloma, Inés e Gloria, porque sen vós, a aventura de estudar Medicina, non sería a mesma. Por loitar sempre ao meu lado e ser o mellor escudo contra a desesperación.

En especial, aos meus sobriños Claudia e Uxío, por facerme mellor persoa e ensinarme a querer e coidar.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	3
1. RESUMO	4
2. INTRODUCCIÓN	7
2.1. ENFERMIDADE DE PÁRKINSON.....	7
2.2. EPIDEMIOLOXÍA	7
2.3. ETIOPATOXENIA	7
2.4. FISIOPATOLOXÍA.....	8
2.5. CLÍNICA	9
2.6. DIAGNÓSTICO	11
2.8. ENFERMIDADE DE PÁRKINSON AVANZADA E TRATAMENTO	13
2.8.1. ENFERMIDADE DE PÁRKINSON AVANZADA.....	13
2.8.2. TRATAMENTO DA ENFERMIDADE DE PÁRKINSON AVANZADA.....	14
2.8.3. ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA	14
3. HIPÓTESES E OBXECTIVOS	17
4. MÉTODOS.....	18
4.1. TIPO DE TRABALLO E MÉTODO DE BUSCA	18
4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN E EXCLUSIÓN	18
4.4. CALIDADE NA REVISIÓN.....	19
5. RESULTADOS	21
5.1. EXTRACCIÓN DE DATOS	23
6. DISCUSIÓN.....	28
6.1. EFECTOS CLÍNICOS DA ESTIMULACIÓN TEMPERÁ	28
6.2. REPERCUSIÓN ECONÓMICA DA ESTIMULACIÓN TEMPERÁ.....	30
6.3. COMPLICACIÓNS DA ESTIMULACIÓN CEREBRAL TEMPERÁ.....	32
7. CONCLUSIÓNS	33
8. BIBLIOGRAFÍA.....	34

Ilustración 1: Dan L. Kasper, Anthony S. Fanci, Stephen L. Hanser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo: Harrison. Principios de Medicina Interna. 19e. (30).....9

Ilustración 2 : Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.....21

Táboa 1. Diagnóstico clínico da Enfermidade de Párkinson (5). 11

1. RESUMO

A Enfermidade de Párkinson é o trastorno do movemento máis común e a segunda enfermidade neurodexenerativa máis frecuente. Prodúcese pola dexeneración das neuronas dopaminérxicas da *pars compacta* da substancia negra, o que provoca un déficit dopaminérxico no corpo estriado. Caracterízase por unha sintomatoloxía motora e non motora, entre a que destaca a rixidez muscular, a bradicinesia e o tremor de repouso. O tratamento é sintomático, baseado na L-DOPA (levodopa). Os síntomas motores responden notablemente a este tratamento na maioría dos pacientes, pero induce numerosos efectos adversos, principalmente as discinesias. Ademais da terapia médica, contamos con outros tratamentos, como a estimulación cerebral profunda. Esta intervención consiste na implantación dun eléctrodo intracranial, en zonas específicas do cerebro. Actualmente, a estimulación está indicada en fases avanzadas da enfermidade.

O obxectivo deste traballo é estudar e analizar as vantaxes e inconvenientes da estimulación cerebral profunda temperá na Enfermidade de Párkinson, comparando as diferenzas cando se fai de maneira temperá ou nun estadio máis avanzado da enfermidade.

Para a realización da nosa revisión sistemática, fíxose unha busca nas bases de datos Cochrane e MEDLINE, cos seguintes conceptos claves “parkinson’s disease” AND “early deep brain stimulation”. Atopáronse un total de 205 artigos de forma inicial, dos cales se decidiron analizar e incluír na revisión 11. Destes 11, recadáronse os datos de interese para a revisión, como foron o número de participantes, a idade media, momento da enfermidade no que se realiza a estimulación cerebral profunda, lugar de estimulación e resultados obtidos.

Trala análise dos resultados dos artigos incluídos na revisión, clinicamente observouse unha mellora superior nos pacientes sometidos á estimulación cerebral profunda con respecto ao grupo control, que recibiran só terapia médica. Esta melloría clínica inclúe a mellora dos síntomas motores, coma o tremor, a marcha, ou a conxelación, e dos síntomas non motores, como as alteración cognitivas e da conduta. Ademais, hai unha diminución dos efectos adversos derivados do tratamento médico, coma as discinesias, debido a que a dose dos fármacos anti-parkinsonianos requirida é menor. Outro beneficio da estimulación temperá é no eido económico, xa que a longo prazo supón un menor custe en comparación coa terapia médica. Todo isto foi obxectivouse sen atopar complicacións superiores ás que se dan na intervención na enfermidade avanzada, polo que non se obxectivan indicacións para pospoñer a cirurxía.

Os pacientes que sexan sometidos á estimulación cerebral profunda temperá, obterán un beneficio superior ao obtido coas alternativas terapéuticas, polo que se debe incluír a estimulación cerebral profunda, coma indicación na enfermidade de Párkinson máis temperá, sempre que non existan contraindicacións.

RESUMEN

La Enfermedad de Parkinson es el trastorno del movimiento más común y la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente. Se produce por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la *pars compacta* de la sustancia negra, que provoca un déficit dopaminérgico en el cuerpo estriado. Se caracteriza por una síntomas motores y no motores, en los que destaca la rigidez muscular, la bradicinesia y el temblor de reposo. El tratamiento es sintomático, se basa en la L-DOPA (levodopa). Los síntomas motores responden notablemente a este tratamiento en la mayoría de los pacientes, pero induce numerosos efectos adversos, como las discinesias. Además de la terapia médica, contamos con otros tratamientos, entre los que destaca la estimulación cerebral profunda. Esta intervención consiste en la implantación de un electrodo intracraneal, en zonas específicas del cerebro. Actualmente, la estimulación está indicada en fases avanzadas de la enfermedad.

El objetivo de este trabajo es estudiar y analizar las ventajas e inconvenientes de la estimulación cerebral profunda temprana en la Enfermedad de Parkinson, comparando las diferencias cuando se realiza de manera temprana o en un estado avanzado de la enfermedad.

Para la realización de esta revisión sistemática, se hizo una búsqueda en las bases de datos Cochrane y MEDLINE, con los siguientes conceptos claves “Parkinson’s disease” AND “early deep brain stimulation”. Se encontraron un total de 205 artículos de forma inicial, de los que se incluyeron en la revisión 11. De estos 11, se recopilaron los datos de interés para la revisión, como fueron el número de participantes, la edad media, el momento de la enfermedad en el que se realiza la estimulación cerebral profunda, el lugar de estimulación y los resultados obtenidos.

Tras el análisis de los resultados de los artículos incluidos en la revisión, clínicamente se observó, una mejoría superior en los pacientes sometidos a estimulación cerebral profunda con respecto al grupo control, que recibieron solo terapia médica. Esta mejoría clínica incluye la mejora de los síntomas motores, como el temblor, la marcha o la congelación, y de los síntomas no motores, como alteraciones cognitivas o conductuales. Además, hay una disminución de los efectos adversos derivados del tratamiento médico, como las discinesias, debido a que la dosis de fármacos antiparkinsonianos es menor. Otro beneficio de la estimulación temprana se ve en el área económica. A largo plazo supone un menor coste en comparación con la terapia médica. Todo esto se observó sin encontrar complicaciones superiores a las que aparecieron en la intervención en la enfermedad avanzada, por lo que no se objetivan indicaciones para posponer la cirugía.

Los pacientes a los que se indique estimulación cerebral profunda temprana obtendrán un beneficio superior al obtenido con las alternativas terapéuticas, por lo que se debe incluir la estimulación cerebral profunda, como indicación en la enfermedad de Parkinson más temprana, siempre que no existan contraindicaciones.

ABSTRACT

Parkinson's disease is the most common movement disorder and the second most frequent neurodegenerative disease. It is caused by the degeneration of *pars compacta* dopamine neurons, giving rise to striatum dopamine loss. It goes with motor and non-motor symptoms, such as muscle rigidity, bradykinesia and resting tremor. Treatment is symptomatic and based on L-DOPA (levodopa). Motor symptoms respond well to this treatment in most patients. But these drugs may cause numerous adverse effects, including dyskinesias. In addition to medical therapy, there are other treatments, being deep brain stimulation the most remarkable. This intervention consists of the implantation of an intracranial electrode, in a specific cerebral area. Currently, this stimulation is indicated in advanced stages of the disease.

The objective of this study is to assess the advantages and disadvantages of early deep brain stimulation analysing the differences between early and late deep brain stimulation.

To carry out our systematic review, we searched in the Cochrane and MEDLINE databases, with the key concepts "Parkinson's disease" AND "early deep brain stimulation". We initially found 205 articles. We finally included in our review 11. From those selected, we collected data of interest for our review, such as the number of participants, the average age, the moment of the disease when the deep brain stimulation is realized, the area of stimulation and the results.

After the analysis, we saw a greater improvement in the group with the deep brain stimulation than in the control group with only medical treatment. We observed an improvement in motor symptoms like resting tremor, movement and freezing, and not motor symptoms. Deep brain stimulation reduced adverse effects from medication, such as dyskinesias. There is an economical benefit. The deep brain stimulation has a lower cost in the long run. We did not observe more complications in the early stimulation than the complications of the stimulation in the advanced disease.

The patients that received early deep brain stimulation will obtain a greater benefit than with the other therapeutic alternatives. We must indicate the deep brain stimulation in earlier stages of Parkinson's disease.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. ENFERMIDADE DE PÁRKINSON

A Enfermidade de Párkinson (EP) é o trastorno do movemento máis común e a segunda enfermidade neurodexenerativa máis frecuente (1). Ten unha longa historia natural e afecta comunmente a persoas de idade avanzada. Nela ocorre unha dexeneración das neuronas dopaminérxicas da *pars compacta* da substancia negra, o que leva a un déficit dopaminérxico no corpo estriado (2). Isto provoca unha sintomatoloxía multisistémica, caracterizada pola rixidez, bradicinesia e tremor de repouso de comezo unilateral. Presenta ademais síntomas non motores, coma depresión, demencia, trastornos do sono, disfuncións gastrointestinais e trastornos autónomos (3).

2.2. EPIDEMIOLOXÍA

A incidencia anual da Enfermidade de Párkinson sitúase entre 5 – 35 cada 100.000 habitantes no mundo (4). É máis común en homes ca en mulleres (5). Esta incidencia aumenta coa idade, entre 5 – 10 veces entre a sexta e a novena décadas da vida e chega, a un máximo de 5 casos cada 100 persoas de entre 85 e 89 anos (2). A mortalidade non aumenta na primeira década dende o diagnóstico, pero si o fai a partir dese momento, chegando incluso a duplicarse (5). A prevalencia da EP aumenta a medida que a poboación envellece, o que conleva un aumento da carga social e económica (4).

2.3. ETIOPATOXENIA

A etiopatoxenia da EP é descoñecida. Porén, resulta da interacción do ambiente, a xenética e o proceso natural do envellecemento (2).

As formas familiares da EP supoñen o 5 – 15% dos casos, presentan unha herdanza mendeliana, xa sexa dominante ou recesiva (6). A lista de xenes implicados na EP foise engrosando nos últimos anos e espérase que o siga facendo. A mutación no xene *SNCA* foi a primeira en asociarse á EP familiar. Este xene codifica a proteína alfa-sinucleína, conta cunha penetranza completa e con abundantes corpos de Lewy. Esta mutación presenta unha herdanza autosómica dominante (7). Malia a ser o primeiro xene asociado coa EP, as mutacións no xene *LRRK2* son a causa máis común de EP familiar. Esta alteración aumenta a dexeneración negroestriada e os corpos de Lewy. (8) Estas mutacións tamén seguen un patrón de herdanza autosómico dominante (9), e son responsables, xeralmente, dunha EP de comezo asimétrico, con menos síntomas cognitivo e boa resposta ao tratamento médico (10). A mutación do xene *VPS35* causa unha EP autosómica dominante de inicio tardío.

Entre as formas máis comúns de EP recesiva destacan as mutacións en *PARK2*, *PINK1* e *PARK7*. As tres provocan unha enfermidade de comezo temperá e curso lento (7).

A encima lisosomal beta-glicocerebrosidasa, ven codificada polo xene *GBA*, e intervén no metabolismo dos glicolípidos. Mutacións a este nivel aumentan o risco de sufrir EP (10).

Ademais dos factores xenéticos, hai que considerar os ambientais. Podemos destacar unha maior incidencia en relación coa vida rural e co consumo de auga de pozos (2). O uso de praguicidas tamén favorece a enfermidade e resalta a exposición á neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidoxipiridina (MPTP) (11). Esta mostrou unha inhibición irreversible do complexo mitocondrial I, o que induce unha dexeneración das neuronas dopaminérxicas (3). Observamos que o tabaco ou a cafeína poden ser factores protectores, probablemente asociado á baixa capacidade de adicción que presentan estes pacientes (11).

2.4. FISIOPATOLOXÍA

A enfermidade de Párkinson caracterízase pola perda de neuronas dopaminérxicas da *pars compacta* da substancia negra. É unha dexeneración progresiva que comeza pola substancia negra ventrolateral, cuxas terminacións dopaminérxicas proxéctanse ao putame. A dexeneración comeza antes de aparecer os síntomas motores, e aos 4 anos de evolución dos síntomas é case total. A perda neuronal na EP é moi evidente na substancia negra, no *locus coeruleus*, no núcleo motor dorsal do vago, no núcleo basal de Meynert, na amígdala, no hipotálamo e no núcleo pedúnculo-pontino (2).

A dexeneración, está acompañada da acumulación de alfa-sinucleína (proteína intracelular), que se debe observar na anatomía patolóxica. Este depósito anormal ocorre no citoplasma das neuronas e son os chamados corpos de Lewy (5). Os corpos de Lewy fórmanse por presenza de inclusións intraneuronais eosinofílicas de numerosas proteínas entre as que destacan a alfa-sinucleína e a ubiquitina. A alfa-sinucleína tende a fosforilarse e a pregarse de forma anómala, volvéndose así, insoluble e creando agregados amiloides, que conformarán as inclusións intracelulares. A alfa-sinucleína disemínase polas neuronas coma se fose un prion (a afección dun pequeno grupo de neuronas induce a afección en diferentes lugares do cerebro). Este proceso está relacionado co deterioro da función de mitocondrias, lisosomas e proteasomas, xerando un dano nas membranas biolóxicas e no citoesqueleto (6). As neuronas dopaminérxicas da substancia negra son especialmente sensibles a estas alteracións. A acumulación de alfa-sinucleína tamén se pode ver favorecido polos propios mecanismos de defensa que presenta o cerebro envellecido. Tanto a alfa-sinucleína coma os corpos de Lewy atópanse tamén na medula espiñal e no sistema nervioso vexetativo periférico (2).

A inflamación neurolóxica é importante na EP. Aparece como consecuencia da propia enfermidade pero contribúe de forma importante á súa patoxenia. Os depósitos de alfa-sinucleína inducen unha inmunidade innata e adaptativa, ao mesmo tempo, a propia inflamación pode inducir o pregamento patolóxico da alfa-sinucleína. Polo que entraríamos nun ciclo no que ambos mecanismos se potenciarían (5).

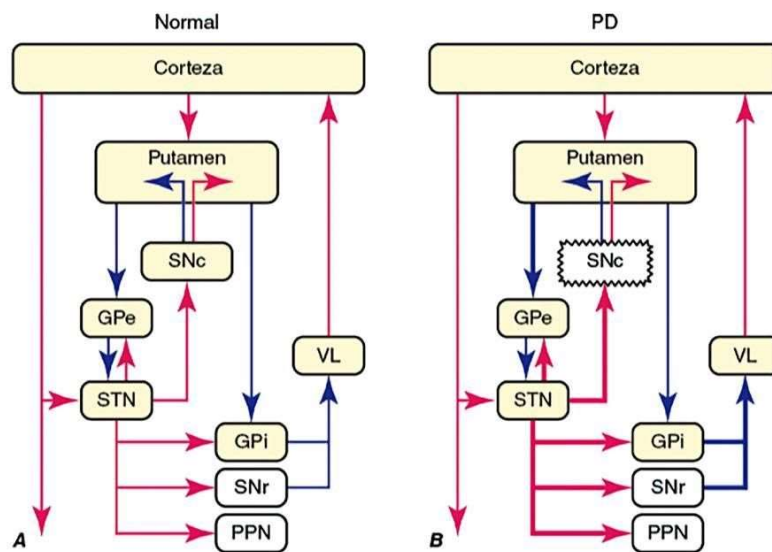


Ilustración 1: Dan L. Kasper, Anthony S. Fanci, Stephen L. Hanser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo: Harrison. Principios de Medicina Interna. 19e. p.2609-2626 (30)

2.5. CLÍNICA

Os síntomas cardinais da EP son tremor de repouso, bradicinesia e rixidez muscular, que aparecen de forma unilateral. Co tempo tenden a facerse bilaterais, aínda que sempre conservan certa asimetría. É frecuente atopar tamén inestabilidade postural, pero non de inicio(12).

O tremor na EP descríbese como “en conta de moedas”. É un tremor de baixa frecuencia (4-6 Hz) que aparece en repouso, é dicir, cando non se está realizando unha acción coa extremidade afecta (13). Este tremor tende a diminuír coa actividade, polo que non é o síntoma que máis incapacita. No comezo da enfermidade, o tremor é comunmente unilateral e intermitente. Moitos casos refiren sensacións internas de tremores, sen que sexan observables. É un tremor que aumenta cando o paciente está relaxado, incluso distraído. Este síntoma está presente no 70 – 80% dos paciente, e aumenta ata o 75- 100 % se falamos de pacientes que o sufran nalgún momento da enfermidade.

A bradicinesia consiste na lentitude dos movementos, con progresiva redución da velocidade e da amplitude (14). Está presente no 80 % dos pacientes no momento do diagnóstico da enfermidade. É a principal causa de discapacidade, xa que o describen como debilidade, incoordinación e cansazo. Está alterada a capacidade para poder iniciar o movemento voluntario ou detelo. Este síntoma ponse de manifesto cando os pacientes queren facer algunha tarefa miúda coas mans, atar os cordóns, abotoar a roupa, escribir ou mesmo sacar moedas do peto (12). En canto á marcha, presentan pasos curtos, rápidos, con sensación de inestabilidade e arrastrando os pés. Segundo avanza a enfermidade pode chegar a aparecer episodios de conxelación nalgún momento no 60 % dos pacientes (14).

Na rixidez apreciamos un aumento da resistencia ao movemento pasivo dunha articulación. Está presente no 75 – 90 % dos pacientes. Ao igual que o tremor ou a bradicinesia, é común que empece de maneira unilateral, xeralmente no mesmo lado que aparecen os outros síntomas. Pode afectar a calquera parte do corpo, provocando un aumento da dor. Xeralmente vemos unha diminución do braceo ao camiñar e unha inestabilidade postural ou tendencia ás caída. Un fenómeno moi común na rixidez é o de “roda dentada”, no que se combinan o tremor cun aumento do ton. Segundo avanza a enfermidade, observamos problemas de equilibrio e inestabilidade postural na marcha, incapacitando ao paciente. Esta inestabilidade postural non responde tan ben ás terapias dopaminérxicas coma o resto de síntomas motores.

Segundo esta sintomatoloxía podemos falar de diferentes tipos de enfermidade, segundo sexa a progresión: tremor dominante, acinético-ríxido ou inestabilidade postural e dificultade para a marcha.

Ademais destes síntomas motores, tamén temos que destacar a presenta de problemas cranio-faciais como: hipomimia, diminución da frecuencia do pestanexo, algúns problemas na fala (disartria, hipofonía, palilalia), disfaxia e sialorrea, problemas visuais, problemas músculo-esqueléticos (micrografía, distonía, mioclonías, postura curva, camptocormía, escoliose ou dificultade para dar a volta na cama) e problemas da marcha, na que aparecen pasos curtos e rápidos, así como episodios de conxelación.

A EP tamén presenta síntomas non motores. Destacan a disfunción cognitiva e demencia, a psicose e alucinacións, as alteracións anímicas (nas que se inclúe depresión, ansiedade e apatía), alteracións do sono, fatiga, disfunción autonómica, disfunción olfactiva, disfunción gastrointestinal, dor e alteracións sensoriais, e alteracións na pel (15).

Resaltan pola súa frecuencia os neuropsiquiátricos. Os máis frecuentes son a demencia e a psicose, que poden causar máis discapacidade ca os síntomas motores e son máis difíciles de tratar. Algunhas veces están presentes mesmo antes do inicio da clínica motora. A demencia ou disfunción cognitiva é moi frecuente, xa que a idade avanzada aumenta o risco de sufrila. A psicose ocorre no 20 – 40 % dos pacientes tratados. O síntoma máis común son as alucinacións visuais. Este síntoma pode estar inducido polos fármacos antiparkinsonianos.

A depresión, a ansiedade ou a apatía son os desordes anímicos máis frecuentes. A depresión asóciase coa discapacidade motora e a diminución da calidade de vida, que teñen un impacto negativo no paciente. A ansiedade é o seguinte trastorno anímico máis frecuente e aparece no 30 – 40 % dos pacientes. Ambas son consideradas comorbilidades. As alteracións do sono inclúen insomnio, somnolencia polo día e desordes no sono REM. Son moi molestas para a vida cotiá do paciente. É moi común que teñan un sono fragmentado, con moitos espertares pola noite, e moita dificultade para conciliar o sono e para levantarse na mañá (16). Ademais, a dificultade para durmir pode vir provocada pola nicturia, a dificultade para moverse en cama, a dor ou a depresión.

Na disfunción autonómica está presenta a hipotensión ortostática, constipación, disfaxia, dificultades urinarias e disfunción sexual en varóns.

A dor é referida polo 46 % dos pacientes. É moi molesta e pode aparecer no inicio ou nunha fase avanzada. A distonía é a causa máis frecuente de dor na EP, e pode aparecer de forma espontánea como consecuencia da propia enfermidade ou propiciada polo tratamento. (12)

2.6. DIAGNÓSTICO

Para poder falar de EP, o primeiro que debemos de ter en conta é a clínica. É dicir, que o paciente presente bradicinesia acompañada de tremor de repouso, de rixidez ou de ambos. Para que poidamos falar de EP clinicamente establecida os pacientes deben cumprir 2 dos 4 criterios de apoio, entre os que destacan, presentar tremor de repouso, experimentar unha gran melloría trala terapia dopaminérxica, a presenza de discinesias inducidas polo tratamento e a perda olfactiva ou alteración da innervación simpática cardíaca (17). As discinesias non son de gran axuda xa que aparecen anos despois do tratamento, e polo tanto non serían útiles no diagnóstico temperá da enfermidade (5).

Debemos ter presentes 2 deles	CLINICA
1.	Tremor de repouso
2.	Gran melloría trala terapia dopaminérxica.
3.	Discinesias inducidas polo tratamento
4.	Perda olfactiva / Alteración da nervación simpática cardíaca.

Táboa 1. Diagnóstico clínico da Enfermidade de Párkinson (5).

Non contamos con marcadores biolóxicos para poder confirmar o diagnóstico clínico de EP. Pero, si contamos con probas complementarias coma a resonancia magnética nuclear para poder excluír outras causas da sintomatoloxía presentada, aínda que o faremos sempre que contemos con algún dato de alarma. Con esta proba o que intentamos descartar son causas secundarias de parkinsonismo coma tumores, accidentes vasculares nos ganglios da base, hidrocefalia normotensiva ou enfermidade de depósito de substancias exóenas.

O diagnóstico definitivo é histolóxico. Porén, contamos con probas máis específicas coma o DaTscan® e o PET. A proba DaTscan® danos imaxes do transporte de dopamina do corpo estriado mediante a emisión dun fotón. Polo que podemos distinguir entre os pacientes con EP ou outros síndromes parkinsonianos nos que existe dexeneración da substancia negra, e pacientes con clínica similar pero sen dita dexeneración (17). O PET trata de avaliar a integridade das neuronas dopaminérxicas, tendo unha captación diminuída no putame e no caudado nos pacientes con EP. Este ten maior precisión diagnóstica que o DaTscan®, pero non é tan accesible (18).

As probas xenéticas non se solicitan a tódolos pacientes, xa que a porcentaxe de persoas con EP xenética é moi baixa. É importante solicitálas cando existe unha sospeita dunha causa xenética, é dicir, se existen antecedentes familiares suxestivos, ou existe unha clínica específica.

Na análise de sangue e do líquido cefalorraquídeo podemos medir os niveis de proteínas implicadas na enfermidade. A presenza de alfa-sinucleína no líquido cefalorraquídeo é suxestivo de EP, aínda que non debemos facer o diagnóstico só baseándonos nisto (5).

Para establecer o diagnóstico podemos seguir os criterios da Movement Disorder Society (MDS) (18,19).

2.7. TRATAMENTO

Non existe un fármaco capaz de modificar a evolución da enfermidade, polo que o tratamento é sintomático. Para isto temos varios tipos de fármacos.

Os anticolinéxicos teñen unha eficacia limitada. Actúan sobre o tremor pero provocan intensos efectos secundarios.

A L-DOPA (levodopa) é o tratamento sintomático de elección na EP. Transfórmase en dopamina pola intervención da DOPA- descarboxilasa. O seu uso combínase con inhibidores da descarboxilasa, que non atravesan a barreira hematoencefálica e polo tanto limitan que a L-DOPA se transforme en dopamina noutros tecidos que non sexan o sistema nervioso central. A resposta a L-DOPA en enfermidade de EP idiopática é rápida e moi boa. No inicio do tratamento podemos apreciar unha resposta tardía que tarde horas ou mesmo días. Porén, segundo evoluciona a enfermidade, a resposta vólvese cada vez máis curta. Os beneficios que obtemos coa L-DOPA aprécianse mellor nos movementos de articulacións proximais e axiais e na integracións de grupos musculares para os movementos complexos. A ausencia de resposta a este tratamento, fai que reconsideremos o diagnóstico de EP. A vida media da L-DOPA é curta e a capacidade neuronal para o seu almacenamento escasa. A L-DOPA de acción longa (retard) tarda máis en alcanzar o efecto terapéutico, e polo tanto, aínda que o seu efecto se manteña máis tempo, é necesario engadir outro tratamento de acción rápida para minimizar os síntomas. Esta variante será máis utilizada para aliviar os síntomas nocturnos.

A biodisponibilidade da L-DOPA é moi limitada, polo que engadiremos un inhibidor da COMT (catecol-O-metil-transferasa), para evitar o metabolismo periférico.

Os inhibidores da monoaminoxidasa B (MAO-B) diminúen o metabolismo da L-DOPA, polo que se usan de forma conxunta na EP moderada ou avanzada. Algúns coma a selegilina describiron un lixeiro efecto sintomático, polo que se pode usar en pacientes con EP de inicio ou leve (5).

A L-DOPA provoca secundariamente ao seu uso discinesias e trastornos mentais (alucinacións visuais, delirio, confusión e somnolencia), habitualmente en pacientes que son tratados de forma crónica con ela. Estas discinesias, nunca van a aparecer en persoas sans que non teñan dexeneración na vía *nigroestriada*. Para aliviar estas discinesias, asociamos amantadina, un fármaco antiviral (2).

Os agonistas directos dos receptores dopaminérxicos (AD) non necesitan biotransformación e actúan sobre os receptores D2 (5) e D3. A principal vantaxe fronte á L-DOPA é que administrados dunha forma precoz poden diminuír os efectos secundarios desta. Tódolos AD producen efectos secundarios que dependen da dose administrada, atopándonos discinesias, mareos, hipotensión ortostática, confusión mental e psicose, entre outros. Os non ergóticos son os máis importantes, e entre eles destaca a apomorfina en inxección subcutánea. Esta pódese administrar cun infusor subcutáneo de forma continua durante un período breve polos efectos secundarios descritos

O tratamento cirúrxico ablativo foi substituído pola estimulación cerebral profunda, xa que presenta menor risco de sangrado e é reversible. A estimulación cerebral profunda consiste na implantación crónica dun eléctrodo de forma bilateral, preferentemente no núcleo subtalámico.

Esta está indicada en pacientes menores de 70 anos con enfermidade con complicacións avanzadas. É unha técnica reversible que reduce os efectos secundarios derivados da medicación (2).

2.8. ENFERMIDADE DE PÁRKINSON AVANZADA E TRATAMENTO

2.8.1. ENFERMIDADE DE PÁRKINSON AVANZADA

Falamos de EP avanzada cando xa non obtemos un bo control motor co tratamento estándar (fármacos dopaminérxicos coas formas máis comúns de administración) (20). O habitual, é que os pacientes teñan flutuacións durante o tratamento e que alternen períodos máis sintomáticos con outros menos sintomáticos, co mesmo tratamento. Neste momento da enfermidade tamén son frecuentes as discinesias, provocadas pola administración crónica de L-DOPA (21). O tempo de evolución da enfermidade ata chegar a esta fase é moi variable. A gran maioría tardan entre 10 e 15 anos, aínda que este non é suficiente para falar de EP avanzada (22).

Dos síntomas motores, son frecuentes as discinesias, que ocorren no 40% dos pacientes tras 4-6 anos de tratamento con L-DOPA. As discinesias son movementos con características de corea ou de distonía, e que poden afectar a calquera parte do corpo, provocando limitacións e dores. O 80 % dos pacientes sofren episodios de conxelación da marcha e caídas cando levan 15 ou 20 anos de progresión da enfermidade. As flutuacións sintomáticas son máis evidentes a medida que se acorta o tempo de efecto da medicación Esta sintomatoloxía non responde ao tratamento dopaminérxico.

Os síntomas non motores intensifícanse coa evolución da enfermidade. Empeoran os trastornos do sono, as alteracións cognitivas e autonómicas. Os trastornos psiquiátricos son máis frecuentes co avance da enfermidade, sendo moi importantes as alteracións no comportamento. Presentan condutas máis aditivas e desinhibidas, sendo frecuente o xogo. Tamén teñen problemas na fala, depresión (ansiedade, apatía), demencia e dor. Estes síntomas empeoran a medida que empeora o control dos síntomas motores (21).

O obxectivo de denominar e delimitar este estado da enfermidade é a aplicación do tratamento, é dicir, poder identificar os pacientes que son subsidiarios de terapias non convencionais (20). Contamos con diferentes escalas que avalían a sintomatoloxía dos pacientes, e que nos permiten determinar cando nos atopamos con enfermidade avanzada e cando debemos propoñer o tratamento da mesma (21). Debemos individualizar cada caso, dado á clínica heteroxénea que presenta a enfermidade, e ter en conta o impacto que presenta a enfermidade no paciente (22).

2.8.2. TRATAMENTO DA ENFERMIDADE DE PÁRKINSON AVANZADA

Nesta situación, considéranse opcións terapéuticas máis complexas, para mellorar a calidade de vida dos pacientes. A perfusión subcutánea continua de apomorfina, a perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa e a estimulación cerebral profunda.

É necesario que a enfermidade se atope nun estado avanzado, para poder dar este paso terapéutico, elixindo dentro del, o tratamento que mellor se adapte á necesidade do paciente e ás contraindicacións que presenta. A correcta elección do tratamento para cada paciente é un factor prognóstico moi importante.

Na perfusión subcutánea continua, aplicamos apomorfina, un fármaco agonista dopaminérxico que actúa sobre os receptores D1 e D2. Ten un inicio de acción moi rápido e unha acción farmacolóxica dunha hora. Tamén se pode administrar en forma de inxeccións subcutáneas. Adminístrase durante as horas de vixía. O axuste das doses debe facerse de xeito progresivo e lento, ata obter a resposta desexada e evitando así posibles efectos adversos. Respecto ao relevo farmacolóxico non hai unha pauta establecida. Podemos retirar o tratamento previo paulatinamente ao tempo que aumentamos a infusión, ou podemos suspendelo previo ao comezo da infusión. A retirada do tratamento anterior manterase mentres teñamos unha boa resposta xeral.

No tratamento de levodopa en perfusión enteral continua, contamos cun sistema de infusión externo. Este permite a liberación continua de levodopa ao intestino delgado durante as horas de vixía, e descontinua na noite. Este é un procedemento doloroso con efectos adversos principalmente no lugar da perfusión.

A estimulación cerebral profunda é un procedemento cirúrxico. É unha opción terapéutica cando os síntomas motores non se controlan con tratamento médico. A precisión coa que se coloca o eléctrodo no núcleo diana, o manexo postoperatorio da estimulación eléctrica e os axustes farmacolóxicos van a ser os principais factores prognósticos. As complicacións máis importantes están relacionadas co propio procedemento cirúrxico e son pouco frecuentes (20).

Na actualidade estase discutindo o uso da terapia HIFU, como tratamento do tremor. Aínda se están establecendo os criterios para o seu uso, xa que non tódolos pacientes son candidatos a recibir esta terapia (24).

2.8.3. ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA

A estimulación cerebral profunda (ECP) é unha procedemento cirúrxico multidisciplinar. No que interveñen neurólogos, neurocirurxiáns e neuropsicólogos, para decidir o risco-beneficio para o paciente.

Os compoñentes principais son os eléctrodos intracraniais e o xerador de impulsos implantable, conectados por un cable de conexión. Os eléctrodos implántanse en rexións específicas do cerebro. Un ou máis eléctrodos que deben estar suxeitos a un control de retroalimentación e a axustes automáticos. Os lugares de implantación son o núcleo subtalámico e o globo pálido interno, cunha preferencia polo núcleo subtalámico (25). Para a súa implantación, debemos obter imaxes cerebrais que localicen o lugar de estimulación, polo que

antes do procedemento realizaremos unha tomografía computarizada ou unha resonancia magnética. Se a colocación é satisfactoria fíxase o cable ao cranio. Este conéctase con outro que se implanta por debaixo da pel ata o tórax superior, onde se xera unha bolsa subcutánea na parede anterior. É aquí onde se inserta o xerador de impulsos.

O dispositivo xerador de impulsos envía estímulos eléctricos para interromper ou modificar os patróns de sinalización neuronal na rexión de interese, no núcleo subtalámico ou no globo pálido interno. Estes forman parte dos ganglios da base, cuxa circuitería neuronal está moi deteriorada por mor da dexeneración dopaminérxica, clave na modulación do movemento. A estimulación actúa nas células ou fibras próximas ao eléctrodo, polo que ten un efecto rexional, e actúa inhibindo as células e excitando as fibras. Ademais, o procedemento intervén en múltiples circuitos tálamo-corticais, vías descendentes e outras estruturas. A corrente eléctrica intervén tamén nas sinapse, activando os astrocitos para promover a liberación local de neurotransmisores. Tamén aumenta o fluxo sanguíneo e estimula a neuroxénese. Para avaliar como responden o tremor, a rixidez e a bradicinesia á intervención, adminístrase unha estimulación terapéutica. Tamén se estuda o punto máximo de estimulación sen xerar efectos secundarios. Esta proba realízase algunhas semanas despois da colocación do eléctrodo, cando diminúe o edema cerebral ao redor do núcleo, que interfere coa programación. Os fármacos antiparkinsonianos suspéndense 12 horas antes da cirurxía. (23).

Para considerar a intervención debemos ter en conta os síntomas, a idade, o grado de discapacidade funcional, as comorbilidades asociadas, as probabilidades de obter un beneficio coa mesma, e por suposto, a preferencia do paciente. Os pacientes que presenten síntomas resistentes aos fármacos dopaminérxicos tamén tenden a non obter resposta coa estimulación cerebral profunda. É necesario que fagamos unha proba de L-DOPA antes da operación, na cal o paciente debe de obter unha mellora do 30% como mínimo, de non ser así, non se obtería beneficio coa intervención. Debemos avaliar os síntomas neuropsiquiátricos, xa que a demencia, a psicose, depresión e outros trastornos psiquiátricos persistentes son contraindicación da ECP. As diversas manifestacións clínicas que presenta a EP pode complicar esta selección de pacientes. (27).

Os criterios de inclusión para a intervención seguen as indicacións do protocolo CAPIT. Este protocolo establece os seguintes requirimentos para considerar a cirurxía:

Os pacientes deben de ter como mínimo 5 anos de evolución da enfermidade.

A capacidade de resposta dopaminérxica debe confirmarse mediante unha proba farmacolóxica con L-dopa ou apomorfina. Debe inducir unha diminución de polo menos o 33% da enfermidade.

Os pacientes deben ter unha resonancia magnética nuclear potenciada en T2, na que non se evidencien outros tipos de atrofia que non sexan EP, ou parkinsonismos atípicos.

Os síntomas cognitivos débense avaliar. Exclúense os pacientes con problemas cognitivos ou de deterioro ou depresión severa ou cun trastorno de conducta maior. Ademais, débense realizar avaliacións cognitivas que nos orienten no impacto da cirurxía sobre as funcións cognitivas (28).

Os riscos que presenta esta intervención cirúrxica son baixos. Ten unha taxa de mortalidade do 0.4% e unha media de complicacións intracraniais do 3.4%. A taxa de eventos adversos graves sitúase entre o 0.09 e o 0.6 pacientes/ano coa estimulación cerebral profunda e entre o 0.05 e o 0.48 pacientes /ano co tratamento médico (26). Como efectos adversos graves destacan a hemorraxia intracranial e a infección, na que moitas veces hai que extraer o eléctrodo e dar

tratamento antibiótico. Entre os efectos secundarios neurolóxicos destacan os problemas no deterioro cognitivo, disfasia, alteracións motoras e sensoriais. En canto aos efectos psiquiátricos, poden ocorrer cadros de manía, depresión, apatía e ansiedade entre outros. Por isto, é moi importante avaliar a presenza dalgún destes síntomas antes da intervención (23).

Comezou a empregarse cando a enfermidade chegaba a unha progresión de 10 anos e as complicacións xa non respondían ao tratamento convencional. Porén, cada vez, se aplica a pacientes cunha duración da enfermidade menor e cunha menor discapacidade. Isto permite que os pacientes poidan seguir cunhas capacidades conservadas durante máis tempo, polo que a calidade de vida que cada paciente subxectivamente refire, e un criterio de selección para a terapia (26). Non existen uns algoritmos que nos indiquen o momento exacto para indicar a intervención. O tempo de evolución non é un factor determinante, xa que a progresión da enfermidade é moi variable entre os diferentes pacientes. Ademais, a estimulación cerebral profunda aumenta a expresión dalgunhas moléculas neurotróficas ou factores de supervivencia para as neuronas dopaminérxicas. Polo que poderíamos dicir que protexe as neuronas da substancia negra da morte celular programada. Aínda que non hai unha evidencia clínica en humanos deste efecto protector, é unha das razóns para aconsellar a estimulación temperá (29).

3. HIPÓTESES E OBXECTIVOS

Posto que se obxectiva un aumento na esperanza de vida na enfermidade de Párkinson e consecuentemente, un aumento das estratexias terapéuticas, establecemos a seguinte hipótese:

Supón unha vantaxe para os pacientes someterse á estimulación cerebral profunda de forma precoz, retrasando así a progresión da sintomatoloxía invalidante e presuntamente enlentecendo o avance da enfermidade?

O obxectivo deste traballo é facer unha revisión sistemática da literatura acerca das vantaxes e inconvenientes da estimulación cerebral profunda temperá na enfermidade de Párkinson. Desexamos estudar as diferenzas entre realizar a intervención no estadio final da enfermidade, no que está moi comprometida a calidade de vida do paciente, ou facelo nun estadio máis temperá. Queremos analizar as diferenzas no prognóstico, vendo así, en cal podemos ofrecer un beneficio maior. Aínda que actualmente non existe ningún tratamento cuxa evidencia demostrara o retraso no avance e na progresión da enfermidade, son moitos os que defenden que a estimulación cerebral profunda induce dito efecto. A demostración de que a estimulación cambia o curso da enfermidade, modificaría a indicación, pasando a ser máis temperá para intentar deter o avance o antes posible. Do mesmo xeito, estudaremos os posibles efectos adversos que conleva a estimulación cerebral profunda nun momento ou outro.

4. MÉTODOS

4.1. TIPO DE TRABAJO E MÉTODO DE BUSCA

Realizaremos unha busca sistemática nas seguintes bases de datos: Cochrane e MEDLINE (a través do buscador PubMed). Para isto utilizaremos os seguintes conceptos claves “parkinson’s disease” AND “early deep brain stimulation”.

4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN E EXCLUSIÓN

Incluiremos na nosa seleccións revisións, ensaios clínicos controlados e aleatorizados, publicados nos últimos 10 anos en inglés.

Primeiro excluiremos aqueles artigos que se atopen duplicados dentro da nosa busca. A continuación, analizaremos os títulos e resumos dos artigos para poder realizar un cribado. No cal, intentaremos escoller os artigos que mostren un maior interese para a nosa investigación. Desbotaremos aqueles estudos nos que non veña ben definido o momento da enfermidade no que se realiza a estimulación cerebral profunda, aqueles que non analicen os factores prognósticos trala intervención, e aqueles que contan cun número moi pequeno de participantes. Os criterios que contan con especial relevancia para nós, son o momento da cirurxía e o prognóstico en relación co momento de intervención.

4.3. EXTRACCIÓN DE DATOS

Unha vez escollidos os artigos que imos analizar e incluír na nosa revisión, analizaremos os seguintes datos: autores, ano de publicación, número de participantes, idade media dos participantes, momento no que se realiza a estimulación cerebral profunda, lugar de estimulación e resultados.

4.4. CALIDADE NA REVISIÓN

Trala selección, usaremos a Escala PEDro, para a selección dos artigos. Os criterios de elección foron especificados.

- Os criterios de selección foron especificados.
- Os suxeitos foron asignados ao azar nos grupos.
- A asignación foi oculta.
- Os grupos foron similares ao inicio en relación aos indicadores de prognósticos máis importantes.
- Todos os suxeitos foron cegados.
- Todos os terapeutas que administraron a terapia foron cegados.
- Todos os avaliadores que mediron polo menos un resultado clave foron cegados.
- As medidas de polo menos un dos resultados claves foron obtidas de máis do 85% dos suxeitos inicialmente asignados aos grupos.
- Presentáronse resultados de tódolos suxeitos que recibiron tratamento ou foron asignados ao grupo control, ou cando isto non puido ser, os datos para polo menos un resultado clave foron analizados por “intención de tratar”.
- Os resultados de comparacións estatísticas entre dous grupos foron informados para polo menos un resultado clave.
- O estudo proporciona medidas puntuais e de variabilidade para polo menos un resultado clave.

Outorgaremos un punto por cada criterio que se cumpra claramente. Consideraremos de calidade tódolos aqueles artigos que cumpran 5 criterios como mínimo.

Estudio	Criterios especificados	Asignación aleatoria	Asignación oculta	Grupos similares ao inicio	Suxeitos cegados	Terapeuta cegado	Avaliador cegado	>85% remataron o estudo	Intención de tratar	Comparación entre os dous grupos	Medidas puntuais e de variabilidade	Total
Chandler E. Gill et al. (2011)	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	8
PD Charles et al. (2012)	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	6
WMM Schnepbach et al. (2013)	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	8
Eugenie Lhommée et al. (2018)	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	7
Michael T Barbe et al. (2019)	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	6
Mallory L. Hacker et al. (2020)	1	1	0	1	0	0	1	0	1	1	1	7
David Charles et al. (2014)	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	8
Mallory L. Hacker et al. (2016)	1	1	0	1	0	0	1	0	1	1	1	7
Dianyou Li et al. (2017)	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	8
Elyne Kahn et al. (2012)	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	6

*Malia que o estudo Mauro Porta et al. (2020) non cumpre os criterios PEDro, é incluído no traballo por consideralo de interese para o tema a tratar.

5. RESULTADOS

Trala nosa busca nas dúas bases de datos obtemos un total de 205 artigos de forma inicial. Escolleremos nun primeiro momento aqueles artigos que polo título e o resume estean relacionados co tema analizado. Buscaremos que analicen os resultados da estimulación cerebral profunda na Enfermidade de Párkinson e que o fagan nun momento temperá da enfermidade, analizando cambios clínicos e económicos.

Tendo en conta as características indicadas, obtemos un total de 205 artigos dentro das bases de datos utilizadas. Nun primeiro momento excluiremos os artigos duplicados, obtendo un total de 188 artigos.

Posteriormente excluiremos os artigos que nun cumpran os criterios establecidos, quedando un total de 21 artigos para analizar a texto completo.

Unha vez analizado a texto completo os 21 artigos, excluiremos 10 deles por non cumprir cunha duración da enfermidade axeitada ou por non analizar os datos de interese ou ter unha publicación posterior cos mesmos pacientes e as mesmas hipóteses e obxectivos.

Quedándonos un total de 11 estudos finais que analizaremos e incluiremos na nosa revisión.

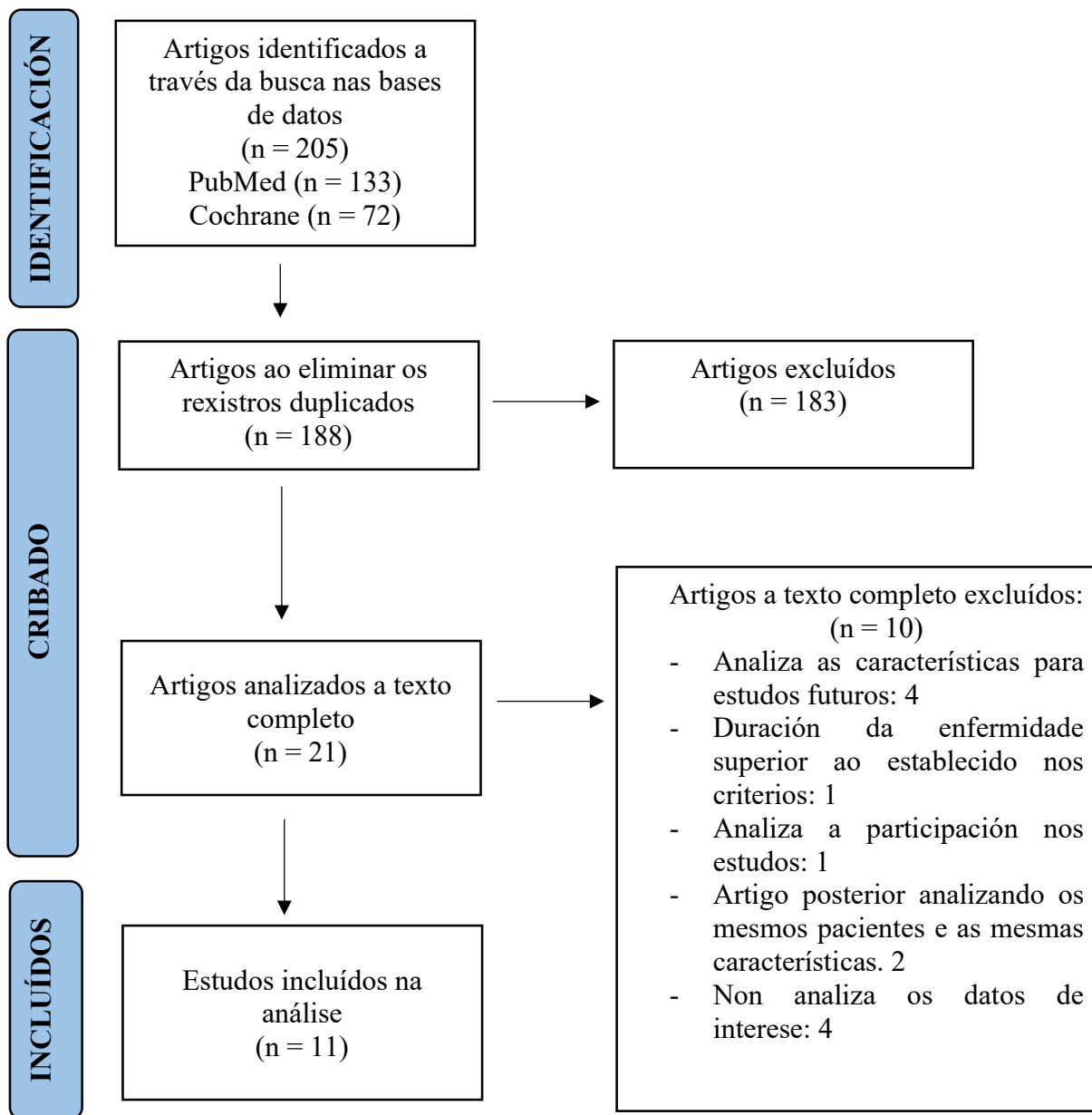


Ilustración 2: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71 (42)

5.1. EXTRACCIÓN DE DATOS

VANTAXES CLÍNICAS DA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA TEMPERÁ					
Estudo	Participantes	Idade Media	Momento de estimulación	Lugar de estimulación	Resultados
Chandler E. Gill et al. (2011) (31)	N= 30, dos cales 15 recibiron estimulación xunto con terapia médica e 15 recibiron a mellor terapia médica. Obténdose os datos dos 28 suxeitos que remataron o estudo.	A idade media foron 66,1 nun intervalo de 59,7 a 72,5 anos	A estimulación levouse a cabo nun momento cunha duración media do tratamento con antiparkinsonianos de 7,2 anos, nun intervalo de 6 a 8,4 anos.	Núcleo subtalámico bilateral.	Os pacientes tratados con estimulación cerebral profunda no momento que se indica teñen 5 veces menos probabilidades de ter un peor tremor de repouso nos primeiros 5 anos, en comparación co tratamento médico. Diminúen os síntomas motores, a dose farmacolóxica e por tanto as discinesias.
PD Charles et al. (2012) (32)	N=30 dos cales 27 foron homes e 3 mulleres. Deles, o 50% recibiu estimulación e terapia médica e o outro 50% só terapia médica.	A idade media foron 60 anos.	A estimulación levouse a cabo nun momento cunha duración do tratamento de entre 6 meses e 4 anos, tendo os pacientes de media máis de 2 anos no inicio do ensaio.	Núcleo subtalámico bilateral	A estimulación cerebral profunda temperá, non supuxo maiores complicacións, ca estimulación cerebral ofrecida nun estadio tardío da enfermidade. Pola contra, supón un beneficio na calidade de vida do paciente.
WMM Schnepbach et al. (2013) (33)	* N= 251 con EP e complicacións motoras. Dos cales 124 tiveron estimulación	A idade media foron 52 anos.	A estimulación levouse a cabo nun momento cunha duración media da enfermidade foi 7,5 anos, establecendo como	Núcleo subtalámico bilateral	A neuroestimulación é superior á terapia médica con respecto á discapacidade motora, actividades da vida diaria e ás complicacións derivadas do

	cerebral profunda(94 homes e 30 mulleres) e 127 tiveron un tratamento médico óptimo (85 homes e 42 mulleres)		mínimo unha duración de 4 anos.		tratamento con levodopa (discinesias), facéndose esta antes de que existan complicacións motoras invalidantes.
Eugenie Lhommée et al. (2018) (34)	* A poboación usada para o estudo foi a mesma do artigo de WMM Schnepbach et al. no 2013, obtendo uns resultados moi similares aos publicados no primeiro artigo.	A idade dos pacientes foi inferior a 61 anos.	A estimulación levouse a cabo nun momento cunha enfermidade de máis de 4 anos, con 3 anos polo menos de flutuacións motoras.	Núcleo subtalámico bilateral	A estimulación cerebral profunda, unida ao tratamento médico obtivo mellores resultados na conduta en comparación coa terapia médica sola.
Michael T Barbe et al. (2019) (35)	** Neste caso tamén se fixo unha análise posterior da poboación estudada poir WMM Schnepbach no 2013, analizando en concreto os fenómenos de conxelación.	A idade media foron 52,6 anos, nun intervalo de 46,3 a 58,9 anos.	A estimulación levouse a cabo nun momento no que a duración media da enfermidade foi de 7,5 anos, nun intervalo de 4,7 a 10,3 anos.	Núcleo subtalámico bilateral.	Coa estimulación obxectívase unha diminución dos episodios de conxelación nos pacientes, en comparación con aqueles que só recibiron tratamento médico. (o 60% dos pacientes que tiñan estes episodios melloraron coa estimulación fronte aos 27% que melloraron coa terapia médica).
Mallory L. Hacker et al. (2020) (36)	N=28 14 dos cales se someteron a estimulación cerebral profunda	As idades estaban comprendidas entre os 50 e os 75 anos.	A estimulación levouse a cabo nun momento no que os pacientes levaban entre 6 meses e 4 anos con tratamento para a	Núcleo subtalámico bilateral.	A estimulación cerebral profunda temperá reduce o risco relativo dun empeoramento importante clinicamente e obtén un control

	(12 homes e 2 mulleres) e 14 tiveron un tratamento médico óptimo (13 homes e 1 muller)	(Aos 5 anos tiñan unha idade media de 66 anos)	Enfermidade de Párkinson. (Aos 5 anos os pacientes reciben tratamento durante 7,2 anos de media)		dos síntomas motores superior ao tratamento médico. Diminúe a dose de tratamento médico e por tanto os efectos adversos derivados da mesma (discinesia), amosando unha mellora na calidade de vida.
--	--	--	--	--	---

Mauro Porta et al. (2020) (37)	N=6 dos cales 4 foron homes e 2 mulleres.	A idade media foron 59,3 anos, nun intervalo de 50 a 67 anos.	A estimulación levouse a cabo nun momento con sintomatoloxía de Enfermidade de Párkinson maior de 5 anos, sen inicio do tratamento con L-DOPA.	Núcleo subtalámico bilateral	Evidencia que o tratamento con estimulación cerebral profunda ofrece beneficios sobre os síntomas motores e a calidade de vida nas primeiras etapas da enfermidade, cando comezan as primeiras alteracións motoras, mesmo antes do tratamento con L-DOPA.
--------------------------------	---	---	--	------------------------------	---

BENEFICIOS ECONÓMICOS DA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA TEMPERÁ

Estudo	Participantes	Idade Media	Momento de estimulación	Lugar de estimulación	Resultados
David Charles et al. (2014) (38)	N= 30, dos cales 15 recibiron estimulación (14 homes e 1 mulleres) e os outros 15 recibiron	A idade media foi de 60 anos, cun intervalo de idade de 50 a 75 anos.	A estimulación levouse a cabo nun momento no que os pacientes leven máis de 6 meses e menos de 4 anos con tratamento.	Núcleo Subtalámico bilateral	A estimulación cerebral profunda diminúe os requirimentos farmacolóxicos cunha estimulación moi leve, en comparación co grupo que se somete á intervención nun

	terapia médica (13 homes e 2 mulleres)				estadio avanzado da enfermidade. Diminuindo a dose farmacolóxica, ademais da diminución dos custos, obxectivamos unha diminución nos efectos adversos derivados da mesma.
Mallory L. Hacker et al. (2016) (39)	N=30, aínda que foron 29 os que completaron a primeira visita. Deles, 15 recibiron estimulación máis terapia médica, e 14 só terapia médica.	A idade media dos pacientes foi 60,2 anos, cun intervalo de 53,6 a 66,8 anos.	A estimulación levouse a cabo nun momento no que leven máis de 6 meses pero menos de 4 anos de tratamento, cunha duración media de 2,1 anos, sen discinesias ou outras fluctuacións motoras.	Núcleo subtalámico bilateral	No grupo que recibiu estimulación observouse unha diminución do 16% do custo nos 2 primeiros anos, mentres que no grupo con só tratamento médico aumentou un 72% o custo. Ademais, no grupo cirúrxico observouse unha diminución do 80% na probabilidade de recibir polifármacos, polo que reduce os custos a longo prazo.
Dianyou Li et al. (2017) (40)	N=64, dos cales 32 recibiron estimulación ao mes da intervención (17 homes e 15 mulleres) e 32 recibiron estimulación aos tres meses da intervención (20 homes e 12 mulleres)	A idade dos pacientes está comprendida entre os 18 e os 75 anos.	A estimulación levouse a cabo nun momento no que leven máis de 5 anos de enfermidade e cunha eficacia á L-DOPA diminuída e con disfunción motora con fluctuacións.	Núcleo subtalámico bilateral.	A estimulación é segura e eficaz para os pacientes con Enfermidade de Párkinson primaria nos que o tratamento médico non logrou o efecto desexado. O custo económico da EP depende en gran medida da dose de L-DOPA, da gravidade da enfermidade e do número de visitas hospitalarias, que se ven diminuídas trala intervención.

COMPLICACIÓNS DA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA TEMPERÁ

Estudo	Participantes	Idade Media	Momento de estimulación	Lugar de estimulación	Resultados
Elyne Kahn et al. (2012) (41)	N = 30, dos cales 15 recibiron estimulación cerebral profunda temperá (14 homes e unha muller).	A idade media no momento de inclusión foron 60 anos, nun intervalo entre os 54 e os 66 anos.	A estimulación levouse a cabo nun momento no que os pacientes levaban con tratamento antidopaminérxico entre 6 meses e 4 anos.	Núcleo subtalámico bilateral.	14 dos 15 pacientes que foron sometidos a estimulación, non tiveron complicacións a longo prazo. Existiron complicacións transitorias a corto prazo, dor de cabeza, confusión, disartria, inestabilidade, debilidade ou síncope en 12 pacientes. Estes efectos foron comparables aos que se observan na estimulación cerebral avanzada. A taxa de complicacións totais foron similares ás que se presentaron na enfermidade avanzada.

6. DISCUSIÓN

Con esta revisión, queremos analizar a estimulación cerebral profunda na enfermidade de Párkinson temperá. Para iso contamos con estudos que avalían os beneficios clínicos e económicos de dita intervención.

6.1. EFECTOS CLÍNICOS DA ESTIMULACIÓN TEMPERÁ

A estimulación cerebral profunda é indicada habitualmente cando os pacientes se atopan nun estadio avanzado da enfermidade, no que o control sintomático non é axeitado a pesar da optimización do tratamento convencional. Non son infrecuentes os efectos adversos limitantes do tratamento médico.

Dentro das indicacións para a estimulación cerebral profunda temperá incluíronse a presenza dun diagnóstico de EP, a presenza de síntomas motores da EP, resposta ao tratamento médico con L-DOPA. Por outra banda, foron criterios de exclusión a presenza de alteracións cognitivas ou psiquiátricas non controladas con tratamento médico, a falta de resposta ao tratamento médico. Tamén se inclúe neste caso, o uso prolongado de tratamento médico, como contraindicación da estimulación cerebral profunda temperá, aínda que non sería unha contraindicación da estimulación cerebral profunda en xeral. Para poder avaliar mellor a resposta a unha terapia e a outra, os pacientes sometéronse a un lavado farmacolóxico, independentemente da terapia que fosen recibir. Non presentaron efectos adversos inesperados.

Os resultados obtidos na área clínica foron satisfactorios. Nos estudos analizados evidénciase que o tratamento con estimulación cerebral profunda e terapia médica asociada, acadada beneficios importantes sobre os síntomas motores e non motores da enfermidade de Párkinson. Estes beneficios son superiores aos que se obteñen só con terapia médica.

Hai autores, coma Chandler E. Gill (31), que afirman que os pacientes sometidos a estimulación cerebral profunda temperá teñen 5 veces menos probabilidades de ter tremor de repouso nos primeiros 5 anos ca o grupo de comparación, que serían os suxeitos que recibiron terapia médica óptima. Isto supón unha mellora no control dos síntomas do paciente e por tanto da calidade de vida nos primeiros anos trala intervención cirúrxica. Ademais, dito control é superior ao que se obtén cando a estimulación cerebral profunda se fai nun estadio máis avanzado da enfermidade, posto que os síntomas son de maior intensidade e de peor control. Algúns autores coma Mauro Porta (37) falan de someter aos pacientes á intervención incluso cando non iniciaron terapia médica e por tanto os síntomas motores son moi incipientes e ben tolerados polos pacientes. Este autor presenta a idea de que só actuando nun momento temperá da enfermidade poderemos modificar a súa progresión, enlentecendo así a aparición de síntomas que comprometan a calidade de vida dos pacientes. O obxectivo principal que expón, é a preservación das capacidades dos pacientes e da súa independencia para as actividades da vida diaria.

Unha capacidade moi importante para os pacientes que sofren enfermidade de Párkinson é a mobilidade, porque se ve moi afectada. Autores coma WMM Schnepbach (33), afirman que a mobilidade mellora de forma significativa naqueles pacientes que se interveñen nun momento temperá, con respecto á situación basal. Ademais, esta mellora é superior á referida polos grupos de control. Estes pacientes reducen o tempo de mala mobilidade, aumentan o tempo de boa mobilidade e reducen as fluctuacións motoras que sofren.

Moi relacionados coa mobilidade e a capacidade de marcha atópanse os episodios de conxelación, que a modifican e limitan de xeito importante. Malia que estes episodios diminúen coa terapia médica, o control é moi superior naqueles suxeitos que se someteron a estimulación cerebral profunda temperá, como afirma o autor Michael T. Barbe (35) no seu estudo.

Tamén se observa unha mellora no control dos síntomas non motores daqueles pacientes neuroestimulados nun momento temperá, xa que no momento da intervención presentan un deterioro menor. É máis doado preservar as funcións cognitivas e psicolóxicas cando non están alteradas de forma importante ca recuperar funcións perdidas ou intensamente deterioradas como pode pasar nun estadio máis avanzado da enfermidade. A pesar de que nun primeiro momento a cirurxía podería, nunha minoría de casos, inducir apatía ou un estado depresivo, este é transitorio e, resólvese posteriormente, ofrecendo unha mellora máis notable a longo prazo. Esta mellora contribúe a reducir o número de fármacos requiridos polos pacientes, diminuíndo as necesidades de antipsicóticos e antidepressivos.

É imprescindible falar dos efectos adversos dependentes da terapia médica, xa que moitas veces modifican a vida dos pacientes case tanto coma os síntomas da enfermidade. Se falamos de eventos psiquiátricos temos que destacar a aparición de alucinacións ou problemas de conducta. Eugenie Lhommée (34) obxectiva unha mellora nestes efectos ao conseguir un control dos estados de euforia e depresión que presentan os pacientes e ao reducir a dose de fármacos psiquiátricos utilizados. Tamén temos efectos adversos que involucran sobre todo o descanso dos pacientes, son os fenómenos dopaminérxicos. Entre eles destaca a hiperactividade nocturna, o fenómeno de pernas inquedas, o que conleva a un mal descanso nocturno e a consecuente somnolencia diurna. Estes fenómenos están moi relacionados coa dose de fármacos administrada aos pacientes, polo que ao reducir as necesidades da mesma, vanse a reducir estes efectos adversos, obtendo unha maior calidade do sono. Porén, se falamos de efectos adversos á terapia médica da enfermidade de Párkinson debemos destacar ás discinesias. Os episodios discinéticos están moi relacionados coa terapia médica e coa dose. Os pacientes refiren que este efecto é moi invalidante, nalgúns momentos incluso máis que a propia sintomatoloxía parkinsoniana, polo que é moi importante controlar a súa aparición. A mellora observada nos pacientes que recibiron estimulación cerebral profunda temperá está relacionada coa diminución da dose necesaria dos fármacos dopaminérxicos que as inducen. Autores coma Michael T. Barbe (35) e Mallory L. Hacker (36) afirman a existencia dunha diminución das mesmas incluso cun nivel baixo de estimulación. Ademais, esta mellora é superior á observada nos pacientes con terapia médica exclusiva que necesitaron doses farmacolóxicas superiores.

En canto aos efectos adversos inmediatos, os autores PD Charles (32) e WMM Schnepbach (33) coinciden en que aínda que se produciron máis efectos adversos inmediatos no grupo cirúrxico, estes efectos foron leves, e derivados da propia intervención. Destacando infeccións da ferida cirúrxica, pequenos sangrados e o rexeitamento do eléctrodo, que se resolveron na gran maioría de xeito espontáneo, sen necesidade de re-intervención. Estes efectos adversos, ao derivar do acto cirúrxico en si, producíronse nunha porcentaxe similar na

estimulación temperá e na estimulación da enfermidade avanzada, posto que non se relacionan co estadio da enfermidade.

Todos os autores, nomeados anteriormente, coinciden en que clinicamente, a estimulación cerebral profunda obtén maiores beneficios que os grupos de control, compostos por suxeitos que recibiran terapia médica exclusiva. Ademais, coinciden en que para obter un maior control e optimizar os efectos da estimulación cerebral profunda esta se debe realizar nun estadio temperá da enfermidade.

A estimulación cerebral profunda tamén podería ter implicacións no avance e progresión da enfermidade. Algúns autores pensan que esta intervención non só aliviaría os síntomas, senón que enlentecearía a súa evolución. Os pacientes obterían unha mellora prolongada no tempo, que se seguiría dunha progresión máis lenta, ca observada con outros tratamentos. Polo que canto máis temperá se realizase a intervención, maior beneficio prognóstico poderíamos conseguir. Esta idea é apoiada polo autor Mauro Porta et al. (37), quen a expón na súa serie de casos coma un probable efecto da estimulación cerebral profunda. Malia isto, o propio autor reconece as limitacións do estudo, posto que non conta cun grupo de control (nin de pacientes con tratamento médico exclusivo, nin de pacientes que se interveñen cunha enfermidade avanzada) e cun tempo de seguimento curto (6 meses). Para poder demostrar esta idea deberíamos seguir os pacientes durante máis tempo, contar cunha ampla mostra de pacientes, e cun grupo de control. Esta hipótese debería ser unha liña de investigación nos próximos anos para poder determinar o impacto real que ten a estimulación cerebral profunda temperá na progresión e avance da enfermidade, xa que de demostrarse, modificaría a súa evolución e o seu manexo.

6.2. REPERCUSIÓN ECONÓMICA DA ESTIMULACIÓN TEMPERÁ

En canto á repercusión económica, é importante determinar os custos tanto para o paciente, como para o sistema sanitario.

Os suxeitos intervidos nun momento temperá diminuíron as necesidades na dose farmacolóxica, incluso cun nivel moi baixo de estimulación. Nos suxeitos con enfermidade avanzada que seguiron o mesmo tratamento, foron necesarias maiores dose de fármacos e maior nivel de estimulación para obter un control da sintomatoloxía. Esta diminución da dose, ademais dun beneficio nos efectos clínico, comentados anteriormente, supón un beneficio económico. Ao diminuír a dose de fármaco necesario, e manter esa situación no tempo, fai que os custes para o paciente e os custes farmacolóxicos sexan menores. O autor Mallory L. Hacker (39) no seu estudo expón que o custe dos medicamentos tras dous anos aumentou un 72% nos pacientes tratados con terapia médica exclusiva e diminuíron un 16% nos pacientes tratados con terapia médica e estimulación cerebral. Ademais dos custes directos, os pacientes neuroestimulados tiveron un 80% menos de probabilidades de necesitar polifármacos en comparación con aqueles que recibiron só terapia médica. Os custes diminúen porque diminúe a dose necesitada polos pacientes para o bo control sintomático.

A curto prazo, a estimulación cerebral profunda supón un custe maior, posto que ao ser unha cirurxía, ten unha serie de custes asociados, estes son maiores ca os observados no grupo

de control con terapia médica exclusiva. Posto que estamos falando dunha enfermidade neurodexenerativa, cuxo tratamento se precisa de por vida e cunhas necesidade que aumentan ante o avance da enfermidade, e cunha esperanza de vida de décadas dende o momento do diagnóstico, debemos darlle máis importancia aos análises de custes a longo prazo. A longo prazo, a estimulación cerebral profunda abarata o tratamento, reducindo de forma notable a dose de tratamento dopaminérxico necesario. Na terapia médica exclusiva, temos unha dose de fármacos que vai ir aumentando co tempo, e vai ser unha constante na vida do paciente, mentres que na neuroestimulación, facemos unha inversión inicial, precisando unha dose de fármacos baixa nun primeiro momento e que se vai manter no tempo, reducindo o custe.

O bo control da enfermidade proporcionado pola intervención cirúrxica, tamén diminúe a necesidade do número de fármacos que os pacientes precisan. Ao diminuír os síntomas condutuais e psiquiátricos, decrece tamén o uso de fármacos para o control dos mesmo, é dicir, o uso de antidepresivos e antipsicóticos. Esta diminución no número de fármacos, ademais dos custes directos derivados, diminúe as interaccións entre eles, o risco de complicacións dos pacientes, polo que aumenta a calidade de vida, manténdose esta estable a longo prazo.

Ademais do custe para o paciente, en canto ao sistema sanitario, tamén se observa unha mellora nos pacientes intervidos. Dianyou Li (40) afirma que o mellor control da sintomatoloxía parkinsoniana obtida pola estimulación fai que os pacientes demanden menos asistencia sanitaria, e presenten menos complicacións derivadas da súa enfermidade que requiran atención hospitalaria. Esta diminución na demanda asistencial, é importante en enfermidades con longo seguimento e longa esperanza de vida coma esta.

En canto aos custes indirectos, debemos tentar que o paciente manteña unha boa calidade de vida o máximo tempo posible, para que poida seguir coas súas actividades da vida diaria. Se o paciente presenta síntomas incapacitantes, xa sexa pola propia enfermidade, ou derivada do tratamento médico, non poderá continuar desenvolvendo o seu traballo de forma habitual. Precisarán baixas laborais e posteriormente a incapacidade. Por isto, deberemos preservar esa capacidade o maior tempo posible para que o paciente poida desenvolverse na súa área laboral. Ademais, a preservación da calidade de vida dos pacientes que observamos coa neuroestimulación, evita durante máis tempo a necesidade de asistencia para as actividades da vida diaria e o uso de recursos sociosanitarios.

Polo que a estimulación cerebral profunda temperá supón unha vantaxe económica a longo prazo, e debemos entendela coma unha inversión dende o punto de vista económico, xa que vai ser co tempo, co que vexamos a diminución nos custes do tratamento.

As directrices futuras deben ir en prol de conseguir abaratar ou facilitar a cirurxía, para que países cunha menor infraestrutura sanitaria, poidan proporcionala a tódolos pacientes que a teñan indicada.

As vantaxes ou desvantaxes económicas son importantes telas presentes para optimizar os recursos de cara a atender ao máximo número de pacientes posibles, pero non deberemos basear as nosas indicacións neste aspecto, senón que debe primar, por riba de todo as vantaxes clínicas do tratamento. Deberemos priorizar a calidade de vida do paciente como aspecto fundamental.

6.3. COMPLICACIÓNS DA ESTIMULACIÓN CEREBRAL TEMPERÁ

En canto ás complicacións, é importante identificar aquelas derivadas da neuroestimulación, comparándoas con aqueles pacientes que foron sometidos á intervención cando a súa Enfermidade de Párkinson se atopaba nunha fase avanzada.

A maioría dos efectos adversos ou complicacións derivados da cirurxía foron transitorios e estiveron relacionados co acto cirúrxico en si mesmo. Os máis frecuentes foron os problemas na cicatrización da ferida de abordaxe, presentando eritema cutáneo, edema do coiro cabeludo, dor na zona de incisión e problemas cos drenaxes da ferida. Tamén se puideron observar complicacións neuropsiquiátricas coma confusión, somnolencia, alucinacións ou dificultade para falar. Outros problemas do postoperatorio inmediato foron a presenza de rixidez no pescozo ou mesmo dor, hematomas, e edema intracranial, entre outras. Todas estas complicacións foron transitorias, recuperándose nos seguintes días, e son as mesmas complicacións que se observan na estimulación cerebral profunda da enfermidade avanzada. Polo que non se obxectiva un incremento nos efectos adversos ou nas complicacións da estimulación cerebral profunda cando esta se realiza de maneira temperá.

Nos casos observados e descritos polo autor Elyne Kahn (41) só existe un efecto adverso grave, que se comunicou no postoperatorio inmediato. Trátase dun ictus isquémico que se presentou con hemiparesia brusca. Non se puido determinar unha relación causal coa intervención.

Na intervención, obxectívase perfectamente o lugar de estimulación, e realizouse o mesmo procedemento, coa mesma diana na fase temperá e na avanzada. Ademais, ao obter un mellor control da enfermidade, é probable que non requiran unha re-intervención, ou a fagan a longo prazo, non coma ocorre no caso da estimulación cerebral da enfermidade avanzada.

Polo que podemos afirmar que a estimulación cerebral profunda temperá supón as mesmas complicacións que cando esta se realiza nun estadio avanzado, non estando indicado o retraso da cirurxía para evitalas. Ao ser igual o acto cirúrxico non se require unha nova aprendizaxe para a súa execución.

7. CONCLUSIONES

Tras analizar os beneficios e as complicacións derivadas da estimulación cerebral profunda temperá, conclúo que os pacientes que se sometan a ela obterán un beneficio superior ao obtido coas alternativas terapéuticas, polo que se debe incluír a estimulación cerebral profunda, como indicación na enfermidade de Párkinson temperá, sempre que non existan contraindicacións. Baseando a miña afirmación nos seguintes puntos:

- Obtén un excelente control da sintomatoloxía parkinsoniana nunha etapa temperá sen necesidade de fármacos, ou cunha dose mínima dos mesmos. Este control conséguese incluso cunha baixa estimulación. Observándose un maior control do tremor de repouso, unha mellora da marcha e da mobilidade e unha diminución dos episodios de conxelación.
- Diminúe a necesidade de polimedicación, ao reducir a dose farmacolóxica requirida para o control sintomático, minimízanse os efectos adversos da mesma. Reducíronse as discinesias, o efecto adverso máis importante da medicación dopaminérxica. Ao minimizarse os fenómenos discinéticos, aumenta a calidade de vida dos pacientes e a adherencia ao tratamento.
- Actuando nun momento temperá, poderíamos modificar a progresión da enfermidade, enlenteceo a súa evolución. En calquera caso, preservamos a independencia dos pacientes por máis tempo.
- Obtéñense beneficios económicos, diminuindo o requirimento de fármacos antiparkinsonianos, diminúe o custe para o paciente e para o sistema. Ademais, diminúe a demanda asistencial por parte dos pacientes que sofren a enfermidade.
- Non se obxectivan complicacións maiores das obtidas na mesma intervención nun estadio avanzado da enfermidade, polo que non existe indicación de pospoñer a cirurxía.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2017;124(8):901–5.
2. Gómez-Esteban JC, Minguez-Castellanos A, Berganzo K, Tijero B, Luquin R, Zarranz JJ. Enfermedades caracterizadas por trastornos de movimiento. En: Zarranz JJ editor. *Neurología.* 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 413-466.
3. Raza C, Anjum R, Shakeel N ul A. Parkinson's disease: Mechanisms, translational models and management strategies. *Life Sci.* 2019;226:77–90.
4. Simon DK, Tanner CM. Parkinson Disease: Epidemiology, Pathology, Genetics and Pathophysiology. 2020;36:1-12.
5. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3:1–21.
6. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol.* 2020;27(1):27–42.
7. Pavlou MAS, Outeiro TF. Epigenetics in Parkinson's Disease. *Neuroepigenomics in Aging and Disease.* 2017;363-390.
8. Kim CY, Alcalay RN. Genetic Forms of Parkinson's Disease. *Semin Neurol.* 2017;37:135-146.
9. Lunati A, Lesage S, Brice A. The genetic landscape of Parkinson's disease. *Revue Neurologique* 174. 2018;4:628-643.
10. Tolosa E, Vila M, Klein C, Rascol O. LRRK2 in Parkinson disease: challenges of clinical trials. *Nat Rev Neurol.* 2020;16(2):97–107.
11. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol.* 2016;15(12):1257–72.
12. Chou K, Hurtig H, Eichler A. Clinical manifestations of Parkinson disease - UpToDate. *UpToDate [Internet].* 2019;83(2):1–30.
13. Chen W, Hopfner F, Becktepe JS, Deuschl G. Rest tremor revisited: Parkinson's disease and other disorders. *Transl Neurodegener.* 2017;6(1):1–8.
14. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2016;139:318–24.
15. Wolters EC. Parkinsonism and Related Disorders Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease. *Park Relat Disord [Internet].* 2009;15:S6–12.
16. Nausieda P. Sleep in Parkinson disease. *Handbook sleep Disord.* 1990;(June):719–33.
17. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(6):548–60.
18. Caproni S, Colosimo C. Diagnosis and Differential Diagnosis of Parkinson Disease. *Clin Geriatr Med.* 2020;36(1):13–24.

19. Goetz CG, Martinez-martin P, Stebbins GT, Stern MB, Tilley BC, Lang AE. MDS-UPDRS. 2008;1(414).
20. Sesar Ignacio A, Puente Periz VM, Morsi-Hassan O, Arbelo González JM. Concepto de enfermedad de Parkinson avanzada. Tratamiento de las complicaciones motoras no respondedoras al tratamiento convencional: terapias de segunda línea. En: Mínguez Catellanos A, Valldeoriola Serra F coordinadores. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. 4. Guía oficial de recomendaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson. Madrid: Ediciones SEN; 2019. p. 179-198.
21. Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, Burguera JA, Carrillo F, Castro A, et al. Advanced Parkinson's disease: Clinical characteristics and treatment (part 1). *Neurologia*. 2013;28(8):503–21.
22. Titova N, Martinez-Martin P, Katunina E, Chaudhuri KR. Advanced Parkinson's or "complex phase" Parkinson's disease? Re-evaluation is needed. *J Neural Transm*. 2017;124(12):1529–37.
23. Okun MS. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. 2012;1529–38.
24. Martínez-Fernández R, Máñez-Miró JU, Rodríguez-Rojas R, del Álamo M, Shah BB, Hernández-Fernández F, et al. Randomized Trial of Focused Ultra-sound Subthalamotomy for Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(26):2501–13.
25. Beudel M, Brown P. Parkinsonism and Related Disorders Adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* [Internet]. 2016;22(2016):S123–6.
26. Krack P, Volkmann J, Tinkhauser G, Deuschl G. Deep Brain Stimulation in Movement Disorders: From Experimental Surgery to Evidence-Based Therapy. *Mov Disord*. 2019;34(12):1795–810.
27. Kogan M, McGuire M, Riley J. Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease. *Neurosurg Clin N Am* [Internet]. 2019;30(2):137–46.
28. 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):572–84.
29. Aum DJ, Tierney TS. Deep brain stimulation: Foundations and future trends. *Front Biosci - Landmark*. 2018;23(1):162–82.
30. Warren Olanow C.C., & Schapira A.V., & Obeso J.A. Enfermedad de Parkinson y otras discinesias. En: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J (editores). *Harrison. Principios de Medicina Interna*. 19ed. Madrid: McGraw Hill; 2016.p. 2609-2626.
31. Gill CE, Allen LA, Konrad PE, Davis TL, Bliton MJ, Finder SG, et al. Deep brain stimulation for early-stage Parkinson's disease: An illustrative case. *Neuromodulation*. 2011;14(6):515–22.
32. Charles PD, Dolhun RM, Gill CE, Davis TL, Bliton MJ, Tramontana MG, et al. Deep brain stimulation in early Parkinson's disease: Enrollment experience from a pilot trial. *Park Relat Disord* [Internet]. 2012;18(3):268–73.
33. Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*. 2013;368(7):610–22.

34. Lhommée E, Wojtecki L, Czernecki V, Witt K, Maier F, Tonder L, et al. Behavioural outcomes of subthalamic stimulation and medical therapy versus medical therapy alone for Parkinson's disease with early motor complications (EARLYSTIM trial): secondary analysis of an open-label randomised trial. *Lancet Neurol*. 2018;17(3):223–31.
35. Barbe MT, Tonder L, Krack P, Debû B, Schüpbach M, Paschen S, et al. Deep Brain Stimulation for Freezing of Gait in Parkinson's Disease With Early Motor Complications. *Mov Disord*. 2020;35(1):82–90.
36. Hacker ML, Turchan M, Heusinkveld LE, Currie AD, Millan SH, Molinari AL, et al. Deep brain stimulation in early-stage Parkinson disease: Five-year outcomes. *Vol. 95, Neurology*. 2020. 393–401 p.
37. Porta M, Servello D, Zekaj E, Gonzalez-Escamilla G, Groppa S. Pre-dopa Deep Brain Stimulation: Is Early Deep Brain Stimulation Able to Modify the Natural Course of Parkinson's Disease? *Front Neurosci*. 2020;14(June):1–8.
38. Charles D, Konrad PE, Neimat JS, Molinari AL, Tramontana MG, Finder SG, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in early stage Parkinson's disease. *Park Relat Disord [Internet]*. 2014;20(7):731–7.
39. Hacker ML, Currie AD, Molinari AL, Turchan M, Millan SM, Heusinkveld LE, et al. Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation May Reduce Medication Costs in Early Stage Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2016;6(1):125–31.
40. Li D, Zhang C, Gault J, Wang W, Liu J, Shao M, et al. Remotely programmed deep brain stimulation of the bilateral subthalamic nucleus for the treatment of primary Parkinson disease: A randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of a novel deep brain stimulation system. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2017;95(3):174–82.
41. Kahn E, D'Haese PF, Dawant B, Allen L, Kao C, Charles PD, et al. Deep brain stimulation in early stage Parkinson's disease: Operative experience from a prospective randomised clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(2):164–70.
42. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71