



Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO: Avances en Psiquiatría

**ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
DE PARKINSON: VARIACIONES DE PARÁMETROS PSIQUIÁTRICOS Y DE
CALIDAD DE VIDA.**

Elisa Seijo Zazo



Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO: Avances en Psiquiatría

**ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
DE PARKINSON: VARIACIONES DE PARÁMETROS PSIQUIÁTRICOS Y DE
CALIDAD DE VIDA.**

Elisa Seijo Zazo



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON: VARIACIONES DE PARÁMETROS PSIQUIÁTRICOS Y DE CALIDAD DE VIDA.	Inglés: DEEP BRAIN STIMULATION IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE: VARIATIONS OF PSYCHIATRIC PARAMETERS AND QUALITY OF LIFE.
2.- Autor	
Nombre: Elisa Seijo Zazo	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Avances en Psiquiatría	
Órgano responsable: Departamento de Medicina	

RESUMEN (en español)

La Estimulación Cerebral Profunda (ECP) para el tratamiento de pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP) es una técnica muy consolidada, con escasas complicaciones quirúrgicas secundarias. En recientes estudios se ha observado que un gran número de pacientes con EP sometidos a ECP presentan sintomatología psiquiátrica, sin que se pueda discernir claramente si es consecuencia de la estimulación o exacerbación de síntomas ya presentes previamente. Así mismo, la diana donde se realiza la ECP parece ser un factor determinante en la aparición/incremento o no de estos síntomas. Dentro de la comunidad científica existe en la actualidad disparidad de resultados a este respecto. Algunos autores observan que tras la ECP del Núcleo Subtalámico (NST) se produce un incremento de alteraciones emocionales mientras otros estudios remarcan que un cambio agudo en la dosis de levodopa puede afectar más a los cambios psíquicos del paciente que la propia estimulación y que estas complicaciones a nivel comportamental serían en todo caso de manifestación transitoria. Así mismo, no existe un consenso acerca de los síntomas psiquiátricos que pueden ser considerados como criterio de exclusión para esta cirugía; y las evaluaciones psiquiátricas previas, en muchos casos insuficientes, pueden confundir la evaluación de los resultados quirúrgicos.

El presente trabajo de investigación se realiza en una muestra de 30 pacientes con EP sometidos a ECP del NST y que cumplen los criterios de inclusión para la misma. Se trata de un estudio naturalístico, observacional y prospectivo de un año de seguimiento con tres momentos diferenciados (basal, a los seis meses y al año tras la cirugía). Se plantea como hipótesis que la ECP del NST produce cambios en la sintomatología psiquiátrica de los pacientes y mejora su calidad de vida. Para ello se realiza una evaluación psicopatológica que incluye un cuestionario "ad hoc" que recoge información sobre variables sociodemográficas y clínicas, Escala Unificada de la



Enfermedad de Parkinson (UPDRS III), Escala de Depresión de Bech-Rafaelsen (MES), Escala de Manía de Bech-Rafaelsen (MAS), Escala de Ideación Suicida de Bech (SSI), Escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown (Y-BOCS), Cuestionario Oviedo de Sueño (COS) y el Cuestionario SF-36 sobre el Estado de la Salud (SF-36).

Las conclusiones fundamentales de nuestro estudio muestran que la ECP en la diana postero- dorso lateral del NST, en pacientes con EP se asocia a una mejoría en la sintomatología psiquiátrica (afectiva y del ciclo sueño/vigilia) y en la calidad de vida de los pacientes; no se asocia a empeoramiento en el resto de la sintomatología psiquiátrica estudiada (ideación suicida y obsesivo-compulsiva). Así mismo se produce una mejoría clínica motora y una disminución en la toma de levodopa en estos pacientes.

RESUMEN (en Inglés)

Deep Brain Stimulation (DBS) for the treatment of patients with Parkinson's disease is a tried and tested technique, with few post-op complications. Recent studies have shown that a high number of Parkinson's disease patients treated with Deep Brain Stimulation go on to exhibit symptoms of psychiatric disorder; however, it is not obvious whether this is a result of the stimulation or merely an exacerbation of symptoms which were previously present. Furthermore, the target of the DBS seems to be a determining factor in the appearance / increase of these symptoms. Nowadays there is some discrepancy within the scientific community on this matter. Some authors have observed an increase in emotional response alterations after DBS of the subthalamic nucleus, while other studies have shown that a sharp change in the dose of levodopa can affect the patients' psychological changes to a greater degree than the stimulation itself and additionally that these complications at a behavioural level are transitory anyway. So, there is no consensus regarding psychological symptoms which could be considered as a criterion for exclusion from this surgery; and the preceding, and often insufficient, psychological evaluations, can lead to confusion in the analysis of surgical results.

This research has been carried out on a test group of thirty Parkinson's disease patients who are subjected to DBS of the Subthalamic Nucleus and who also satisfy the criteria for inclusion in the same. It is a one- year naturalistic, observational and prospective three-stage study with tests carried out at six-monthly intervals (basal, six months post-surgery and twelve months post-surgery). The hypothesis that DBS of the STN provokes changes in the patients' psychological symptomology and improves their quality of life is proposed. To this end, a psychopathological evaluation including an 'ad hoc' questionnaire is also carried out gathering socio-demographical and clinical information, including the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS III), Bech-



Rafaelsen Melancholia Scale (MES), Bech-Rafaelsen Mania Scale (MAS), Beck Scale for Suicide Ideation (SSI), Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS), Oviedo Sleep Questionnaire (COS) and the Short Form -36 Health Survey (SF-36).

The fundamental conclusions of our study show that DBS in the posterior-dorsal-lateral region of the Subthalamic Nucleus in Parkinson's patients is linked to psychological improvement (affective and sleep-wake cycle) and in the patients' quality of life; It is not related to a deterioration in the rest of the measured psychiatric symptomatology (suicide ideation and obsessive-compulsive disorder). Furthermore, the patients exhibit an improvement in mobility and a reduction in doses of levodopa.

SR. DIRECTOR DE DEPARTAMENTO DE MEDICINA

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

Para Juan y Sofía, verdaderos motores de mi vida.

AGRADECIMIENTOS.

Al doctor Bobes, Catedrático de Psiquiatría de la Universidad de Oviedo, por su continuo apoyo a nuestra labor investigadora.

Al doctor Bousoño, doctora García-Portilla y doctor Seijo, codirectores de este trabajo, por su colaboración y asesoramiento. Sin ellos no habría sido posible.

A mi madre, por su apoyo, comprensión y confianza sin reserva.

A mi padre, por su inestimable ayuda para la realización de este trabajo. Por seguir demostrando su profesionalidad, dedicación a la ciencia, afán de superación y entereza a pesar de los obstáculos.

A mi hermano, constante compañero.

A Juan, por no escatimar tiempo ni esfuerzo y por estar siempre a mi lado. A Sofía, simplemente por ser e iluminar mi vida.

A todo el personal del departamento de Psiquiatría de la Universidad de Oviedo, por su amabilidad y su ayuda.

A todos los pacientes participantes en este estudio, por todas las facilidades ofrecidas para el desarrollo de este proyecto, su paciencia y apoyo.

A mis compañeros y amigos, presentes y pasados, y a todas esas personas que a lo largo de estos años han estado a mi lado apoyándome y alentándome para que este proyecto sea finalmente una realidad.

GLOSARIO

ASM	Área Sensitivo Motora
CA-CP	Comisura Anterior-Comisura Posterior
CCA	Corteza Cingular Anterior
COMT	Catecol-O-aminotransferasa
COS	Cuestionario Oviedo de Sueño
CPDL	Corteza postero-dorso-lateral
DA	Dopamina
ECP	Estimulación Cerebral Profunda
EP	Enfermedad de Parkinson
GP	Globus Pallidus
GPI	Globus Pallidum Lateralis
GPm	Globus Pallidum Medialis
HRQoL	Health-Related Quality of Life
MAO	Monoaminoxidasa
MAS	Escala de Manía de Bech-Rafaelsen
MES	Escala de Depresión de Bech-Rafaelsen
NPP	Núcleo Pedúnculo Pontino
NST	Núcleo Subtalámico
RNM	Resonancia Nuclear Magnética
SF-36	Cuestionario SF-36 sobre el Estado de Salud
SN	Sustantia Nigra
SNA	Sistema Nervioso Autónomo
SNMs	Síntomas No Motores
SNpc	Sustantia Nigra Pars Compacta
SNpr	Sustantia Nigra Pars Reticulata
SSI	Escala de Ideación Suicida de Beck
ST	Striatum
T	Tálamo
TC	Tomografía Cerebral
TOC	Trastorno Obsesivo-Compulsivo
UPDRS	Escala unificada para la Enfermedad de Parkinson
Y-BOCS	Escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown

Contenido

AGRADECIMIENTOS.....	II
GLOSARIO	III
1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1. CONCEPTO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	5
1.1.1. Definición de la enfermedad de Parkinson (EP).....	5
1.1.2. Etiología.....	5
1.1.3. Anatomía Patológica.....	5
1.1.4. Fisiopatología.....	5
1.1.5. Clínica.....	6
1.1.6. Diagnóstico.....	7
1.1.7. Tratamiento.....	7
1.2. ENFERMEDAD DE PARKINSON Y SINTOMAS PSIQUIÁTRICOS.....	9
1.2.1. Alteraciones del ánimo, ansiedad, apatía y fatiga.....	9
1.2.2. Alucinaciones y psicosis.....	13
1.2.3. Alteraciones del sueño.....	15
1.2.4. Alteraciones en el control de impulsos.....	16
1.3. ENFERMEDAD DE PARKINSON Y CALIDAD DE VIDA.....	18
1. 4. TRATAMIENTO CON LEVODOPA Y SÍNTOMAS PSIQUIÁTRICOS. .	20
1.5. ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA, SINTOMATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA Y CALIDAD DE VIDA.....	22
1.5.1. Alteraciones del ánimo tras ECP.....	23
1.5.2. Alteraciones cognitivas tras ECP.....	27
1.5.3. Modificaciones en parámetros del sueño tras ECP.....	28
1.5.4. Alteraciones psicóticas tras ECP.....	28
1.5.5. Alteraciones conductuales tras ECP.....	28
1.5.6. Modificaciones en parámetros de calidad de vida tras ECP.....	29
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	31
2.1. Hipótesis.....	32
2.2. Objetivo general.....	32
2.2.1. Objetivos específicos.....	32
3. MATERIAL Y MÉTODO.....	33

3.1. Diseño del estudio.....	34
3.2. Sujetos de estudio.....	34
3.3. Procedimiento quirúrgico.....	34
3.4. Evaluación Psicopatológica.	37
3.4.1. Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS).....	39
3.4.2. Escala de Depresión de Bech-Rafaelsen (MES).....	40
3.4.3. Escala de Manía de Bech-Rafaelsen (MAS).....	40
3.4.3. Escala de Ideación Suicida de Beck (SSI).....	41
3.4.4. Escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown (Y-BOCS).....	42
3.4.5. Cuestionario Oviedo de Sueño (COS).....	43
3.4.6. Cuestionario SF-36 sobre el Estado de Salud (SF-36).....	44
3.5. Procedimiento del estudio.....	45
3.6. Estadística.	46
3.7. Aspectos éticos.....	46
4. RESULTADOS.....	47
4.1. Estadística descriptiva.....	48
4.1.1. Escala de Depresión de Bech-Rafaelsen (MES).....	49
4.1.2. Escala de Manía de Bech-Rafaelsen (MAS).....	49
4.1.3. Escala de Ideación Suicida de Beck (SSI).....	50
4.1.4. Escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown (Y-BOCS).....	50
4.1.5. Cuestionario Oviedo de Sueño (COS).....	50
4.1.6. Cuestionario SF-36 sobre el estado de salud (SF-36).....	52
4.1.7. Coordenadas Estereotácticas del Contacto Activo.....	52
4.2. Evolución longitudinal.....	54
4.2.1. Dosis diaria de levodopa.....	54
4.2.2. Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson, subescala III (UPDRS III).....	54
4.2.3. Escala de depresión de Bech-Rafaelsen (MES).....	56
4.2.4. Escala de Manía de Bech-Rafaelsen (MAS).....	57
4.2.5. Escala de Ideación Suicida de Beck (SSI).....	58
4.2.6. Escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown (Y-BOCS).....	58
4.2.7. Cuestionario Oviedo de Calidad de Sueño (COS).....	60
4.2.8. Cuestionario SF-36 sobre el estado de salud (SF-36).....	61
5. DISCUSIÓN.....	64
5.1. Sintomatología Psiquiátrica.....	65

5.1.1. Sintomatología depresiva (escala de Depresión de Bech-Rafaelsen)	67
5.1.2. Sintomatología maníaca (escala de Manía de Bech-Rafaelsen)	68
5.1.3. Sintomatología suicida (escala de Ideación Suicida de Beck)	68
5.1.4. Sintomatología obsesiva (escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown)	69
5.1.5. Variaciones de parámetros de sueño (cuestionario Oviedo de sueño).....	70
5.2. Calidad de vida (Cuestionario SF-36 sobre el Estado de Salud)	70
5.3. Dosis diaria de levodopa.	71
5.4. Sintomatología motora. Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson, subescala III (UPDRS III).....	72
5.5. Localización del electrodo de estimulación.	75
6. CONCLUSIONES.	80
6.1. General	81
6.2. Específicas.....	81
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	82
8. ANEXOS.	106
ANEXO 1: Criterios de inclusión y exclusión para cirugía de Trastornos del Movimiento del Hospital Universitario Central de Asturias.....	107
ANEXO 2: Protocolos aplicados en fase prequirúrgica.....	109
ANEXO 3: Protocolos aplicados en etapa posquirúrgica	110
ANEXO 4: Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS).....	111
ANEXO 5: Escala de Depresión de Bech-Rafaelsen (MES).....	120
ANEXO 6: Escala de Manía de Bech-Rafaelsen (MAS).....	122
ANEXO 7: Escala de Ideación Suicida de Beck (SSI)	124
ANEXO 8: Escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown (Y-BOCS). 126	
ANEXO 9: Cuestionario Oviedo de Calidad de Sueño (COS).....	127
ANEXO 10: Cuestionario SF-36 sobre el Estado de Salud.	128

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. CONCEPTO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

1.1.1. Definición de la enfermedad de Parkinson (EP).

La EP es un trastorno idiopático, extrapiramidal, degenerativo e irreversible por déficit de dopamina (DA) a nivel del sistema nigroestriado, que se caracteriza por temblor de reposo (4-6 Hz), rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural. Su prevalencia es de 120-160/100.000 habitantes y su incidencia de 16/100.000 habitantes/año. Predomina en el varón y la edad media de comienzo son 60-65 años (1).

1.1.2. Etiología.

Aunque existen formas hereditarias, la EP es una enfermedad fundamentalmente idiopática ya que la formas genéticas solo representan el 10% de los casos (2).

1.1.3. Anatomía Patológica.

La anatomía patológica consiste en una degeneración celular a nivel del globus pallidus (GP), striatum (ST), sustantia nigra (SN), locus coeruleus y otras estructuras como el núcleo motor dorsal del vago, hipotálamo, etc. manifestándose todo esto por una degeneración selectiva de la inervación dopaminérgica del ST por parte de la sustancia nigra pars compacta (SNpc).

La característica típica del estudio anatomopatológico en los cerebros de pacientes con EP es la presencia de los cuerpos de Lewy (agregados proteicos eosinófilos citoplasmáticos) que aparecen en las neuronas de la SNpc y otras áreas cerebrales y que se manifiesta por pérdida de células productoras de DA (3, 4).

1.1.4. Fisiopatología.

Se cree que la hiperactividad del Núcleo Subtalámico (NST), y por tanto del eje NST-globus pallidum medialis (GPm), es la característica fisiopatológica fundamental de la EP al inducirse una sobreactividad de la vía excitatoria glutamérgica NST-GPm. El aumento patológico en la actividad inhibitoria del GPm/SNpc sobre el Tálamo (T), provoca, a través de una hiperpolarización de las neuronas talámicas, una significativa reducción en la actividad de los circuitos tálamo-corticales y retículo-espinales que sustentan el movimiento normal, dando lugar a los síntomas y signos característicos de la EP (5-8).

1.1.5. Clínica.

Los síntomas típicos son temblor, rigidez, acinesia/bradicinesia/hipocinesia, estados "off", discinesias y distonía,. El temblor afecta principalmente a las manos manifestándose mediante el síntoma denominado "pill-rolling movements".

La rigidez (hipertonía) se debe a la pérdida del control inhibitorio dopaminérgico de la SN sobre el ST. La rigidez suele ser igual a lo largo de todo el recorrido de la extremidad, interesando tanto a los músculos agonistas como antagonistas. El "signo de la rueda dentada", percibido a nivel del tendón del bíceps en los movimientos pasivos, ocurre cuando el temblor se superpone a la rigidez.

La acinesia/bradicinesia/hipocinesia es el resultado de una salida excesiva de impulsos inhibitorios por parte del GPM que reducen la actividad del área sensitivo-motora (ASM) y corteza postero-dorso-lateral (CPDL) y con ello la del núcleo pedúnculo-pontino (NPP). Consiste en una pobreza y enlentecimiento de los movimientos espontáneos que junto con una reducción en la amplitud de los movimientos voluntarios produce una ausencia o disminución del movimiento voluntario y automático lo que se manifiesta por inexpressión, falta de parpadeo, alteración en el comienzo de la marcha, marcha vacilante, episodios de bloqueo motor y fatigabilidad en el movimiento repetitivo. Estos síntomas se exploran con la ejecución de los movimientos repetidos como pinza pulgar-índice, apertura y cierre de mano, pronación-supinación y golpeteo del suelo con la punta del pie. Otros síntomas son la alteración postural (alteración de los reflejos posturales), la marcha (postura encorvada con marcha lenta con arrastre de pies y pérdida de los movimientos asociados como son el balanceo de los brazos durante la marcha), la amimia facial, el parpadeo infrecuente, el habla monocorde, la disartria, hipofonía, y alteraciones de la deglución (rigidez de los músculos laríngeos).

Los síntomas de tipo vegetativo (seborrea, sialorrea) se deben a cambios en las células nerviosas del locus coeruleus y del núcleo dorsal del vago (melanina y serotonina). La afectación del sistema colinérgico parasimpático produce boca seca, estreñimiento, retención urinaria y disfunción eréctil. El fallo del sistema colinérgico simpático ocasiona disminución de la sudoración. La afectación simpática noradrenérgica se traduce en hipotensión ortostática, hipotensión postprandial y alteraciones vasomotoras (edemas en miembros inferiores).

Otros síntomas son dolores erráticos, calambres, sensación de frialdad, mareos, palilalia, acatisia, alteraciones del sueño, reflejos osteotendinosos vivos, presencia de reflejos

regresivos, etc. lo que conlleva a un deterioro importante de la actividad básica de la vida diaria (9-11).

1.1.6. Diagnóstico.

El diagnóstico de la EP es eminentemente clínico (aunque el verdadero diagnóstico es anatomopatológico) y se basa en la presencia de bradicinesia y al menos uno de los siguientes signos: rigidez muscular, temblor de reposo (4-6 Hz) e inestabilidad postural. Asimismo, deberá tener tres o más de los siguientes criterios: comienzo unilateral, deterioro progresivo, persistencia de la clínica de forma asimétrica y con mayor deterioro en el lado de comienzo, duración de la enfermedad superior a 3-5 años y buena respuesta a la levodopa durante la evolución de la enfermedad. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la atrofia multisistémica, la parálisis supranuclear progresiva, la degeneración corticobasal y los parkinsonismos secundarios (11-14).

1.1.7. Tratamiento.

A. Tratamiento médico.

Los fármacos utilizados actualmente controlan preferentemente los signos motores mediante el incremento de niveles de DA en el cerebro o mediante la estimulación directa de sus receptores (agonistas dopaminérgicos).

El tratamiento médico por antonomasia consiste en la administración de precursores de la DA como la levodopa unida a carbidopa-benserazida (inhibidores periféricos de la decarboxilasa) para mejorar principalmente la acinesia y rigidez y secundariamente el temblor. Son menos efectivos sobre la disartria, disfagia, sialorrea, inestabilidad, trastornos de la marcha y disautonomía. Se calcula que dos tercios de los pacientes tratados con levodopa mejoran más de un 75% de su sintomatología y el resto menos de un 35% o nada, con una tasa de intolerancia a la levodopa del 6%. A los 5-10 años de tratamiento, el 60-85% de los pacientes con EP sufren el fenómeno denominado "síndrome de la levodopa a largo plazo" caracterizado por una gran pérdida de su eficacia, discinesias (75%), presencia de fenómenos "on-off" (fluctuaciones rápidas entre un estado hiperkinético "on" y otro acinético "off", 56%), bloqueos motores ("freezing"), alteraciones gastrointestinales, empeoramiento de la marcha, bradipsiquia progresiva (40%) y alteraciones mentales (agitación, alucinaciones, delirios, ilusiones...) (15-19).

B. Tratamiento quirúrgico.

En la actualidad se acepta que la estimulación cerebral profunda (ECP) es el tratamiento de elección para aquellos pacientes con una EP avanzada y complicaciones motoras importantes que no pueden mejorar con ajustes en la terapia farmacológica. Sus resultados mejoran un 60-80% la sintomatología motora y las complicaciones farmacológicas por la levodopa, reduciendo aproximadamente un 40-80% dicha medicación (20, 21). Se debe tener presente que la EP es una enfermedad neuropsiquiátrica y que las complicaciones por levodopa no son raras (22).

El NST ha sido reconocido como un componente muy importante en el circuito de los ganglios de la base que controlan los movimientos motores (23). De acuerdo con el modelo de Alexander (24) el NST tiene un papel central en el control de los impulsos de salida de los ganglios de la base. En la EP, el NST se encuentra hiperactivo, produciendo un aumento en la actividad del GPM y sustancia nigra pars reticulata (SNpr). Estos núcleos, mediante su neurotransmisor, el ácido gamma-amino-butírico (GABA), inhibe la actividad de las neuronas tálamo-corticales produciendo los clásicos signos de la EP (25).

El objetivo del procedimiento quirúrgico es el implante de un electrodo en la parte dorsolateral de ambos NST.

El mecanismo de acción de la neuroestimulación es desconocido. Se piensa que mediante alta frecuencia produce un bloqueo de la despolarización de las neuronas del NST (fenómeno frecuencia-dependiente) manifestándose con disminución de la rigidez, temblor, distonías off y actividad motora cortical, todo lo cual mejora la calidad del movimiento. La estimulación eléctrica del NST aumenta el flujo y la actividad de los movimientos relacionados con el ASM, corteza cingular (área 32) y corteza frontal dorsolateral. Así mismo, la estimulación crónica del NST puede alterar el funcionamiento del circuito córtico-tálamo-límbico basal, que procesa la información emocional, la motivación y la conducta social (26).

1.2. ENFERMEDAD DE PARKINSON Y SINTOMAS PSIQUIÁTRICOS.

Los denominados síntomas no motores (SNMs) de la EP son comunes en estos pacientes, acompañando la enfermedad y jugando un papel importante en el deterioro de su calidad de vida.

Los síntomas más relevantes son: alteraciones del humor y ansiedad, trastornos del control de impulsos, déficits cognitivos, alucinaciones, dolor, alteraciones del sueño y sintomatología asociada al Sistema Nervioso Autónomo (SNA) (27). Los SNMs fueron descritos por primera vez en 2006 por Chaudhuri (28), siendo muy prevalentes en la EP (27, 29). Pueden aparecer a lo largo de todo el curso de la EP aunque algunos como la depresión, fatiga y alteraciones olfatorias suelen manifestarse en los primeros estadios de la enfermedad, incluso en pacientes no diagnosticados aún de EP (30), precediendo a los síntomas motores y anunciando el inicio de la enfermedad. Estos síntomas premotores incluyen las alteraciones olfatorias, alteraciones del sueño REM, estreñimiento, depresión y dolor (28, 31-33). Por otro lado, en estadios avanzados de la enfermedad los síntomas no motores coexisten en la mayoría de los pacientes con fluctuaciones motoras (34).

Dentro de los SNMs de la EP, los síntomas psiquiátricos tienen mayor prevalencia que en controles sanos y un impacto significativo en la calidad de vida del enfermo (35-37). En relación con esto, algunos autores afirman que los síntomas neuropsiquiátricos son tan frecuentes en los pacientes con EP que deberían ser considerados como una parte integral de la enfermedad (38).

Los síntomas neuropsiquiátricos en la EP tienden a clasificarse en diferentes síndromes. Estudios recientes han identificado cinco grupos. El grupo principal muestra síntomas de depresión moderada o leve, seguido por el grupo con alucinaciones. Un tercer grupo presenta exclusivamente alteraciones del sueño y el cuarto síntomas de apatía, ansiedad y depresión. Finalmente un pequeño grupo muestra una variedad de síntomas severos incluido psicosis y agitación (39). En cuanto a la prevalencia, los síntomas neuropsiquiátricos más importantes asociados a EP incluyen depresión, ansiedad, apatía y psicosis (32).

1.2.1. Alteraciones del ánimo, ansiedad, apatía y fatiga.

A. Depresión.

Hay varios factores clínicos que se asocian con la aparición de depresión en la EP. Estos incluyen la aparición de síntomas de la EP a una edad muy joven, una larga duración de la enfermedad, incremento en la severidad de los síntomas motores

con complicaciones como discinesias y fluctuaciones motoras, el estadio de la enfermedad, el grado de discapacidad, una alta dosis de medicación dopaminérgica y el subtipo motor con inestabilidad postural. Otras asociaciones implican la coexistencia de síntomas psiquiátricos (alucinaciones, ansiedad, síntomas cognitivos), dificultades del sueño, caídas e hipotensión ortostática (40, 41). Factores endógenos, ambientales, genéticos y psicológicos (como la personalidad o el ajuste premórbido) parecen ser importantes a la hora de desarrollar alteraciones en el estado de ánimo (35, 42). Como posibles factores de riesgo para el desarrollo de una depresión en la EP se han señalado el sexo femenino, una historia personal o familiar de depresión, la aparición temprana de la EP, el parkinsonismo atípico y la comorbilidad con patología psiquiátrica (43).

En vez de considerar a los pacientes con EP y depresión como un grupo homogéneo, estudios epidemiológicos recientes han mostrado la presencia de trastornos depresivos mayores en un 5-20% de los pacientes, y formas menores del trastorno (subsindrómicas o depresiones menores) en un 10-30% de los pacientes (43-45). Aunque los trastornos depresivos son comunes en varias enfermedades neurológicas y otras enfermedades crónicas, las tasas son más elevadas en la EP y pueden preceder la aparición de los síntomas motores en 3 a 6 años, sugiriendo que la depresión podría ser una manifestación más de la EP (27, 46, 47). Aún así el padecer una depresión no es en sí mismo síntoma predictor del desarrollo de una EP en el futuro (48).

En otras investigaciones se han observado depósitos de cuerpos de Lewy en áreas cerebrales implicadas en el desarrollo de la depresión, incluyendo núcleos del rafe y locus coeruleus que pueden preceder a los depósitos relacionados con la EP. Esto explicaría la aparición de sintomatología ansiosa y depresiva en etapas previas al desarrollo de la EP propiamente dicha (35, 47, 49) aunque no parece existir una correlación entre depresión y disfunción motora o deterioro cognitivo (27).

Recientemente se han identificado tres potenciales subtipos de depresión en EP: a) depresión en EP comórbida no específica, pacientes que habrían desarrollado depresión incluso si no hubieran desarrollado EP; b) depresión en EP comórbida reactiva, pacientes que probablemente desarrollarían una depresión si tuvieran una enfermedad debilitante crónica, no necesariamente EP; c) depresión en EP comórbida específica, directamente relacionada con la patofisiología de la EP (50).

Existen muchos factores endógenos neurobiológicos y psicológicos relacionados con el desarrollo de este último subtipo. Biológicamente la alta frecuencia de depresión en EP se asocia con disfunción de: 1) núcleos subcorticales y corteza prefrontal; 2) circuito cortico (prefrontal)-estriado-talámico y circuito límbico basotemporal; 3) sistemas monoaminérgicos (serotoninérgicos, dopaminérgicos y noradrenérgicos) (43, 51, 52).

Así mismo, las altas tasas de asociación entre EP y trastorno depresivo y/o ansiedad, la relación entre la medicación dopaminérgica y el incremento de trastornos del humor (incluso en pacientes sin EP) o el potencial desarrollo de complicaciones neuropsiquiátricas, así como el conocido papel del sistema dopaminérgico en las alteraciones del humor, motivación y recompensa, sugieren que también la depresión estaría relacionada con la pérdida de neuronas dopaminérgicas (35, 53, 54).

La presentación clínica de la depresión en la EP es algo diferente de su presentación clásica. En los pacientes con EP predominan las características motoras (pérdida de energía, retraso psicomotor) con irritabilidad y ansiedad pero no tanto sentimientos de culpa o remordimientos (27, 43, 55), pudiendo ser relativamente comunes la muerte y la ideación suicida (56). En muchos casos los rasgos depresivos como alteraciones del sueño o apetito, cambios ponderales, disminución de la libido, retraso psicomotor, pérdida de energía, o disminución de la memoria pueden solaparse con los síntomas de la EP haciendo muy difícil el diagnóstico de depresión (32).

B. Ansiedad.

Los síntomas de ansiedad son dos veces más frecuentes en pacientes con EP que en la población general. La prevalencia de los trastornos de ansiedad en esta población se estima entre el 20 y 49% (35, 40, 57-59), siendo el trastorno de ansiedad generalizada, los ataques de pánico, la agorafobia y la fobia social los trastornos más comunes (40, 43).

A lo largo del desarrollo de la enfermedad, el 30-50% de los pacientes con EP experimentan ansiedad, lo que en parte se explica por la propia carga de la enfermedad (60). Así mismo, incrementos en los niveles de ansiedad o ataques de pánico se asocian con fluctuaciones motoras de la EP, en especial en el inicio de los periodos “off” (58) o a lo largo de dichos periodos (27, 34). En estos casos, los

síntomas depresivos o ansiosos suelen responder a medicación antiparkinsoniana (32, 34, 61). Fuera de los periodos “off” no parece haber una relación clara entre la severidad de los síntomas motores o cognitivos y los síntomas ansiosos, aunque éstos pueden formar parte de un trastorno depresivo subyacente (62).

Al igual que con la sintomatología depresiva, hay un incremento en la frecuencia de los síntomas de ansiedad incluso años antes del inicio de la EP (47), presentándose habitualmente como ansiedad constante, ataques de pánico o fobias (27, 63).

Los factores de riesgo para el desarrollo de trastornos de ansiedad son el género femenino, presencia de fluctuaciones motoras e historia previa de trastornos de ansiedad. Así mismo, ocurren con más frecuencia en pacientes jóvenes. La ansiedad puede ser incapacitante, favoreciendo el aislamiento social y la agresividad, y pudiendo empeorar otros síntomas de la EP como los cognitivos y los motores (64).

Especial mención requiere el Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC), englobado en las clasificaciones internacionales dentro de los estados de ansiedad. En los últimos años, se han realizado numerosos estudios centrados en demostrar la asociación entre la sintomatología obsesivo-compulsiva y la EP y en destacar características comunes a ambas patologías (65-67). Las teorías actuales defienden la base neuroanatómica del TOC que implica una disfunción en las vías cortico-estriado-pálido-tálamo-cortical, de manera que la presentación del trastorno se relaciona con la vía y el nivel de afectación (68). Dado que en la EP se produce una importante degeneración del estriado, resulta de especial interés estudiar su relación con la sintomatología obsesiva. Aunque son infrecuentes las comunicaciones de TOC de nueva aparición en EP, el TOC no diagnosticado en pacientes con EP empeora el pronóstico global (67, 69). Al igual que en otros síntomas no motores asociados a la EP existen disparidad de opiniones entre los diferentes autores revisados. Si bien en algunos casos se obtiene una relación entre el TOC y la EP (65, 70) en otros no se observa una asociación tan directa (66, 67).

C. Apatía y fatiga.

La apatía consiste en una pérdida de motivación que aparece en dominios intelectuales, emocionales y en la conducta. Para poder realizar el diagnóstico de apatía la disminución de actividad espontánea no puede ser imputada a incapacidad

motora o a alteraciones cognitivas graves (71). La apatía y la fatiga son dos alteraciones comunes en pacientes con EP que contribuyen de manera sustancial a la incapacidad producida por esta enfermedad, atribuyéndose a la propia patología de los ganglios basales y a alteraciones en los circuitos fronto-subcorticales (32, 72).

La apatía tiene una prevalencia de 30-40% de los pacientes con EP y puede ocurrir independientemente de sintomatología depresiva o deterioro cognitivo, aunque el solapamiento con ambas es frecuente (73, 74). Se ha encontrado una asociación entre apatía y déficits en funciones ejecutivas, en la memoria verbal y bradifrenia (43, 75). Por el contrario la severidad motora, la incapacidad física y la duración de la EP se correlaciona en menor medida con los síntomas de apatía (74). Estudios actuales han relacionado la apatía con la disminución de dopamina en el sistema límbico y ST ventral, estableciéndose una posible relación entre los síntomas de apatía y la medicación dopaminérgica (35, 76). En los primeros estadios de la EP, la aparición de apatía es mayoritariamente dependiente de la dopamina aunque a medida que avanza la enfermedad el deterioro cognitivo puede contribuir a un comportamiento apático debido a la disfunción ejecutiva (27). Estudios de imagen muestran una disminución de sustancia gris en diferentes áreas corticales incluida la corteza frontal inferior, ínsula y el córtex cingulado (77).

La fatiga tiene una prevalencia del 32-58% y se presenta en etapas tempranas de la EP precediendo en muchos casos a los síntomas motores. Una vez presente puede ser crónica o intermitente pero su prevalencia se va incrementando a lo largo de la vida. Se asocia frecuentemente a sintomatología depresiva, déficits cognitivos y sueño diurno, pero también es muy prevalente en pacientes no deprimidos (32, 78, 79). En contraste con la apatía, que parece estar asociada con el deterioro cognitivo principalmente de las funciones ejecutivas, la fatiga aparece como consecuencia de desafíos mentales, en concreto tareas que impliquen demandas atencionales y multitareas (32, 80).

Para ambos, apatía y fatiga, la coexistencia con síntomas depresivos y déficits cognitivos y su solapamiento con signos motores de la EP contribuyen a la dificultad de su diagnóstico (32).

1.2.2. Alucinaciones y psicosis.

Los síntomas psicóticos tales como alucinaciones y delirios son frecuentes en pacientes con EP y se asocian a la edad y a una larga evolución de la enfermedad (27, 81).

Aunque la psicosis aparece en menos del 10 % de los pacientes con EP no tratados y era poco común antes de la introducción de la terapia de reemplazo con dopamina, estudios actuales estiman una prevalencia acumulativa a largo plazo del 60% (82, 83). Incluyendo las formas leves, los síntomas psicóticos podrían afectar a más del 50% de los pacientes con EP (84).

El síntoma psicótico más común en la EP son las alucinaciones visuales. A pesar de ello las alucinaciones pueden involucrar a todos los dominios sensoriales y los delirios de varios tipos son también síntomas relativamente comunes (32, 85). Los síntomas psicóticos, una vez establecidos tienden a ser persistentes y progresivos y, con frecuencia, se producen durante la noche asociándose a alteraciones del sueño (86) que pueden preceder el desarrollo de alucinaciones (87). Las alucinaciones pueden aparecer junto a delirios estructurados pudiendo causar gran angustia tanto al paciente como a su entorno (27).

Las alucinaciones no son reconocidas por pacientes con alteraciones en las funciones cognitivas o demencia. El deterioro cognitivo juega un papel importante en la evolución crónica de las alucinaciones, siendo éstas un factor de riesgo para el desarrollo de una discapacidad cognitiva y demencia (86).

Los factores de riesgo para el desarrollo de síntomas psicóticos son la edad avanzada, larga duración de la enfermedad, deterioro cognitivo, severidad de los síntomas de la EP, trastornos del sueño y alteraciones visuales (81, 88, 89). El riesgo de desarrollo de síntomas psicóticos se incrementa con un inicio tardío de la EP, en pacientes que toman altas dosis de tratamiento dopaminérgico y sufren de alteraciones del sueño REM (27).

A pesar de la asociación entre la exposición a la medicación y la psicosis en EP, la dosis y la duración del tratamiento antiparkinsoniano no se correlaciona tan claramente con la psicosis, indicando que la etiología de los síntomas psicóticos en EP es compleja (43, 90).

Además de la hipótesis iatrogénica actualmente se admite que hay factores asociados a la enfermedad que pueden contribuir a la aparición de alucinaciones. Un mecanismo propuesto sería la hipersensibilización de receptores dopaminérgicos mesocortico-límbicos D2 y D3 debido a la terapia de recambio dopaminérgica crónica (27, 91). Estudios con RNM funcional han confirmado el papel de las áreas corticales de asociación visual, con disfunción de las redes entre estas áreas y los lóbulos frontales por un lado y con las áreas subcorticales por el otro (92).

Lesiones en el núcleo pedúnculo-pontino, locus coeruleus, núcleos del rafe y lóbulo parietal superior, generadoras de déficits colinérgicos, y un desbalance serotonina/dopamina están implicadas en la patofisiología de las alucinaciones (93, 94). La degeneración límbica,

paralímbica y de la sustancia gris cortical incluida la corteza prefrontal también está asociada al desarrollo de psicosis en EP (95). Así mismo, la acumulación de cuerpos de Lewy en amígdala, corteza hipocampal y corteza parietal inferior está descrita en pacientes con alucinaciones y EP (96).

1.2.3. Alteraciones del sueño

Las alteraciones del sueño y vigilia son en la actualidad las complicaciones no motoras más comunes en pacientes con EP. Más del 90% de los pacientes refieren insomnio, hipersomnía, fragmentación del sueño, terrores nocturnos, pesadillas, movimientos nocturnos o alteraciones del comportamiento asociadas a sueño REM (97). Dichas alteraciones del comportamiento asociadas al sueño REM, las alteraciones olfatorias y los síntomas depresivos y ansiosos podrían ser la clave clínica de la importancia de los síntomas prodrómicos no motores de la EP (27, 98).

Las alteraciones del sueño son más frecuentes en pacientes con enfermedad avanzada pudiendo definirse en tres grupos: 1) Síntomas motores asociados a la EP, incluido acinesia, distonía matutina, calambres dolorosos, temblor y dificultad de girarse en la cama; 2) Alteraciones del comportamiento nocturno (agitación, confusión) relacionadas con la presencia y/o tratamiento de síntomas psiquiátricos asociados a la EP (alucinaciones, ansiedad y depresión); 3) Otras alteraciones del sueño: insomnio (sueño fragmentado), alteraciones del comportamiento asociadas al sueño REM, síndrome de piernas inquietas, movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño y excesiva somnolencia diurna (27, 36).

Las alteraciones del comportamiento asociadas al sueño REM y otras alteraciones del sueño se atribuyen a la progresiva degeneración del núcleo pedúnculo pontino y a la reducción de la actividad estriatal dopaminérgica (99). La asociación de factores clínicos que pueden alterar el sueño en pacientes con EP son el parkinsonismo, síntomas autonómicos y trastornos psiquiátricos/cognitivos (43, 100, 101).

El insomnio tiene una prevalencia muy elevada en pacientes con EP, siendo las principales razones para el mismo las alteraciones motoras, el síndrome de piernas inquietas, la nicturia y los problemas respiratorios (principalmente síndrome de apnea obstructiva del sueño) (102). Por otro lado, la edad, la presencia de depresión o ansiedad, la duración de la enfermedad y la duración de la terapia con levodopa son los principales factores de riesgo para desarrollar insomnio (27).

Un tercio de los pacientes con EP presentan alteraciones de comportamiento asociadas a sueño REM, siendo éstas, un factor de riesgo para el desarrollo de alucinaciones y demencia. Estas alteraciones se presentan en la mitad de los casos previamente a la aparición de los síntomas motores de la EP, siendo un factor predictivo de la EP; el 20-40% de los pacientes desarrollan enfermedad degenerativa (sinucleinopatía) en los siguientes 5 años (103). Las parasomnias más relevantes en EP son las alteraciones del comportamiento asociadas a sueño REM y las alucinaciones nocturnas (27).

La somnolencia excesiva diurna y la fatiga también son comunes en pacientes con EP (104). Los factores causales principales son el insomnio, la depresión, las alteraciones del sistema nervioso autónomo (hiperhidrosis nocturna y nicturia) y algunos fármacos. Aparece más frecuentemente en EP avanzada, asociada con alteraciones cognitivas y/o depresión, larga duración del tratamiento con levodopa y alucinaciones (27) y se atribuye al deterioro en el sistema estriado-tálamo-frontocortical, la exposición a la terapia de reemplazo con dopamina y las alteraciones nocturnas del sueño (97, 101). Se le asocia también una alta comorbilidad psiquiátrica (43, 105, 106). Los “ataques de sueño” (repentino paso de vigilia a sueño REM) anteriormente relacionados con el tratamiento con dopamina parecen en la actualidad un manifestación de somnolencia excesiva diurna (107).

1.2.4. Alteraciones en el control de impulsos.

Las alteraciones del control de impulsos son variaciones del comportamiento caracterizadas por fallos en la resistencia a los impulsos e inhabilidad para reducir y controlar determinadas conductas. Dentro de este grupo se encuentran entre otros, el juego patológico, la hipersexualidad, las compras compulsivas y los atracones o compulsión hacia el alimento. Estos trastornos ocurren con bastante frecuencia en pacientes con EP (108). En estudios recientes se ha constatado la aparición de estas alteraciones en un 15-20% de los pacientes con EP, con una prevalencia mayor en pacientes que mantienen tratamiento con agonistas dopaminérgicos (43, 109). Se postulan como factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones del control de los impulsos en EP una historia personal de alcoholismo o juego patológico, características de personalidad tendentes a la búsqueda de novedades e impulsividad, edad joven, sexo masculino, y la aparición temprana de la EP (108, 110).

En pacientes con EP y alteraciones del control de los impulsos se observan también déficits cognitivos, principalmente alteraciones en las funciones ejecutivas, incluyendo problemas en la toma de decisiones (111, 112).

El sistema dopaminérgico parece el implicado en estos fenómenos, con una sensibilización de los receptores D2/D3 y una disminución en la disponibilidad de transporte de DA (113, 114). Estudios de neuroimagen funcional han mostrado una alteración en la activación estriatal y en la conectividad corticoestriatal en estos pacientes (115, 116). Así mismo se observa una sobreactividad en las áreas cerebrales implicadas en los circuitos de recompensa, motivación, control de impulsos, toma de decisiones y memoria de procesamiento (ganglios basales, corteza orbitofrontal, hipocampo, amígdala e ínsula) (117, 118).

En estos pacientes las alteraciones del control de impulsos aparecen en asociación con la terapia con agonistas dopaminérgicos y se incrementan si se combina con levodopa (27, 119). En estudios recientes estas alteraciones se relacionan con una disfunción en las vías inhibitorias asociadas con las consecuencias negativas de las acciones (116, 120). Las decisiones impulsivas así como la distorsión en la estimación de las consecuencias de sus acciones pueden desencadenar alteraciones del comportamiento con graves repercusiones en la vida diaria del paciente. Muchos autores constatan una disminución importante de estas conductas tras una reducción de la dosis de agonistas dopaminérgicos y el cambio a un agonista diferente (117, 121).

1.3. ENFERMEDAD DE PARKINSON Y CALIDAD DE VIDA.

El término “calidad de vida relacionado con la salud” (en inglés HRQoL) es un concepto clínico más restrictivo que el global de “calidad de vida” y queda definido por el nivel de salud, el cuidado de la salud y el soporte socio-sanitario. Es la percepción y evaluación que el paciente hace de sí mismo acerca del impacto de la enfermedad y sus consecuencias en sus vidas (122).

El diagnóstico de la EP está condicionado por la aparición de síntomas motores pero algunas de las manifestaciones no motoras de la enfermedad pueden ser consideradas factores determinantes de la calidad de vida del paciente. La importancia de estos síntomas no motores se refuerza por los resultados obtenidos en diferentes estudios que identifican algunas dimensiones no motoras (salud mental/sensación de bienestar, angustia en relación a la enfermedad, función cognitiva, sueño y reposo, energía/fatiga, función sexual) entre las áreas más importantes para la calidad de vida en pacientes con EP o los síntomas más molestos para estos pacientes (123-125).

Los síntomas depresivos se asocian con una creciente incapacidad para la realización de las actividades de la vida diaria. Se ha demostrado en varios estudios una sólida relación entre la depresión y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con EP (126-130).

La ansiedad es también un síntoma muy prevalente en pacientes con EP estando considerada en la actualidad como un predictor independiente de la calidad de vida asociada a la salud en pacientes con EP (122, 130, 131). Muchos estudios han mostrado que la fatiga tiene un impacto claro sobre la mayoría de las dimensiones de la HRQoL en pacientes con EP incluso como factor independiente de la depresión y la incapacidad (132).

La apatía es uno de los determinantes en la reducción de la calidad de vida de los EP, incluso en estadios tempranos de la enfermedad (133).

La fatiga es el síntoma único más relacionado con la incapacidad para los pacientes con EP. Tiene efectos adversos en la calidad de vida, depresión e incapacidad de los pacientes con EP y es un determinante primario para la discapacidad relacionada con el trabajo (32, 134, 135).

Las alteraciones del sueño se han asociado en diferentes estudios con la HRQoL en pacientes con EP, planteándose en algunos de ellos como predictores independientes de calidad de vida (136, 137).

El dolor puede ser un determinante en la HRQoL en cualquier condición y en la EP afecta a todas o la mayoría de las dimensiones (138).

Otros síntomas no motores que también influyen en la calidad de vida percibida por estos pacientes con el deterioro cognitivo, sudoración, náuseas, hipotensión ortostática, estreñimiento, alteraciones de la deglución y sialorrea (139-143).

En general muchos de los síntomas más molestos de la EP son los síntomas no motores que tienden a acumularse en el mismo paciente y que se incrementan a medida que empeora la enfermedad (124, 144). El efecto de estos síntomas no motores en la HRQoL es enorme y parece exceder el impacto de la discapacidad motora y sus complicaciones (122).

1. 4. TRATAMIENTO CON LEVODOPA Y SÍNTOMAS PSIQUIÁTRICOS.

La levodopa (L-3,4-dihidroxifenilalanina) es un aminoácido sintetizado endógenamente de la tirosina mediante la acción catalítica de la enzima tirosina-hidroxilasa. Es convertida en dopamina (DA) por la actividad de la dopa-decarboxilasa. En su catabolismo, la DA es inactivada por la enzima monoaminoxidasa (MAO) y por la enzima catecol-O-aminotransferasa (COMT) a 3-O-metildopa (145). La MAO es una enzima mitocondrial que tiene dos formas: la MAO-A que se encuentra preferentemente en neuronas catecolaminérgicas y la MAO-B que se encuentra preferentemente en neuronas dopaminérgicas. La COMT se encuentra ampliamente distribuida estando en el cerebro preferentemente localizada en las células de la glía. Debido a la acción de estas enzimas y su distribución, solamente el 10% de la DA administrada con un inhibidor de la decarboxilasa periférica alcanza el cerebro. El producto final del catabolismo de la dopamina es el ácido homovanilmandélico que se excreta por orina (146).

Aunque no se conoce exactamente el mecanismo de acción de la levodopa, se cree que tras cruzar la barrera hematoencefálica y pasar a DA actúa directamente sobre los receptores tipo D1 y D2 de las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales modulando el circuito cortico-estriado-pálido-tálamo-cortical (146).

Los efectos secundarios de la terapia con levodopa se clasifican en dos grupos; las complicaciones motoras (fluctuaciones motoras y discinesias) y las complicaciones no motoras. De entre éstas últimas, las alteraciones psiquiátricas toman la máxima relevancia, ya que más del 20% de pacientes con EP las presentan (147). Generalmente estos efectos están relacionados con el aumento de la dosis de fármaco o con la suma de agonistas dopaminérgicos o anticolinérgicos en el tratamiento (146).

Los primeros síntomas en aparecer son las alteraciones del sueño, con sueños vívidos y pesadillas (146). La somnolencia diurna y la fragmentación del sueño suelen ser las quejas más frecuentes. A ello contribuye la medicación dopaminérgica y la acinesia nocturna en los estadios más avanzados de la enfermedad (102, 148).

Las alucinaciones visuales son el síntoma más común, junto con las ilusiones, estados confusionales, alteraciones sexuales y trastornos del sueño. Parece que tanto el sistema dopaminérgico como el serotoninérgico están implicados en la base neuropatológica de estos trastornos (147). Desde la introducción de la levodopa y otros medicamentos dopaminérgicos en el tratamiento de la EP, los síntomas psicóticos se han incrementado notablemente (entre el 10-50% de los pacientes), siendo excepcionales antes del empleo de estas sustancias (148-150). En una revisión recientemente publicada se confirma la

monoterapia con agonistas dopaminérgicos como una alternativa efectiva y segura a la levodopa en pacientes con EP, teniendo en cuenta que la incidencia de síntomas psicóticos fue el doble que en los controles, manteniéndose como un importante efecto secundario de esta terapia (151).

La levodopa puede provocar ocasionalmente estados maníacos que mejoran con la disminución de dosis (152). La hipomanía relacionada con la terapia de sustitución dopaminérgica se asocia significativamente con pacientes jóvenes, inicio temprano de la EP, discinesias, dosis elevadas de levodopa equivalente, disregulación dopaminérgica y tratamiento con amantadina. En contraste, la manía relacionada con la terapia de sustitución dopaminérgica se asocia significativamente con alucinaciones e ilusiones, una historia personal de psicosis inducida por levodopa, tratamiento con quetiapina, alta dosis diaria de levodopa y déficits cognitivos (153).

Los síntomas depresivos y las alteraciones cognitivas (demencia), aunque pueden aparecer en pacientes con EP avanzada no parecen ser producidos por el tratamiento con levodopa (146).

En los últimos años, el tratamiento con levodopa se ha asociado también con el desarrollo de trastornos de control de impulsos (54). Estas alteraciones suelen aparecer tras años de tratamiento y principalmente cuando los paciente reciben levodopa y agonistas dopaminérgicos de manera conjunta. En la mayoría de los casos estos cuadros se resuelven al suspender el agonista dopaminérgico (154).

Por último, un porcentaje de pacientes con EP sufre un síndrome de adicción a levodopa. Como consecuencia de esto se observan, entre otros síntomas motores, alteraciones graves del comportamiento, hipomanía, alteración del apetito, hipersexualidad, ludopatía, agresividad y psicosis. Durante los periodos de disminución de la concentración sanguínea del fármaco aparece sintomatología ansiosa y depresiva, incluso con pensamientos suicidas. Esta alteración se relaciona con desequilibrios en los mecanismos cerebrales de recompensa que dependen de la dopamina (148, 155, 156). Estos pacientes suelen tener una aparición temprana de la enfermedad comparados con la población general de pacientes con EP, así como una historia personal de depresión, y familiar de EP y abuso de fármacos. Tener en cuenta los factores de riesgo además de una monitorización del tratamiento es crucial para la prevención de este síndrome (157).

1.5. ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA, SINTOMATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA Y CALIDAD DE VIDA.

El tratamiento quirúrgico de la EP está descrito desde principios de 1940 y hasta hace poco tiempo se ha centrado en procedimientos ablativos en el tálamo y parte interna de globus pallidus (GPm). Estos tratamientos quirúrgicos (principalmente la palidotomía) tuvieron su importancia en la era pre-levodopa, resurgiendo de nuevo como una metodología popular en los años 90. A finales de los 90 fueron rápidamente sustituidos por la estimulación cerebral profunda (ECP), principalmente como resultado de la inquietud por los efectos adversos resultantes de las lesiones bilaterales así como de la irreversibilidad de los mismos en caso de lesiones mal ubicadas. Así mismo se identifica una nueva diana, el núcleo subtalámico (NST), como núcleo clave, convirtiéndose en el lugar de emplazamiento común de los electrodos en la ECP (158, 159).

No existe un consenso acerca de los síntomas psiquiátricos que pueden ser considerados como criterio de exclusión para esta cirugía. El reconocimiento de comorbilidades psiquiátricas y cognitivas, especialmente depresión, ansiedad, apatía, psicosis o impulsividad, previamente a la ECP es fundamental, dado que puede confundir la evaluación de los resultados quirúrgicos.

La mayoría de los síntomas neuropsiquiátricos son habitualmente atribuibles a una disfunción selectiva específica de la corteza prefrontal y de las vías cortico-estrio-talámicas (24), como se ha demostrado en las lesiones focales del estriado no motor y corteza dorsal prefrontal y orbitofrontal (160). Estos síntomas pueden presentarse de manera aguda tras la ECP del NST o más tardíamente. Entre los primeros destacan la depresión aguda y los estados de hipertimia, mientras que la depresión mayor, la manía, la ansiedad generalizada y las conductas adictivas parecen enmarcarse entre los síntomas de aparición más tardía (161).

Tras la ECP se ha comunicado sintomatología depresiva e incremento de la impulsividad pudiendo ambas ser consideradas como consecuencia de la estimulación o exacerbación de síntomas ya presentes previamente a la misma (162-164). Así, se propone que la modificación de parámetros de estimulación puede ayudar a mitigar las alteraciones del comportamiento inducidas por la propia estimulación (158). En relación con esto, se plantea que quizás la estimulación crónica del NST produzca cambios locales y distales en las redes neuronales de individuos vulnerables (160). De hecho, en un meta-análisis recientemente publicado, se concluye que las secuelas psiquiátricas tras ECP son comunes (165). En concreto, se ha publicado que el 41% de los pacientes con EP y sometidos a ECP tienen problemas neurocognitivos que incluyen manía, apatía, ansiedad, llanto, miedo,

pánico; ideas de suicidio (166) y depresión en un 2-8% y confusión un 4% (167).

Algunos autores han intentado definir los factores de riesgo de desarrollo de complicaciones neuropsiquiátricas tras ECP del NST (168). Un patrón individual de denervación dopaminérgica estriatal, fenómenos de sensibilización inducidos por el tratamiento y la personalidad premórbida pueden ser determinantes para la aparición de efectos adversos cognitivos, emocionales y comportamentales tras la ECP del NST (169). Así mismo, las funciones no motoras se sustentan en circuitos cortico-subcorticales que implican a la corteza frontal, ganglios basales y tálamo y en relación a estos aspectos no-motores tras ECP, la principal evidencia hasta la actualidad es que la estimulación del GPM parece producir menos repercusión a ese nivel que la estimulación del NST (168).

Otros autores afirman sin embargo que las complicaciones neuropsiquiátricas son en general transitorias y moderadas si se manejan adecuadamente. Estos síntomas se observan habitualmente en los primeros meses tras la cirugía, durante la adaptación al neuroestimulador y medicación. En aquellos pacientes más apropiados para la cirugía, la mejoría de los síntomas motores inducida por la neuroestimulación excede cualquier efecto adverso y conduce a una mejora sustancial en la calidad de vida (170, 171). El espectro y la calidad de los problemas neuropsiquiátricos poscirugía no parecen distar muchos de aquellos observados en pacientes con tratamiento médico (169). Los síntomas comórbidos, el ambiente social y los factores psicológicos (incluidos los ajustes psicosociales) son cofactores importantes a tener en cuenta a la hora de plantear una terapia individualizada para cada paciente (169).

En definitiva, así como algunos autores (170, 172, 173) observan que tras la ECP del NST se produce un incremento de alteraciones emocionales como la apatía (174, 175), reactividad emocional (176), hipomanía (177), depresión (176, 178, 179) y suicidio (178-180); otros estudios remarcan que un cambio agudo en la dosis de levodopa puede afectar más a los cambios psíquicos del paciente que la propia estimulación del NST (181) y muestran mínimas complicaciones a nivel comportamental que, de aparecer, serían de manifestación transitoria (182-184).

1.5.1. Alteraciones del ánimo tras ECP.

Los estudios sobre las alteraciones del humor tras ECP del NST deben interpretarse con precaución debido a la presencia de dificultades metodológicas tales como la carencia de un grupo control (169).

La euforia y/o hipomanía posquirúrgica han sido descritas en un 4-15% de los pacientes y suelen manifestarse en los primeros tres meses tras ECP (169, 185). En relación a la hipomanía parece que podría existir una correlación con un mal posicionamiento del electrodo (168, 186). Euforia, crisis de hilaridad, aumento de motivación y disminución de fatiga así como ansiedad y tensión han sido descritas cuando el NST es estimulado con corriente de alta frecuencia (187, 188).

Se establece así mismo una prevalencia de manía del 0.9-1.7% (167). Tanto la manía como la hipomanía se desarrollan típicamente en fuerte asociación con el inicio de la estimulación del NST, desapareciendo en los primeros seis meses (189), lo que parece poner de manifiesto una consecuencia directa de la afectación de las vías límbicas de los ganglios basales por la neuroestimulación (167, 186, 190). Algunos autores postulan además que la manía posquirúrgica puede estar asociada a la suma del efecto psicotrópico de la estimulación del NST sobre el tratamiento dopaminérgico (175).

La literatura revisada sugiere que la manía/hipomanía inducida por la ECP del NST se asocia con mayor consistencia con un emplazamiento más ventromedial del electrodo dentro de este núcleo así como con un voltaje de estimulación elevado (>3 V) y/o estimulación unipolar (191-193). Los varones y/o el progreso temprano de la sintomatología en la EP representan la población con mayor riesgo de desarrollo de síntomas maniacos y suicidio (191, 194, 195).

La prevalencia de la depresión se estima entre 2-4%, las alteraciones emocionales entre un 0.1- 0.2% y la ideación/intención suicida entre 0.3-0.7% (167).

En un meta-análisis actual (169), se indica un desarrollo de sintomatología depresiva en un 20-25% de los pacientes con EP tras ECP del NST, manifestándose estos síntomas en los dos primeros meses tras la cirugía (176, 178).

Estudios recientes han puesto de manifiesto que la depresión empeora con la ECP del NST pero mejora con la ECP en GPM, sugiriendo que tanto la estimulación del NST como la reducción de medicación antiparkinsoniana pueden contribuir a la sintomatología depresiva (158, 196).

En dos estudios aleatorizados prospectivos de ECP del NST que incluían grupo control tratado con fármacos, se encontraron efectos beneficiosos en la medida de la depresión en el grupo de ECP tras 6 meses aunque en ambos grupos se observaron pacientes que cumplían criterios de trastorno depresivo (170, 171, 189).

En otros estudios prospectivos a tres y cinco años, no se observan diferencias en el humor ni síntomas ansiosos ni en el funcionamiento psicosocial en los pacientes con EP sometidos a ECP del NST (197-199).

Así mismo, en algunos pacientes la depresión posquirúrgica puede explicarse por una amplificación o reactivación de un trastorno preoperatorio, por lo que se pone de manifiesto la necesidad de un adecuado asesoramiento psiquiátrico previo a la ECP (176, 200).

Los factores de riesgo para el desarrollo de una depresión posquirúrgica incluyen una disminución rápida de la medicación dopaminérgica, una historia previa de depresión y problemas de ajuste a una reducción del grado de minusvalía tras la ECP (169, 201). También se ha observado una mayor tasa de sintomatología depresiva tras la neuroestimulación con el electrodo terapéutico posicionado en situación más ventral dentro del NST (189, 202).

En relación a la sintomatología ansiosa, en diferentes estudios se observa una mejoría en las puntuaciones de las escalas tras la ECP del NST (181, 203), aunque se desconoce si esta reducción en los niveles de ansiedad es secundaria a la mejoría en los síntomas motores de la EP o está directamente relacionada con la propia neuromodulación producida (169).

Se ha visto que la estimulación bilateral del NST mejora tanto los síntomas de la EP como los del Trastorno Obsesivo Compulsivo (65, 204, 205). Como ya se ha mencionado anteriormente, se cree que tanto la fisiopatología del TOC como la de la EP implican disfunción del circuito subcortical córtico-estriado-pálido-tálamo cortical (204, 206). En esta fisiopatología están envueltos los circuitos corticobasales límbico y paralímbico, pudiendo el TOC ser el resultado de un desbalance entre los circuitos directo e indirecto (207). El NST, al formar, su parte medial, parte del sistema mesolímbico (relacionado con emociones y dolor) y al estar en relación con la corteza cingular anterior (CCA) es una estructura común para ambos circuitos, jugando un papel fundamental en el circuito indirecto. La inhibición del NST por la estimulación de alta frecuencia podría restablecer el balance de ambos circuitos (205), mejorando por un lado la sintomatología de la EP (208) y por otro la clínica del TOC (65, 204, 205).

En cuanto a la sintomatología suicida, se ha observado una mayor tasa de suicidio en pacientes con EP sometidos a ECP del NST de la esperada (84, 185). De hecho, la tasa de suicidio en estos pacientes se sitúa en el primer año posquirúrgica entre 12 y 15 veces más elevada que la observada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el mismo

grupo de edad (189, 195). El incremento en la tasa de suicidio en estos pacientes es aún más remarkable cuando se tiene en cuenta que los pacientes con EP a tratamiento médico se asocian con una tasa de hasta 10 veces menos suicidios que en la población general (209) a pesar de la alta prevalencia de depresión en este grupo de pacientes (169). Así mismo, en un meta-análisis a diez años se observa una tasa de suicidio incluso más elevada al realizar la ECP en el GPM (167, 191).

En relación con el suicidio, la depresión posquirúrgica, ser soltero y una historia previa de descontrol de impulsos parecen ser factores de riesgo independientes en pacientes sometidos a ECP del NST (195).

Esto subraya de nuevo la necesidad de una evaluación psiquiátrica preoperatoria más exhaustiva, así como de un cuidadoso y detallado seguimiento postoperatorio (158, 169, 191, 195, 210).

Otro de los efectos psiquiátricos observados a largo plazo tras la ECP es la apatía. Este síntoma se asocia frecuentemente con un síndrome de alteración de las funciones ejecutivas frontales o una demencia más que con sintomatología depresiva. Este hecho apunta a que puede ser atribuida a un estado avanzado de la enfermedad caracterizado por una extensa neurodegeneración (169, 211) y a lesiones del circuito entre ganglios basales-sistema límbico (162, 175). Otros autores relacionan la apatía con un espectro de síntomas hipodopaminérgicos no motores asociados a la EP, ya que en algunos pacientes remite con tratamiento dopaminérgico (169, 212) relacionándola, por tanto, con la disminución del tratamiento dopaminérgico tras la ECP del NST (213, 214)

Hay informes contradictorios en relación al efecto de la ECP sobre el humor y los síntomas de apatía en la EP, pero la literatura sugiere que al menos algunos pacientes desarrollan o experimentan un empeoramiento en ambos tras la ECP (168, 215). En algunos estudios recientes se ha observado que la proporción de pacientes con EP que presentan apatía es del 8,7% previo a la ECP y del 24,6 % al tercer año posquirugía (169, 175). La apatía parece estar relacionada con fluctuaciones no motoras en el paciente previas a la ECP y variaciones en la motivación, el humor y la ansiedad durante el tratamiento con levodopa. (189, 216).

La progresión de la EP puede explicar el incremento en los síntomas de apatía en los estudios a largo plazo tras ECP, aunque se pueden observar ya síntomas de apatía en los tres o seis meses tras la estimulación, lo que indica que este síntoma está asociado tanto con la neuroestimulación como con la bajada de medicación en el primer estadio tras la cirugía (174). Las hipótesis actuales indican que la ECP del NST puede modular la red frontal

motivacional conectada con el sistema límbico y territorios de asociación que causarían finalmente la sintomatología apática (169, 217).

1.5.2. Alteraciones cognitivas tras ECP.

En relación al perfil cognitivo tras ECP, es difícil identificar en qué medida el deterioro cognitivo puede ser atribuido a la ECP y cuánto es debido a la propia EP, ya que los déficits cognitivos (desde una disfunción moderada ejecutiva frontal hasta una demencia franca) forman parte del curso natural de esta enfermedad (169, 218). Antes de la implantación de los electrodos, cada paciente tiene un riesgo específico de desarrollar un deterioro cognitivo (189). Pacientes de edad avanzada, dosis basal de levopoda elevada y/o alta puntuación en la subescala motora de la escala unificada para la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) basal tienen un alto riesgo de empeoramiento de la función ejecutiva tras la ECP del NST (219). Elevadas puntuaciones en estos tres factores también indican un avanzado estado en la progresión de la propia EP (189). Otros factores que incluyen el proceso quirúrgico, el emplazamiento exacto del electrodo y el manejo posquirúrgico del paciente pueden ser incluso más relevantes a la hora de explicar el deterioro ejecutivo tras la ECP del NST (189). Estudios actuales han encontrado evidencias que muestran una relación entre las alteraciones cognitivas y emocionales observadas en pacientes con EP tras seis meses de una ECP en el NST con el punto de entrada cortical de los electrodos y su posición final en el área subtalámica (220).

Se ha informado de un empeoramiento en la fluencia verbal, función ejecutiva y velocidad de procesamiento tras la ECP del NST (162, 164, 196). En un meta-análisis actual de 23 estudios se ha observado, además de la disfunción ejecutiva y la disminución en la fluencia verbal, un deterioro en la memoria en los pacientes sometidos a ECP del NST (221). En otros estudios aleatorizados en cambio, no se ha constatado un deterioro significativo en las escalas de cognición global aunque sí una disminución en las puntuaciones en fluencia verbal tras la ECP del NST (189).

Así mismo, cuando se interpretan las alteraciones neuropsiquiátricas tras ECP deben tenerse en cuenta los cambios que se producen en el tratamiento farmacológico tras la cirugía. De media se reduce la dosis equivalente de levodopa en un 50-60% en comparación con la dosis media prequirúrgica (169). Una reducción substancial de levodopa puede causar apatía, con una disminución importante de la respuesta tanto a estímulos internos como externos (164, 222) y en pacientes con EP la apatía se asocia clásicamente a disfunción cognitiva (223). No obstante la mayoría de los estudios que han investigado los efectos de la

medicación tras ECP no han encontrado correlación entre la magnitud de la reducción de fármacos dopaminérgicos y el grado de deterioro cognitivo (203, 224, 225).

En estudios actuales se ha observado que un incremento en la amplitud y el pulso en la ECP del NST, así como una disminución en los niveles de ansiedad, tiene efectos positivos en la función cognitiva de los pacientes, mejorando sus limitaciones motoras asociadas a la EP (226, 227). No obstante se aconseja una valoración cognitiva exhaustiva antes de la cirugía, ya que un trastorno cognitivo moderado previo puede empeorar notable e irreversiblemente tras la ECP (148, 228)

1.5.3. Modificaciones en parámetros del sueño tras ECP.

Las alteraciones del sueño son habituales en los pacientes diagnosticados de EP, bien por la propia etiopatogenia de la enfermedad, bien como efecto adverso del tratamiento farmacológico. Se han publicado varios estudios sobre el efecto de la ECP del NST en el sueño de pacientes con EP, poniéndose de manifiesto una mejoría de los trastornos de sueño en estos pacientes (148, 229, 230). En base a esto hay autores que sugieren que una estimulación crónica del NST mediante ECP mejora la calidad del sueño gracias a una reducción en la fragmentación del mismo (231). Excepcionalmente se han observado alteraciones comportamentales durante el sueño, siendo éste de contenido violento, tras la ECP del NST (232).

1.5.4. Alteraciones psicóticas tras ECP

Los trastornos alucinatorios y delirantes no son infrecuentes en los pacientes con EP sometidos a ECP del NST. Se postula que ocurren debido a la estimulación de neuronas fuera del NST o en aquellos pacientes que desarrollan demencia (148).

1.5.5. Alteraciones conductuales tras ECP.

Los pacientes con EP presentan un amplio espectro alteraciones conductuales. De hecho, este grupo de pacientes aún sin recibir ningún tratamiento muestran apatía así como déficits en los procesos de recompensa o búsqueda de novedades (233).

El desarrollo de cambios conductuales tras la ECP del NST enfatiza las funciones no motoras de este núcleo, ya que está implicado en las redes cognitivas y límbicas así como en la modulación del sistema serotoninérgico de núcleos del rafe (234-236). Se postula que la conducta agresiva que presentan algunos pacientes tras la estimulación subtalámica puede

deberse a una estimulación eléctrica, por difusión, de la pared lateral del hipotálamo, ya que los electrodos implantados se encuentran en las cercanías del hipotálamo lateral, el cual se sabe que juega un importante papel en la regulación de las emociones (237).

No obstante parece que los casos de alteraciones agudas del comportamiento inducidas tras ECP del NST son casos aislados (169). La limitada experiencia hasta la fecha y la literatura publicada sugieren que el desarrollo de alteraciones en el control de los impulsos tras la ECP del NST en pacientes con EP es un fenómeno transitorio que se produce durante el periodo de ajuste postoperatorio y que a menudo revierte cuando la medicación se reduce y los niveles de estimulación se mantienen estables (169). La desinhibición comportamental observada en algunos pacientes tras la ECP del NST, se relaciona con aspectos de personalidad previos o bien diagnóstico de trastorno bipolar (163, 238). Así mismo parece existir una correlación entre pacientes con déficits cognitivos y trastornos afectivos preoperatorios y el incremento del riesgo de desarrollar problemas de comportamiento tras la ECP del NST (191). Los datos sugieren que pacientes con trastorno en el control de los impulsos y alteraciones de conducta (sobre todo conductas adictivas) previas a la cirugía tienen un alto riesgo de desarrollar problemas psiquiátricos posoperatorios por lo que se revela de nuevo muy importante un manejo multidisciplinar de cada caso y una adecuada evaluación psiquiátrica preoperatoria (148, 169, 176).

Además de las alteraciones específicas sobre la conducta que pueden causar los parámetros de la ECP sobre el NST, existen otros factores que también pueden contribuir de forma aguda o tardía a estas alteraciones, como el tiempo prolongado de la cirugía, el número de trayectos de exploración a través de los lóbulos frontales, los efectos de reducción de la dosis de levodopa sobre las vías dopaminérgicas mesolímbicas y mesocorticales, los factores psicosociales asociados a la mejoría clínica de la función motora y la independencia funcional conseguida tras la estimulación del NST (160).

1.5.6. Modificaciones en parámetros de calidad de vida tras ECP.

El efecto beneficioso de la ECP bilateral del NST en los síntomas motores y de calidad de vida en pacientes con EP avanzada ha sido demostrada en estudios controlados aleatorizados (170, 171, 239). La calidad de vida mejora de manera importante en muchos pacientes tras la ECP del NST (165, 173, 236, 240) aliviando no sólo los síntomas motores de la EP sino también otros síntomas no motores muy relacionados con la calidad de vida del paciente, tales como síntomas depresivos o deterioro cognitivo (241). En un estudio reciente, controlado y aleatorizado, en el que se observan las variaciones en síntomas motores y no

motores responsables de los cambios en la calidad de vida en 121 pacientes tras ECP del NST (239) se pone de manifiesto que el tiempo diario “off” acumulado es el predictor más potente para la mejoría en la calidad de vida relacionada con enfermedad tras la ECP, correlacionando de manera importante esta mejoría con cambios en las funciones motoras y en los síntomas ansiosos y depresivos.

Otros autores informan de efectos similares en el humor y la cognición al realizar ECP del NST y Gpm pero la ECP en esta última diana parece producir mayor incremento en la calidad de vida del paciente (158, 202, 242).

Los pacientes que experimentan un deterioro en los dominios de funciones ejecutivas mejoran en los parámetros de calidad de vida, por lo que se constata que un ligero deterioro en los dominios cognitivos de las escalas de evaluación tras la ECP del NST no está asociado con un deterioro clínicamente relevante de las actividades de la vida diaria que dirigen la calidad de vida del paciente (189).

Como conclusión por todo lo expuesto, queda patente que la ECP del NST puede alterar el funcionamiento del circuito córtico-tálamo-límbico basal, que procesa la información emocional, la motivación y la conducta social (26) y por tanto se indica la posibilidad de que el procedimiento pueda tener efectos indeseables sobre el comportamiento emocional de los pacientes sometidos a esta cirugía (178). No obstante, en un meta-análisis de reciente publicación (243) se concluye que si bien la eficacia de la ECP del NST en el control de los síntomas motores y la mejoría en la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes queda confirmada, serían necesarios más estudios controlados para poder evaluar el efecto neurocognitivo y psiquiátrico de esta cirugía. En base a ello, se plantea el presente estudio que pretende contribuir modestamente al estado actual del conocimiento en relación a las consecuencias psiquiátricas y en la calidad de vida de los pacientes con EP sometidos a ECP del NST.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.

2.1. Hipótesis

La estimulación cerebral profunda (ECP) del núcleo subtalámico (NST) en pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP) produce cambios en la sintomatología psiquiátrica (afectiva, ideación suicida, obsesivo-compulsiva, y del ciclo sueño/vigilia) y mejoría en la calidad de vida de estos pacientes.

2.2. Objetivo general

Determinar las variaciones en la sintomatología psiquiátrica y en la calidad de vida en pacientes con EP tras 1 año de ECP del NST.

2.2.1. Objetivos específicos

1. Identificar los cambios en la sintomatología afectiva (depresiva y maníaca) mediante las escalas MES y MAS (ver epígrafe 3.3. Evaluación) en los pacientes con EP tras 1 año de ECP del NST.
2. Identificar los cambios en la ideación suicida mediante la escala SSI (ver epígrafe 3.3. Evaluación) en los pacientes con EP tras 1 año de ECP del NST.
3. Identificar los cambios en la sintomatología obsesivo-compulsiva mediante la escala Y-BOCS (ver epígrafe 3.3. Evaluación) en los pacientes con EP tras 1 año de ECP del NST.
4. Identificar los cambios en la sintomatología del ciclo sueño/vigilia mediante la escala COS (ver epígrafe 3.3. Evaluación) en los pacientes con EP tras 1 año de ECP del NST.
5. Determinar los cambios en la calidad de vida mediante la escala SF-36 (ver epígrafe 3.3. Evaluación) en los pacientes con EP tras 1 año de ECP del NST.

3. MATERIAL Y MÉTODO.

3.1. Diseño del estudio.

Estudio naturalístico, observacional, prospectivo de 1 año de seguimiento con tres momentos diferenciados (basal, a los seis meses y al año).

3.2. Sujetos de estudio.

Los sujetos de estudio se reclutarán de entre aquellos pacientes con EP candidatos a cirugía de implante de electrodos cerebrales profundos en NST para el tratamiento de su EP y que cumplan criterios para dicha cirugía según “Criterios de inclusión y exclusión en cirugía de los Trastornos de Movimiento del Hospital Universitario Central de Asturias” (Anexo 1).

Criterios de inclusión al estudio:

1. Pacientes ambulatorios.
2. Edad ≥ 18 años.
3. Capaces de cumplimentar el instrumentos de evaluación autoadministrado.
4. Firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión: al tratarse de un estudio naturalístico que busca reproducir lo más fielmente posible las condiciones clínicas reales, los únicos criterios de exclusión son:

1. Incapacidad para cumplimentar el instrumento de evaluación autoadministrado.
2. Negativa a dar el consentimiento informado.

3.3. Procedimiento quirúrgico.

Consta de tres momentos claramente diferenciados:

- A. Fase prequirúrgica.
- B. Fase quirúrgica.
- C. Fase posquirúrgica.

A. Fase prequirúrgica.

Tras la selección de la muestra se procede a la aplicación de tres protocolos diferentes: protocolo neurológico, protocolo neurofisiológico y protocolo neuropsicológico (Anexo 2)

B. Fase quirúrgica.

La técnica quirúrgica consta de las siguientes fases:

- a) establecimiento de las coordenadas radiológicas del NST mediante resonancia magnética cerebral (RM) y tomografía cerebral (TC) y atlas de estereotaxia de Schaltenbrand & Wahren (244) y Talairach & Tournoux (245).
- b) alcance del punto diana mediante un marco de estereotaxia modelo Leksell (Leksell®, Elekta®, Suecia).
- c) corroboración de las coordenadas radiológicas mediante microrregistro cerebral multiunitario (NDRS®, La Habana, Cuba).
- d) implante de electrodos tetrapolares cerebrales profundos (Medtronic Inc®, Minneapolis, MN, USA).

Una vez colocado el marco de estereotaxia Leksell y siguiendo el plano órbito-meatal se realizan cortes paralelos al plano comisura anterior-comisura posterior (CA-CP) para su identificación tanto en la RM como en el TC.

Posteriormente se procede a la determinación, por medios indirectos y apoyados en los atlas estereotáxicos de Schaltenbrand & Wahren (244) y Talairach & Tournoux (245), de las coordenadas estereotáxicas correspondientes al NST respecto a la línea CA-CP. Las coordenadas teóricas manejadas de dicho núcleo son 12 mm lateral a la línea CA-CP, 2 mm por detrás del punto medio intercomisural CA-CP y 5 mm por debajo de la línea CA-CP (246). Una vez determinado este punto y tras la realización de los cálculos pertinentes se transfieren estas coordenadas al marco de estereotaxia Leksell. Terminados los estudios radiológicos (RM y TC) y calculadas las coordenadas estereotáxicas el paciente es llevado al quirófano donde bajo anestesia local y sedación se realiza el resto del proceso quirúrgico.

Se realiza el marcaje del trépano frontal derecho mediante unos ángulos estereotáxicos de alfa 15° y beta 60°. Se toman estos ángulos y no otros porque es la angulación óptima para alcanzar la zona postero-dorso-lateral del NST (247-249).

Debido a que existen discrepancias entre las dianas teóricas iniciales previstas por la planificación y la situación real de la diana, en torno al 35% (250) el éxito del procedimiento quirúrgico depende en última instancia de la caracterización y localización neurofisiológica del punto diana real. Por ello la identificación del punto diana en todos los pacientes se realizó con registro multiunitario.

En el 30% de los implantes bilaterales existe asimetría de los NST respecto al eje X (1-2 mm) (246). Para la total identificación del área postero-dorso-lateral del NST se hizo una media de 4,3 trayectorias.

Finalmente se implanta el electrodo terapéutico formado por cuatro contactos activos (Medtronic Inc. ®, Minneapolis, MN, USA). Una vez fijado este tetraelectrodo al cráneo se procede a la estimulación monopolar de todos sus contactos con el objetivo de valorar la ventana terapéutica y posibles efectos secundarios. Una vez terminado el test y fijado el electrodo tetrapolar se cierra el colgajo cutáneo y se realiza la misma operación en el otro hemisferio.

En resumen la trayectoria escogida para el implante del electrodo tetrapolar es aquella en que existe mayor representación del NST, mayor riqueza de actividad neuronal, una buena respuesta a los movimientos pasivos de extremidades y mejor respuesta clínica y menores efectos secundarios a la estimulación. Esta zona óptima se encuentra a nivel del área postero-dorso-lateral del NST ya que esta zona corresponde a la región sensitivo-motora que recibe aferencias del ASM, de la parte motora de la zona lateral del globus pallidus (GPI) y del núcleo centromediano del tálamo (251).

Nada más terminar el implante de los electrodos se realiza un TC de control para descartar sangrados intraoperatorios. Tras la realización del mismo el paciente es llevado nuevamente a quirófano para el implante de los neuroestimuladores modelo Solettra® (Medtronic Inc, Minneapolis, MN, USA) a nivel subcutáneo subclavicular o a un estimulador modelo Kinetra® a nivel subcutáneo abdominal (184), pasando posteriormente, el enfermo a la Unidad de Reanimación donde se vigilará durante 12 horas.

C. Fase postquirúrgica.

A las 24 horas de la intervención se realiza una RM craneal con enfoque especial a la línea CA-CP y a la posición de los electrodos implantados con respecto a la misma.

Posteriormente se realizan los diferentes protocolos: (Anexo 3)

- *protocolo neurológico* a los 6 meses y al año del implante. A los tres meses del implante el efecto de la estimulación sobre el NST es suficiente estable como para no requerir cambios sustanciales en los parámetros del mismo (248). Durante estas revisiones se ajustará la medicación y los parámetros de estimulación (voltaje, frecuencia y amplitud) según evolución.
- *protocolo neurofisiológico* para identificar el posicionamiento funcional definitivo del tetraelectrodo y su relación con estructuras neurológicas vecinas estudiando el comportamiento neurológico tras la estimulación de cada electrodo. Se realiza 72 horas después de la cirugía.
- *protocolo neuropsicológico* también a los 6 meses y al año tras la intervención, en off medicación-off estimulación, off medicación-on estimulación, y on medicación-on estimulación.

3.4. Evaluación Psicopatológica.

Como instrumentos de medida se utilizarán:

- Cuestionario “ad hoc” que recoge información sobre variables sociodemográficas (edad, sexo, estado civil, nivel educativo, actividad laboral) y clínicas (tiempo de evolución de la EP, tratamiento farmacológicos para su EP, antecedentes y/o presencia actual de trastorno mental y/o del comportamiento, antecedentes y/o tratamiento psicofarmacológico / psicoterapéutico actual y dosis de levodopa).
- Escala unificada de la enfermedad de Parkinson (UPDRS III). Heteroaplicada.
- Escala de Depresión de Bech-Rafaelsen (MES). Heteroaplicada.
- Escala de Manía de Bech-Rafaelsen (MAS). Heteroaplicada.
- Escala de Ideación Suicida de Beck (SSI). Heteroaplicada.
- Escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown (Y-BOCS). Heteroaplicada.
- Cuestionario Oviedo de Sueño (COS). Heteroaplicado.
- Cuestionario SF-36 sobre el Estado de Salud (SF-36). Autoaplicado.

A cada paciente se le realizarán tres evaluaciones (ver tabla):

- Basal o de inclusión al estudio: se realizará en los días 1-7 previos a la cirugía.
- Mes 6 postcirugía.
- Mes 12 postcirugía.

Los instrumentos de evaluación heteroaplicados serán administrados por un único entrevistador experto en dichos instrumentos.

	Visita basal Precirugía	Visita m6 Postcirugía	Visita m12 Postcirugía
Consentimiento informado	X		
Variables sociodemográficas	X	X	X
Variables clínicas y de tratamiento	X	X	X
Instrumentos administrados por el clínico			
UPDRS III	X	X	X
MES	X	X	X
MAS	X	X	X
SSI	X	X	X
Y-BOCS	X	X	X
COS	X	X	X
Instrumentos cumplimentados por el paciente			
SF-36	X	X	X

UPDRS III: Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson, subescala III.

MES: Escala de Depresión de Bech-Rafaelsen.

MAS: Escala de Manía de Bech-Rafaelsen.

SSI: Escala de Ideación Suicida de Beck.

Y-BOCS: Escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown.

COS: Cuestionario Oviedo de Sueño.

SF-36: Cuestionario SF-36 sobre el estado de la salud.

3.4.1. Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) (252) (Anexo 4)

- Es la escala más ampliamente utilizada en todo el mundo para valorar la EP (253). Desarrollada originariamente en los años 80, en el año 2007 fue revisada con el objetivo de adaptarla a los nuevos conocimientos acerca de la EP, resolver áreas problemáticas y uniformar el uso del lenguaje. Sin embargo esta revisión (MDS-UPDRS) todavía no ha sido validada mundialmente, motivo por el que en este estudio se ha utilizado la escala original (254).
- La UPDRS es una escala de 45 apartados y con una puntuación máxima de 159 puntos. Cada apartado puede tener 5 respuestas con una puntuación de 0 a 4 puntos, siendo 0 para el concepto ausente o normal y 4 para el mayor deterioro. La escala engloba a 4 subescalas, reflejando la puntuación máxima el estado más avanzado y complicado de la enfermedad:
 - o La subescala I estudia el estado mental, el comportamiento y el estado de ánimo. Tiene 4 apartados con una puntuación máxima de 16 puntos.
 - o La subescala II refleja las actividades de la vida diaria teniendo 13 apartados y siendo su puntuación máxima de 52 puntos.
 - o La subescala III valora la exploración motora, tiene 17 apartados y su puntuación máxima es de 68 puntos.
 - o La subescala IV indica las complicaciones que se presentan durante el tratamiento, tiene 11 apartados y alcanza una puntuación total de 23 puntos.
- Como aparece en el Anexo 1: “Criterios de inclusión y exclusión para la cirugía de la enfermedad de Parkinson”, para este trabajo de investigación hemos utilizado únicamente la subescala III durante la prueba farmacológica de levodopa/apomorfina (255). Esta prueba consiste en administrar una dosis única de levodopa/carbidopa por vía oral o apomorfina por vía subcutánea. El paciente deberá estar en ayunas y sin medicación antiparkinsoniana 12 horas antes del test. Se realiza la parte motora de la UPDRS (UPDRS-III) antes de la realización del test (“off” basal). Posteriormente se administra una dosis única de levodopa/carbidopa de 250/50 mg por vía oral o una inyección subcutánea de 1,5 mg de apomorfina. Si es ineficaz se inyecta nuevamente 3 mg a los 40 minutos. Si no hay respuesta se podrían realizar inyecciones sucesivas a

intervalos de 40 minutos incrementando la dosis 1 mg, hasta alcanzar la dosis eficaz o hasta la aparición de efectos secundarios (dosis máxima: 10 mg). Se administra la UPDRS-III cada 30 minutos después de la toma de la medicación. El test se considerará positivo cuando la puntuación en la subescala UPDRS-III mejora al menos un 30% con respecto a la basal.

3.4.2. Escala de Depresión de Bech-Rafaelsen (MES) (256, 257) (Anexo 5)

- Se trata de una escala de segunda generación basada en la Escala de Hamilton para la Depresión y en la Escala de Cronholm-Ottosson.
- Consta de 11 ítems que evalúan la presencia e intensidad de los síntomas depresivos según los criterios diagnósticos DSM-IV y CIE 10.
- Cada ítem se puntúa mediante una escala tipo Likert de intensidad que oscila entre 0 (síntoma no presente) y 4 (síntoma presente y en grado extremo).
- Es una escala heteroaplicada en la que el clínico sigue el método de entrevista clínica semiestructurada. Se toma de marco de referencia temporal los últimos tres días como mínimo.
- La escala está adaptada y validada al español (258)
- Proporciona una medida objetiva de la gravedad de los síntomas depresivos, que se obtiene sumando las puntuaciones de los 11 ítems.
- La puntuación puede oscilar entre 0 y 44, proponiendo los autores puntos de corte:
 - o 0-5: sin depresión.
 - o 6-9: depresión leve.
 - o 10-14: menos que depresión mayor.
 - o 15-29: depresión mayor.
 - o ≥ 30 : más que depresión mayor.

3.4.3. Escala de Manía de Bech-Rafaelsen (MAS) (259, 260) (Anexo 6)

- Se trata de una escala de segunda generación derivada, por una parte, de la escala de Biegel para los estados maniacos y, por otra, como contraposición a la Escala de Melancolía de los mismos autores.
- Consta de 11 ítems que evalúan la presencia e intensidad de los síntomas maniacos según los criterios diagnósticos DSM-IV y CIE 10.

- Cada ítem se puntúa mediante una escala tipo Likert de intensidad que oscila entre 0 (síntoma no presente) y 4 (síntoma presente y en grado extremo).
- Es una escala heteroaplicada en la que el clínico sigue el método de entrevista clínica semiestructurada. Se toma de marco de referencia temporal los últimos tres días como mínimo.
- Proporciona una medida objetiva de la gravedad de los síntomas que está experimentando el paciente en la actualidad, que se obtiene sumando las puntuaciones de los 11 ítems.
- La puntuación puede oscilar entre 0 y 44, proponiendo los autores puntos de corte:
 - o 0-5: sin manía
 - o 6-9: hipomanía(leve).
 - o 10-14: manía probable.
 - o ≥ 15 : manía definitiva.

3.4.3. Escala de Ideación Suicida de Beck (SSI) (261, 262) (Anexo 7)

- Es una escala diseñada para evaluar los pensamientos suicidas. Mide la intensidad de los deseos de vivir y de morir, además de otros elementos que deben tenerse en cuenta, como la letalidad del método considerado, la disponibilidad de éste, la sensación de control sobre la acción o el deseo y la presencia de disuasores.
- Se trata de una escala semiestructurada que consta de 19 ítems, que se valoran en una escala de 3 puntos (de 0 a 2 puntos). Es un instrumento heteroaplicado.
- Los diferentes ítems se hallan distribuidos en 4 apartados:
 - o Actitud hacia la vida y la muerte (ítems 1 a 5)
 - o Características de la ideación o del deseo de muerte (ítems 6 a 11)
 - o Características del intento planeado (ítems 12 a 15)
 - o Actualización de la tentativa (ítems 16 a 19).
- Proporciona una cuantificación de la gravedad de la ideación suicida.
- La puntuación total se obtiene sumando todos los ítems y oscila entre 0 y 38. No existe punto de corte por lo que a mayor puntuación, mayor gravedad.

3.4.4. Escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown (Y-BOCS) (263, 264) (Anexo 8)

- Desarrollada por Goodman et al. en 1989 (263) para evaluar la sintomatología obsesiva de los pacientes incluidos en el estudio.
- Es un instrumento de evaluación heteroaplicado que consta de un total de 19 ítems. Los 10 ítems que constituyen la escala propiamente dicha se agrupan en dos subescalas:
 - o Subescala de obsesiones: ítems 1 al 5
 - o Subescala de compulsiones: ítems 6 al 10
- Los 9 ítems restantes proporcionan información adicional útil al clínico, evaluando los siguientes aspectos: conciencia de enfermedad, evitación, indecisión, responsabilidad, enlentecimiento, duda patológica, gravedad global, mejoría global y fiabilidad de la información proporcionada por el paciente.
- Todos los ítems con excepción de los tres últimos se puntúan en una escala Likert de gravedad que oscila entre 0 a 4, siendo 0 ninguna gravedad y 4 gravedad extrema.
- De la aplicación de esta escala se obtienen tres puntuaciones:
 - o Puntuación de gravedad total.
 - o Puntuación en la subescala de obsesiones.
 - o Puntuación en la subescala de compulsiones.
- La puntuación total de la Y-BOCS no viene determinada por el número o tipo de síntomas obsesivo-compulsivos existentes sino que pone el acento en la repercusión funcional de los síntomas, no en su contenido. Esta característica facilita la comparación de la gravedad del trastorno en pacientes con diferentes tipos de obsesiones y compulsiones.
- Los puntos de corte propuestos para la puntuación total de la escala son:
 - o 0-7: subclínico
 - o 8-15: leve
 - o 16-23: moderado
 - o 24-31: grave
 - o 32-40: muy grave.
- Los estudios realizados sobre las propiedades psicométricas de la Y-BOCS indican que es un instrumento de medida muy fiable para valorar la gravedad de

la enfermedad en pacientes con TOC, y que cubre además un espectro muy amplio de niveles de gravedad y de tipos de obsesiones y compulsiones.

- Es una escala específica y sensible a los cambios inducidos por la terapia en la intensidad de los síntomas. Varios ensayos clínicos multicéntricos han demostrado que la puntuación global en la Y-BOCS de los pacientes no tratados se mantiene estable.

3.4.5. Cuestionario Oviedo de Sueño (COS) (265, 266) (Anexo 9)

- Entrevista semiestructurada breve de ayuda diagnóstica para los trastorno del sueño de tipo insomnio e hipersomnia según criterios diagnósticos CIE 10 y DSM IV.
- Es una escala heteroaplicada cuyo marco de referencia temporal es el mes previo.
- De los 15 ítems, 13 forman la escala propiamente dicha y dos son de tipo descriptivo para facilitar información al clínico sobre parasomnias y trastornos de tipo orgánico (COS-10), y sobre el tipo y frecuencia de uso de cualquier tipo de ayuda para dormir (COS-11).
- Los 13 ítems se agrupan en tres subescalas:
 - o Satisfacción subjetiva con el sueño (COS-1)
 - o Insomnio (COS-21 a COS-24; COS-3 a COS-7): evalúan la naturaleza del insomnio y sus repercusiones sobre la vigilia.
 - o Hipersomnia (COS-25, COS-8, COS-9): evalúan el sueño diurno y la preocupación/disminución del funcionamiento por esos motivo.
- La subescala de satisfacción subjetiva con el sueño indica el grado de satisfacción del sujeto con su conducta de sueño. No hay punto de corte. A mayor satisfacción, mayor puntuación.
- La subescala de insomnio proporciona información categorial y dimensional:
 - o Categorial:
 - Habrá insomnio según CIE 10 cuando se cumplan las dos condiciones:
 - Ítems COS-21 a COS-24: al menos en 1 de los 4 la puntuación es de 3.
 - Ítem COS-7: al menos una puntuación de 3.

- Habrá insomnio según DSM-IV cuando se cumplan las dos condiciones:
 - Ítems COS-21 a COS-24: al menos en 1 de los 4 la puntuación es de 5.
 - Ítem COS-7: puntuación de 5.
- Dimensional: La puntuación de gravedad del insomnio se obtiene sumando las puntuaciones en cada uno de los 9 ítems de la escala. La puntuación puede oscilar entre 9 y 45. No existen puntos de corte sino tablas de conversión directa en percentiles:
 - Percentil (P) 5= Puntuación directa (PD) 14
 - Percentil (P) 25= Puntuación directa (PD) 24
 - Percentil (P) 50= Puntuación directa (PD) 30
 - Percentil (P) 75= Puntuación directa (PD) 36
 - Percentil (P) 95= Puntuación directa (PD) 43
- La subescala de hipersomnia proporciona únicamente información categorial. Habrá hipersomnia si se cumple:
 - Ítems COS-21 a COS-24: en todos ellos la puntuación será 1.
 - Ítems COS-25, COS-8 y COS-9: en todos ellos la puntuación será de 5.

3.4.6. Cuestionario SF-36 sobre el Estado de Salud (SF-36) (267, 268) (Anexo 10)

- Es un instrumento para evaluar el nivel de calidad de vida relacionada con la salud, conceptualmente basado en un modelo bidimensional de salud: física y mental.
- Consta de 36 ítems que se agrupan en 8 subescalas:
 - Funcionamiento físico (FF): 10 ítems (3a-3j) que evalúan el grado en que la salud del individuo limita una serie de actividades físicas.
 - Rol físico (RF): 4 ítems (4a-4d) que evalúan hasta qué punto los problemas de salud física interfieren en el funcionamiento ocupacional del paciente.
 - Dolor (D): 2 ítems (7,8) que evalúan tanto el grado de dolor como la interferencia que produce en la vida del paciente.

- Salud general (SG): 5 ítems (1,11a-11d) referidos a la percepción personal del estado de salud así como a una serie de creencias respecto a la salud del paciente.
 - Vitalidad (V): 4 ítems (9a, 9e, 9g, 9i) que valoran el nivel de fatiga y energía del paciente.
 - Funcionamiento social (FS): 2 ítems (6,10) que interrogan acerca de las limitaciones en la vida sociofamiliar por problemas de salud.
 - Rol emocional (RE): 3 ítems (5a-5c) que evalúan hasta qué punto los problemas emocionales interfieren con el funcionamiento ocupacional del paciente.
 - Salud Mental (SM): 5 ítems (9b-9d, 9f, 9h) que evalúan el estado de ánimo del paciente (inquietud, intranquilidad, desánimo) durante el último mes.
- Las ocho escalas se agrupan a su vez en dos medidas sumarias: salud física (FF,RF,D,SG,V) y salud mental (SG,V,FS,RE,SM).
 - Los ítems se puntúan con escalas tipo Likert de rango variable, desde 2 valores hasta 6, siendo el marco de referencia temporal el momento actual.
 - Es una escala auto aplicada que proporciona un perfil de calidad de vida.
 - Todas las puntuaciones que se obtienen oscilan entre 0 y 100; no existen puntos de corte por lo que a mayor puntuación, mejor calidad de vida.
 - Existen puntuaciones poblacionales de referencia de la versión española (269)

3.5. Procedimiento del estudio.

A todo paciente que cumplía todos los criterios de inclusión al estudio y ninguno de los de exclusión se le explicó el estudio y se le ofreció participar en él. Cada paciente firmó el consentimiento informado antes de realizar ninguno de los cuestionarios. Este hecho quedó reflejado en la historia clínica del paciente.

Una vez firmado el CI, el clínico realizó las cuestiones necesarias para cumplimentar y puntuar los cuestionarios de evaluación heteroaplicados (MES, MAS, SSI, Y-BOCS y COS). Posteriormente se explicó al paciente cómo debía cumplimentar el cuestionario autoaplicado (SF-36), y se le aclararon las dudas que pudiera tener. Se recogió así mismo la dosis de levodopa y la UPRS III en los tres momentos de la evaluación.

Los pacientes fueron evaluados nuevamente con los mismos instrumentos (ver epígrafe 3.3. Evaluación) en los meses 6 y 12 tras la cirugía.

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron operados en el Hospital Universitario Central de Asturias por el mismo equipo quirúrgico y con la misma metodología. Ningún paciente de los consultados rechazó participar en el estudio. La evaluación fue realizada por un único entrevistador en todos los casos.

En total se hizo un seguimiento del paciente de un año de duración.

3.6. Estadística.

Para el procesamiento estadístico de los datos se ha utilizado el paquete estadístico de Ciencias Sociales SPSS versión 17.0. En todos los casos se ha considerado como significativo un valor de $p < 0.05$

Para la estadística descriptiva en el caso de variables cuantitativas se utilizó la Media y la Desviación Estándar. Para la estadística descriptiva en el caso de variables cualitativas se utilizó la Frecuencia y el Porcentaje.

La determinación de la asociación entre diferentes variables se realizó mediante la prueba de *Chi Cuadrado* en el caso de dos variables cualitativas y de la prueba *t de Student* en el caso de una variable cualitativa y una variable cuantitativa con dos categorías.

Para determinar las diferencias en función del tiempo de los parámetros clínicos se utilizó la prueba *t de Student* para muestras apareadas.

3.7. Aspectos éticos.

Los investigadores se comprometieron a respetar todos los aspectos establecidos en la legislación vigente en materia de investigación clínica según el convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, Ley Orgánica 15/99 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, Ley 41 de noviembre de 2002 reguladora de la Autonomía del Paciente, para garantizar la confidencialidad.

A los participantes en el estudio se les ofreció un informe de los resultados de la pruebas, si así lo solicitaban. Asimismo, los participantes pudieron abandonar voluntariamente el estudio en cualquier momento del mismo. Dada la inocuidad de las pruebas realizadas (instrumentos de evaluación o “tests”) y la no interferencia en el tratamiento pautado de antemano al paciente, se consideró un estudio de riesgo mínimo.

4. RESULTADOS.

4.1. Estadística descriptiva.

Respecto a las características demográficas de la muestra estudiada (N=30), la edad media de los pacientes es de 58.7 años, con mayor representación masculina, casados, residentes en núcleos urbanos, con estudios primarios y en situación laboral de incapacidad permanente (ver tabla 1).

TABLA 1. Características demográficas

	Muestra (N=30)
Edad media [años (sd)]	58.7 (7.3)
Sexo, varones [n (%)]	20 (66.7)
Estado civil [n (%)]	
- Soltero	5 (16.7)
- Casado/en pareja	22 (73.3)
- Viudo	1 (3.3)
- Separado/Divorciado	2 (6.7)
Lugar residencia [n (%)]	
- Rural	11 (36.7)
- Urbano	19 (63.3)
Nivel educativo [n (%)]	
- E. primarios	12 (40.0)
- E. secundarios (BUP/COU/FP)	9 (30.0)
- E. universitarios	9 (30.0)
Situación laboral [n (%)]	
- Activo (tiempo completo)	1 (3.3)
- Incapacidad temporal	1 (3.3)
- Incapacidad permanente	14 (46.7)
- Sus labores	3 (10.0)
- Pensionista > 65 años	8 (26.7)
- Trabajo informal (ONG, ayuda negocio familiar...)	3 (10.0)

sd: Desviación estándar; **E.:** Estudios

En cuanto a las características clínicas basales de la muestra, aproximadamente la mitad de los pacientes no tienen antecedentes de tratamiento psiquiátrico y se encuentran a seguimiento por enfermedades somáticas concomitantes con la EP. El tiempo medio de evolución de la EP era de 11.2 años, con una UPDRS III basal media en situación off (sin medicación) de 34.3 y en situación on (con medicación) de 13.4 y una dosis media de levodopa de 1080 mg/día (ver tabla 2).

TABLA 2. Características clínicas basales.

	Muestra (N=30)
Antecedentes de trastorno mental [n (%)]	
- No	16 (53.3)
- Sí	14 (46.7)
Antecedentes tratamiento psiquiátrico [n (%)]	
- No	16 (53.3)
- Sí	14 (46.7)
Enfermedades somáticas concomitantes [n (%)]	
- No	12 (40.0)
- Sí	18 (60.0)
Tiempo medio desde diagnóstico de EP [años (sd)]	11.2 (3.6)
UPDRS III [puntuación media (sd)]	
- III off (sin tratamiento con levodopa)	34.3 (14.2)
- III on (con tratamiento con levodopa)	13.4 (7.6)
Dosis/día media de Levodopa [mgr (sd)]	1080 (322.8)

sd: Desviación estándar.

UPDRS III: Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson, subescala III.

4.1.1. Escala de Depresión de Bech-Rafaelsen (MES)

En la evaluación basal la media de puntuación observada en la Escala de Depresión de Bech-Rafaelsen fue de 13.3 con una desviación estándar de 5.2 lo que corresponde a una gravedad media mayor que una depresión leve pero menor que una depresión mayor (ver tabla 3).

4.1.2. Escala de Manía de Bech-Rafaelsen (MAS)

La puntuación media obtenida en esta escala en la evaluación basal fue de 0.1 con una desviación estándar de 0.3 lo que pone de manifiesto que en circunstancias basales no existía psicopatología en la esfera maniaca en ninguno de los pacientes evaluados (ver tabla 3).

4.1.3. Escala de Ideación Suicida de Beck (SSI)

En esta escala se obtuvo una puntuación media basal de 0.47 con una desviación estándar de 1.8 en la evaluación inicial basal, lo que corresponde a escasa gravedad de ideación suicida en la muestra evaluada (ver tabla 3).

4.1.4. Escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown (Y-BOCS)

Los resultados obtenidos en la evaluación basal han sido para la puntuación total de la escala una puntuación media de 1.9 con una desviación estándar de 4.5 (ver tabla 3).

En la Subescala de Obsesiones la puntuación media es de 0.9 con una desviación estándar de 2.5 y en el Subescala de Compulsiones una puntuación media de 1.0 con una desviación estándar de 2.3 (ver tabla 3).

Estos resultados corresponden a una gravedad subclínica en esta área de la psicopatología de la muestra.

TABLA 3. Escalas MES, MAS, SSI, Y-BOCS. Evaluación basal.

	Muestra (N=30)
MES [puntuación media (sd)]	13.3 (5.2)
MAS [puntuación media (sd)]	0.1 (0.3)
SSI [puntuación media (sd)]	0.47 (1.8)
Y-BOCS:	
- Subescala de obsesiones [puntuación media (sd)]	0.9 (2.5)
- Subescala de compulsiones [puntuación media (sd)]	1.0 (2.3)
- Puntuación total [puntuación media (sd)]	1.9 (4.5)

4.1.5. Cuestionario Oviedo de Sueño (COS)

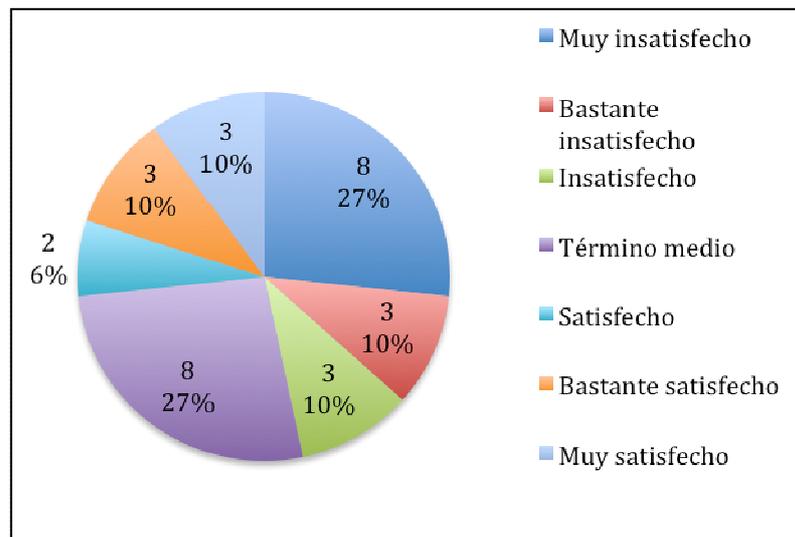
En el momento de la exploración basal, un 70.0 % de los pacientes cumple criterios de CIE 10 (21 pacientes) y un 83.3 % cumple criterios DSM IV (25 pacientes) para el diagnóstico de insomnio. Ningún paciente cumple criterios de hipersomnía en ninguna de las dos clasificaciones.

En la exploración basal se observa que la mayoría de los pacientes se encuentran insatisfechos con su sueño (siendo el colectivo mayor el grupo de muy insatisfechos con un

26.7 %) . Otro 26.7 % (8 pacientes) se encuentran en el punto medio, y el 26% (6 pacientes) afirma sentirse satisfecho (ver gráfica 1).

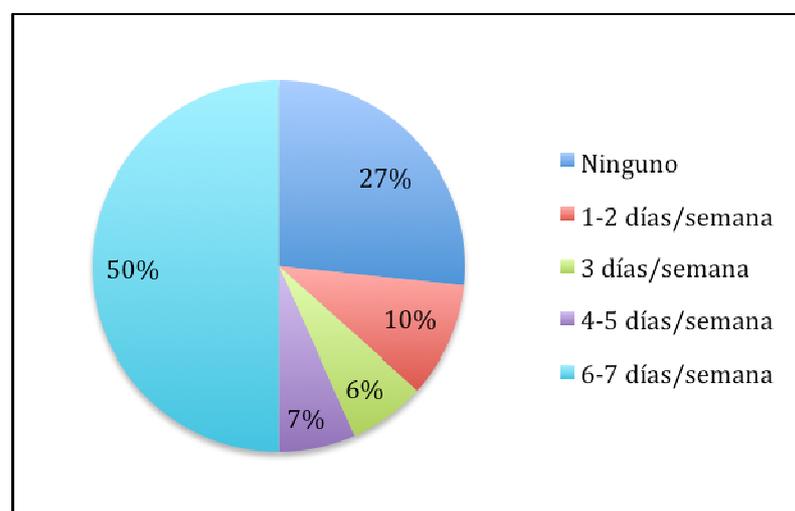
En cuanto a las dificultades para lograr un sueño reparador, la mitad de la muestra (15 pacientes) refiere tener dificultades 6-7 días a la semana, frente al 26.7 % que manifiesta no tener dificultades para lograr un sueño reparador (ver gráfica 2).

GRÁFICA 1. Satisfacción sueño. Evaluación basal.



GRÁFICA 2. Dificultades para lograr un sueño reparador.

Evaluación basal.



4.1.6. Cuestionario SF-36 sobre el estado de salud (SF-36)

Esta escala está formada por ocho subescalas y dos componentes sumarios según el modelo bidimensional de salud física y mental. Los resultados obtenidos en nuestra muestra a nivel basal quedan reflejados en la tabla 4.

Sólo en las subescalas de dolor, funcionamiento social, rol emocional y salud mental la muestra obtiene una puntuación directa por encima de 50, siendo ambas puntuaciones sumarias (salud física y salud mental) inferiores a esta cifra, lo que corresponde a una baja calidad de vida en estos pacientes.

TABLA 4. Cuestionario SF-36. Evaluación basal.

	Muestra (N=30)
Funcionamiento físico [puntuación media (sd)]	47.0 (17.7)
Rol físico [puntuación media (sd)]	20.0 (27.3)
Dolor [puntuación media (sd)]	51.9 (35.0)
Salud General [puntuación media (sd)]	41.4 (12.9)
Vitalidad [puntuación media (sd)]	43.8 (15.9)
Funcionamiento Social [puntuación media (sd)]	57.5 (26.3)
Rol Emocional [puntuación media (sd)]	85.5 (32.3)
Salud Mental [puntuación media (sd)]	64.9 (16.3)
Componente Sumario:	
- Salud Física [puntuación media (sd)]	31.8 (7.8)
- Salud Mental [puntuación media (sd)]	47.6 (9.1)

sd: Desviación estándar.

4.1.7. Coordenadas Estereotácticas del Contacto Activo.

Distancia CA-CP: 25.14 (22.3-28.5) mm.

CA-CP : Comisura Anterior-Comisura Posterior

PIC : Punto Intercomisural.

Contacto Activo Derecho	Contacto Activo Izquierdo
Coordenada X: 11.3 (8-15) mm de línea CA-CP	Coordenada X: 10.8 (9-14) mm de línea CA- CP
Coordenada Y: 1.2 (+0.3 a -2.9) mm detrás PIC	Coordenada Y: 0.8 (+0.6 a -2.5) mm detrás PIC
Coordenada Z: 2.9 (0.3-6.0) mm debajo línea CA-CP	Coordenada Z: 3.3 (0.9-5.3) mm debajo línea CA-CP
Voltaje: 3.1 (1.2-3.7) voltios	Voltaje: 3.2 (2.0-3.7) voltios
Anchura de impulso: 68.1 (60-120) microseg.	Anchura de impulso: 68.0 (60-120) microseg.
Frecuencia: 144.0 (90-185) herzios	Frecuencia: 155.7 (130-185) herzios

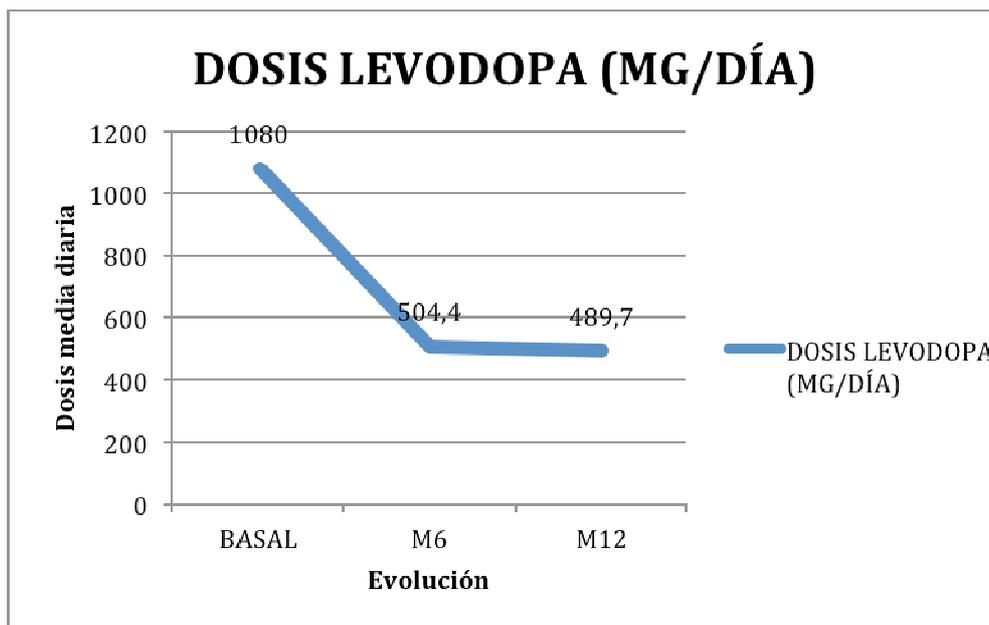
4.2. Evolución longitudinal.

4.2.1. Dosis diaria de levodopa.

En relación a la variación en la dosis de levodopa administrada a los pacientes en nuestra muestra, se observó una disminución en la dosis diaria, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) al comparar mediante la prueba *t de Student para muestras apareadas* la evaluación basal y la realizada a los 6 meses tras la ECP del NST (de 1080 mg/día a 504,4 mg/día) así como al comparar la evaluación basal y la realizada a los 12 meses tras la cirugía (de 1080 mg/día a 489,7 mg/día).

No se obtuvo diferencia estadísticamente significativa al comparar la dosis media en el sexto mes y el mes 12 tras la estimulación (ver gráfica 3).

GRÁFICA 3. Evolución en la disminución de dosis media de levodopa diaria.



M6: Evaluación realizada en el mes 6 tras ECP del NST.

M12: Evaluación realizada en el mes 12 tras ECP del NST.

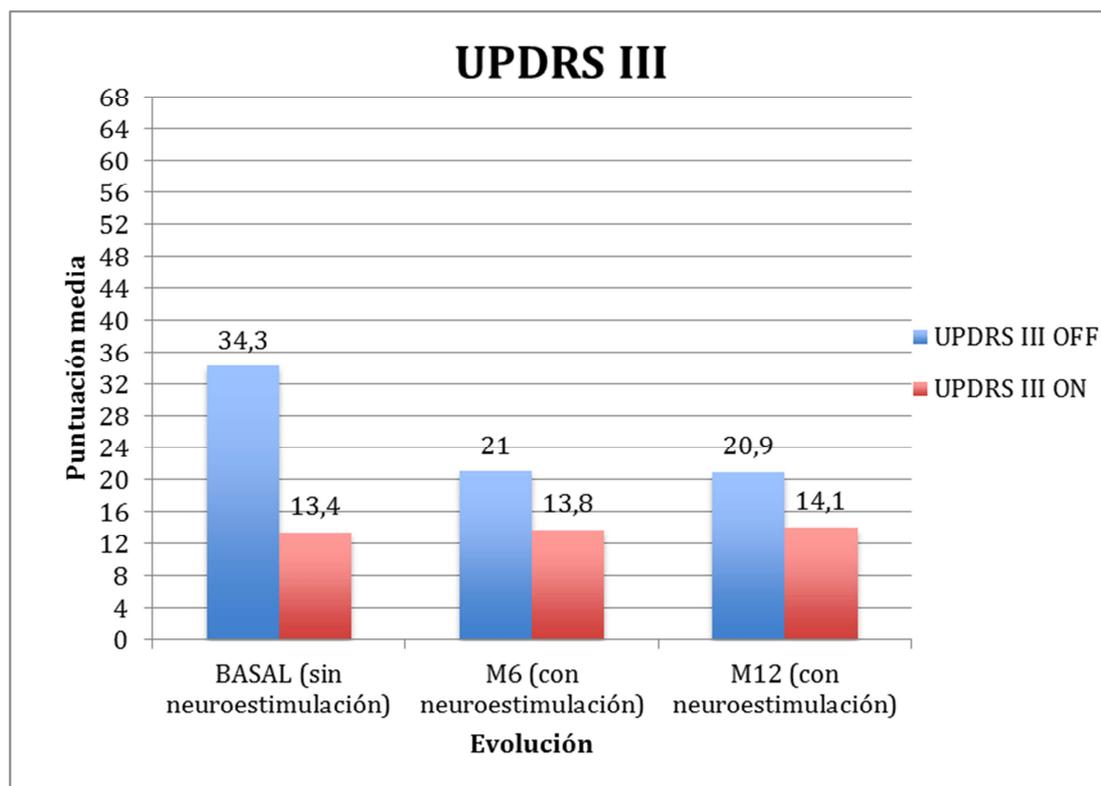
4.2.2. Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson, subescala III (UPDRS III)

Se ha comparado en las tres evaluaciones realizadas la puntuación en la escala UPDRS III, en el momento OFF (sin toma de levodopa) y en el ON (con toma de levodopa). En las exploraciones realizadas en el mes 6 y 12 los pacientes además ya estaban con neuroestimulación, no así en la evaluación basal.

Al comparar mediante la prueba *t de Student para muestras apareadas* las puntuaciones obtenidas en la escala se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar el momento basal OFF (sin fármaco) con la puntuación obtenida en el mes 6 en situación OFF (sin fármaco, con neuroestimulación) con una $p < 0.0001$ y al comparar el momento basal OFF (sin fármaco) con la puntuación obtenida en el mes 12 en situación OFF (sin fármaco, con neuroestimulación) con una $p < 0.0001$. Esta disminución en la puntuación de la escala UPDRS III implica una mejoría clínica importante a nivel motor aparentemente relacionada con la neuroestimulación ya que tanto en la evaluación efectuada a los 6 meses como a los 12 meses la diferencia estadísticamente significativa se encuentra en el momento OFF (sin tratamiento farmacológico/con neuroestimulación).

No se han obtenido diferencias estadísticamente significativas en el resto de situaciones comparadas (ver gráfica 4).

GRÁFICA 4. Evolución de las puntuaciones medias obtenidas en la UPDRS III (ON/OFF) en la evaluación basal, a los seis meses y a los 12 meses tras ECP del NST.



UPDRS-III: Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson, subescala III

UPDRS-III ON: Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson, subescala III en el momento de toma de tratamiento farmacológico

UPDRS-III OFF: Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson, subescala III en el momento de no toma de tratamiento farmacológico.

M6: Evaluación realizada en el mes 6 tras ECP del NST.

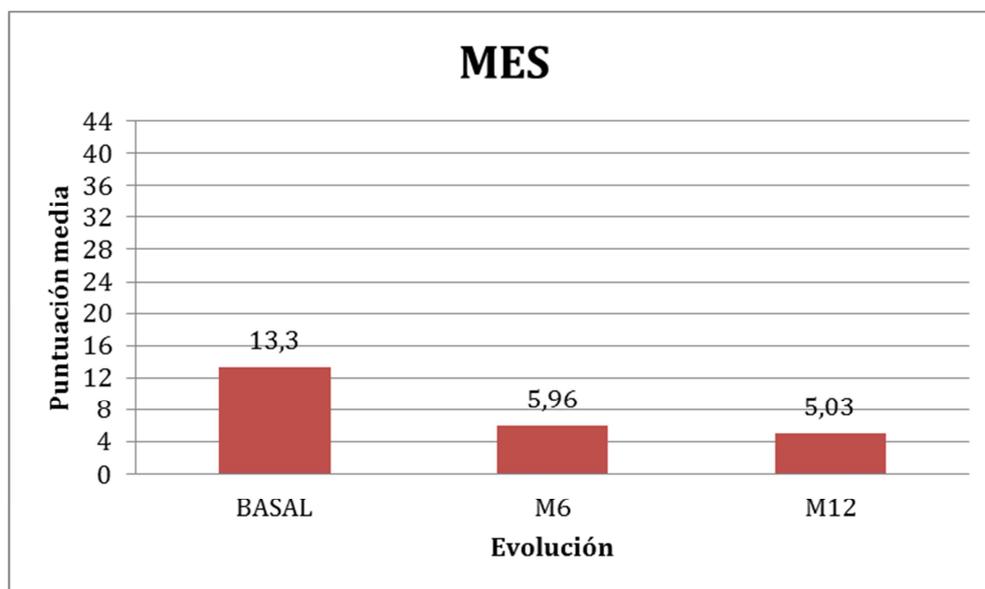
M12: Evaluación realizada en el mes 12 tras ECP del NST.

4.2.3. Escala de depresión de Bech-Rafaelsen (MES)

En la muestra estudiada, se observó una disminución en la puntuación media directa de la escala a lo largo de las tres exploraciones realizadas (basal, a los seis meses y al año). Se relacionó mediante la prueba *t de Student para muestras apareadas* el momento de la exploración basal con la evaluación realizada en el mes 6, pasando de 13.3 con una desviación estándar de 5.2 a una puntuación de 5.9 con una desviación estándar de 4.0. De igual manera al comparar la exploración basal con la evaluación realizada al año de la cirugía se obtuvo una disminución de 8 puntos en la MES (evaluación al año: puntuación media de 5.0 y desviación estándar de 3.97). En ambos casos $p < 0.0001$. Esto se correlaciona con una mejoría en la esfera anímica de los pacientes tras la ECP del NST, pasando de una gravedad media mayor que una depresión leve pero menor que una depresión mayor a una depresión leve (a los seis meses) e incluso sin depresión (al año).

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la evaluación realizada en el mes 6 y la realizada al año, obteniéndose puntuaciones similares (Ver gráfica 5)

GRÁFICA 5. Evolución de MES basal, a los 6 y 12 meses tras ECP del NST.



MES: Escala de depresión de Bech-Rafaelsen.

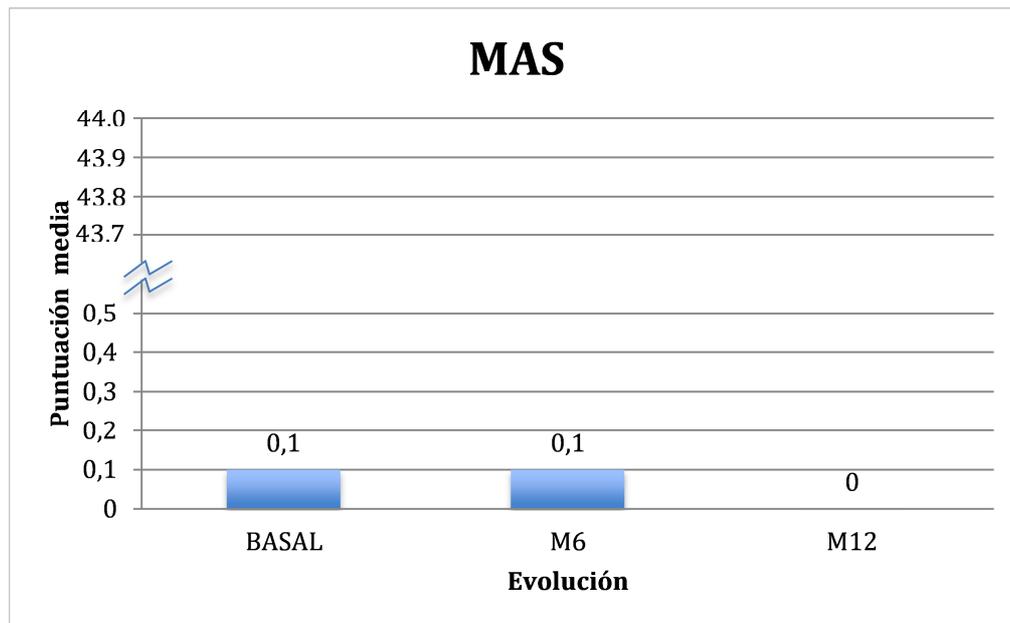
M6: Evaluación realizada en el mes 6 tras ECP del NST.

M12: Evaluación realizada en el mes 12 tras ECP del NST.

4.2.4. Escala de Manía de Bech-Rafaelsen (MAS)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los tres momentos de evaluación mediante la prueba *t de Student para muestras apareadas*. Las puntuaciones obtenidas tanto en el momento basal como a los 6 y 12 meses ponen de manifiesto que no existía psicopatología en la esfera maniaca en ninguno de los pacientes evaluados ni en la exploración basal ni en las realizadas a los seis y doce meses tras ECP del NST (ver gráfica 6)

GRÁFICA 6. Evolución de MAS basal, a los 6 y 12 meses tras ECP del NST.



MAS: Escala de manía de Bech-Rafaelsen.

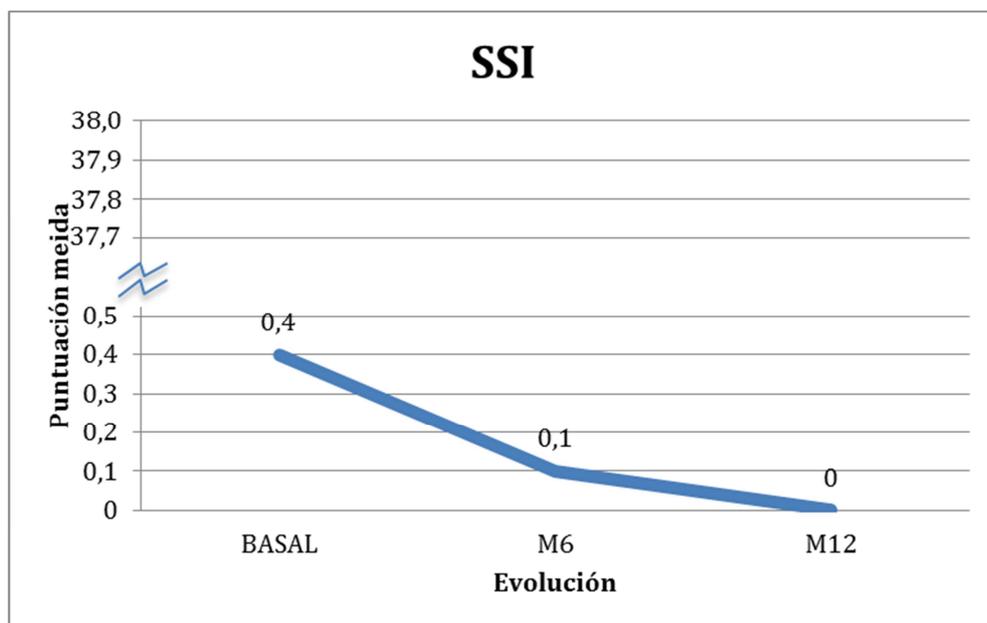
M6: Evaluación realizada en el mes 6 tras ECP del NST.

M12: Evaluación realizada en el mes 12 tras ECP del NST.

4.2.5. Escala de Ideación Suicida de Beck (SSI)

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la comparación mediante la prueba *t de Student para muestras apareadas* de los resultados obtenidos en esta escala en los tres momentos de la evaluación obteniéndose puntuaciones que corresponde a escasa gravedad de ideación suicida en la muestra evaluada prácticamente sin variación a lo largo del tiempo (ver gráfica 7).

GRÁFICA 7. Evolución de SSI basal, a los 6 y 12 meses tras ECP del NST.



SSI: Escala de Ideación Suicida de Beck

M6: Evaluación realizada en el mes 6 tras ECP del NST.

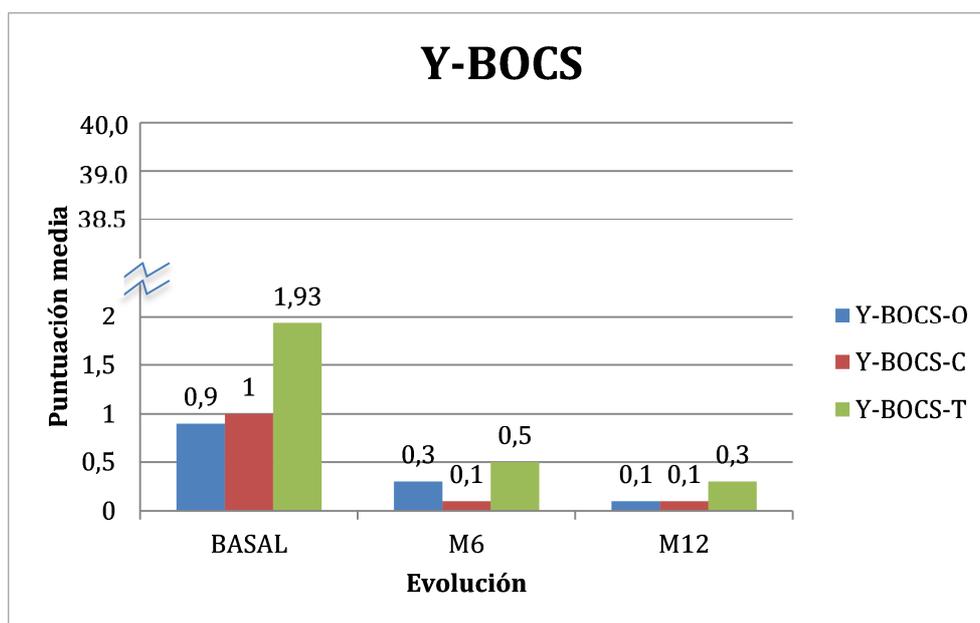
M12: Evaluación realizada en el mes 12 tras ECP del NST.

4.2.6. Escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown (Y-BOCS)

En la muestra evaluada se observó una diferencia estadísticamente significativa en la puntuación total de la escala ($p < 0.04$) al comparar mediante la prueba *t de Student para muestras apareadas* la evaluación basal con la realizada en el mes 12, sin hallarse diferencia estadísticamente significativa en la subescala de obsesiones y compulsiones por separado. Aunque estos datos corresponden a una mejoría clínica, la evaluación efectuada refleja una gravedad subclínica en esta área de la psicopatología de la muestra.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar mediante la misma prueba (*t de Student para muestras apareadas*) la evaluación realizada en el momento basal con la efectuada a los seis meses ni entre la evaluación realizada a los seis meses y doce meses entre sí (ver gráfica 8).

GRÁFICA 8. Evolución de puntuaciones obtenidas en escala Y-BOCS en evaluación basal, a los 6 meses y a los 12 meses tras ECP del NST.



Y-BOCS: Escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown

Y-BOCS-O: Escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown-Subescala de Obsesiones

Y-BOCS-C: Escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown-Subescala de Compulsiones

Y-BOCS-T: Escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown-Puntuación Total

M6: Evaluación realizada en el mes 6 tras ECP del NST

M12: Evaluación realizada en el mes 12 tras ECP del NST

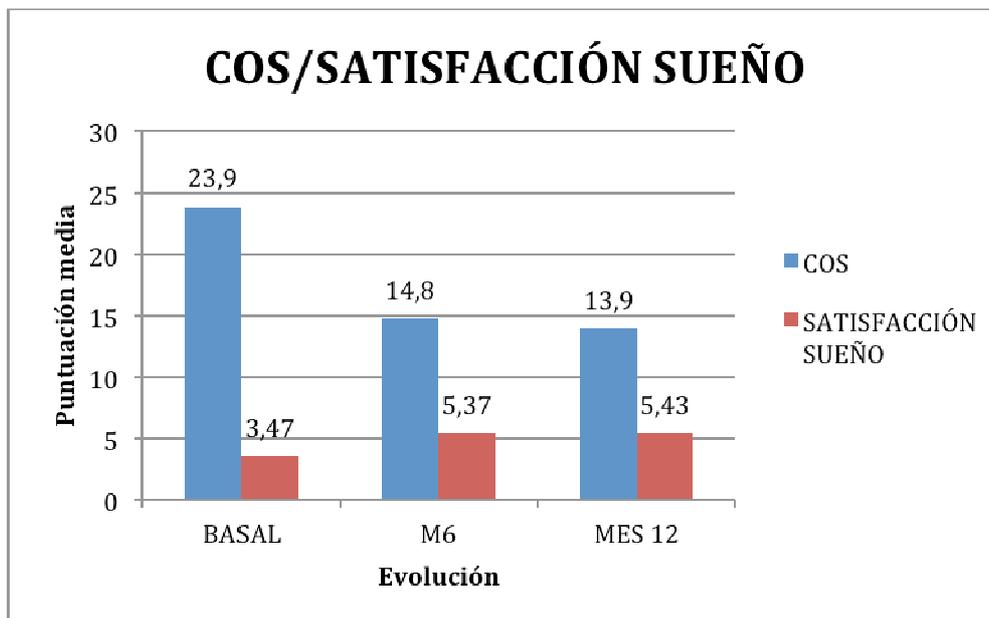
4.2.7. Cuestionario Oviedo de Calidad de Sueño (COS)

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar, mediante la prueba *t de Student para muestras apareadas*, la puntuación general obtenida en el cuestionario Oviedo de Calidad de Sueño entre la evaluación efectuada en el momento basal y la realizada a los seis meses tras la cirugía ($p < 0.0001$) así como en el ítem de “satisfacción con su sueño” incluido en dicho cuestionario ($p < 0.0001$).

También se observaron diferencias significativas en ambas puntuaciones ($p < 0.0001$) al comparar la evaluación realizada en el momento basal y la efectuada a los 12 meses tras ECP del NST.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar las puntuaciones de la evaluación del sexto mes con las obtenidas a los 12 meses tras la cirugía (ver gráfica 9).

GRÁFICA 9. Evolución de COS y satisfacción del sueño basal, a los 6 y 12 meses tras ECP del NST.



COS: Cuestionario Oviedo de Calidad de Sueño

M6: Evaluación realizada en el mes 6 tras ECP del NST

M12: Evaluación realizada en el mes 12 tras ECP del NST

4.2.8. Cuestionario SF-36 sobre el estado de salud (SF-36)

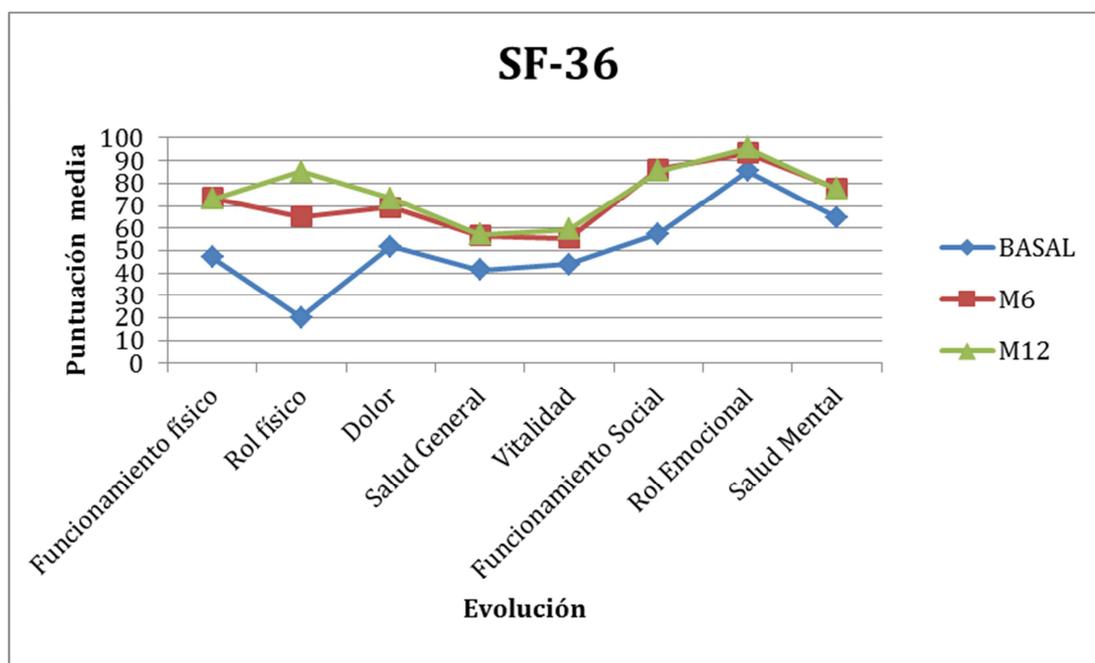
Se compararon mediante la prueba *t de Student para muestras apareadas* las puntuaciones en las ocho subescalas y los dos componentes sumarios de los que se compone esta escala, en la exploración basal con la evaluación efectuada a los 6 y a los 12 meses así como estas dos últimas entre sí.

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.005$) en todas las subescalas (excepto en el rol emocional, donde se había obtenido ya a nivel basal una puntuación muy alta, pasando de 85.5 puntos a 93.3 en la evaluación del mes 6) así como en los componentes sumarios al comparar el momento basal con la evaluación del sexto mes, pasando todas las subescalas a una puntuación directa muy por encima de 50 puntos (a excepción del componente sumario físico que pasa de 31.8 puntos en la evaluación basal a 42.8 en la evaluación del sexto mes), lo que corresponde a una importante mejoría en la calidad de vida.

Resultados muy similares con diferencias estadísticamente significativas se obtuvieron al comparar las puntuaciones medias obtenidas en todas las subescalas así como en los componentes sumarios en la evaluación basal con las obtenidas en el mes 12 tras la ECP del NST. Sólo al comparar la subescala del rol emocional no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa (pasando de 85.5 puntos obtenidos a nivel basal y 95.5 puntos obtenidos en la evaluación al año). En todas las subescalas se incrementaron las puntuaciones directas obtenidas siendo superiores a 50 puntos (a excepción del componente sumario físico que pasa de 31.8 puntos en la evaluación basal a 45.2 en la evaluación del mes 12), lo que corresponde a una mejoría importante en la calidad de vida percibida.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar las evaluaciones del mes 6 y mes 12, siendo éstas muy similares entre sí y correspondiendo a una calidad de vida percibida satisfactoria (ver gráficas 10 y 11 y tabla 5).

GRÁFICA 10. Evolución. subescalas SF-36 basal, a los 6 y 12 meses tras la ECP del NST.



SF-36: Cuestionario SF-36 sobre el estado de salud

M6: Evaluación realizada en el mes 6 tras ECP del NST.

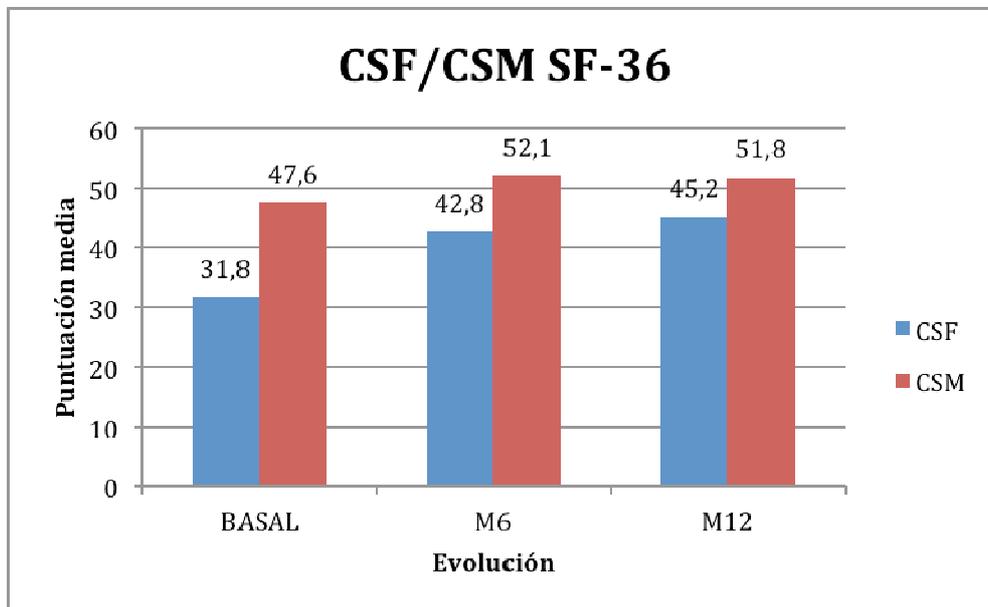
M12: Evaluación realizada en el mes 12 tras ECP del NST.

TABLA 5. Puntuaciones obtenidas en SF-36 en la evaluación basal, a los 6 meses y a los 12 meses tras ECP del NST.

	Basal	Mes 6	Mes 12
Funcionamiento físico (puntuación media [sd])	47 (17.7)	73.6 (20.0)	73.1 (23.1)
Rol físico (puntuación media [sd])	20 (27.3)	65 (36.3)	85 (105.9)
Dolor (puntuación media [sd])	51.9 (35.0)	69.4 (29.9)	73.2 (30.8)
Salud General (puntuación media [sd])	41.4 (12.9)	56.5 (20.3)	57 (23.2)
Vitalidad (puntuación media [sd])	43.8 (15.9)	55.5 (17.3)	59.3 (17.5)
Funcionamiento Social (puntuación media [sd])	57.5 (26.3)	86.2 (18.9)	85.4 (21.7)
Rol Emocional (puntuación media [sd])	85.5 (32.3)	93.3 (22.1)	95.5 (19.0)
Salud Mental (puntuación media [sd])	64.9 (16.3)	77.7 (15.4)	77.4 (14.7)

sd: Desviación estándar.

GRÁFICA 11. Evolución de componentes sumarios de SF-36 basal, a los 6 y 12 meses tras la ECP del NST.



CSF-SF-36: Componente Sumario Físico del cuestionario SF-36 sobre el estado de salud

CSM-SF-36: Componente Sumario Mental del Cuestionario SF-36 sobre el estado de salud

M6: Evaluación realizada en el mes 6 tras ECP del NST.

M12: Evaluación realizada en el mes 12 tras ECP del NST.

5. DISCUSIÓN.

La ECP del NST ha pasado de ser un procedimiento experimental a la mejor opción terapéutica para la EP avanzada con complicaciones motoras que no responden a terapia farmacológica. Se cree que la neuroestimulación produce cambios en la frecuencia de descarga de las neuronas de los ganglios de la base (270), actuando en las sinapsis de los astrocitos vecinos provocándoles entrada de ión calcio y consiguientemente liberación de neurotransmisores tipo adenosina y glutamato (271). Finalmente la ECP aumenta el flujo sanguíneo y estimula la neurogénesis (272). Todos estos efectos ocurren acumulativamente a través de una gran red neuronal que se extiende más allá de los cuerpos locales neuronales y axones localizados alrededor del campo eléctrico.

En Europa, la ECP del NST está considerada como el tratamiento quirúrgico más efectivo para el control de los síntomas motores cardinales de la EP, no sólo por la estimulación en sí misma sino también por la gran reducción de dosis de levodopa que se consigue tras esta cirugía. En la literatura revisada se ha constatado una mejoría y mantenimiento de la misma a los cinco años tras la ECP del NST (165, 168).

Los resultados de este trabajo ponen de manifiesto una mejoría en las puntuaciones de los parámetros evaluados desde el momento basal, previo a la ECP, hasta los 12 meses poscirugía. Esta mejoría se alcanza en los primeros seis meses y se consolida en la evaluación efectuada a los doce meses. Se exploran diferencias estadísticamente significativas principalmente en la Escala de Depresión de Bech-Rafaelsen (MES), Escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown (Y-BOCS), el cuestionario Oviedo de Sueño (COS) y en el Cuestionario SF-36 sobre el Estado de Salud (SF-36), así como en la disminución de la necesidad de dosis diaria de levodopa y la mejoría motora reflejada en la evolución de la UPDRS III.

A continuación se expondrán los diferentes puntos, teniendo en cuenta además los hallazgos de otros estudios publicados al respecto.

5.1. Sintomatología Psiquiátrica.

En cuanto a las variaciones de los parámetros psiquiátricos tras la ECP del NST, existe una gran controversia en la comunidad científica. En una revisión publicada recientemente (243) se pone de manifiesto la necesidad de más estudios controlados en relación con los efectos neurocognitivos y psiquiátricos de la ECP dada la variabilidad de resultados según los diferentes autores. Las alteraciones sobre el humor, funciones cognitivas y de conducta que produce la estimulación cerebral profunda sobre NST no son bien conocidas e incluso, a veces, son contradictorias (273). Tal y como se apuntaba en la

introducción de este trabajo, hay autores que observan empeoramiento posquirúrgico en los pacientes a nivel psicopatológico (170, 173-180) mientras que en otros estudios se muestran mínimas complicaciones a nivel comportamental y de manifestación transitoria (182-184), remarcando incluso que las variaciones en las dosis de levodopa pueden afectar más a los cambios psíquicos del paciente que la propia ECP del NST (181). Así mismo, la comparación de datos publicados respecto a los cambios en el humor y las funciones cognitivas, no permiten determinar de manera aislada si estas alteraciones están relacionados con la cirugía, con cambios en la medicación o por la propia estimulación (175).

La EP en situación de off medicación y/o off estimulación, genera, una baja actividad motora (bradicinesia, rigidez, temblor y distonía del periodo off), un trastorno de las funciones asociativas con escasa ideación espontánea (bradifrenia y deterioro de las funciones ejecutivas y de la memoria de trabajo) y una función límbica alterada, con tristeza y escasa motivación (apatía, depresión y ansiedad en los periodos off). Por el contrario, en los periodos de on medicación y/o on estimulación, la actividad motora aumenta (disminución de rigidez, bradicinesia y discinesias), las funciones asociativas permiten una rica actividad (ilusiones, alucinaciones, respuestas prematuras, desinhibición) y la actividad límbica genera una sensación de felicidad y una motivación elevada (manía, euforia, felicidad y descontrol emocional). Se recomienda por ello no reducir la terapia dopaminérgica de manera demasiado brusca tras la cirugía de ECP del NST (161, 181). Por tanto, los fenómenos psiquiátricos asociados a la reducción de la dosis de levodopa pueden no compensarse totalmente con la ECP del NST en el periodo postoperatorio temprano, pudiendo contribuir al incremento del riesgo de anhedonia o depresión tras la cirugía (169)

En este punto, además de la relación directa entre la ECP del NST y las alteraciones psiquiátricas, y la disminución de la dosis de levodopa, hay que tener en cuenta que los ajustes psicosociales posteriores a la cirugía, son cofactores importantes a la hora de plantear una terapia individualizada para cada paciente (169). En definitiva, aún no está claro el perfil de paciente que supondría un alto riesgo de complicaciones psiquiátricas o comportamentales posteriores a la ECP del NST (274) lo que es importante para una correcta selección prequirúrgica de pacientes así como de cara al manejo de los mismos tras la ECP (189).

A continuación pasamos a discutir nuestros resultados con los encontrados en la bibliografía revisada.

5.1.1. Sintomatología depresiva (escala de Depresión de Bech-Rafaelsen)

En nuestro estudio se observa una mejoría clínica y estadísticamente significativa en la sintomatología depresiva de los pacientes sometidos a ECP del NST, pasando de una gravedad media mayor que una depresión leve pero menor que una depresión mayor a una depresión leve (a los seis meses) e incluso sin depresión (al año).

Estos resultados están más en consonancia con los estudios prospectivos publicados por Weaver et al. (171) y Witt et al. (189, 224), en los que se observa una mejoría en la sintomatología depresiva de los pacientes intervenidos quirúrgicamente frente al grupo de los pacientes control, tratados farmacológicamente, al cabo de 6 meses. En otros estudios de reciente publicación se remarca la correlación entre la ECP unilateral del NST en su región dorsolateral y la mejoría en los síntomas depresivos comunes en la EP (275), así como la disminución de la irritabilidad en la estimulación bilateral del NST (276).

Por el contrario, en la mayoría de estudios revisados, los autores observan un empeoramiento en el estado de ánimo de los pacientes sometidos a ECP del NST, indicando un desarrollo de sintomatología depresiva en un 20-25 % de los pacientes intervenidos (169). Los autores coinciden también en que estos síntomas aparecen en los dos primeros meses tras la cirugía (176, 178) y se manifiestan en una serie de trastornos asociados a la estimulación del circuito límbico con hipomanía/manía, depresión o trastornos de ansiedad (21). En nuestro estudio se observa que no sólo no empeoran los síntomas depresivos, sino que mejoran, principalmente en los seis primeros meses, manteniéndose esta tendencia hasta un año después de la ECP.

Así mismo, la hipótesis de la relación entre la ECP del NST y la disminución de levodopa como posible causa del incremento de síntomas depresivos (158, 196), no se cumple en nuestro estudio, ya que pese a que los pacientes intervenidos disminuyen la dosis de levodopa diaria a menos de la mitad de lo que estaba pautado antes de la ECP, este descenso no se realiza de forma brusca y sus síntomas depresivos han mejorado.

No obstante no hay que perder de vista que la causa de la depresión es una confluencia de factores biológicos intrínsecos, extrínsecos, familiares y sociales y no exclusivamente un síntoma resultante de la intervención quirúrgica (275, 277).

Parece que la situación del electrodo y la estimulación a nivel más ventral, puede producir un empeoramiento en el estado de ánimo de los pacientes (202), por lo que postulamos que la situación del electrodo (región postero-dorso-lateral del NST) en el grupo de pacientes estudiado sea la idónea para mejorar tanto los síntomas motores como la sintomatología afectiva asociada.

5.1.2. Sintomatología maníaca (escala de Manía de Bech-Rafaelsen)

Ninguno de los pacientes incluidos en este estudio cumplían criterios para el diagnóstico de sintomatología maníaca en la exploración basal. Así mismo, esta sintomatología no ha aparecido *de novo* tras la ECP del NST, como ponen de manifiesto los resultados obtenidos en el seguimiento realizado a los 6 y 12 meses.

Estos resultados contradicen los obtenidos por algunos autores que describen síntomas de hipomanía en el 4-15 % de los pacientes sometidos a ECP del NST (185) o sintomatología francamente maníaca en el 0,9 -1,7% de los pacientes (167).

Los últimos estudios remarcan la importancia de la localización del electrodo, estableciendo una relación directa entre la aparición de síntomas hipomaniacos con la afectación de las vías límbicas de los ganglios basales. Esta relación se establece basándose en la observación de los pacientes en los que se exploraba sintomatología afectiva hipomaniaca/maníaca posterior a la ECP del NST , donde los electrodos están generalmente situados en el territorio límbico anteromedial del NST (169, 186).

Otro de los factores que se relaciona con la aparición de sintomatología afectiva hipomaniaca o maníaca en el postoperatorio tras ECP del NST, es la suma de efectos que se produce en ese momento de ajuste entre el inicio de la estimulación y la acción sinérgica de la medicación dopaminérgica, ya que ambos tratamientos pueden producir un incremento agudo del estado de ánimo en condiciones experimentales (181). En nuestra muestra tan sólo se observó un incremento agudo mínimo del estado de ánimo en un paciente que no llegó a cumplir criterios de hipomanía y que descendió a nivel basal en la exploración realizada al año. El resto de la muestra no experimentó en ningún caso alteración en la esfera afectiva hacia sintomatología maníaca.

5.1.3. Sintomatología suicida (escala de Ideación Suicida de Beck)

Uno de los aspectos más controvertidos a la hora de plantear la ECP del NST como alternativa segura han sido las altas tasas de suicidio posquirúrgicas publicadas en diferentes estudios multicéntricos. Así se establece que en el primer año posquirugía la tasa de suicidio en estos pacientes se sitúa entre 12 y 15 veces más alta que la observada para el mismo grupo de edad por la OMS, aunque esta tasa se iguala a la de la población general en el tercer año tras la cirugía (169, 195).

Según algunos autores la clínica de suicidio posquirúrgico en la EP forma parte del espectro de conductas impulsivas asociadas al tratamiento, que interfieren con el papel inhibitorio normalizado del NST en el circuito de toma de decisión (278). Postulan así que la

persistencia de ideas suicidas es una característica distintiva de la depresión posterior a ECP del NST, principalmente en pacientes con historial de depresión y ansiedad (277, 279). Estas elevadas tasas de suicidio posquirúrgico se relacionan con la neuroestimulación talámica y en el GPM (167, 168, 273). Aún así no hay que perder de vista que el suicidio es el resultado de múltiples factores y que éste único posible factor neurobiológico sería una pequeña parte de un contexto mayor (169).

Ninguno de los sujetos incluidos en nuestro estudio, puntuaba en la exploración basal en la escala utilizada para la medición del riesgo suicida (SSI) en nivel de gravedad. No se obtuvo diferencia estadísticamente significativa al relacionar los tres momentos de la evaluación, aunque sí se observó una tendencia a la desaparición de pensamientos suicidas, posiblemente relacionada con la mejoría a nivel somático y de la sintomatología depresiva.

En la mayoría de los estudios revisados, no se había realizado una evaluación psicométrica previa a la cirugía, por lo que no se puede establecer una relación única entre la ECP y la elevada tasa de suicidio observada. En nuestro caso, ninguno de los pacientes incluidos cumplía criterios de psicopatología manifiesta en la esfera afectiva ni elevado riesgo de suicidio y en ningún caso se exploró aparición de patología psiquiátrica posquirúrgica.

5.1.4. Sintomatología obsesiva (escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown)

Otro de los aspectos estudiados en este trabajo es la variación de la sintomatología obsesiva pre- y poscirugía. Si bien la puntuación de los pacientes en la evaluación previa a cirugía no refleja una gravedad clínica, se observa una mejoría con una diferencia estadísticamente significativa al comparar la primera evaluación efectuada con la realizada al año tras la cirugía.

Estos resultados están en consonancia con los obtenidos por otros autores (65, 204, 205, 280), apoyando la hipótesis de puntos comunes en las bases neurofisiológicas que subyacen al desarrollo de ambas enfermedades, con especial hincapié en este caso en los circuitos córtico-estriado-pálido-tálamo cortical y el papel de la ECP del NST tanto en el control de los síntomas motores de la EP como en los síntomas no motores asociados a la enfermedad.

5.1.5. Variaciones de parámetros de sueño (cuestionario Oviedo de sueño)

Es un hecho constatable que los pacientes con EP presentan importantes alteraciones en el sueño, tanto en estructura como en duración del mismo. Uno de los efectos de la ECP del NST es una mejoría en los parámetros del sueño de estos pacientes. Según los autores revisados, existen dos factores implicados en esta mejoría. Por un lado el efecto directo de la propia neuroestimulación y por otro la consecuente disminución de dosis de levodopa tras la intervención (148, 229, 231, 281).

En este estudio se obtienen resultados prometedores en esta línea, ya que se observa una mejoría clínica y estadísticamente significativa en cuanto a la calidad del sueño entre la evaluación efectuada en el momento basal y la realizada al año tras la neuroestimulación. Así mismo, esta tendencia ya era observada a los seis meses y valorada por los pacientes en el ítem de “satisfacción del sueño” de la escala empleada. De una manera subjetiva, a la hora de la realización del estudio, este punto fue uno de los más valorados por los individuos incluidos en la muestra.

5.2. Calidad de vida (Cuestionario SF-36 sobre el Estado de Salud)

En la misma línea de los resultados obtenidos en este estudio, recientes investigaciones han mostrado que la ECP del NST mejora significativamente los indicadores de calidad de vida de los pacientes con EP, incluidos aquellos que mantienen tratamiento farmacológico exclusivo (170, 171, 243, 282, 283). En concreto, se ha observado una mayor diferencia en las subescalas que tienen relación con la mejora en el desarrollo de las actividades de la vida diaria, las habilidades funcionales, principalmente en aquellas afectadas por la bradicinesia (284), el bienestar emocional y la percepción del estigma (170).

Las modificaciones en los síntomas no motores también se correlacionan con cambios en los parámetros de calidad de vida observándose una importante correlación entre la sintomatología depresiva y ansiosa y la calidad de vida de los pacientes mejorada tras la ECP del NST (239, 275). Así mismo, esta mejoría en la calidad de vida de los pacientes con EP sometidos a ECP del NST se mantiene en los estudios realizados a largo plazo (283, 284).

Siguiendo estos mismos resultados, en el Documento Consenso de la Sociedad Española de Neurocirugía y de Neurología sobre la ECP en la EP (172), se resalta una mejoría significativa en las distintas escalas de evaluación de la EP a medio plazo, tanto motoras como de calidad de vida.

También en nuestro estudio se observa una mejoría en la calidad de vida de los pacientes incluidos en la muestra, obteniéndose una diferencia positiva estadísticamente significativa en todas las subescalas y componentes sumarios de la prueba psicométrica escogida, al comparar la evaluación basal prequirúrgica con la efectuada a los seis y doce meses. Solamente en el componente de rol emocional no se obtiene diferencia en las diferentes evaluaciones, siendo la puntuación obtenida elevada a nivel basal y elevándose aún más en las evaluaciones realizadas al sexto y duodécimo mes. Esto puede ser interpretado de manera inversa, recalcando que en ningún punto el nivel emocional de los participantes en este estudio ha disminuido, manteniéndose en todo momento en puntuaciones muy elevadas.

5.3. Dosis diaria de levodopa.

Al igual que en todos los trabajos revisados al respecto, la dosis de levodopa diaria de los pacientes de nuestro estudio disminuye de manera importante tras la ECP desde los primeros seis meses poscirugía, pasando de un promedio de 1080 mg/día a 504.4 mg/día, es decir, se reduce un 46.7% a los 6 meses. En relación a esta disminución de tratamiento farmacológico, no se observaron síntomas afectivos ni ansiosos ni intentos de suicidio como describen otros autores (158, 161, 169, 181, 285).

En un estudio publicado en 2004 se observa que la reducción de la dosis equivalente de levodopa postquirúrgica demuestra ser el principal predictor de la eficacia y utilidad clínica de la ECP en el NST (determinada por el porcentaje de mejoría en el cuestionario de calidad de vida) de una forma directamente proporcional (286). En la misma línea, en otro estudio de reciente publicación se observa también esta disminución en la dosis de levodopa tras el inicio de la neuroestimulación hasta en un 53 % en el primer año. En relación a la ECP se obtiene que el voltaje general de la estimulación posquirúrgica se incrementa en el tiempo, disminuye la frecuencia de estimulación y la amplitud del pulso se mantiene estable incluso a los 5 y 8 años tras la intervención. Se confirma así mismo una mejoría constante en el estado funcional de los pacientes incluso 8 años tras la ECP del NST (283).

Nosotros hemos obtenido una disminución de la dosis equivalente de levodopa al año de la ECP del 54.7% lo que avala la eficacia y utilidad de la ECP.

5.4. Sintomatología motora. Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson, subescala III (UPDRS III)

Un estudio randomizado publicado en 2009 ha demostrado que la ECP es superior al mejor tratamiento médico a la hora de mejorar la función motora y la calidad de vida en pacientes con EP y complicaciones motoras secundarias a medicación (171) y recientemente The European Federation of Neurological Societies (EFNS) y la Movement Disorder Society (MDS)—European Section acreditaron la ECP para la EP como evidencia de nivel A (287)

Nuestros pacientes (N=30), en condiciones basales, presentaban una edad media de 58.7 años, un tiempo medio de EP de 11.2 años, una puntuación media en la escala motora (UPDRS III) en off medicación de 34.3 y una dosis media de levodopa de 1080 mg/día. En situación on medicación la puntuación media fue de 13.4, es decir presentaba una mejoría del 60.9%.

La respuesta en la UPDRS III fue calculada de la siguiente manera: (puntuación en estado basal-off medicación menos puntuación en estado basal-on medicación) dividido por la puntuación en estado basal-off medicación. El resultado final se multiplica por 100 que es el % de mejoría obtenido. El mismo cálculo se hace con las diferentes situaciones.

Comparando la puntuación de la escala motora (UPDRS III) en situación basal-off medicación con la situación off medicación-on estimulación a los 6 y 12 meses, obtenemos una mejoría en la misma del 38.9% (34.3 vs 21) y del 39% (34.3 vs 20.9) respectivamente. Comparando la puntuación de la escala UPDRS III en situación basal-off medicación, con la situación on medicación-on estimulación a los 6 y 12 meses, obtenemos una mejoría en la misma de un 59.8% (34.3 vs 13.8) y del 58.9% (34.3 vs 14.1) respectivamente. Todas estas mejorías fueron estadísticamente significativas ($p < 0.0001$).

Si ahora comparamos la puntuación de la escala UPDRS III en situación basal-on medicación, con la situación on medicación-on estimulación a los 6 y 12 meses obtenemos que prácticamente no existen cambios en la escala UPDRS III (13.4 vs 13.8) y (13.4 vs 14.1) respectivamente.

Como resumen de todo esto, observamos que la estimulación del NST por sí sola, mejora la puntuación en la escala UPDRS III con respecto al estado basal-off medicación del enfermo aproximadamente un 39% y ésta se mantiene a lo largo de un año. Así mismo, la mejoría al año de la estimulación en la escala UPDRS III en situación on medicación-on estimulación, 60%, es prácticamente igual a la obtenida en el estado basal-on medicación (test de levodopa/apomorfina).

Si ahora comparamos las dosis media de levodopa que tomaban los pacientes en condiciones previas, 1080 mg/día, con las que tomaban a los 6 y 12 meses tras la cirugía 504.4 mg/día y 489.7 mg/día respectivamente, observamos una disminución en la medicación del 53.3% ($p < 0.0001$). La diferencia de dosis de levodopa entre los 6 y 12 meses no es estadísticamente significativa (504.4 vs 489.7 mg). Por tanto, la dosis media de levodopa es inferior en un 53,3% a la que tomaba el paciente antes de la cirugía, lo que aporta una disminución de los efectos secundarios producidos por la levodopa.

Krack et al. (2003) encontraron que la mejoría en la escala UPDRS III entre el estado basal-off medicación y el estado on medicación-on estimulación al año de la cirugía era de un 54% ($p < 0.001$) (199)

Ford et al. (2004) obtuvieron, al año de la cirugía, una mejoría en la escala UPDRS III entre el estado basal-off medicación y el estado off medicación-on estimulación del 29,5% ($p < 0.0001$), con una reducción de la dosis equivalente de levodopa de un 30% ($p < 0.001$) (288).

Kleiner-Fisman et al. (2006) en un meta-análisis realizado en 37 artículos publicados sobre estimulación bilateral del NST en pacientes con EP, obtuvieron una mejoría en la escala UPDRS III entre el estado basal-off medicación y el estado off medicación-on estimulación del 27.55% con una reducción de la dosis equivalente de levodopa del 55.9% (165)

Gan et al. (2007) obtuvieron al año de la cirugía una reducción en la escala UPDRS III del 54.2% entre el estado basal-off medicación y el estado on medicación-on estimulación y una reducción en la dosis equivalente de levodopa del 48.6% (277)

Brontë-Stewart et al. (2010), al año de la cirugía obtuvieron una disminución en la escala UPDRS III entre el estado basal-off medicación y el estado off medicación-on estimulación del 57% con una reducción de la dosis equivalente de levodopa del 50% ($p < 0.01$) (289).

Wodarg et al. (2012) en un estudio retrospectivo con 30 pacientes, concluyeron que entre la edad del paciente, la duración de la enfermedad, la respuesta del test de levodopa preoperatorio y la posición del contacto activo en la región lateral del NST, era ésta última la única variable predictiva de los resultados de la neuroestimulación, obteniendo a los 6 meses de la cirugía una mejoría entre el estado basal-off medicación y el estado off medicación-on estimulación del 30% (290).

Finalmente, Welter et al. (2014) en una serie de 262 pacientes, sometidos a estimulación cerebral profunda de ambos NST durante un año, obtuvieron los mejores

resultados cuando los contactos activos estaban dentro del NST (64% de los pacientes) siendo la mejoría en la escala UPDRS III entre el estado basal-off medicación y el estado on medicación-on estimulación del 61.8% (38.7 vs 14.8) ($p < 0.001$). Diecinueve pacientes desarrollaron hipomanía inducida por la estimulación y con el contacto activo en la zona ventral del NST (291).

Si realizamos una comparación de nuestros resultados con la de los autores arriba mencionados, observaremos que nos encontramos en línea con sus resultados clínicos. Donde ellos observan una mejoría del 56.6% entre el estado basal off medicación y el estado on medicación-on estimulación, nosotros obtenemos una mejoría del 58.9% al año de la ECP y frente a la mejoría del 36% reseñada en la literatura entre el estado basal off medicación y el estado off medicación-on estimulación, nosotros obtenemos una mejoría del 39% al año de la ECP.

De acuerdo con las conclusiones de algunos de estos autores, creemos que una selección rigurosa de los pacientes así como una buena metodología quirúrgica son factores fundamentales para la optimización de esta técnica, siendo puntos determinantes la respuesta al test de levodopa/apomorfina (288), el registro de la actividad eléctrica del NST (292) y el implante del electrodo terapéutico (290, 293) en la región postero-dorso-lateral del NST donde se ubica la actividad β oscilatoria de las neuronas sensitivo-motoras del NST (291).

De todo lo expuesto anteriormente se puede inferir que aunque en los últimos años hay una tendencia a realizar la cirugía en pacientes más jóvenes y con un tiempo menor de evolución de la enfermedad (288, 294) y que se ha publicado que el factor predictivo por excelencia en los resultados de la estimulación del NST es la respuesta al test de levodopa/apomorfina (síntomas/signos relacionados con el sistema dopaminérgico) y unos criterios de inclusión/exclusión rigurosos (295), recientemente se ha demostrado que el factor que más influye en los resultados de la ECP en el NST es la colocación del electrodo en la región sensitivo-motora del NST localizada en la zona postero-dorso-lateral del NST (290, 293, 296) y que esta zona solamente puede ser identificada mediante el registro neurofisiológico intraoperatorio (292, 297)

Por otro lado, hay que tener en cuenta que mientras que el estadio de Hohen&Yahr y la duración de la enfermedad no son factores de valor pronóstico, sí son de mal pronóstico la edad junto con alteraciones axiales que no responden bien al test de levodopa (298)

5.5. Localización del electrodo de estimulación.

Se considera que la región dorso-lateral del NST es la diana para el ECP en pacientes con EP. Sin embargo la localización anatómica exacta todavía está sometida a debate.

El éxito del implante de los electrodos cerebrales profundos depende de la correcta situación de los mismos, ya que el conocimiento de su situación anatómica es esencial para el control de la selección de parámetros eléctricos (299).

Un punto fundamental en este estudio es la localización espacial en coordenadas cartesianas del contacto activo del electrodo con respecto a la línea comisura anterior-comisura posterior (CA-CP). Hay que tener en cuenta que dado que los fenómenos neuropsiquiátricos comentados ocurren tras la estimulación eléctrica del NST y no de otras estructuras cerebrales, pueden ser debidos a la posición y relación de las vías y estructuras no motoras (especialmente fasciculus telencephalicus medialis y área hipotalámica lateral) alrededor del NST (160). Por ello, es de suma importancia el estudio de esta región específica y su relación con la ubicación de los electrodos cerebrales profundos. El NST tiene un papel regulador central en los circuitos de interconexión límbica, motora, y de asociación, de los que forman parte los ganglios basales, estando implicados en la selección, inhibición y facilitación de los movimientos, las emociones, los comportamientos y pensamientos. Según este modelo, los síntomas no motores como las alteraciones de comportamiento reflejan la patofisiología de los circuitos de los ganglios basales igual que la acinesia o discinesia reflejan la actividad alterada de los circuitos motores (54, 169).

En cuanto a los síntomas no motores (SNMs) hay autores que afirman que la ECP del Gpm produce menos complicaciones en este aspecto que la ECP del NST. Esto podría ser debido a diferentes factores: el Gpm es cuatro veces más voluminoso que el NST lo que podría facilitar una colocación errónea del electrodo en el caso del NST y su extensión a estructuras adyacentes con la posibilidad de incrementar el riesgo de SNMs; la terapia farmacológica se modifica menos tras la ECP del Gpm y, finalmente hay muchos más estudios versados sobre la ECP del NST que sobre la ECP del Gpm lo que también podría suponer un sesgo (168).

Se pone de manifiesto la necesidad de analizar los efectos adversos específicos de la estimulación de la propia diana y los efectos adversos generados por la difusión de la corriente a estructuras adyacentes a la misma. En un estudio de reciente publicación (300) se concluye que los contactos más activos a la hora de comprobar una mejoría en la clínica de la EP están situados dorsales o en la parte dorso-lateral del NST, lo que se muestra

consistente con estudios previos (301-303). No obstante, tal como se ha apuntado anteriormente, la variabilidad en la colocación del electrodo y el pequeño tamaño del NST puede dar lugar a la difusión de la corriente a estructuras y territorios no motores adyacentes. El efecto local de la neuroestimulación, en contraste con el efecto global de la medicación dopaminérgica, podría explicar los desequilibrios en los circuitos basales límbico, motor y asociativo y por qué éstos ocurren en el periodo de ajuste, en el que la unión de la ECP y la medicación debería suponer un óptimo ajuste del sistema motor. En algunos pacientes el territorio límbico del NST puede recibir estímulos eléctricos, lo que causaría efectos no motores como la euforia y la hipomanía postoperatorias y las alucinaciones visuales no relacionadas con la medicación. También se han descrito episodios de hilaridad aguda relacionados con la extensión de la estimulación al pedúnculo cerebral e hipotálamo lateral, e hipersexualidad, manía y psicosis maníaca con una frecuencia bastante menor (161). En cambio, en otros pacientes, la disminución drástica del tratamiento farmacológico y la neuroestimulación estrictamente confinada al territorio motor del NST (zona dorso-lateral) podría causar un estado hipodopaminérgico del circuito límbico, seguido de sintomatología depresiva (169).

Frankemolle et al. (2010) indican que el deterioro cognitivo y cognitivo-motor asociado a estimulación de ambos NST puede ser revertido sin comprometer los beneficios motores solamente con optimizar los parámetros de estimulación y evitar dispersión de la corriente hacia regiones no motoras del NST. Esto se consigue estimulando más la región dorsal y menos la ventral del NST (304).

Basándose en los trabajos de Lambert et al. (314), Lalys et al. (2013) definen que la región motora por excelencia del NST se sitúa en la parte postero-dorso-lateral del NST pero que su estimulación no está ausente de complicaciones como es el caso de una muy buena respuesta motora a la estimulación de dicha región acompañada de un deterioro de su fluencia fonética (305).

Caire et al. (2013) tras una revisión de los artículos publicados entre 2002 y 2010 que incluían a 260 pacientes con 466 electrodos implantados, encontraron que el 60% de los electrodos estaban implantados en el NST o entre el NST y estructuras vecinas, y el 40% claramente fuera del NST; los resultados obtenidos sobre la función motora eran muy dispares. Así los buenos resultados en los pacientes con los electrodos localizados dentro del NST fluctuaban entre un 37 y un 78.5%, en los pacientes con los electrodos localizados fuera del NST entre un 48.6 y un 73% y en los pacientes con los electrodos situados entre el NST y estructuras vecinas entre un 65.3 y un 66%. La media de las coordenadas estereotácticas

fueron 12.02 mm lateral a la línea CA-CP, 1.53 mm por detrás del punto intercomisural y 1.91 mm por debajo de la línea CA-CP (316).

Eisenstein et al. (2014) describen que los mejores resultados motores de la ECP ocurren cuando el electrodo se localiza a nivel de la región postero-dorsal del NST/zona inzerta, pero sin estar exento de efectos secundarios. La estimulación de esta región produce mejoría motora, de humor y ansiedad pero empeoramiento de la función cognitiva (memoria de trabajo). Si el umbral de corriente de la estimulación es reducido y confinado a la región dorsal del NST el empeoramiento de las funciones cognitivas es revertido. También han descrito que la estimulación de la región postero-dorso-medial del NST/zona inzerta produce máxima reducción de la bradicinesia, mientras que la estimulación de la región postero-dorso-lateral del NST/SN reduce de forma muy importante el temblor. Todo eso les lleva a pensar en una heterogeneidad funcional del NST y que las partes en que se divide el NST (límbica, asociativa y motora) se superponen entre ellas en determinadas zonas del NST (306).

Finalmente, Aviles-Olmos et al. (2014) demostraron que los mejores resultados en la escala UPDRS III se obtenía en aquellos pacientes que tenían el electrodo colocado en la parte somato-sensorial del NST y que de acuerdo con los controles postoperatorios radiológicos realizados (RM posquirúrgica), correspondía con la parte postero-dorso-lateral del NST (293) donde se ubica la actividad beta oscilatoria de dicho núcleo (307).

Por otro lado la colocación del electrodo terapéutico en la región dorso-lateral del NST no está exenta de dificultades debido, entre otros factores, a la mala visualización del NST o la distorsión de la imagen radiológica (308, 309, 310, 311).

Actualmente el método radiológico más utilizado para la localización del contacto activo es la fusión de las imágenes de la RM preoperatoria con las imágenes del TC postoperatorias. Thani et al. confirman que existe un error de al menos 1.6 ± 0.2 mm cuando se usa fusión de RM/TC y de 1.5 ± 0.2 mm cuando se usa Framelink v5 software (308). Kondziolka et al. encontraron entre las imágenes del contacto más profundo obtenido con RM y TC una diferencia de 2.09 ± 1.79 mm (309). Dado que una diferencia superior a 2 mm en la localización del contacto activo tiene un impacto importante en el resultado clínico, este tipo de imágenes de fusión podrían dar imágenes de localización sub-óptima del electrodo (308).

Por otro lado se sabe que la localización estereotáctica del electrodo implantado diverge de las coordenadas estereotácticas programadas en un rango de mm, aunque los

resultados de los test clínicos así como los registros neurofisiológicos son los que gobiernan la posición final del electrodo (310).

El grupo de Weise et al., han encontrado que el isocentro del NST anatómico y el del NST neurofisiológico tenían una desviación media de 0.8 (1.45 SD) mm ($p= 0.55$), siendo las coordenadas medias del contacto más activo en sus pacientes de 12.1 ± 8.8 mm lateral a la línea CA-CP, 2.4 ± 1.8 mm posterior al punto intercomisural y 1.4 ± 1.2 mm caudal a la línea CA-CP (300).

Nuestra diana “gold standard” fueron las coordenadas estereotácticas obtenidas con el registro neurofisiológico. Este sistema registra automáticamente las coordenadas estereotácticas de la punta del electrodo. Con el objetivo de obtener la mejor definición estereotáctica del contacto activo realizamos un TC postoperatorio con el marco de estereotaxia todavía colocado al paciente y con ventana de hueso para minimizar el artefacto del contacto más profundo. El contacto más profundo se determina por el artefacto metálico que produce el contacto y por la hipodensidad que lo rodea. La posición estereotáctica de este contacto con respecto a la línea CA-CP se establece a continuación y directamente en la pantalla del TC. Posteriormente y mediante un programa de cálculos trigonométricos desarrollado por nosotros se calculan las coordenadas estereotácticas del contacto clínicamente más activo.

Al introducir en el Atlas de Schaltenbrand et al. (244) los resultados de nuestras coordenadas estereotácticas de los contactos activos, nos indican que dichos contactos están a nivel de la región postero-dorso-lateral del NST ya que las coordenadas medias del contacto activo son 11.05 ± 3.5 mm lateral a la línea CA-CP, 1 ± 0.2 mm posterior al punto intercomisural y 3.1 ± 0.2 mm por debajo de la línea CA-CP.

Tras la realización de este estudio, y el amplio análisis bibliográfico llevado a cabo, queda patente que posteriormente a la ECP del NST en pacientes con EP pueden presentarse alteraciones emocionales y comportamentales que están relacionadas con varios factores. Por un lado la fisiopatología de la enfermedad, tanto su base neurofisiológica y los circuitos neuronales cortico-subcorticales implicados, como los síntomas no motores asociados a estos pacientes que acompañan la enfermedad y juegan un papel importante en el deterioro de su calidad de vida; la propia cirugía en sí, la localización del electrodo terapéutico y su correcto posicionamiento, el efecto específico de la estimulación sobre la propia diana y los efectos adversos generados por la difusión de la corriente a estructuras adyacentes a la misma; y por último la situación y características psiquiátricas del paciente previas a la cirugía. Este

último punto, puede ser considerado como un factor de confusión en los resultados de los estudios revisados, ya que en su mayoría contaban con una insuficiente información del estado psicológico y vital del paciente previo a la cirugía, implicando directamente y como factor directo de la aparición de síntomas psiquiátricos tras la ECP a la propia cirugía.

Esta línea de investigación continúa abierta, siendo necesarios más estudios que nos ayuden a comprender el origen de estos síntomas no motores de la EP y sus bases neuroanatómicas, así como su implicación directa en el desarrollo de alteraciones cognitivas, emocionales o comportamentales tras la ECP. De la misma manera, debemos ser conscientes de que los factores neurobiológicos por sí mismos explican sólo una pequeña parte de la gran variabilidad de efectos neuropsicológicos observados tras la intervención quirúrgica. Por ello, factores como el ambiente social (muy modificado en ocasiones tras la cirugía), la nueva situación personal del paciente (si la cirugía es exitosa pasará de ser una persona incapaz para las actividades de la vida diaria a funcionar de manera autónoma) las comorbilidades y los factores psicológicos son importantes cofactores a tener en cuenta en cada paciente.

Son necesarios más estudios a este nivel, con muestras de mayor tamaño, de cara a poder analizar factores de riesgo prequirúrgicos que puedan predecir de manera independiente cambios neuropsicológicos tras la ECP y así poder prevenirlos.

No hay que perder de vista que el éxito total de la ECP en el NST para el tratamiento del EP depende del resultado global del paciente, tanto a nivel motor como psicológico, comportamental y social.

6. CONCLUSIONES.

6.1. General

- La Estimulación Cerebral Profunda del Núcleo Subtalámico en pacientes con Enfermedad de Parkinson, se asocia a una mejoría en la sintomatología psiquiátrica (afectiva y del ciclo sueño/vigilia) y en la calidad de vida de estos pacientes al año de la cirugía.

6.2. Específicas.

1. La Estimulación Cerebral Profunda del Núcleo Subtalámico en pacientes con Enfermedad de Parkinson:
 - 1.1. se asocia a una mejoría en la sintomatología afectiva de tipo depresivo de estos pacientes al año de la cirugía.
 - 1.2. no incrementa la ideación suicida en estos pacientes al año de la cirugía.
 - 1.3. no incrementa la sintomatología obsesiva y compulsiva de estos pacientes al año de la cirugía.
 - 1.4. se asocia a una mejoría en el ciclo sueño/vigilia de estos pacientes al año de la cirugía.
2. La Estimulación Cerebral Profunda del Núcleo Subtalámico en pacientes con Enfermedad de Parkinson se asocia a una mejoría en la calidad de vida de estos pacientes al año de la cirugía.
3. La Estimulación Cerebral Profunda del Núcleo Subtalámico en pacientes con Enfermedad de Parkinson se asocia a:
 - 3.1. una mejoría clínica motora en estos pacientes al año de la cirugía.
 - 3.2. una disminución de la toma de levodopa en estos pacientes al año de la cirugía.
4. La localización anatómica del electrodo terapéutico en la zona postero-dorso-lateral del Núcleo Subtalámico para la Estimulación Cerebral Profunda se asocia a una mejoría en las manifestaciones motoras de la Enfermedad de Parkinson y los síntomas psiquiátricos asociados estudiados al año de la cirugía.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Schoenberg BS. Descriptive epidemiology of Parkinson's disease: disease distribution and hypothesis formulation. *Advances in neurology*. 1987;45:277-83.
2. Mhyre TR, Boyd JT, Hamill RW, Maguire-Zeiss KA. Parkinson's disease. *Sub-cellular biochemistry*. 2012;65:389-455.
3. Shults CW. Lewy bodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(6):1661-8.
4. Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *The New England journal of medicine*. 1988;318(14):876-80.
5. Wichmann T, DeLong M. R., & Vitek, J. L. . Pathophysiological considerations in basal ganglia surgery: role of the basal ganglia in hypokinetic and hyperkinetic movement disorders. In: Lozano AM, editor. *Movement Disorder Surgery Progress in Neurological Surgery*. 15. Basel: Karger; 2000. p. 31-57.
6. Kopell BH, Rezai AR, Chang JW, Vitek JL. Anatomy and physiology of the basal ganglia: implications for deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2006;21 Suppl 14:S238-46.
7. Cookson MR. The biochemistry of Parkinson's disease. *Annual review of biochemistry*. 2005;74:29-52.
8. Beeler JA, Frank MJ, McDaid J, Alexander E, Turkson S, Bernandez MS, et al. A role for dopamine-mediated learning in the pathophysiology and treatment of Parkinson's disease. *Cell reports*. 2012;2(6):1747-61.
9. DeLong M, Wichmann T. Update on models of basal ganglia function and dysfunction. *Parkinsonism & related disorders*. 2009;15 Suppl 3:S237-40.
10. Morley JF, Weintraub D, Mamikonyan E, Moberg PJ, Siderowf AD, Duda JE. Olfactory dysfunction is associated with neuropsychiatric manifestations in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2011;26(11):2051-7.
11. Stephenson R, Siderowf A, Stern MB. Premotor Parkinson's disease: clinical features and detection strategies. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2009;24 Suppl 2:S665-70.
12. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. Second of two parts. *The New England journal of medicine*. 1998;339(16):1130-43.
13. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Archives of neurology*. 1999;56(1):33-9.
14. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427-42.
15. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66(7):983-95.
16. Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, Ivnik RJ, Petersen RC, Knopman D, et al. DLB fluctuations: specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology*. 2004;62(2):181-7.
17. Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner WJ. Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an

- evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66(7):968-75.
18. Suchowersky O, Gronseth G, Perlmutter J, Reich S, Zesiewicz T, Weiner WJ. Practice Parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66(7):976-82.
 19. Clarke CE. Medical management of Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2002;72 Suppl 1:I22-I7.
 20. Kleiner-Fisman G, Fisman DN, Sime E, Saint-Cyr JA, Lozano AM, Lang AE. Long-term follow up of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson disease. *Journal of neurosurgery*. 2003;99(3):489-95.
 21. Jaafari N, Gire P, Houeto JL. [Deep brain stimulation, Parkinson's disease and neuropsychiatric complications]. *Presse Med*. 2009;38(9):1335-42.
 22. Agid Y, Arnulf I, Bejjani P, Bloch F, Bonnet AM, Damier P, et al. Parkinson's disease is a neuropsychiatric disorder. *Advances in neurology*. 2003;91:365-70.
 23. Carpenter MB, Carpenter CS. Analysis of somatotropic relations of the corpus luyisi in man and monkey; relation between the site of dyskinesia and distribution of lesions within the subthalamic nucleus. *The Journal of comparative neurology*. 1951;95(2):349-70.
 24. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Progress in brain research*. 1990;85:119-46.
 25. Wichmann T, DeLong MR. Functional and pathophysiological models of the basal ganglia. *Current opinion in neurobiology*. 1996;6(6):751-8.
 26. Dujardin K, Blairy S, Defebvre L, Krystkowiak P, Hess U, Blond S, et al. Subthalamic nucleus stimulation induces deficits in decoding emotional facial expressions in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004;75(2):202-8.
 27. Bonnet AM, Jutras MF, Czernecki V, Corvol JC, Vidailhet M. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease in 2012: relevant clinical aspects. *Parkinson's disease*. 2012;2012:198316.
 28. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet neurology*. 2006;5(3):235-45.
 29. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez 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):1584-91.
 30. Grosset D, Taurah L, Burn DJ, MacMahon D, Forbes A, Turner K, et al. A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2007;78(5):465-9.
 31. Tolosa E, Gaig C, Santamaria J, Compta Y. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology*. 2009;72(7 Suppl):S12-20.

32. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2009;24(15):2175-86.
33. Ishihara L, Brayne C. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta neurologica Scandinavica*. 2006;113(4):211-20.
34. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology*. 2002;59(3):408-13.
35. Gallagher DA, Schrag A. Psychosis, apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Neurobiology of disease*. 2012;46(3):581-9.
36. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2009;24(11):1641-9.
37. Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2010;25(15):2493-500.
38. Aarsland D, Pedersen KF, Ehrt U, Bronnick K, Gjerstad MD, Larsen JP. [Neuropsychiatric and cognitive symptoms in Parkinson disease]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2008;128(18):2072-6.
39. Bronnick K, Aarsland D, Larsen JP. Neuropsychiatric disturbances in Parkinson's disease clusters in five groups with different prevalence of dementia. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2005;112(3):201-7.
40. Dissanayaka NN, Sellbach A, Matheson S, O'Sullivan JD, Silburn PA, Byrne GJ, et al. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2010;25(7):838-45.
41. Dissanayaka NN, Sellbach A, Silburn PA, O'Sullivan JD, Marsh R, Mellick GD. Factors associated with depression in Parkinson's disease. *Journal of affective disorders*. 2011;132(1-2):82-8.
42. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn NP. What contributes to depression in Parkinson's disease? *Psychological medicine*. 2001;31(1):65-73.
43. Weintraub D, Burn DJ. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2011;26(6):1022-31.
44. Allain H, Schuck S, Mauduit N. Depression in Parkinson's disease. *BMJ*. 2000;320(7245):1287-8.
45. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23(2):183-9; quiz 313.
46. Rickards H. Depression in neurological disorders: Parkinson's disease, multiple sclerosis, and stroke. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2005;76 Suppl 1:i48-52.

47. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2000;15(4):669-77.
48. Leentjens AF, Van den Akker M, Metsemakers JF, Lousberg R, Verhey FR. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2003;18(4):414-8.
49. Lowry CA, Hale MW, Evans AK, Heerkens J, Staub DR, Gasser PJ, et al. Serotonergic systems, anxiety, and affective disorder: focus on the dorsomedial part of the dorsal raphe nucleus. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1148:86-94.
50. Even C, Weintraub D. Is depression in Parkinson's disease (PD) a specific entity? *Journal of affective disorders*. 2012;139(2):103-12.
51. Murai T, Muller U, Werheid K, Sorger D, Reuter M, Becker T, et al. In vivo evidence for differential association of striatal dopamine and midbrain serotonin systems with neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2001;13(2):222-8.
52. Mentis MJ, McIntosh AR, Perrine K, Dhawan V, Berlin B, Feigin A, et al. Relationships among the metabolic patterns that correlate with mnemonic, visuospatial, and mood symptoms in Parkinson's disease. *The American journal of psychiatry*. 2002;159(5):746-54.
53. Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, Ragual RJ, Evans DL. Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depression and anxiety*. 2000;11(2):58-65.
54. Voon V, Fernagut PO, Wickens J, Baunez C, Rodriguez M, Pavon N, et al. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet neurology*. 2009;8(12):1140-9.
55. Leentjens AF. Depression in Parkinson's disease: conceptual issues and clinical challenges. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 2004;17(3):120-6.
56. Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Brown GK, Ten Have T, Stern MB, et al. Suicidal and death ideation in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23(11):1573-9.
57. Chen YK, Lu JY, Chan DM, Mok VC, Yeung MA, Wong KS, et al. Anxiety disorders in Chinese patients with Parkinson's disease. *International journal of psychiatry in medicine*. 2010;40(1):97-107.
58. Pontone GM, Williams JR, Anderson KE, Chase G, Goldstein SA, Grill S, et al. Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2009;24(9):1333-8.
59. Marsh L. Anxiety disorders in Parkinson's disease. *International Review of Psychiatry*. 2000;12(4):307-18.
60. Nuti A, Ceravolo R, Piccinni A, Dell'Agnello G, Bellini G, Gambaccini G, et al. Psychiatric comorbidity in a population of Parkinson's disease patients. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2004;11(5):315-20.

61. Maricle RA, Nutt JG, Valentine RJ, Carter JH. Dose-response relationship of levodopa with mood and anxiety in fluctuating Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 1995;45(9):1757-60.
62. Mondolo F, Jahanshahi M, Grana A, Biasutti E, Cacciatori E, Di Benedetto P. Evaluation of anxiety in Parkinson's disease with some commonly used rating scales. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2007;28(5):270-5.
63. Brown RG, Landau S, Hindle JV, Playfer J, Samuel M, Wilson KC, et al. Depression and anxiety related subtypes in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2011;82(7):803-9.
64. Belzer K, Schneier FR. Comorbidity of anxiety and depressive disorders: issues in conceptualization, assessment, and treatment. *Journal of psychiatric practice*. 2004;10(5):296-306.
65. Alegret M, Junque C, Valldeoriola F, Vendrell P, Marti MJ, Tolosa E. Obsessive-compulsive symptoms in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2001;70(3):394-6.
66. Harbishettar V, Pal PK, Janardhan Reddy YC, Thennarasu K. Is there a relationship between Parkinson's disease and obsessive-compulsive disorder? *Parkinsonism & related disorders*. 2005;11(2):85-8.
67. Lopez-Morinigo JD, Ramos-Rios R, Martinez-Formoso S, Arrojo-Romero M, Ecenarro-Tome P. [Parkinson's disease and obsessive-compulsive spectrum]. *Revista de neurologia*. 2009;49(4):202-9.
68. Martinez-Gonzalez AE, Piqueras-Rodriguez JA. [Neuropsychological update on obsessive-compulsive disorder]. *Revista de neurologia*. 2008;46(10):618-25.
69. Kurlan R. Disabling repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2004;19(4):433-7.
70. Isaias IU, Siri C, Cilia R, De Gaspari D, Pezzoli G, Antonini A. The relationship between impulsivity and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23(3):411-5.
71. Starkstein SE, Leentjens AF. The nosological position of apathy in clinical practice. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2008;79(10):1088-92.
72. Dujardin K, Sockeel P, Devos D, Delliaux M, Krystkowiak P, Destee A, et al. Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2007;22(6):778-84.
73. Starkstein SE, Merello M, Jorge R, Brockman S, Bruce D, Power B. The syndromal validity and nosological position of apathy in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2009;24(8):1211-6.
74. Kirsch-Darrow L, Fernandez HH, Marsiske M, Okun MS, Bowers D. Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology*. 2006;67(1):33-8.
75. Isella V, Melzi P, Grimaldi M, Iurlaro S, Piolti R, Ferrarese C, et al. Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2002;17(2):366-71.

76. Czernecki V, Schupbach M, Yaici S, Levy R, Bardinet E, Yelnik J, et al. Apathy following subthalamic stimulation in Parkinson disease: a dopamine responsive symptom. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23(7):964-9.
77. Reijnders JS, Scholtissen B, Weber WE, Aalten P, Verhey FR, Leentjens AF. Neuroanatomical correlates of apathy in Parkinson's disease: A magnetic resonance imaging study using voxel-based morphometry. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2010;25(14):2318-25.
78. Friedman JH, Brown RG, Comella C, Garber CE, Krupp LB, Lou JS, et al. Fatigue in Parkinson's disease: a review. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2007;22(3):297-308.
79. Alves G, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. Is fatigue an independent and persistent symptom in patients with Parkinson disease? *Neurology*. 2004;63(10):1908-11.
80. Rochester L, Hetherington V, Jones D, Nieuwboer A, Willems AM, Kwakkel G, et al. Attending to the task: interference effects of functional tasks on walking in Parkinson's disease and the roles of cognition, depression, fatigue, and balance. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2004;85(10):1578-85.
81. Fenelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*. 2010;289(1-2):12-7.
82. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Goetz CG, Stebbins GT, Aarsland D, et al. A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease. *Archives of neurology*. 2010;67(8):996-1001.
83. Fenelon G, Goetz CG, Karenberg A. Hallucinations in Parkinson disease in the prelevodopa era. *Neurology*. 2006;66(1):93-8.
84. Soulas T, Gurruchaga JM, Palfi S, Cesaro P, Nguyen JP, Fenelon G. Attempted and completed suicides after subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2008;79(8):952-4.
85. Fenelon G, Soulas T, Zenasni F, Cleret de Langavant L. The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: a cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2010;25(6):763-6.
86. Factor SA, Feustel PJ, Friedman JH, Comella CL, Goetz CG, Kurlan R, et al. Longitudinal outcome of Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology*. 2003;60(11):1756-61.
87. Onofrij M, Thomas A, Bonanni L. New approaches to understanding hallucinations in Parkinson's disease: phenomenology and possible origins. *Expert review of neurotherapeutics*. 2007;7(12):1731-50.
88. Marsh L, Williams JR, Rocco M, Grill S, Munro C, Dawson TM. Psychiatric comorbidities in patients with Parkinson disease and psychosis. *Neurology*. 2004;63(2):293-300.
89. Pacchetti C, Manni R, Zangaglia R, Mancini F, Marchioni E, Tassorelli C, et al. Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2005;20(11):1439-48.

90. Aarsland D, Larsen JP, Cummins JL, Laake K. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease: a community-based study. *Archives of neurology*. 1999;56(5):595-601.
91. Wolters EC. Dopaminomimetic psychosis in Parkinson's disease patients: diagnosis and treatment. *Neurology*. 1999;52(7 Suppl 3):S10-3.
92. Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Marti MJ, Tolosa E. Cerebral basis of visual hallucinations in Parkinson's disease: structural and functional MRI studies. *Journal of the neurological sciences*. 2011;310(1-2):79-81.
93. Ramirez-Ruiz B, Marti MJ, Tolosa E, Bartres-Faz D, Summerfield C, Salgado-Pineda P, et al. Longitudinal evaluation of cerebral morphological changes in Parkinson's disease with and without dementia. *Journal of neurology*. 2005;252(11):1345-52.
94. Manganelli F, Vitale C, Santangelo G, Pisciotta C, Iodice R, Cozzolino A, et al. Functional involvement of central cholinergic circuits and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*. 2009;132(Pt 9):2350-5.
95. Sanchez-Castaneda C, Rene R, Ramirez-Ruiz B, Campdelacreu J, Gascon J, Falcon C, et al. Frontal and associative visual areas related to visual hallucinations in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2010;25(5):615-22.
96. Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet neurology*. 2005;4(10):605-10.
97. Stacy M. Sleep disorders in Parkinson's disease: epidemiology and management. *Drugs & aging*. 2002;19(10):733-9.
98. Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, Silber MH, Tippmann-Peikert M, Boeve BF. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology*. 2010;75(6):494-9.
99. Eisensehr I, Linke R, Noachtar S, Schwarz J, Gildehaus FJ, Tatsch K. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain : a journal of neurology*. 2000;123 (Pt 6):1155-60.
100. Vendette M, Gagnon JF, Decary A, Massicotte-Marquez J, Postuma RB, Doyon J, et al. REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology*. 2007;69(19):1843-9.
101. Phillips B. Movement disorders: a sleep specialist's perspective. *Neurology*. 2004;62(5 Suppl 2):S9-16.
102. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology*. 2002;58(7):1019-24.
103. Iranzo A, Lomena F, Stockner H, Valldeoriola F, Vilaseca I, Salamero M, et al. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected]. *Lancet neurology*. 2010;9(11):1070-7.
104. Schifitto G, Friedman JH, Oakes D, Shulman L, Comella CL, Marek K, et al. Fatigue in levodopa-naive subjects with Parkinson disease. *Neurology*. 2008;71(7):481-5.

105. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 1999;14(6):922-7.
106. Karlsen K, Larsen JP, Tandberg E, Jorgensen K. Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 1999;14(2):237-41.
107. Hobson DE, Lang AE, Martin WR, Razmy A, Rivest J, Fleming J. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;287(4):455-63.
108. Voon V, Fox SH. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Archives of neurology*. 2007;64(8):1089-96.
109. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Archives of neurology*. 2010;67(5):589-95.
110. Voon V, Mehta AR, Hallett M. Impulse control disorders in Parkinson's disease: recent advances. *Current opinion in neurology*. 2011;24(4):324-30.
111. Santangelo G, Vitale C, Trojano L, Verde F, Grossi D, Barone P. Cognitive dysfunctions and pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2009;24(6):899-905.
112. Housden CR, O'Sullivan SS, Joyce EM, Lees AJ, Roiser JP. Intact reward learning but elevated delay discounting in Parkinson's disease patients with impulsive-compulsive spectrum behaviors. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2010;35(11):2155-64.
113. Steeves TD, Miyasaki J, Zurowski M, Lang AE, Pellecchia G, Van Eimeren T, et al. Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [¹¹C] raclopride PET study. *Brain : a journal of neurology*. 2009;132(Pt 5):1376-85.
114. Cilia R, Ko JH, Cho SS, van Eimeren T, Marotta G, Pellecchia G, et al. Reduced dopamine transporter density in the ventral striatum of patients with Parkinson's disease and pathological gambling. *Neurobiology of disease*. 2010;39(1):98-104.
115. Rao H, Mamikonyan E, Detre JA, Siderowf AD, Stern MB, Potenza MN, et al. Decreased ventral striatal activity with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2010;25(11):1660-9.
116. Voon V, Pessiglione M, Brezing C, Gallea C, Fernandez HH, Dolan RJ, et al. Mechanisms underlying dopamine-mediated reward bias in compulsive behaviors. *Neuron*. 2010;65(1):135-42.
117. Weintraub D. Dopamine and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Annals of neurology*. 2008;64 Suppl 2:S93-100.
118. Cilia R, Siri C, Marotta G, Isaias IU, De Gaspari D, Canesi M, et al. Functional abnormalities underlying pathological gambling in Parkinson disease. *Archives of neurology*. 2008;65(12):1604-11.

119. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Archives of neurology*. 2006;63(7):969-73.
120. van Eimeren T, Pellecchia G, Cilia R, Ballanger B, Steeves TD, Houle S, et al. Drug-induced deactivation of inhibitory networks predicts pathological gambling in PD. *Neurology*. 2010;75(19):1711-6.
121. Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, Potenza MN, Horn S, Stern MB, et al. Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23(1):75-80.
122. Martinez-Martin P. The importance of non-motor disturbances to quality of life in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*. 2011;310(1-2):12-6.
123. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2005;20(2):190-9.
124. Lee MA, Prentice WM, Hildreth AJ, Walker RW. Measuring symptom load in Idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2007;13(5):284-9.
125. Damiano AM, Snyder C, Strausser B, Willian MK. A review of health-related quality-of-life concepts and measures for Parkinson's disease. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 1999;8(3):235-43.
126. Ravina B, Camicioli R, Como PG, Marsh L, Jankovic J, Weintraub D, et al. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*. 2007;69(4):342-7.
127. Martinez-Martin P, Serrano-Duenas M, Vaca-Baquero V. Psychometric characteristics of the Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39)--Ecuadorian version. *Parkinsonism & related disorders*. 2005;11(5):297-304.
128. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Herlofson K, Alves G. Predictors and course of health-related quality of life in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23(10):1420-7.
129. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B, de Haan RJ. Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. *Neurology*. 2008;70(23):2241-7.
130. Montel S, Bonnet AM, Bungener C. Quality of life in relation to mood, coping strategies, and dyskinesia in Parkinson's disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 2009;22(2):95-102.
131. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Martinez-Martin P. Determinants of quality of life in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2007;22(10):1408-15.
132. Havlikova E, Rosenberger J, Nagyova I, Middel B, Dubayova T, Gdovinova Z, et al. Impact of fatigue on quality of life in patients with Parkinson's disease. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2008;15(5):475-80.
133. Benito-Leon J, Cubo E, Coronell C. Impact of apathy on health-related quality of life in recently diagnosed Parkinson's disease: the ANIMO study.

Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2012;27(2):211-8.

134. Martinez-Martin P, Catalan MJ, Benito-Leon J, Moreno AO, Zamarrubide I, Cubo E, et al. Impact of fatigue in Parkinson's disease: the Fatigue Impact Scale for Daily Use (D-FIS). *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation.* 2006;15(4):597-606.

135. Zesiewicz TA, Patel-Larson A, Hauser RA, Sullivan KL. Social Security Disability Insurance (SSDI) in Parkinson's disease. *Disability and rehabilitation.* 2007;29(24):1934-6.

136. Caap-Ahlgren M, Dehlin O. Insomnia and depressive symptoms in patients with Parkinson's disease. Relationship to health-related quality of life. An interview study of patients living at home. *Archives of gerontology and geriatrics.* 2001;32(1):23-33.

137. Karlsen KH, Larsen JP, Tandberg E, Maeland JG. Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients with Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 1999;66(4):431-5.

138. Rahman S, Griffin HJ, Quinn NP, Jahanshahi M. Quality of life in Parkinson's disease: the relative importance of the symptoms. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2008;23(10):1428-34.

139. Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, Bloem BR, Lees A, Quinn N. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2003;18(12):1459-63.

140. Michalowska M, Fiszer U, Krygowska-Wajs A, Owczarek K. Falls in Parkinson's disease. Causes and impact on patients' quality of life. *Functional neurology.* 2005;20(4):163-8.

141. Zangaglia R, Martignoni E, Glorioso M, Ossola M, Riboldazzi G, Calandrella D, et al. Macrogol for the treatment of constipation in Parkinson's disease. A randomized placebo-controlled study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2007;22(9):1239-44.

142. Plowman-Prine EK, Sapienza CM, Okun MS, Pollock SL, Jacobson C, Wu SS, et al. The relationship between quality of life and swallowing in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2009;24(9):1352-8.

143. Leibner J, Ramjit A, Sedig L, Dai Y, Wu SS, Jacobson Ct, et al. The impact of and the factors associated with drooling in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders.* 2010;16(7):475-7.

144. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2011;26(3):399-406.

145. Kaakkola S. Clinical pharmacology, therapeutic use and potential of COMT inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs.* 2000;59(6):1233-50.

146. Rabinstein A, Shulman L, Weiner W. Levodopa Therapy. In: Pahwa R, Lyons KE, & Koller WE, editors. *Therapy of Parkinson's disease.* Tercera Edición. ed. Inc.New York.: Marcel Dekker; 2004. p. 81-92.

147. Noe-Sebastian E, Irimia-Sieira P, Pomares-Arias E, Martinez-Vila E, Luquin-Piudo MR. [Neuropsychiatric disorders in Parkinson's disease]. *Revista de neurologia*. 2001;32(7):676-81.
148. Castro-Garcia A, Sesar-Ignacio A, Ares-Pensado B, Relova-Quinteiro JL, Gelabert-Gonzalez M, Rumbo RM, et al. [Psychiatric and cognitive complications arising from subthalamic stimulation in Parkinson's disease]. *Revista de neurologia*. 2006;43(4):218-22.
149. Celesia GG, Barr AN. Psychosis and other psychiatric manifestations of levodopa therapy. *Archives of neurology*. 1970;23(3):193-200.
150. Jenkins RB, Groh RH. Mental symptoms in Parkinsonian patients treated with L-dopa. *Lancet*. 1970;2(7665):177-9.
151. Alobaidi H, Pall H. The role of dopamine replacement on the behavioural phenotype of Parkinson's disease. *Behavioural neurology*. 2013;26(4):225-35.
152. Peet M, Peters S. Drug-induced mania. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 1995;12(2):146-53.
153. Maier F, Merkl J, Ellereit AL, Lewis CJ, Eggers C, Pedrosa DJ, et al. Hypomania and mania related to dopamine replacement therapy in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2014.
154. Weiss HD, Marsh L. Impulse control disorders and compulsive behaviors associated with dopaminergic therapies in Parkinson disease. *Neurology Clinical practice*. 2012;2(4):267-74.
155. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2000;68(4):423-8.
156. Lawrence AD, Evans AH, Lees AJ. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? *Lancet neurology*. 2003;2(10):595-604.
157. Cilia R, Siri C, Canesi M, Zecchinelli AL, De Gaspari D, Natuzzi F, et al. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: from clinical and neuropsychological characterisation to management and long-term outcome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2014;85(3):311-8.
158. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A, et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Archives of neurology*. 2011;68(2):165.
159. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science*. 1990;249(4975):1436-8.
160. Mayberg HS, Lozano AM. Penfield revisited? Understanding and modifying behavior by deep brain stimulation for PD. *Neurology*. 2002;59(9):1298-9.
161. Salvador-Aguiar C, Menendez-Guisasola L, Blazquez-Estrada M, Fernandez-Gonzalez F, Seijo-Fernandez F. [Psychiatric symptoms of Parkinson's disease following deep brain stimulation surgery on the subthalamic nucleus]. *Revista de neurologia*. 2004;39(7):651-5.
162. Saint-Cyr JA, Trepanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic

nucleus in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*. 2000;123 (Pt 10):2091-108.

163. Halbig TD, Tse W, Frisina PG, Baker BR, Hollander E, Shapiro H, et al. Subthalamic deep brain stimulation and impulse control in Parkinson's disease. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2009;16(4):493-7.

164. Smeding HM, Speelman JD, Koning-Haanstra M, Schuurman PR, Nijssen P, van Laar T, et al. Neuropsychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease: a controlled study. *Neurology*. 2006;66(12):1830-6.

165. 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. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2006;21 Suppl 14:S290-304.

166. Temel Y. Limbic effects of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *Vitamins and hormones*. 2010;82:47-63.

167. Appleby BS, Duggan PS, Regenberg A, Rabins PV. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A meta-analysis of ten years' experience. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2007;22(12):1722-8.

168. Marconi R, Landi A, Valzania F. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2008;29 Suppl 5:S389-91.

169. Volkmann J, Daniels C, Witt K. Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nature reviews Neurology*. 2010;6(9):487-98.

170. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. 2006;355(9):896-908.

171. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, Jr., et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2009;301(1):63-73.

172. Grupo de Cirugia Funcional Sociedad Espanola de N, Grupo de Trastornos del Movimiento Sociedad Espanola de N. [Consensus statement on deep brain stimulation in Parkinson's disease]. *Revista de neurologia*. 2009;49(6):327-31.

173. Temel Y, Kessels A, Tan S, Topdag A, Boon P, Visser-Vandewalle V. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. *Parkinsonism & related disorders*. 2006;12(5):265-72.

174. Drapier D, Drapier S, Sauleau P, Haegelen C, Raoul S, Biseul I, et al. Does subthalamic nucleus stimulation induce apathy in Parkinson's disease? *Journal of neurology*. 2006;253(8):1083-91.

175. Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, Krack P, Fraix V, Klinger H, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004;75(6):834-9.

176. Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, Pillon B, Gargiulo M, du Moncel ST, et al. Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2002;72(6):701-7.
177. Romito LM, Raja M, Daniele A, Contarino MF, Bentivoglio AR, Barbier A, et al. Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2002;17(6):1371-4.
178. Berney A, Vingerhoets F, Perrin A, Guex P, Villemure JG, Burkhard PR, et al. Effect on mood of subthalamic DBS for Parkinson's disease: a consecutive series of 24 patients. *Neurology*. 2002;59(9):1427-9.
179. Doshi PK, Chhaya N, Bhatt MH. Depression leading to attempted suicide after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2002;17(5):1084-5.
180. Burkhard PR, Vingerhoets FJ, Berney A, Bogousslavsky J, Villemure JG, Ghika J. Suicide after successful deep brain stimulation for movement disorders. *Neurology*. 2004;63(11):2170-2.
181. Funkiewiez A, Ardouin C, Krack P, Fraix V, Van Blercom N, Xie J, et al. Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2003;18(5):524-30.
182. Houeto JL, Mallet L, Mesnage V, Tezenas du Montcel S, Behar C, Gargiulo M, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson disease: behavior and social adaptation. *Archives of neurology*. 2006;63(8):1090-5.
183. Kenney C, Simpson R, Hunter C, Ondo W, Almaguer M, Davidson A, et al. Short-term and long-term safety of deep brain stimulation in the treatment of movement disorders. *Journal of neurosurgery*. 2007;106(4):621-5.
184. Seijo FJ, Alvarez-Vega MA, Gutierrez JC, Fdez-Glez F, Lozano B. Complications in subthalamic nucleus stimulation surgery for treatment of Parkinson's disease. Review of 272 procedures. *Acta neurochirurgica*. 2007;149(9):867-75; discussion 76.
185. Voon V, Kubu C, Krack P, Houeto JL, Troster AI. Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2006;21 Suppl 14:S305-27.
186. Mallet L, Schupbach M, N'Diaye K, Remy P, Bardinet E, Czernecki V, et al. Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(25):10661-6.
187. Krack P, Kumar R, Ardouin C, Dowsey PL, McVicker JM, Benabid AL, et al. Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2001;16(5):867-75.
188. Schneider F, Habel U, Volkmann J, Regel S, Kornischka J, Sturm V, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus enhances emotional processing in Parkinson disease. *Archives of general psychiatry*. 2003;60(3):296-302.
189. Witt K, Daniels C, Volkmann J. Factors associated with neuropsychiatric side effects after STN-DBS in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2012;18 Suppl 1:S168-70.

190. Herzog J, Reiff J, Krack P, Witt K, Schrader B, Muller D, et al. Manic episode with psychotic symptoms induced by subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2003;18(11):1382-4.
191. Chopra A, Tye SJ, Lee KH, Sampson S, Matsumoto J, Adams A, et al. Underlying neurobiology and clinical correlates of mania status after subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a review of the literature. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2012;24(1):102-10.
192. Chopra A, Tye SJ, Lee KH, Matsumoto J, Klassen B, Adams AC, et al. Voltage-dependent mania after subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a case report. *Biological psychiatry*. 2011;70(2):e5-7.
193. Shon YM, Lee KH, Goerss SJ, Kim IY, Kimble C, Van Gompel JJ, et al. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus evokes striatal dopamine release in a large animal model of human DBS neurosurgery. *Neuroscience letters*. 2010;475(3):136-40.
194. Hassan A, Bower JH, Kumar N, Matsumoto JY, Fealey RD, Josephs KA, et al. Dopamine agonist-triggered pathological behaviors: surveillance in the PD clinic reveals high frequencies. *Parkinsonism & related disorders*. 2011;17(4):260-4.
195. Voon V, Krack P, Lang AE, Lozano AM, Dujardin K, Schupbach M, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*. 2008;131(Pt 10):2720-8.
196. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. 2010;362(22):2077-91.
197. Kaiser I, Kryspin-Exner I, Brucke T, Volc D, Alesch F. Long-term effects of STN DBS on mood: psychosocial profiles remain stable in a 3-year follow-up. *BMC neurology*. 2008;8:43.
198. Castelli L, Perozzo P, Zibetti M, Crivelli B, Morabito U, Lanotte M, et al. Chronic deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: effects on cognition, mood, anxiety and personality traits. *European neurology*. 2006;55(3):136-44.
199. 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. *The New England journal of medicine*. 2003;349(20):1925-34.
200. Voon V, Moro E, Saint-Cyr JA, Lozano AM, Lang AE. Psychiatric symptoms following surgery for Parkinson's disease with an emphasis on subthalamic stimulation. *Advances in neurology*. 2005;96:130-47.
201. Wilson S, Bladin P, Saling M. The "burden of normality": concepts of adjustment after surgery for seizures. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2001;70(5):649-56.
202. Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, Kirsch-Darrow L, Bowers D, Bova F, et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. *Annals of neurology*. 2009;65(5):586-95.
203. 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. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2003;74(2):175-82.
204. Mallet L, Mesnage V, Houeto JL, Pelissolo A, Yelnik J, Behar C, et al. Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *Lancet*. 2002;360(9342):1302-4.
205. Fontaine D, Mattei V, Borg M, von Langsdorff D, Magnie MN, Chanalet S, et al. Effect of subthalamic nucleus stimulation on obsessive-compulsive disorder in a patient with Parkinson disease. Case report. *Journal of neurosurgery*. 2004;100(6):1084-6.
206. Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *The British journal of psychiatry Supplement*. 1998(35):26-37.
207. Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *The Psychiatric clinics of North America*. 2000;23(3):563-86.
208. Benabid AL, Benazzouz A, Hoffmann D, Limousin P, Krack P, Pollak P. Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 1998;13 Suppl 3:119-25.
209. Myslobodsky M, Lalonde FM, Hicks L. Are patients with Parkinson's disease suicidal? *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 2001;14(3):120-4.
210. Lang AE, Houeto JL, Krack P, Kubu C, Lyons KE, Moro E, et al. Deep brain stimulation: preoperative issues. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2006;21 Suppl 14:S171-96.
211. Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2002;73(6):636-42.
212. Chatterjee A, Fahn S. Methylphenidate treats apathy in Parkinson's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2002;14(4):461-2.
213. Funkiewiez A, Caputo, E., Ardouin, C., Krack, P., Fraix, V., Benabid, A. L., & Pollak, P. Behavioral and mood changes associated with bilateral stimulation of the subthalamic nucleus: a consecutive series of 98 parkinsonian patients. *Neurology*. 2001;56 (8):1.
214. Trepanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE, Saint-Cyr JA. Neuropsychological outcome of GPi pallidotomy and GPi or STN deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Brain and cognition*. 2000;42(3):324-47.
215. Richard IH. Depression and apathy in Parkinson's disease. *Current neurology and neuroscience reports*. 2007;7(4):295-301.
216. Thobois S, Ardouin C, Lhomme E, Klingner H, Lagrange C, Xie J, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain : a journal of neurology*. 2010;133(Pt 4):1111-27.
217. Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, Welter ML, Mesnage V, Agid Y, et al. Does bilateral stimulation of the subthalamic nucleus aggravate apathy in Parkinson's disease? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2005;76(6):775-9.
218. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet neurology*. 2009;8(5):464-74.
219. Daniels C, Krack P, Volkmann J, Pinski MO, Krause M, Tronnier V, et al. Risk factors for executive dysfunction after subthalamic nucleus stimulation in

Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2010;25(11):1583-9.

220. York MK, Wilde EA, Simpson R, Jankovic J. Relationship between neuropsychological outcome and DBS surgical trajectory and electrode location. *Journal of the neurological sciences*. 2009;287(1-2):159-71.

221. Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Troster AI. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet neurology*. 2006;5(7):578-88.

222. 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 : a journal of neurology*. 2010;133(Pt 6):1755-62.

223. Pedersen KF, Alves G, Aarsland D, Larsen JP. Occurrence and risk factors for apathy in Parkinson disease: a 4-year prospective longitudinal study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009;80(11):1279-82.

224. Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinski MO, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet neurology*. 2008;7(7):605-14.

225. Pillon B, Ardouin C, Damier P, Krack P, Houeto JL, Klinger H, et al. Neuropsychological changes between "off" and "on" STN or GPi stimulation in Parkinson's disease. *Neurology*. 2000;55(3):411-8.

226. Moro E, Esselink RJ, Xie J, Hommel M, Benabid AL, Pollak P. The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology*. 2002;59(5):706-13.

227. Schoenberg MR, Mash KM, Bharucha KJ, Francel PC, Scott JG. Deep brain stimulation parameters associated with neuropsychological changes in subthalamic nucleus stimulation for refractory Parkinson's disease. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2008;86(6):337-44.

228. Hariz MI, Johansson F, Shamsgovara P, Johansson E, Hariz GM, Fagerlund M. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in a parkinsonian patient with preoperative deficits in speech and cognition: persistent improvement in mobility but increased dependency: a case study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2000;15(1):136-9.

229. Mehta SH, Morgan JC, Sethi KD. Sleep disorders associated with Parkinson's disease: role of dopamine, epidemiology, and clinical scales of assessment. *CNS spectrums*. 2008;13(3 Suppl 4):6-11.

230. Zibetti M, Torre E, Cinquepalmi A, Rosso M, Ducati A, Bergamasco B, et al. Motor and nonmotor symptom follow-up in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *European neurology*. 2007;58(4):218-23.

231. Antonini A, Landi A, Mariani C, DeNotaris R, Pezzoli G. Deep brain stimulation and its effect on sleep in Parkinson's disease. *Sleep medicine*. 2004;5(2):211-4.

232. Zibetti M, Rizzi L, Colloca L, Cinquepalmi A, Angrisano S, Castelli L, et al. Probable REM sleep behaviour disorder and STN-DBS outcome in Parkinson's Disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2010;16(4):265-9.

233. Aarsland D, Bronnick K, Alves G, Tysnes OB, Pedersen KF, Ehrt U, et al. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated

- Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009;80(8):928-30.
234. Tan SK, Hartung H, Sharp T, Temel Y. Serotonin-dependent depression in Parkinson's disease: a role for the subthalamic nucleus? *Neuropharmacology*. 2011;61(3):387-99.
235. Temel Y, Boothman LJ, Blokland A, Magill PJ, Steinbusch HW, Visser-Vandewalle V, et al. Inhibition of 5-HT neuron activity and induction of depressive-like behavior by high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(43):17087-92.
236. Kocabicak E, Tan SK, Temel Y. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: Why so successful? *Surgical neurology international*. 2012;3(Suppl 4):S312-4.
237. Bejjani BP, Houeto JL, Hariz M, Yelnik J, Mesnage V, Bonnet AM, et al. Aggressive behavior induced by intraoperative stimulation in the triangle of Sano. *Neurology*. 2002;59(9):1425-7.
238. Ray NJ, Jenkinson N, Brittain J, Holland P, Joint C, Nandi D, et al. The role of the subthalamic nucleus in response inhibition: evidence from deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2009;47(13):2828-34.
239. Daniels C, Krack P, Volkmann J, Raethjen J, Pinski MO, Kloss M, et al. Is improvement in the quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease predictable? *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2011;26(14):2516-21.
240. Smeding HM, Speelman JD, Huizenga HM, Schuurman PR, Schmand B. Predictors of cognitive and psychosocial outcome after STN DBS in Parkinson's Disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2011;82(7):754-60.
241. Schrag A. Quality of life and depression in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*. 2006;248(1-2):151-7.
242. Zahodne LB, Okun MS, Foote KD, Fernandez HH, Rodriguez RL, Wu SS, et al. Greater improvement in quality of life following unilateral deep brain stimulation surgery in the globus pallidus as compared to the subthalamic nucleus. *Journal of neurology*. 2009;256(8):1321-9.
243. Perestelo-Perez L, Rivero-Santana A, Perez-Ramos J, Serrano-Perez P, Panetta J, Hilarion P. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of neurology*. 2014.
244. Schaltenbrand G WW. Atlas for stereotaxy of the human brain. Stuttgart, Germany.: Georg Thieme.; 1977.
245. Talairach J DM, Tournoux P, Corredor H, Kvasina T. Atlas d'anatomie stéréotaxique. Paris.1957.
246. Benabid AL, Koudsie A, Benazzouz A, Le Bas JF, Pollak P. Imaging of subthalamic nucleus and ventralis intermedius of the thalamus. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2002;17 Suppl 3:S123-9.
247. Alegret M, Junque C, Valldeoriola F, Vendrell P, Pilleri M, Rumia J, et al. Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. *Archives of neurology*. 2001;58(8):1223-7.
248. Lanotte MM, Rizzone M, Bergamasco B, Faccani G, Melcarne A, Lopiano L. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: anatomical, neurophysiological,

and outcome correlations with the effects of stimulation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2002;72(1):53-8.

249. Romanelli P, Heit G, Hill BC, Kraus A, Hastie T, Bronte-Stewart HM. Microelectrode recording revealing a somatotopic body map in the subthalamic nucleus in humans with Parkinson disease. *Journal of neurosurgery*. 2004;100(4):611-8.

250. Tasker RR. Ablative therapy for movement disorders. Does thalamotomy alter the course of Parkinson's disease? *Neurosurgery clinics of North America*. 1998;9(2):375-80.

251. Saint-Cyr JA, Hoque T, Pereira LC, Dostrovsky JO, Hutchison WD, Mikulis DJ, et al. Localization of clinically effective stimulating electrodes in the human subthalamic nucleus on magnetic resonance imaging. *Journal of neurosurgery*. 2002;97(5):1152-66.

252. Fahn S, Elton, R. L. & UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S MC, Goldstein M, Calne DB. , editor. *Recent developments in Parkinson's disease 2: Florham Park, NJ: Macmillan Health Care information; 1987. p. 153-64, 293-304.*

253. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2002;17(5):867-76.

254. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2007;22(1):41-7.

255. Clarke CE, Davies P. Systematic review of acute levodopa and apomorphine challenge tests in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2000;69(5):590-4.

256. Bech P, Rafaelsen OJ. The use of rating scales exemplified by a comparison of the Hamilton and the Bech-Rafaelsen Melancholia Scale. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1980;62(S285):128-32.

257. García-Portilla González MP, Bascarán Fernández MT, Sáiz Martínez PA, Parellada Redondo M, Bousoño García M, Bobes García J. Escala de Depresión de Bech-Rafaelsen (MES). *Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. 6ª Edición. ed: Comunicación y Ediciones Sanitarias, S.L.; 2011. p. 96.*

258. Vieta E, Bobes J, Ballesteros J, Gonzalez-Pinto A, Luque A, Ibarra N. Validity and reliability of the Spanish versions of the Bech-Rafaelsen's mania and melancholia scales for bipolar disorders. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2008;117(3):207-15.

259. Bech P, Rafaelsen OJ, Kramp P, Bolwig TG. The mania rating scale: scale construction and inter-observer agreement. *Neuropharmacology*. 1978;17(6):430-1.

260. García-Portilla González MP, Bascarán Fernández MT, Sáiz Martínez PA, Parellada Redondo M, Bousoño García M, Bobes García J. Escala de Manía de Bech-Rafaelsen (MAS). *Banco de instrumentos básicos para la práctica de la*

- psiquiatría clínica. 6ª Edición ed: Comunicación y Ediciones Sanitarias, S.L.; 2011. p. 114.
261. Beck AT, Kovacs M, Weissman A. Assessment of suicidal intention: the Scale for Suicide Ideation. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1979;47(2):343-52.
262. García-Portilla González MP, Bascarán Fernández MT, Sáiz Martínez PA, Parellada Redondo M, Bousoño García M, Bobes García J. Escala de ideación suicida de Beck (SSI). Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. 6ª Edición ed: Comunicación y Ediciones Sanitarias, S.L.; 2011. p. 121.
263. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Archives of general psychiatry*. 1989;46(11):1006-11.
264. García-Portilla González MP, Bascarán Fernández MT, Sáiz Martínez PA, Parellada Redondo M, Bousoño García M, Bobes García J. Escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown (Y-BOCS). Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. 6ª Edición ed: Comunicación y Ediciones Sanitarias, S.L.; 2011. p. 156.
265. Bobes J, González MP, Sáiz PA, Bascarán MT, Iglesias C, Fernández JM. Propiedades psicométricas del cuestionario Oviedo de sueño. *Psicothema*. 2000;12(1):107-12.
266. García-Portilla González MP, Bascarán Fernández MT, Sáiz Martínez PA, Parellada Redondo M, Bousoño García M, Bobes García J. Cuestionario Oviedo de calidad del sueño (COS). Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. 6ª Edición. ed: Comunicación y Ediciones Sanitarias, S.L.; 2011. p. 182-3.
267. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*. 1992;30(6):473-83.
268. García-Portilla González MP, Bascarán Fernández MT, Sáiz Martínez PA, Parellada Redondo M, Bousoño García M, Bobes García J. Cuestionario SF-36 sobre el estado de salud (SF-36). Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. 6ª Edición ed: Comunicación y Ediciones Sanitarias, S.L.; 2011. p. 265-6.
269. Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, de la Fuente L. [Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36]. *Medicina clínica*. 1998;111(11):410-6.
270. Wichmann T, DeLong MR, Guridi J, Obeso JA. Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2011;26(6):1032-41.
271. Tawfik VL, Chang SY, Hitti FL, Roberts DW, Leiter JC, Jovanovic S, et al. Deep brain stimulation results in local glutamate and adenosine release: investigation into the role of astrocytes. *Neurosurgery*. 2010;67(2):367-75.
272. Vedam-Mai V, van Battum EY, Kamphuis W, Feenstra MG, Denys D, Reynolds BA, et al. Deep brain stimulation and the role of astrocytes. *Molecular psychiatry*. 2012;17(2):124-31, 15.

273. Woods SP, Fields JA, Troster AI. Neuropsychological sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a critical review. *Neuropsychology review*. 2002;12(2):111-26.
274. Porat O, Cohen OS, Schwartz R, Hassin-Baer S. Association of preoperative symptom profile with psychiatric symptoms following subthalamic nucleus stimulation in patients with Parkinson's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2009;21(4):398-405.
275. Wang X, Chang C, Geng N, Li N, Wang J, Ma J, et al. Long-term effects of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on depression in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2009;15(8):587-91.
276. Aguilar Mejia OM, Soto Parra CA, Esguerra Alfonso M. Cambios neuropsicológicos asociados a estimulación cerebral profunda en enfermedad de Parkinson: Revisión Teórica. 2012. 2012;18(2).
277. Gan J, Xie-Brustolin J, Mertens P, Polo G, Klinger H, Mollion H, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: three years follow-up. *Journal of neurology*. 2007;254(1):99-106.
278. Frank MJ, Seeberger LC, O'Reilly R C. By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science*. 2004;306(5703):1940-3.
279. Lilleeng B, Dietrichs E. Unmasking psychiatric symptoms after STN deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum*. 2008;188:41-5.
280. Kopell BH, Greenberg B, Rezai AR. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*. 2004;21(1):51-67.
281. Hjort N, Ostergaard K, Dupont E. Improvement of sleep quality in patients with advanced Parkinson's disease treated with deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2004;19(2):196-9.
282. Terzic D, Abosch A. Update on deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Journal of neurosurgical sciences*. 2012;56(4):267-77.
283. Li D, Cao C, Zhang J, Zhan S, Chen S, Sun B. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease: 8 years of follow-up. *Translational neurodegeneration*. 2013;2(1):11.
284. Lyons KE, Pahwa R. Long-term benefits in quality of life provided by bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease. *Journal of neurosurgery*. 2005;103(2):252-5.
285. Anderson KE, Mullins J. Behavioral changes associated with deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *Current neurology and neuroscience reports*. 2003;3(4):306-13.
286. Escamilla-Sevilla F, Minguez-Castellanos A, Katati MJ, Martin-Linares JM, Meersmans M, Ortega-Moreno A, et al. [Clinical utility of deep brain stimulation in an advanced Parkinson's disease]. *Neurologia*. 2004;19(10):719-27.
287. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2013;20(1):5-15.

288. Ford B, Winfield L, Pullman SL, Frucht SJ, Du Y, Greene P, et al. Subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: blinded assessments at one year follow up. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004;75(9):1255-9.
289. Bronte-Stewart H, Louie S, Batya S, Henderson JM. Clinical motor outcome of bilateral subthalamic nucleus deep-brain stimulation for Parkinson's disease using image-guided frameless stereotaxy. *Neurosurgery*. 2010;67(4):1088-93; discussion 93.
290. Wodarg F, Herzog J, Reese R, Falk D, Pinsker MO, Steigerwald F, et al. Stimulation site within the MRI-defined STN predicts postoperative motor outcome. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2012;27(7):874-9.
291. Welter ML, Schupbach M, Czernecki V, Karachi C, Fernandez-Vidal S, Golmard JL, et al. Optimal target localization for subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2014;82(15):1352-61.
292. Lefaucheur JP, Gurruchaga JM, Pollin B, von Raison F, Mohsen N, Shin M, et al. Outcome of bilateral subthalamic nucleus stimulation in the treatment of Parkinson's disease: correlation with intra-operative multi-unit recordings but not with the type of anaesthesia. *European neurology*. 2008;60(4):186-99.
293. Aviles-Olmos I, Kefalopoulou Z, Tripoliti E, Candelario J, Akram H, Martinez-Torres I, et al. Long-term outcome of subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease using an MRI-guided and MRI-verified approach. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2014.
294. Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, Lang AE, Fallis M, Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Archives of neurology*. 2011;68(12):1550-6.
295. 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 : a journal of neurology*. 2002;125(Pt 3):575-83.
296. Paek SH, Yun JY, Song SW, Kim IK, Hwang JH, Kim JW, et al. The clinical impact of precise electrode positioning in STN DBS on three-year outcomes. *Journal of the neurological sciences*. 2013;327(1-2):25-31.
297. Reck C, Maarouf M, Wojtecki L, Groiss SJ, Florin E, Sturm V, et al. Clinical outcome of subthalamic stimulation in Parkinson's disease is improved by intraoperative multiple trajectories microelectrode recording. *Journal of neurological surgery Part A, Central European neurosurgery*. 2012;73(6):377-86.
298. Tsai ST, Lin SH, Chou YC, Pan YH, Hung HY, Li CW, et al. Prognostic factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a comparative study between short- and long-term effects. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2009;87(4):241-8.
299. O'Gorman RL, Jarosz JM, Samuel M, Clough C, Selway RP, Ashkan K. CT/MR image fusion in the postoperative assessment of electrodes implanted for deep brain stimulation. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2009;87(4):205-10.
300. Weise LM, Seifried C, Eibach S, Gasser T, Roeper J, Seifert V, et al. Correlation of active contact positions with the electrophysiological and anatomical subdivisions of the subthalamic nucleus in deep brain stimulation. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2013;91(5):298-305.

301. Hamel W, Fietzek U, Morsnowski A, Schrader B, Weinert D, Muller D, et al. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: correlation of active electrode contacts with intraoperative microrecordings. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2003;80(1-4):37-42.
302. Voges J, Volkmann J, Allert N, Lehrke R, Koulousakis A, Freund HJ, et al. Bilateral high-frequency stimulation in the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson disease: correlation of therapeutic effect with anatomical electrode position. *Journal of neurosurgery*. 2002;96(2):269-79.
303. Godinho F, Thobois S, Magnin M, Guenot M, Polo G, Benatru I, et al. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease : anatomical and electrophysiological localization of active contacts. *Journal of neurology*. 2006;253(10):1347-55.
304. 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 : a journal of neurology*. 2010;133(Pt 3):746-61.
305. Lalys F, Haegelen C, Mehri M, Drapier S, Verin M, Jannin P. Anatomico-clinical atlases correlate clinical data and electrode contact coordinates: application to subthalamic deep brain stimulation. *Journal of neuroscience methods*. 2013;212(2):297-307.
306. Eisenstein SA, Koller JM, Black KD, Campbell MC, Lugar HM, Ushe M, et al. Functional anatomy of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *Annals of neurology*. 2014;76(2):279-95.
307. Zaidel A, Spivak A, Grieb B, Bergman H, Israel Z. Subthalamic span of beta oscillations predicts deep brain stimulation efficacy for patients with Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*. 2010;133(Pt 7):2007-21.
308. Thani NB, Bala A, Swann GB, Lind CR. Accuracy of postoperative computed tomography and magnetic resonance image fusion for assessing deep brain stimulation electrodes. *Neurosurgery*. 2011;69(1):207-14; discussion 14.
309. Kondziolka D, Dempsey PK, Lunsford LD, Kestle JR, Dolan EJ, Kanal E, et al. A comparison between magnetic resonance imaging and computed tomography for stereotactic coordinate determination. *Neurosurgery*. 1992;30(3):402-6; discussion 6-7.
310. Sauner D, Runge M, Poggenborg J, Maarouf M, Sturm V, Treuer H, et al. Multimodal localization of electrodes in deep brain stimulation: comparison of stereotactic CT and MRI with telerradiography. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2010;88(4):253-8.
311. Daniel SE, Lees AJ. Parkinson's Disease Society Brain Bank, London: overview and research. *Journal of neural transmission Supplementum*. 1993;39:165-72.
312. Parkinson's disease. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians 2006.
313. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2013;20(1):16-34.

314. Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. London: National Institute for Clinical Excellence; 2003.
315. Schwab RSE, A. C. Jr. Schwab and England Activities of Daily Living. Projection techniques for evaluating surgery in Parkinson's Disease. . Third symposium on Parkinson's disease; Edinburgh: Livingstone 1969. p. 152-7.
316. Hamilton M. A rating scale for depression. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1960;23:56-62.
317. Mattis S. Dementia rating scale profesional manual. : Odessa, FL: Psychological Assessment Resuources. ; 1988.
318. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of psychiatric research. 1975;12(3):189-98.
319. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. The American journal of psychiatry. 1982;139(9):1136-9.

8.ANEXOS.

ANEXO 1: Criterios de inclusión y exclusión para cirugía de Trastornos del Movimiento del Hospital Universitario Central de Asturias.

A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Edad inferior a 70 años.
- Diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopática clínicamente definida (158, 311-314). La enfermedad deberá presentar bradicinesia y al menos uno de los siguientes signos: rigidez muscular, temblor de reposo (4-6 Hz) e inestabilidad postural. Asimismo deberá tener tres o más de los siguientes criterios: comienzo unilateral, deterioro progresivo, persistencia de la clínica de forma asimétrica y con mayor deterioro en el lado del comienzo, duración de la enfermedad superior a 5 años, buena respuesta a la levodopa durante la evolución de la enfermedad, mejoría superior a un 30% en la escala motora de la UPDRS (252) tras la realización del test de levodopa/apomorfina (255).
- Enfermedad de Parkinson en estadio II-III o superior de la escala de Hohen & Yahr (14).
- Fracaso del tratamiento médico con persistencia de incapacidad severa varias veces al día (periodos off) como imposibilidad para caminar o necesidad de ayuda para las actividades de la vida diaria según la escala de Schwab&England (315) a pesar de todas las estrategias terapéuticas. Asimismo debe presentar complicaciones motoras inducidas por levodopa, como fluctuaciones motoras, discinesias, o temblor incapacitante.
- Pobreza o ausencia de síntomas axiales que no responden a levodopa.
- Tratamiento antiparkinsoniano estabilizado seis meses antes de cirugía.
- Ausencia de psicosis debida a tratamiento antiparkinsoniano en los últimos 6 meses previos a cirugía.
- Ausencia de depresión severa definida por la Escala de depresión de Hamilton (316).
- Ausencia de demencia, definida por la Escala de Mattis (317).
- Ausencia de deterioro cognitivo definido por el Test Mini-mental (318) y por la Escala de deterioro global GDS (319).
- Resonancia magnética cerebral, realizada seis meses antes de la cirugía que descarte atrofia severa, parkinsonismos atípicos (atrofia múltiple sistémica, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal), parkinsonismos

secundarios (hidrocefalia, parkinsonismo vascular) y cualquier otro tipo de patología cerebral que dificulte la realización de la cirugía.

- Paciente colaborador, motivado para la cirugía y capaz de rellenar los autoinformes.
- Firma del consentimiento informado para la Cirugía de la Enfermedad de Parkinson por el paciente.

B. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN :

- Enfermedad sistémica grave.
- Patología vascular cerebral.
- Enfermedad psiquiátrica grave.
- Paciente con historia previa de adicción a drogas.
- Parkinsonismo debido a causa distinta de la idiopática (atrofia múltiple sistémica, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, hidrocefalia, parkinsonismo vascular, tratamiento con neurolépticos).
- Paciente con historia de síntomas estrictamente unilaterales después de 3 años de comienzo de la clínica, de crisis oculogiras, signos cerebelosos, signo de Babinski y/o historia de encefalitis.
- Lesiones cerebrales estructurales demostradas en resonancia magnética cerebral.
- Enfermedades que favorezcan hemorragias y anomalías de las pruebas de coagulación como tiempo de hemorragia, tiempo de coagulación, trombocitopenia.
- Paciente no colaborador o incapaz de rellenar los autoinformes.
- No firma del consentimiento informado.

ANEXO 2: Protocolos aplicados en fase prequirúrgica.

Protocolo neurológico:

1. Pruebas farmacológicas y escala UPDRS (v. 3.0) en on y off definidas.
2. Escala discinesias.
4. Tapping mano derecha e izquierda.
5. Marcha cronometrada.
4. Videofilmación.
5. Dosis equivalente de levodopa como tratamiento.

Este protocolo se realizará de 3-6 meses antes de la intervención.

Protocolo neurofisiológico:

1. EEG cuantitativo.
2. Polimiografía.
3. Mapping de potenciales evocados somatosensoriales.
4. Mapping de potenciales evocados visuales.
5. Mapping de potenciales evocados cognitivos (P-300).

Este protocolo se realizará 48 horas antes de la cirugía.

Protocolo neuropsicológico:

1. Evaluación cognitiva: Mini-examen cognoscitivo de Lobo, Escala de demencia de Mattis, Torre de Hanoi, Test de aprendizaje verbal auditivo de Rey, Test visual de Benton (VRT forma 1), Test de palabras y colores (Stroop Test), Test de letras y números (Wais-III), Test de fluencia verbal, test de orientación de líneas de Benton.
2. Evaluación conductual: Test de ansiedad ISRA, Escala de depresión Montgomery Asberg, Inventario de neuropsiquiatría NPI.
3. Evaluación funcional: Cuestionario de Calidad de vida PDQ-39.

Se realizará entre 1-3 meses antes de la cirugía, tanto en fase off medicación como en fase on medicación.

ANEXO 3: Protocolos aplicados en etapa posquirúrgica

Protocolo neurofisiológico:

1. EEG cuantitativo.
2. Polimiografía.
3. Mapping de potenciales evocados somatosensoriales.
4. Mapping de potenciales evocados visuales.
5. Mapping de potenciales evocados cognitivos (P-300).

Protocolo neurológico:

1. Escala UPDRS (v. 3.0) en off medicación-off estimulación, off medicación-on estimulación, y on medicación-on estimulación.
2. Escala discinesias.
4. Tapping mano derecha e izquierda.
5. Marcha cronometrada.
4. Videofilmación.
5. Dosis equivalente de levodopa como tratamiento.

Protocolo neuropsicológico:

1. Evaluación cognitiva: Mini-examen cognoscitivo de Lobo, Escala de demencia de Mattis, Torre de Hanoi, Test de aprendizaje verbal auditivo de Rey, Test visual de Benton (VRT forma 1), Test de palabras y colores (Stroop Test), Test de letras y números (Wais-III), Test de fluencia verbal, test de orientación de líneas de Benton.
2. Evaluación conductal: Test de ansiedad ISRA, Escala de depresión Montgomery Asberg, Inventario de neuropsiquiatría NPI.
3. Evaluación funcional: Cuestionario de Calidad de vida PDQ-39.

ANEXO 4: Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS)

I. Estado mental. Comportamiento y estado de ánimo.

1. ALTERACIÓN DEL INTELECTO.

0: Nula.

1: Leve. Falta de memoria evidente, con recuerdo parcial de los acontecimientos, sin otras dificultades.

2: Alteración funcional discreta. Pérdida moderada de memoria, con desorientación y dificultad moderada para la resolución de problemas más complejos, con necesidad de recordarle ocasionalmente las cosas.

3: Pérdida grave de memoria con desorientación temporal y con frecuencia espacial. La capacidad para resolver problemas está muy alterada.

4: Pérdida grave de memoria, conservando solamente la orientación personal. Incapacidad para elaborar juicios o resolver problemas. Requiere mucha ayuda para mantener el cuidado personal. No se puede quedar solo.

2. TRASTORNOS DEL PENSAMIENTO (Por demencia o intoxicación por fármacos).

0: No hay.

1: Ensueños vívidos.

2: Alucinaciones «benignas», conservando la capacidad de discernir.

3: Alucinaciones o delirios de ocasionales a frecuentes. Sin capacidad de discernir. Pueden interferir con las actividades diarias.

4: Alucinaciones o delirios persistentes o psicosis florida. Incapaz de cuidar de sí mismo.

3. DEPRESIÓN.

0: No hay.

1: Períodos de tristeza o sentimientos de culpa mayores de lo normal, aunque nunca mantenidos durante días o semanas.

2: Depresión mantenida (1 semana o más).

3: Depresión mantenida con síntomas vegetativos (insomnio, anorexia, pérdida de peso, pérdida de interés).

4: Depresión mantenida, con síntomas vegetativos y pensamientos o intento de suicidio.

4. MOTIVACIÓN-INICIATIVA.

0: Normal.

1: Menos pujante de lo habitual; más pasivo.

2: Pérdida de iniciativa o desinterés en cuanto a actividades opcionales (no rutinarias).

3: Pérdida de iniciativa o desinterés en las actividades de cada día (rutinarias).

4: Aislado, apartado; pérdida total de la motivación.

PUNTUACIÓN TOTAL SUBESCALA I:/16.

II. Actividades de la vida diaria.

5. LENGUAJE.

0: Normal.

1: Discretamente alterado. No hay dificultad para entender.

2: Moderadamente alterado. A veces hay que pedirle que repita algo.

3: Muy alterado. Hay que pedirle con frecuencia que repita.

4: Ininteligible la mayor parte del tiempo.

6. SALIVACIÓN.

0: Normal.

1: Exceso de saliva en la boca, discreto pero evidente; puede haber babeo durante la noche.

2: Moderado exceso de saliva; puede haber mínimo babeo.

3: Marcado exceso de saliva con cierto grado de babeo.

4: Marcado babeo; requiere constantemente gasa o pañuelo.

7. DEGLUCIÓN.

0: Normal.

1: Rara vez se atraganta.

2: Se atraganta ocasionalmente.

3: Requiere dieta blanda.

4: Requiere alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía.

8. ESCRITURA.

0: Normal.

1: Discretamente lenta o pequeña.

2: Moderadamente lenta o pequeña; todas las palabras son legibles.

3: Muy alterada; no son legibles todas las palabras.

4: La mayoría de las palabras son ilegibles.

9. CORTAR ALIMENTOS Y MANEJAR CUBIERTOS.

0: Normal.

1: Algo lento y torpe, pero no necesita ayuda.

2: Puede cortar la mayoría de los alimentos, aunque con torpeza y lentitud; necesita alguna ayuda.

3: La comida debe ser cortada por alguien pero todavía puede comer lentamente.

4: Imposibilitado para comer solo.

10. VESTIDO.

0: Normal.

1: Algo lento, pero no requiere ayuda.

2: Requiere ayuda en ocasiones para abotonarse, introducir los brazos por las mangas.

3: Requiere bastante ayuda, puede hacer algunas cosas solo.

4: Incapacitado.

11. HIGIENE.

0: Normal.

1: Algo lento, pero no necesita ayuda.

2: Necesita ayuda para ducharse o bañarse, o es muy lento en las actividades higiénicas.

3: Requieren ayuda para lavarse, cepillarse los dientes, peinarse, ir al retrete.

4: Sonda de Foley u otras ayudas mecánicas.

12. DAR VUELTAS EN CAMA Y AJUSTAR LA ROPA DE CAMA.

0: Normal.

1: Algo lento y torpe, pero no precisa ayuda.

2: Puede volverse solo o ajustar las sábanas, pero con gran dificultad.

3: Puede iniciar la acción, pero no puede volverse o ajustar las sabanas solo.

4: Incapacitado.

13. CAÍDAS (Sin relación con el fenómeno de bloqueo) .

0: Ninguna.

1: Rara vez.

2: Se cae ocasionalmente (menos de una vez al día).

3: Se cae un promedio de una vez al día.

4: Se cae más de una vez al día.

14. BLOQUEOS AL CAMINAR.

0: No hay.

1: Rara vez aparecen bloqueos al caminar; puede haber titubeo al inicio.

2: Bloqueos ocasionales al caminar.

3: Bloqueos frecuentes. A veces se cae por causa de este fenómeno.

4: Caídas frecuentes por bloqueos.

15. CAMINAR.

0: Normal.

1: Leve dificultad. Puede no balancear los brazos o puede tender a arrastrar las piernas.

2: Dificultad moderada, pero requiere poca o ninguna ayuda.

3: Trastorno grave de la marcha que requiere ayuda.

4: No puede caminar, incluso con ayuda.

16. TEMBLOR.

0: Ausente.

1: Discreto, infrecuentemente presente. No resulta molesto para el paciente.

2: Moderado, molesto para el paciente.

3: Intenso; interfiere con muchas actividades.

4: Marcado; interfiere la mayoría de las actividades.

17. SÍNTOMAS SENSORIALES RELACIONADOS CON EL PARKINSONISMO.

0: Normal.

1: Ocasionalmente tiene entumecimiento, hormigueo o dolorimiento discreto.

2: Con frecuencia tiene entumecimiento, hormigueo o dolorimiento discreto; no resulta penoso.

3: Frecuentes sensaciones dolorosas.

4: Dolor extremo.

PUNTUACIÓN TOTAL SUBESCALA II:...../52

III. Exploración motora.

18. LENGUAJE.

0: Normal.

1: Pérdida discreta de expresión, dicción y/o volumen.

2: Monótono, farfullado, pero comprensible, moderadamente alterado.

3: Muy alterado, difícil de comprender.

4: Ininteligible.

19. EXPRESIÓN FACIAL.

0: Normal.

1: Mínima hipomimia, podría ser una cara inexpresiva («cara de póker»).

2: Disminución discreta, pero claramente anormal, de la expresión facial.

3: Hipomimia moderada, labios separados la mayor parte del tiempo.

4: Pérdida acusada o completa de la expresión facial; labios separados más de 6 mm.

20. TEMBLOR DE REPOSO EN MIEMBROS SUPERIORES.

0: Ausente.

1: Discreto e infrecuentemente presente.

2: Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente.

3: De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo.

4: De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo.

21. TEMBLOR DE REPOSO EN MIEMBROS INFERIORES.

0: Ausente.

1: Discreto e infrecuentemente presente.

2: Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo intermitente.

3: De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo.

4: De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo.

22. TEMBLOR DE ACCIÓN O POSTURAL DE LAS MANOS.

0: Ausente.

1: Leve; presente con la acción.

2: De amplitud moderada; presente con acción.

3: De amplitud moderada al mantener la postura en el aire, así como con la acción.

4: De gran amplitud, interfiere la alimentación.

23. RIGIDEZ AXIAL. (Paciente sentado y relajado. Movimiento pasivo de grandes articulaciones).

0: Ausente.

1: Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo.

2: Discreta a moderada.

3: Intensa pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud.

4: Muy intensa, la amplitud del movimiento se logra con dificultad.

24. RIGIDEZ EN MIEMBROS SUPERIORES. (Paciente sentado y relajado. Movimiento pasivo de grandes articulaciones. No considerar la rigidez «en rueda dentada»).

0: Ausente.

1: Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo.

2: Discreta a moderada.

3: Intensa, pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud.

4: Muy intensa, la amplitud del movimiento se logra con dificultad.

25. RIGIDEZ EN MIEMBROS INFERIORES. ((Paciente sentado y relajado. Movimiento pasivo de grandes articulaciones. No considerar la rigidez «en rueda dentada»).

0: Ausente.

1: Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo.

2: Discreta a moderada.

3: Intensa, pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud.

4: Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad.

26. GOLPETEO DE LOS DEDOS. (El paciente golpea el pulgar con el índice en rápida sucesión y con la mayor amplitud posible. Realizar con cada mano por separado).

0: Normal (15/5 segundos).

1: Enlentecimiento discreto y/o reducción de la amplitud (11-14/5 segundos).

2: Moderadamente alterado. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento (7-10/5 segundos).

3: Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento (3-6/5 segundos).

4: Apenas puede realizar la acción (0-2/5 segundos).

27. MOVIMIENTOS ALTERNANTES CON LAS MANOS. (El paciente abre y cierra las manos rápida sucesión con la mayor amplitud posible).

0: Normal.

1: Discreto enlentecimiento y/o reducción de la amplitud.

2: Alteración moderada. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento.

3: Muy alterados. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos.

4: Apenas puede realizarlos.

28. MOVIMIENTOS RAPIDOS ALTERNANTES DE MIEMBROS SUPERIORES. (Movimientos de pronación-supinación de las manos, en sentido vertical, con la mayor amplitud posible y simultáneamente con ambas manos).

0: Normal.

1: Discreto enlentecimiento y/o reducción en amplitud.

2: Moderadamente alterados. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber ocasionales detenciones en el movimiento.

3: Muy alterados. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos.

4: Apenas puede realizarlos.

29. AGILIDAD CON LOS MIEMBROS INFERIORES. (El paciente golpea con el talón en rápida sucesión levantando el pie entero del suelo. La amplitud del movimiento debe ser alrededor de 7,5 cm.) .

0: Normal.

1: Discreto enlentecimiento y/o reducción en amplitud.

2: Moderadamente alterada. Fatigosa de manera evidente y precoz. Puede haber ocasionales detenciones en el movimiento.

3: Muy alterada. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento.

4: Apenas puede realizar la acción.

30. LEVANTARSE DE LA SILLA. (El paciente intenta levantarse de una silla de madera o metal de respaldo recto, con los brazos cruzados ante el pecho) .

0: Normal.

1: Lento, o puede necesitar más de un intento.

2: Tiene que impulsarse con los brazos en la silla.

3: Tiende a caer hacia atrás y puede tener que intentarlo más de una vez, pero puede conseguirlo sin ayuda.

4: Incapaz de levantarse sin ayuda.

31. POSTURA.

0: Erecta normal.

1: Postura no muy erecta, discretamente encorvada, podía ser normal en una persona mayor.

2: Postura moderadamente encorvada, claramente anormal. Puede inclinarse a un lado.

3: Postura muy encorvada, con cifosis. Puede inclinarse moderadamente a un lado.

4: Flexión marcada con alteración postural extrema.

32. MARCHA.

0: Normal.

1: Camina lentamente; pueden arrastrar los pies, con paso cortos, pero sin festinación ni propulsión.

2: Camina con dificultad, pero no requiere ayuda o muy escasa. Pasos cortos o propulsionados.

3: Trastornos graves de la marcha que requieren ayuda.

4: No puede caminar, incluso con ayuda.

33. ESTABILIDAD POSTURAL. (Respuesta al desplazamiento súbito posterior producido por un tirón de los hombros mientras el paciente permanece en bipedestación con los ojos abiertos y los pies discretamente separados. El paciente está avisado).

0: Normal.

1: Retropulsión, pero se recupera sin ayuda.

2: Ausencia de respuesta postural. Se caería si no le sujetara el examinador.

3: Muy inestable, tiende a perder el equilibrio espontáneamente.

4: Incapaz de permanecer en pie sin ayuda.

34. BRADICINESIA E HIPOCINESIA. (Combina lentitud, titubeo, disminución del braceo, pequeña amplitud y pobreza de movimiento, en general) .

0: No hay.

1: Mínima lentitud que da al movimiento un carácter deliberado; podría ser normal en algunas personas. Amplitud posiblemente reducida.

2: Lentitud y pobreza de movimientos, en grado leve, que es claramente anormal. Como alternativa, cierto grado de reducción en la amplitud.

3: Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos moderada.

4: Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos marcada.

PUNTUACIÓN TOTAL SUBESCALA III:...../68.

IV. Complicaciones del tratamiento.

35. DURACIÓN DISCINESIAS. ¿En qué proporción del día están presentes las discinesias?

0: Ninguna.

1: 1-25% del día.

2: 26-50% del día.

3: 51-75% del día.

4: 76-100% del día.

36. INCAPACIDAD PRODUCIDA POR LAS DISCINESIAS.

0: No incapacitan en absoluto.

1: Discretamente incapacitantes.

2: Moderadamente incapacitantes.

3: Importantemente incapacitante.

4: Completamente incapacitantes.

37. DISCINESIAS DOLOROSAS.

0: No son dolorosas.

1: Discretamente.

2: Moderadamente.

3: Importantemente.

4: Marcadamente.

38. PRESENCIA DE DISTONÍA MATUTINA.

0: No.

1: Sí.

39. PERÍODOS OFF PREDECIBLES (en relación temporal con las dosis de medicación).

0: No.

1: Sí.

40. PERÍODOS OFF IMPREDECIBLES (en relación temporal con las dosis de medicación).

0: No.

1: Sí.

41. PERÍODOS OFF DE INSTAURACIÓN SÚBITA.

0: No.

1: Sí.

42. PROPORCIÓN DEL DÍA EN QUE ESTÁ EL PACIENTE EN OFF DE PROMEDIO.

0: Ninguna.

1: 1-25% del día.

2: 26-50% del día.

3: 51-75% del día.

4: 76-100% del día.

43. PRESENCIA DE ANOREXIA, NAUSEAS O VOMITOS.

0: No.

1: Sí.

44. TRASTORNOS DEL SUEÑO.

0: No.

1: Sí.

45. OSTOSTATISMO SINTOMÁTICO.

0: No.

1: Sí.

PUNTUACIÓN TOTAL SUBESCALA IV:...../23.

UPDRS TOTAL:...../159.

ANEXO 5: Escala de Depresión de Bech-Rafaelsen (MES)

La entrevista debe evaluar la presencia e intensidad de todos los ítems en el marco temporal de los últimos 3 días como mínimo. En muchos casos suele considerarse la última semana, y en este caso el marco temporal debe ser especificado. No es obligatorio seguir el orden de los ítems durante la entrevista, aunque la experiencia señala que los ítems siguen un ordenamiento lógico. En cualquier caso, las preguntas y su orden dependerán de la situación del paciente. Si el entrevistador tiene dudas respecto a la puntuación de un ítem, se solicitará información a los familiares o, si el paciente está hospitalizado, al personal del Servicio.

1. *Actividad social e intereses*

Las actividades e intereses deben medirse en términos del grado de eficiencia (ejecución y/o motivación) del paciente en su vida social, por ejemplo, en el trabajo, las tareas del hogar, la escuela, el tiempo de ocio y la estructuración de las actividades diarias en general.

0. Sin dificultades; siente que ha aprovechado el tiempo

1. Ligeras dificultades en las actividades sociales; el paciente siente que no realiza suficientes actividades sociales

2. Claras dificultades (poco interés o disfrute en la realización de actividades), pero todavía sólo moderadas dificultades en las actividades diarias

3. Dificultades para realizar incluso las actividades rutinarias del día a día, que son llevadas a cabo con un gran esfuerzo

4. A menudo necesita ayuda para realizar las tareas de autocuidado (incapaz de funcionar de manera independiente)

2. *Humor disminuido*

0. Ausente

1. Ligeras tendencias al ánimo disminuido

2. El paciente se muestra claramente preocupado por sentimientos desagradables a pesar de que no se siente desesperanzado

3. Marcadamente deprimido. Cierta desesperanza y/o claros signos no verbales de humor disminuido

4. Grado intenso de humor disminuido. Pronunciada desesperanza

3. *Trastornos del sueño*

Este ítem hace referencia a la experiencia subjetiva del paciente sobre la duración del sueño (horas de sueño al día).

La puntuación deberá basarse en las 3 noches precedentes, con independencia de la administración de hipnóticos o sedantes.

La puntuación es la media de las 3 noches pasadas.

0. Duración del sueño habitual

1. Ligeras reducciones del sueño

2. Clara, pero aún moderada, reducción del sueño, por ejemplo, reducción de menos del 50 %

3. Marcada reducción del sueño

4. Extrema reducción del sueño, que interfiere enormemente en la vida diaria del paciente

4. *Ansiedad*

0. Ausente

1. Ligeras tensiones, preocupaciones, miedos o aprensiones

2. El paciente se encuentra en un claro estado de ansiedad, aprensión o inseguridad que, sin embargo, es capaz de controlar

3. La ansiedad o aprensión es, en ocasiones, más difícil de controlar. Al límite del ataque de pánico

4. Grado extremo de ansiedad, que interfiere enormemente en la vida diaria del paciente

5. *Introversión emocional*

0. Ausente

1. Ligeras tendencias a la indiferencia emocional en la relación con el entorno social (colegas)

2. El paciente se muestra claramente introvertido en la relación con los colegas u otra gente, pero todavía contento de estar con la familia o los amigos

3. Moderada a marcada introversión, por ejemplo, menor necesidad o habilidad para expresar cercanía hacia amigos o familia

4. El paciente se siente aislado o emocionalmente indiferente incluso cerca de familiares o amigos

6. *Dificultades de concentración*

0. Ausentes

1. Ligeras tendencias a perturbaciones en la concentración o problemas en la toma de decisiones

2. Ocasionales dificultades de concentración, incluso con un esfuerzo importante

3. Dificultades de concentración, incluso en tareas que habitualmente no requieren un esfuerzo (lectura de periódico, seguimiento de un programa de televisión)

4. La presencia de dificultades de concentración es patente, incluso durante la entrevista

7. *Cansancio*

0. Ausente

1. Ligeras sensaciones de cansancio

2. El paciente se encuentra en un claro estado de cansancio o debilidad, pero estos síntomas no influyen aún en su vida diaria

3. Marcados síntomas de cansancio que interfieren ocasionalmente en la vida diaria del paciente

4. Sensaciones extremas de cansancio que interfieren de manera constante en la vida diaria del paciente

8. *Sentimientos de culpabilidad*

- 0. No hay pérdida de autoestima, autodevaluación o sentimientos de culpa
- 1. El paciente está preocupado por si supone una carga para su familia, amigos o colegas debido a la reducción de intereses, introversión, baja capacidad o pérdida de autoestima/autoconfianza
- 2. La autodevaluación y los sentimientos de culpa están claramente presentes, porque el paciente se preocupa por incidentes (omisiones o fallos menores) del pasado previos al actual episodio depresivo
- 3. El paciente siente que la depresión actual es un castigo, pero puede percibir intelectualmente lo infundado de esta idea
- 4. Los sentimientos de culpabilidad se han convertido en ideas paranoides

9. *Actividad verbal disminuida*

- 0. Ausente
- 1. Ligeros problemas en la expresión verbal
- 2. Pronunciada inercia en la conversación, por ejemplo, con tendencia a pausas más largas
- 3. La entrevista está claramente teñida de respuestas breves y largas pausas
- 4. La entrevista se prolonga claramente debido a actividad verbal disminuida

10. *Pensamientos suicidas*

- 0. Ausentes
- 1. El paciente siente que la vida no merece la pena, pero no expresa deseos de morir
- 2. El paciente desea morir pero no tiene planes de suicidio
- 3. Probablemente tiene planes de autolesión
- 4. Definitivamente tiene planes de matarse

11. *Actividad motora disminuida*

- 0. Ausente
- 1. Ligeras tendencias a la disminución en la actividad motora, por ejemplo, expresión facial ligeramente retardada
- 2. Moderada reducción de la actividad motora, por ejemplo, la expresión facial es rígida, la cabeza está inclinada hacia delante, mirando hacia abajo, y la gestualidad está reducida
- 3. Marcada reducción de la actividad motora, por ejemplo, todos los movimientos están enlentecidos
- 4. Grave reducción de la actividad motora, aproximándose al estupor

ANEXO 6: Escala de Manía de Bech-Rafaelsen (MAS).

La entrevista debe evaluar la presencia e intensidad de todos los ítems en el marco temporal de los últimos 3 días como mínimo. En muchos casos suele considerarse la última semana, y en este caso el marco temporal debe ser especificado. No es obligatorio seguir el orden de los ítems durante la entrevista, aunque su ordenamiento sigue el criterio de que los ítems con números más bajos son los más inclusivos, y suelen estar presentes incluso en grados menores de manía (hipomanía). Si el entrevistador tiene dudas respecto a la puntuación de un ítem, se solicitará información a los familiares del paciente, y si éste está hospitalizado, al personal del Servicio.

1. Estado de ánimo elevado

- 0. Ausente
- 1. Estado de ánimo ligeramente elevado, optimista, pero todavía adaptado a la situación
- 2. Estado de ánimo moderadamente elevado; bromea, se ríe, de manera no pertinente a la situación
- 3. Estado de ánimo marcadamente elevado, exuberante en los modos y el habla, claramente inadecuado a la situación
- 4. Estado de ánimo extremadamente elevado, altamente inadecuado a la situación

2. Actividad verbal (presión del habla)

- 0. Ausente
- 1. Ligeramente verborreico
- 2. Claramente verborreico, pocos intervalos espontáneos durante la conversación, aunque todavía no es difícil interrumpirla
- 3. Prácticamente no existen intervalos espontáneos en la conversación, difícil de interrumpir
- 4. Imposible interrumpir; domina completamente la conversación

3. Contacto social incrementado (intrusividad)

- 0. Ausente
- 1. Ligeramente entrometido (p. ej., interrumpe o es ligeramente intrusivo)
- 2. Moderadamente entrometido y discursivo o intrusivo
- 3. Dominando, organizando, dirigiendo, pero todavía en contexto con la situación
- 4. Dominando y manipulando extremadamente, fuera de contexto con la situación

4. Actividad motora incrementada

- 0. Ausente
- 1. Ligero incremento de la actividad motora (p. ej., tendencia a expresión facial viva)
- 2. Actividad motora claramente incrementada (p. ej., expresión facial viva, incapaz de sentarse tranquilamente en una silla)
- 3. Actividad motora excesiva, se mueve la mayor parte del tiempo, pero todavía puede permanecer sentado si se le pide (sólo se levanta una vez durante la entrevista)
- 4. Constantemente activo, inquietamente energético. Incluso si se le pide, el paciente no puede permanecer sentado

5. Alteraciones del sueño

Este ítem hace referencia a la experiencia subjetiva del paciente sobre la duración del sueño (horas de sueño al día). La puntuación deberá basarse en las tres noches precedentes, con independencia de la administración de hipnóticos o sedantes.

La puntuación es la media de las tres noches pasadas.

- 0. Ausente (duración del sueño habitual)
- 1. Reducción de la duración del sueño en un 25 %
- 2. Reducción de la duración del sueño en un 50 %
- 3. Reducción de la duración del sueño en un 75 %
- 4. No duerme

6. Actividad social (distractibilidad)

La actividad social debe medirse en términos de grado de discapacidad o distractibilidad en el funcionamiento social, laboral o en otras áreas importantes de funcionamiento.

- 0. Ausente
- 1. Motivación ligeramente incrementada, pero la calidad del trabajo está ligeramente reducida debido a la motivación cambiante; el paciente se distrae con cierta facilidad (la atención se dirige hacia estímulos irrelevantes)
- 2. La actividad laboral está claramente afectada por la distractibilidad, pero todavía en un grado moderado
- 3. El paciente ocasionalmente pierde el control sobre las tareas rutinarias debido a una marcada distractibilidad
- 4. Incapaz de realizar cualquier tarea sin ayuda

7. Hostilidad

- 0. Ausente
- 1. Ligeramente impaciente o irritable, pero mantiene el control
- 2. Moderadamente impaciente o irritable. No tolera provocaciones
- 3. Provocador; realiza amenazas, pero puede ser calmado
- 4. Violencia física patente, físicamente destructivo

8. *Actividad sexual incrementada*

0. Ausente
1. Incremento ligero del interés y la actividad sexual (p. ej., ligeramente flirteante)
2. Incremento moderado del interés y la actividad sexual (p. ej., claramente flirteante)
3. Incremento marcado del interés y la actividad sexual (p. ej., excesivamente flirteante)
4. Completamente preocupado, absorto, en intereses sexuales

9. *Autoestima incrementada*

0. Ausente
1. Autoestima ligeramente incrementada (p. ej., sobrestima ligeramente sus capacidades habituales)
2. Autoestima moderadamente incrementada (p. ej., sobrestima más claramente sus capacidades habituales o alude a habilidades inusuales)
3. Ideas marcadamente irreales (p. ej., cree que posee habilidades, poderes o conocimientos científicos, religiosos, etc., extraordinarios, pero puede lograrse que rectifique rápidamente)
4. Ideas de grandiosidad que no pueden ser rectificadas

10. *Fuga de ideas*

0. Ausente
1. Descripciones ligeramente vividas, explicaciones y elaboraciones sin perder el hilo conductor de la conversación. Los pensamientos son todavía coherentes
2. Los pensamientos del paciente son desviados ocasionalmente por asociaciones aleatorias (ritmos, ruidos, juegos de palabras, estrofas de poemas o canciones)
3. La línea del pensamiento es interrumpida con mayor regularidad por asociaciones desviadas
4. Resulta muy difícil o imposible seguir al paciente debido a la fuga de ideas; salta constantemente de un tema a otro

11. *Nivel de ruido*

0. Ausente
1. Habla en tono ligeramente elevado, sin ser ruidoso
2. Voz discernible a distancia y ligeramente ruidoso
3. Vocífera; voz discernible a larga distancia, marcadamente ruidoso o canta
4. Grita, da voces, o usa otras fuentes de ruido debido a ronquera

ANEXO 7: Escala de Ideación Suicida de Beck (SSI)

1. <i>Deseo de vivir</i> 0. Moderado a fuerte 1. Débil 2. Ninguno
2. <i>Deseo de morir</i> 0. Ninguno 1. Débil 2. Moderado a fuerte
3. <i>Razones para vivir/morir</i> 0. Porque seguir viviendo vale más que morir 1. Aproximadamente iguales 2. Porque la muerte vale más que seguir viviendo
4. <i>Deseo de intentar activamente el suicidio</i> 0. Ninguno 1. Débil 2. Moderado a fuerte
5. <i>Deseos pasivos de suicidio</i> 0. Puede tomar precauciones para salvaguardar la vida 1. Puede dejar de vivir/morir por casualidad 2. Puede evitar las etapas necesarias para seguir con vida
6. <i>Dimensión temporal (duración de la ideación/deseo suicida)</i> 0. Breve, períodos pasajeros 1. Por amplios períodos de tiempo 2. Continuo (crónico) o casi continuo
7. <i>Dimensión temporal (frecuencia del suicidio)</i> 0. Raro, ocasional 1. Intermitente 2. Persistente o continuo
8. <i>Actitud hacia la ideación/deseo</i> 0. Rechazo 1. Ambivalente, indiferente 2. Aceptación
9. <i>Control sobre la actividad suicida/deseos de acting out</i> 0. Tiene sentido del control 1. Inseguro 2. No tiene sentido del control
10. <i>Disuasivos para un intento activo (familia, religión, irreversibilidad)</i> 0. Puede no intentarlo a causa de un disuasivo 1. Alguna preocupación sobre los medios pueden disuadirlo 2. Mínima o ninguna preocupación o interés por ellos
11. <i>Razones para el intento contemplado</i> 0. Manipular el entorno, llamar la atención, vengarse 1. Combinación de 0 y 2 2. Escapar, solucionar los problemas, finalizar de forma absoluta
12. <i>Método (especificidad/planificación del intento contemplado)</i> 0. No considerado 1. Considerado, pero detalles no calculados 2. Detalles calculados/bien formulados
13. <i>Método (accesibilidad/oportunidad para el intento contemplado)</i> 0. Método no disponible, inaccesible. No hay oportunidad 1. El método puede tomar tiempo o esfuerzo. Oportunidad escasa 2. Método y oportunidad accesibles 2. Futura oportunidad o accesibilidad del método previsto

<p>14. <i>Sentido de «capacidad» para llevar adelante el intento</i></p> <p>0. No tiene valor, demasiado débil, miedoso, incompetente</p> <p>1. Inseguridad sobre su valor</p> <p>2. Seguro de su valor, capacidad</p>
<p>15. <i>Expectativas/espera del intento actual</i></p> <p>0. No</p> <p>1. Incierto</p> <p>2. Sí</p>
<p>16. <i>Preparación actual para el intento contemplado</i></p> <p>0. Ninguna</p> <p>1. Parcial (p. ej., empieza a almacenar pastillas, etc.)</p> <p>2. Completa (p. ej., tiene las pastillas, pistola cargada, etc.)</p>
<p>17. <i>Nota suicida</i></p> <p>0. Ninguna</p> <p>1. Piensa sobre ella o comenzada y no terminada</p> <p>2. Nota terminada</p>
<p>18. <i>Actos finales en anticipación de la muerte (p. ej., testamento, póliza de seguros, etc.)</i></p> <p>0. Ninguno</p> <p>1. Piensa sobre ello o hace algunos arreglos</p> <p>2. Hace planes definitivos o terminó los arreglos finales</p>
<p>19. <i>Engaño/encubrimiento del intento contemplado</i></p> <p>0. Reveló las ideas abiertamente</p> <p>1. Frenó lo que estaba expresando</p> <p>2. Intentó engañar, ocultar, mentir</p>

ANEXO 8: Escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown (Y-BOCS).

	<i>Nada</i>	<i>Leve</i>	<i>Moderado</i>	<i>Severo</i>	<i>Extremo</i>
1. Tiempo ocupado	0	1	2	3	4
1b. Tiempo libre	0	1	2	3	4
2. Interferencia	0	1	2	3	4
3. Estrés	0	1	2	3	4
4. Resistencia	0	1	2	3	4
5. Control	0	1	2	3	4
Subtotal obsesiones: _____					
	<i>Nada</i>	<i>Leve</i>	<i>Moderado</i>	<i>Severo</i>	<i>Extremo</i>
6. Tiempo ocupado	0	1	2	3	4
6b. Tiempo libre	0	1	2	3	4
7. Interferencia	0	1	2	3	4
8. Estrés	0	1	2	3	4
9. Resistencia	0	1	2	3	4
10. Control	0	1	2	3	4
Subtotal compulsiones: _____					
	<i>Excelente</i>			<i>Ausente</i>	
11. <i>Insight</i> (conciencia de enfermedad)	0	1	2	3	4
	<i>Nada</i>	<i>Leve</i>	<i>Moderado</i>	<i>Severo</i>	<i>Extremo</i>
12. Evitación	0	1	2	3	4
13. Indecisión	0	1	2	3	4
14. Responsabilidad	0	1	2	3	4
15. Enlentecimiento	0	1	2	3	4
16. Duda patológica	0	1	2	3	4
17. Gravedad global	0	1	2	3	4
18. Mejoría global	0	1	2	3	4
	<i>Excelente</i>		<i>Buena</i>	<i>Moderada</i>	<i>Escasa</i>
19. Fiabilidad	0		1	2	3
Puntuación total (ítems 1 a 10): _____					

ANEXO 9: Cuestionario Oviedo de Calidad de Sueño (COS).

Durante el último mes

COS-1. ¿Cómo de satisfecho ha estado con su sueño?

1 Muy insatisfecho	2 Bastante insatisfecho	3 Insatisfecho
4 Término medio	5 Satisfecho	6 Bastante satisfecho
7 Muy satisfecho		

COS-2. ¿Cuántos días a la semana ha tenido dificultades para ...

	Ninguno	1-2 días	3 días	4-5 días	6-7 días
COS-21. Conciliar el sueño	1	2	3	4	5
COS-22. Permanecer dormido	1	2	3	4	5
COS-23. Lograr un sueño reparador	1	2	3	4	5
COS-24. Despertar a la hora habitual	1	2	3	4	5
COS-25. Excesiva somnolencia	1	2	3	4	5

COS-3. ¿Cuánto tiempo ha tardado en dormirse, una vez que lo intentaba?

1 0-15 minutos	2 16-30 minutos	3 31-45 minutos
4 46-60 minutos	5 más de 60 minutos	

COS-4. ¿Cuántas veces se ha despertado por la noche?

1 Ninguna vez	2 1 vez	3 2 veces
4 3 veces	5 más de 3 veces	

Si normalmente se despertó, usted piensa que se debe a...

Dolor	Necesidad de orinar	Ruido
-------	---------------------	-------

Otros. Especificar: _____

COS-5. ¿Ha notado que se despertaba antes de lo habitual? En caso afirmativo, ¿cuánto tiempo antes?

1 Se ha despertado como siempre	2 media hora antes
3 1 hora antes	4 entre 1 y 2 horas antes
5 más de 2 horas antes	

COS-6. Eficiencia del sueño (horas dormidas/horas en cama)
 Por término medio, ¿cuántas horas ha dormido cada noche? _____
 ¿Cuántas horas ha permanecido habitualmente en la cama? _____

1 91-100 %	2 81-90 %	3 71-80 %
4 61-70 %	5 60 % o menos	

COS-7. ¿Cuántos días a la semana ha estado preocupado/a o ha notado cansancio o disminución en su funcionamiento sociolaboral por no haber dormido bien la noche anterior?

1 Ningún día	2 1-2 días	3 3 días
4 4-5 días	5 6-7 días	

COS-8. ¿Cuántos días a la semana se ha sentido demasiado somnoliento/a, llegando a dormirse durante el día o durmiendo más de lo habitual por la noche?

1 Ningún día	2 1-2 días	3 3 días
4 4-5 días	5 6-7 días	

COS-9. Si se ha sentido con demasiado sueño durante el día o ha tenido períodos de sueño diurno, ¿cuántos días a la semana ha estado preocupado/a o ha notado disminución en su funcionamiento sociolaboral por ese motivo?

1 Ningún día	2 1-2 días	3 3 días
4 4-5 días	5 6-7 días	

COS-10. ¿Cuántos días a la semana ha tenido (o le han dicho que ha tenido)...

	Ninguno	1-2 días	3 días	4-5 días	6-7 días
COS-101. Ronquidos	1	2	3	4	5
COS-102. Ronquidos con ahogo	1	2	3	4	5
COS-103. Movimientos de las piernas	1	2	3	4	5
COS-104. Pesadillas	1	2	3	4	5
COS-105. Otros	1	2	3	4	5

COS-11. ¿Cuántos días a la semana ha tomado fármacos o utilizado cualquier otro remedio (infusiones, aparatos, etc.), prescrito o no, para ayudarse a dormir?

1 Ningún día	2 1-2 días	3 3 días
4 4-5 días	5 6-7 días	

Si ha utilizado alguna ayuda para dormir (pastillas, hierbas, aparatos, etc.), describir: _____

ANEXO 10: Cuestionario SF-36 sobre el Estado de Salud.

Instrucciones: Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales. Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor, conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, diría que su salud es:

Excelente	1
Muy buena	2
Buena	3
Regular	4
Mala	5

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

Mucho mejor ahora que hace un año	1
Algo mejor ahora que hace un año	2
Más o menos igual que hace un año	3
Algo peor ahora que hace un año	4
Mucho peor ahora que hace un año	5

3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. ¿Su salud actual le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

Actividades	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No me limita
a. <i>Esfuerzos intensos</i> (correr, levantar objetos pesados o participar en deportes agotadores)	1	2	3
b. <i>Esfuerzos moderados</i> (mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora)	1	2	3
c. Coger o llevar la bolsa de la compra	1	2	3
d. Subir <i>varios</i> pisos por la escalera	1	2	3
e. Subir <i>un solo</i> piso por la escalera	1	2	3
f. Agacharse o arrodillarse	1	2	3
g. Caminar <i>1 km o más</i>	1	2	3
h. Caminar varias manzanas (varios centenares de metros)	1	2	3
i. Caminar <i>una sola manzana</i> (unos 100 metros)	1	2	3
j. Bañarse o vestirse por sí mismo	1	2	3

4. Durante las *4 últimas semanas* ha tenido algunos de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, *a causa de su salud física*?

	Sí	No
a. ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas?	1	2
b. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer?	1	2
c. ¿Tuvo que dejar de hacer tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?	1	2
d. Tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (p. ej., le costó más de lo normal)?	1	2

5. Durante las *4 últimas semanas* ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, *a causa de algún problema emocional* (estar triste, deprimido o nervioso)?

	Sí	No
a. ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, <i>por algún problema emocional</i> ?	1	2
b. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, <i>por algún problema emocional</i> ?	1	2
c. ¿No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, <i>por algún problema emocional</i> ?	1	2

6. Durante *las 4 últimas semanas*, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?
- | | |
|----------|---|
| Nada | 1 |
| Un poco | 2 |
| Regular | 3 |
| Bastante | 4 |
| Mucho | 5 |

7. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante *las 4 últimas semanas*?

No, ninguno	1
Sí, muy poco	2
Sí, un poco	3
Sí, moderado	4
Sí, mucho	5
Sí, muchísimo	6

8. Durante *las 4 últimas semanas*, ¿hasta qué punto *el dolor* le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el estar fuera de casa y las tareas domésticas)?

Nada	1
Un poco	2
Regular	3
Bastante	4
Mucho	5

9. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante *las últimas 4 semanas*. En cada pregunta responda lo que más se parezca a cómo se ha sentido usted. Durante *las últimas 4 semanas*, ¿cuánto tiempo...

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a. ...se sintió lleno de vitalidad?	1	2	3	4	5	6
b. ...estuvo muy nervioso?	1	2	3	4	5	6
c. ...se sintió tan bajo de moral que nada podía aliviarle?	1	2	3	4	5	6
d. ...se sintió calmado y tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e. ...tuvo mucha energía?	1	2	3	4	5	6
f. ...se sintió desanimado y triste?	1	2	3	4	5	6
g. ...se sintió agotado?	1	2	3	4	5	6
h. ...se sintió feliz?	1	2	3	4	5	6
i. ...se sintió cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante *las 4 últimas semanas*, ¿con qué frecuencia su salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a amigos o familiares)?

Siempre	1
Casi siempre	2
Algunas veces	3
Sólo algunas veces	4
Nunca	5

11. Por favor, diga si le parece *cierta* o *falsa* cada una de las siguientes frases:

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
a. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas	1	2	3	4	5
b. Estoy tan sano como cualquiera	1	2	3	4	5
c. Creo que mi salud va a empeorar	1	2	3	4	5
d. Mi salud es excelente	1	2	3	4	5

(Versión española 1.3 – July 15, 1994 por Jordi Alonso, MD, PhD; on behalf of the IQOLA Project.)