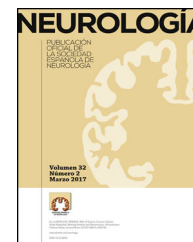




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Impacto de la estimulación subtalámica a largo plazo sobre la situación cognitiva de los pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada

M. Acera^{a,b}, A. Molano^{a,b}, B. Tijero^{a,b,c}, G. Bilbao^{c,d}, I. Lambarri^{c,e}, R. Villoria^{c,f}, J. Somme^g, E. Ruiz de Gopegui^d, I. Gabilondo^b y J.C. Gomez-Esteban^{a,b,c,*}

^a Unidad de Trastornos del Movimiento, Departamento de Neurología, Hospital Universitario de Cruces, Servicio Vasco de Salud, Barakaldo, España

^b Grupo de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto de Investigación Sanitaria BioCruces, Barakaldo, España

^c Departamento de Neurociencias, Universidad del País Vasco, Leioa, España

^d Departamento de Neurocirugía, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, España

^e Departamento de Neurofisiología, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, España

^f Departamento de Neurorradiología, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, España

^g Departamento de Neurología, Hospital Universitario de Álava, Vitoria, España

Recibido el 24 de febrero de 2017; aceptado el 11 de mayo de 2017

PALABRAS CLAVE

Deterioro cognitivo;
Estimulación cerebral profunda;
Depresión;
Enfermedad de Parkinson;
Calidad de vida;
Núcleo subtalámico

Resumen

Objetivo: El objetivo es evaluar los efectos de la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico bilateral (STN-DBS) sobre el estado cognitivo de los pacientes con enfermedad de Parkinson 5 años después de la cirugía.

Materiales y métodos: En este estudio prospectivo se incluyeron 50 pacientes con enfermedad de Parkinson (62,5% hombres, edad media $62,2 \pm 8,2$ años y duración de la enfermedad $14,1 \pm 6,3$ años) sometidos a STN-DBS. Todos los pacientes fueron evaluados preoperatoriamente y un año después de la cirugía, y 40 pacientes fueron seguidos hasta 5 años. En cada visita se realizaron las siguientes evaluaciones neuropsicológicas: Mini-Mental State Examination, Mattis Dementia Rating Scale (MDRS), test de secuencias números-letras de WAIS III-LN, Prueba de dibujo de reloj, Prueba de aprendizaje verbal auditivo Rey, la Prueba de retención visual de Benton, la Prueba de juicio de orientación de línea de Benton, la fluidez verbal fonética y semántica, la Prueba Stroop y la Escala de clasificación de depresión de Montgomery-Asberg.

Resultados: Anualmente se observaron reducciones en la puntuación de Mini-Mental State Examination ($-0,89\%$), Prueba del dibujo de reloj ($-2,61\%$) y MDRS ($-1,72\%$), fueron más marcados tanto para la fluidez verbal fonética ($-13,28\%$) como semántica ($-12,40\%$). Para la Prueba de aprendizaje verbal auditivo Rey observamos un deterioro en la capacidad de recuerdo diferido ($-10,12\%$) un año después de la cirugía. A los 5 años la mayor parte del deterioro se produjo

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juancarlos.gomezesteban@osakidetza.eus (J.C. Gomez-Esteban).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2017.05.009>

0213-4853/© 2017 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: Acera M, et al. Impacto de la estimulación subtalámica a largo plazo sobre la situación cognitiva de los pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada. Neurología. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2017.05.009>

en la fluidez verbal, con reducciones adicionales de 16,10% y 16,60% para la fluidez verbal semántica y fonética, respectivamente. Se observó un empeoramiento más moderado del recuerdo inmediato (−16,87%), WAIS III-LN (−16,67%) y de la prueba de orientación lineal de Benton (−11,56%).

Discusión: La STN-DBS no condujo a deterioro cognitivo global a los 5 años de la cirugía. Hubo un deterioro significativo en la función verbal desde el primer año de la cirugía. El deterioro de la capacidad de aprendizaje y de las funciones visuoespaciales podría atribuirse al propio proceso degenerativo de la enfermedad.

© 2017 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Cognitive impairment;
Deep brain stimulation;
Depression;
Parkinson's disease;
Quality of life;
Subthalamic nucleus

Long-term impact of subthalamic stimulation on cognitive function in patients with advanced Parkinson's disease

Abstract

Objective: The aim of this study was to evaluate the effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (DBS-SN) on cognitive function in patients with Parkinson's disease (PD) 5 years after surgery.

Material and methods: We conducted a prospective study including 50 patients with PD who underwent DBS-SN (62.5% were men; mean age of 62.2 ± 8.2 years; mean progression time of 14.1 ± 6.3 years). All patients were assessed before the procedure and at one year after surgery; 40 patients were further followed up until the 5-year mark. Follow-up assessments included the following neuropsychological tests: Mini-Mental State Examination (MMSE), Mattis Dementia Rating Scale (MDRS), letter-number sequencing of the WAIS-III (WAIS-III-LN), clock-drawing test, Rey auditory verbal learning test (RAVLT), Benton Visual Retention Test (BVRT), Judgment of Line Orientation (JLO) test, FAS Phonemic Verbal Fluency Test, Stroop test, and the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS).

Results: Patients were found to score lower on the MMSE (−0.89%), clock-drawing test (−2.61%), MDRS (−1.72%), and especially phonemic (−13.28%) and semantic verbal fluency tests (−12.40%) at one year after surgery. Delayed recall on the RAVLT worsened one year after the procedure (−10.12%). At 5 years, impairment affected mainly verbal fluency; scores decreased an additional 16.10% and 16.60% in semantic and phonemic verbal fluency, respectively. Moderate decreases were observed in immediate recall (−16.87%), WAIS-III-LN (−16.67%), and JLO test (−11.56%).

Discussion: In our sample, DBS-SN did not result in global cognitive impairment 5 years after surgery. Verbal function was found to be significantly impaired one year after the procedure. Impaired learning and visuospatial function may be attributed to degeneration associated with PD.

© 2017 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La estimulación cerebral profunda (DBS) ha demostrado ser eficaz a corto plazo sobre los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson (EP). También se ha observado una reducción de la medicación dopaminérgica, con la consiguiente reducción de las complicaciones motoras^{1,2}. En el caso de la función cognitiva no se han observado déficits importantes en los primeros años tras la intervención, excepto por una reducción de la fluidez verbal probablemente causada por la propia cirugía sobre el núcleo subtalámico (STN), cuando la diana es el globo pálido interno (GPi) es menos frecuente esta alteración³⁻⁵. Podría haber diferencias en la función cognitiva con los generadores conectados^{6,7}: en esta situación la capacidad de inhibición

de respuesta evaluada en el Stroop Test (interferencia) está alterada⁶. También, como se ha comentado, hay diferencias dependiendo de la diana quirúrgica seleccionada. Diferentes trabajos informan de una peor capacidad de aprendizaje condicionado en pacientes en los que se utiliza STN a diferencia del GPi⁶. Sin embargo, la DBS del STN (STN-DBS) mejoraría la flexibilidad cognitiva reflejada en las pruebas neuropsicológicas^{6,8}. La mejoría en aspectos motores y cognitivos tras la intervención refleja en definitiva una mejora en la calidad de vida⁹⁻¹¹.

Hasta la fecha se sabe poco del curso clínico de los síntomas motores a largo plazo de los pacientes operados. Los primeros trabajos a los 5 años parecen indicar una pérdida parcial del beneficio obtenido durante los primeros años posteriores a la cirugía¹²⁻¹⁵. En cuanto a los aspectos

cognitivos hay pocos estudios específicos a los 5 años. En uno de ellos, con una pequeña muestra de pacientes, se confirma el deterioro de la fluidez verbal y el razonamiento abstracto¹⁶. Otros trabajos que se centraron en el curso clínico de la situación motora detectaron un deterioro de funciones cognitivas a los 5 años de la intervención atribuido al curso clínico de la enfermedad^{14,15}.

El objetivo de este estudio es evaluar los efectos de la cirugía sobre el estado cognitivo de los pacientes a los 5 años de la intervención quirúrgica, y diferenciarlos del propio proceso degenerativo de la enfermedad.

Materiales y métodos

Presentamos los resultados obtenidos en 50 pacientes diagnosticados de EP de acuerdo con los criterios del Banco de cerebros de Londres (a excepción de antecedentes familiares) y siguiendo las recomendaciones *Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies*. Se implantaron de manera bilateral electrodos tetrapolares (Modelo 3389 DBS, Medtronic, Minneapolis, MN) en ambos núcleos subtalámicos. La intervención y programación se realizó en la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital Universitario de Cruces. La edad promedio de los pacientes en el momento de la cirugía fue de $62,2 \pm 8,2$ años, con una duración media de la enfermedad de $14,1 \pm 6,3$ años. La distribución por género fue de 32 hombres (64%) y 18 mujeres (36%). Los criterios de exclusión fueron la existencia de demencia, manifestaciones clínicas atípicas que sugieren Parkinsonismo atípico, enfermedades concomitantes que contraindiquen la cirugía y trastornos psiquiátricos graves. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con intervenciones unilaterales en la STN, aquellos con GPI como diana quirúrgica y los intervenidos en otros centros. Anteriormente se excluyeron del análisis 19 pacientes que habían sido evaluados con otro protocolo neuropsicológico, previo al actual, diseñado según trabajos publicados y consensuado por el equipo quirúrgico.

Se registraron las fechas de nacimiento, el diagnóstico de la EP y el inicio del tratamiento de la terapia dopaminérgica, el nivel educativo, la historia médica y psiquiátrica y la dosis equivalente de LD. Se calculó la dosis diaria equivalente de L-dopa (LEDD)¹⁷ para los diferentes tratamientos dopaminérgicos (tabla 1). Además, se registraron las puntuaciones en la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS I-IV)

Tabla 1 Se muestra la dosis diaria equivalente de L-dopa (LEDD)¹⁷ (equivalencia de 100 mg de L-dopa) para los diferentes tratamientos dopaminérgicos

Fármaco	Dosis (mg)
L-dopa liberación retardada	133
L-dopa entacapona	75
Ropinirol	5
Rotigotina	5
Pramipexol	1
Amantadina	100
Apomorfina	10
Rasagilina	1

para todos los pacientes. La calidad de vida se evaluó aplicando la escala del Cuestionario de calidad de vida de la enfermedad de Parkinson (PDQ-39) en *on* fármacos en situación basal (antes de la cirugía) y en *on* fármacos y con los generadores encendidos durante el seguimiento. Se registraron el número de horas en *off* que los pacientes completaron en los diarios de 24 horas.

El procedimiento quirúrgico utilizado es el mismo que el descrito previamente^{9,13}.

Estudio neuropsicológico

Se realizó un estudio neuropsicológico basal en los 2 meses previos a la intervención quirúrgica. Los pacientes fueron evaluados prospectivamente 12 y 60 meses después de la neurocirugía. Todos los pacientes fueron estudiados en la situación de *on* fármacos antes de la cirugía, y en situación *on* fármacos y *on* DBS durante las visitas postoperatorias. El mismo neuropsicólogo realizó todos los estudios. El protocolo de estudio neuropsicológico se compone de 2 partes: en primer lugar una entrevista semiestructurada con el paciente y un informante y, en segundo lugar, una batería de pruebas neuropsicológicas diseñadas para evaluar una amplia gama de dominios cognitivos con frecuencia deteriorados en la EP. Se pasaron escalas que medían el estatus cognitivo global como el Mini-Mental State Examination (MMSE) y la escala de clasificación de demencia de Mattis II (MDRS) con subescalas de atención, memoria, iniciación-perseveración, construcción y conceptualización. Se realizaron otras 2 pruebas para evaluar la memoria: la prueba de aprendizaje verbal auditivo de Rey que evalúa la memoria verbal episódica (suma de ensayos de aprendizaje o recuperación inmediata y recuperación retardada) y prueba de retención visual de Benton, que evalúa la memoria visual. La prueba de Stroop se realizó como una medida de la velocidad de procesamiento, atención selectiva y flexibilidad cognitiva. La subescala de letras y números de la batería de inteligencia de Wechsler para adultos, 3.^a edición, fue también administrada para valorar la atención y la memoria de trabajo. Para evaluar la función visoespacial se utilizó el test de orientación de líneas de Benton y el Test del dibujo del reloj. Además se realizaron pruebas de fluidez verbal fonética y semántica. La fluidez verbal fonética se evaluó utilizando la letra «P» y la fluidez verbal semántica con la categoría «animales», ambos con un tiempo límite de un minuto. En todas las pruebas las puntuaciones altas equivalen a un mejor rendimiento. La Escala de Valoración de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) se administró en cada visita para evaluar la depresión.

A falta de grupo de control, por ser éticamente inapropiado en estudios quirúrgicos, se seleccionó retrospectivamente un grupo de 47 pacientes con EP ($66,1 \pm 6,1$ años con una duración media de la enfermedad de $8,8 \pm 4,4$ años) que fueron seguidos durante 5 años, y que habrían sido seleccionables para DBS basándonos en criterios neurológicos, pero no se realizó por diversas razones (rechazo del paciente, enfermedades concomitantes...). Aunque metodológicamente no es apropiado, esta parte se incluyó considerando que da una idea de la incidencia de demencia en este período de tiempo en un grupo de pacientes de

similares características del grupo quirúrgico. Se analizó la incidencia de demencia basada en criterios de DSM IV, revisando la historia, las puntuaciones de escalas (UPDRS I y MMSE principalmente) y la entrevista familiar.

Consentimiento informado

Antes de la intervención quirúrgica los pacientes tenían que leer y firmar un formulario de consentimiento informado, aprobado por el comité de ética local en presencia de miembros de la familia como testigo.

Análisis estadístico

Se calcularon la media y la desviación estándar para las variables cuantitativas y las proporciones para las variables cualitativas como variables descriptivas. Dado lo limitado del tamaño muestral se utilizaron pruebas no paramétricas para comparar las medias (pruebas de Friedman y Wilcoxon). Para el análisis de las variables predictoras de demencia a los 5 años en función de la puntuación de la escala Mattis (punto de corte < 123) hemos utilizado correlaciones bivariadas (correlación de Pearson), método de regresión lineal por pasos y curvas ROC para establecer las puntuaciones escalares con más sensibilidad como método de *screening* de cara a predecir el riesgo futuro de demencia. Para el análisis se utilizó el paquete de software estadístico SPSS vs. 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.).

Resultados

El 80% de los pacientes con EP intervenidos pudo ser evaluado a los 5 años de la intervención. El 20% de los pacientes no pudo ser evaluado debido a la pérdida durante el periodo de seguimiento: 4 pacientes fallecieron, en 5 hubo una enfermedad concomitante que impidió la evaluación y un paciente no fue evaluado debido a la falta de eficacia de la cirugía (se explantaron los electrodos y el generador) (tabla 2). Al año y a los 5 años de la intervención fueron evaluados 48 y 40 pacientes respectivamente.

Resultados en la situación motora y actividades de la vida diaria

Los resultados de la UPDRS I-IV se resumen en la tabla 3. Los pacientes eran relativamente jóvenes ($62,2 \pm 8,2$ años en el momento de la cirugía), aunque con muchos años de enfermedad ($14,1 \pm 6,3$ años). En situación basal, antes de la intervención, el grado de mejora obtenido con una dosis supramáxima de levodopa fue del 56% en la puntuación UPDRS III. Se observó una mejoría significativa al comparar las cifras pre y posquirúrgicas (UPDRS III *off*-STN DBS *on*): 34% al primer año y 22% a los 5 años después de la cirugía (tabla 3). Sin embargo, en la situación de *on* fármacos/*on* DBS observamos un empeoramiento a los 5 años de la intervención (37,60% de empeoramiento en la UPDRS III) con respecto a la situación basal y anual, que son

similares (tabla 3). En cuanto al número de horas en situación *off* hubo una importante disminución en el primer año tras la intervención; este beneficio se mantuvo parcialmente a los 5 años (tabla 3).

La dosis de medicación (LEDD) presentó una reducción significativa en el primer año (-25,41%) y el quinto año después de la cirugía (-19,34%) con respecto a la situación basal. Solo un paciente recibió tratamiento con terapias avanzadas durante el periodo de seguimiento de 5 años (un paciente con bomba de apomorfina). Las complicaciones derivadas de este tratamiento (UPDRS IV) también revelaron una mejora importante y sostenida (-55,83% a un año y -47,64% a los 5 años). Todos estos cambios tuvieron un impacto en la mejora significativa de las actividades de la vida diaria (UPDRS II), más importante en el primer año (-43,09%), que se mantienen a 5 años de la cirugía (-26,28%). Sin embargo, esta mejoría se refleja mal en la calidad de vida (PDQ-39) a los 5 años de la cirugía, donde apenas hubo cambios con respecto a la situación basal (-3,49%) y se observó un empeoramiento entre el primer año y el quinto de cirugía (+33,90%) (tabla 3).

Resultados en los test neuropsicológicos al año de la intervención

Desde el punto de vista del estado cognitivo (tabla 4) un año después de la cirugía se observó una pequeña disminución no significativa en las puntuaciones de las escalas que evaluaron el deterioro cognitivo global como MMSE (-0,89%), Test del reloj (-2,61%) y MDRS (-1,72%). Las habilidades visoespaciales (prueba de Benton JLO) apenas se modificaron en el primer año. Los pacientes tuvieron problemas al aprender a realizar la Prueba de Stroop, de manera que basalmente 4 pacientes, a un año 11 pacientes y a los 5 años 11 pacientes, no pudieron realizar correctamente el test. Los que pudieron realizar la prueba no presentaron un deterioro significativo en las puntuaciones obtenidas (tabla 4). Se observó un deterioro significativo tanto en la fluencia verbal fonética (-13,28%) como en las semántica (-12,40%). Para la prueba RVLТ se observó un deterioro en la capacidad de memoria diferida (-10,12%) un año desde la cirugía, y en menor medida la memoria inmediata (-5,22%). La memoria de trabajo (WAIS III-LN) presentó una mejora, aunque no alcanzó el rango de significación estadística. Desde el punto de vista de los cambios del estado de ánimo hubo una mejora del 19,67% en la puntuación MADRS que refleja una mejora en la sintomatología depresiva (tabla 4).

Resultados en los test neuropsicológicos a los 5 años de la intervención (tabla 4)

A los 5 años de la cirugía se observó una caída en las pruebas cognitivas que miden las funciones globales (-7,54% MMSE, -9,61% prueba de dibujo de reloj, -5,73% para la escala Mattis) al compararlas con la situación basal. El deterioro mayor se observó en la fluidez verbal. En este quinto año en comparación con la situación anual se produjo una disminución adicional del 16,10% para la fluidez semántica y del 16,6% para la fluencia fonética. Se produjo un importante deterioro a los 5 años (-26,50% de fluidez semántica, -27,46% de fluidez verbal fonética). Las puntuaciones más

Tabla 2 Se muestra los datos de los 50 pacientes estudiados en situación basal. Se describen las pérdidas de seguimiento en los primeros 5 años y las causas. Se muestran también los datos basales del grupo comparativo y las causas de pérdida de seguimiento (todas fallecimiento) y de la no intervención quirúrgica en su momento

	Variables	Media (DS); N (porcentaje)
Pacientes intervenidos quirúrgicamente N = 50	Edad (años) en el momento de la cirugía	62,2 (8,2)
	Género (mujer/hombre)	18 (36%)/32 (64)
	Duración de la enfermedad (años) hasta la intervención	14,1(6,3)
	Pérdidas de seguimiento	10 (20%)
	Causas de la pérdida de seguimiento	4 fallecimientos (8%) Un caso de ausencia de eficacia (2%) 3 casos de enfermedad sistémica (6%) Un caso de ictus (2%) Una explantación del sistema por infección (2%)
Pacientes del grupo comparativo N = 47	Edad de la primera visita	66,1 (6,1)
	Género (mujer/hombre)	24 mujeres/23 hombres
	Duración de la enfermedad (años)- Primera consulta	8,8 (4,4)
	Pérdidas de seguimiento	9 fallecimientos (16%) 2 TCE-hematomas cerebrales Un atragantamiento 2 sepsis urinaria Un TEP Una insuficiencia renal Un ictus Una neumonía
	Causas por las que no fueron intervenidos quirúrgicamente	23 pacientes por rechazo del paciente o no fue remitido inicialmente a la UTM 9 tenían una cardiopatía que contraindicaba la IQ 3 tenían neoplasias recientemente 2 pacientes tenían una EPOC severa Uno muy mala adherencia al tratamiento 2 pacientes presentaban insuficiencia renal 4 pacientes tenían deterioro cognitivo leve y alucinaciones farmacológicas, aunque no presentaban criterios de demencia Un paciente tenía fallo autonómico severo con mucha inestabilidad hemodinámica 2 pacientes eran ateromatosis severos

alteradas en el primer año se produjeron en relación con la capacidad de aprendizaje (Rey recuerdo inmediato $-16,87\%$) y la memoria de trabajo (WAIS III-LN $16,67\%$). La capacidad visoespacial también presentó un deterioro significativo con respecto al primer año de la cirugía ($-11,56\%$).

Al año 2 pacientes (4%) obtuvieron una puntuación de 26 o menos en la escala MMSE, mientras que a los 5 años 9 pacientes (22%) obtuvieron calificaciones por debajo del punto de corte. Ningún paciente puntuó menos de 20 puntos en la escala 5 años después de la cirugía. En el caso de la escala de MDRS 10 y 14 pacientes (21% y 35%) obtuvieron puntuaciones por debajo del punto de corte (130 puntos) en el primer y quinto año de la cirugía, respectivamente. La puntuación más baja obtenida para esta escala fue de 81 puntos. Desde el punto de vista de los síntomas depresivos

medidos por el MADRS se observó una mejoría durante el primer año después de la cirugía, que virtualmente volvió a la situación basal a los 5 años de la cirugía (tabla 4).

Predictores de deterioro cognitivo

Observamos una correlación importante entre la puntuación basal y a los 5 años de la MDRS ($cc\ 0,78$; $p < 0,001$). Utilizando regresión lineal por pasos, introduciendo como variable dependiente a los 5 años la puntuación en la MDRS y como variables independientes todas las variables cuantitativas en la visita basal (edad, años de evolución, puntuaciones de la UPDRS I-IV, LEDD, MRDS, MMSE, Test del reloj, WAIS LN, FAS, Stroop), el modelo seleccionó una única variable como predictora: la puntuación basal de la MDRS. En las curvas

Tabla 3 Puntuación en las diferentes escalas que conforman la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS)

Variable	Basal	Anual	Comparación basal-anual % (valor de p)	5 años	Comparación basal-5 años % (valor de p)	Comparación 1 vs. 5 años % (valor de p)
UPDRS I	2,62 (2,38)	2,40 (2,09)	-8,40% (ns)	3,20 (2,42)	+22,14% (ns)	+33,33% (0,024)
UPDRS II (off)	18,40 (5,44)	10,47 (5,35)	-43,09% (<0,001)	13,49 (8,23)	-26,68% (<0,001)	+28,84% (0,006)
UPDRS II (on)	4,93 (4,24)	4,84 (4,32)	-1,82% (ns)	9,97 (6,92)	+102,23% (<0,001)	+105,99% (<0,001)
UPDRS III (off)	38,68 (9,09)	25,53 (9,54)	-34,00% (<0,001)	30,47 (11,54)	-21,22% (<0,001)	+19,34% (<0,001)
UPDRS III (on)	17,42 (7,16)	16,76 (7,23)	-3,79% (ns)	23,97 (10,59)	+37,60% (<0,001)	+43,02% (<0,001)
UPDRS IV	8,06 (3,53)	3,56 (3,09)	-55,83% (<0,001)	4,22 (2,87)	-47,64% (<0,001)	+18,54% (ns)
LEDD	887,44 (412,86)	661,97 (413,37)	-25,41% (<0,001)	715,78 (427,76)	-19,34% (0,032)	+8,13% (ns)
PDQ 39 SI	38,10 (13,03)	27,46 (14,61)	-27,93% (<0,001)	36,77 (15,43)	-3,49% (ns)	+33,90 (<0,001)
Número de horas/día en situación off	5,38 (3,17)	0,72 (2,19)	-86,61% (<0,001)	2,85 (4,27)	-47,02% (<0,001)	+74,73% (<0,001)

UPDRS II y III son administradas durante la situación *off* y *on* fármacos. Se valoran también la dosis equivalente de levodopa (LEDD) y la calidad de vida (*Parkinson's disease Questionnaire-summary index* [PDQ-39 SI]). Se reflejan también las horas en *off* en función de los diarios rellenos por los propios pacientes. Se comparan la situación basal con la anual y la de los 5 años. También se compara el cambio a los 5 años con respecto al primer año después de la intervención. ns: no significativo.

ROC utilizando como evento la puntuación a los 5 años de la escala MDRS inferior a 123 (punto de corte) observamos que la puntuación basal de dicha escala tenía una sensibilidad del 23% para puntuaciones superiores a 130 y del 0% si era superior a 137 a la hora de predecir el desarrollo de demencia a los 5 años (área bajo la curva 0,15; $p < 0,001$).

Resultados en el grupo de comparación (tabla 2)

De los 47 pacientes registrados 9 (19%) fallecieron dentro de los 5 años de observación, con una edad media de $73,4 \pm 4,5$ años. Los que murieron tuvieron un promedio de $13,1 \pm 4,8$ años de enfermedad. Dentro de los 5 años de la primera visita cumplieron criterios de demencia (DSM IV) 18 pacientes (38,3%). La edad promedio de los pacientes con demencia fue $71,3 \pm 4,6$ años. Las causas de exclusión de la intervención quirúrgica se muestran en la tabla 2.

Discusión

Nuestro estudio de seguimiento a largo plazo (5 años) sugiere que hay una ligera disminución en las puntuaciones obtenidas en el MDRS, MMSE y el Test del reloj para los supervivientes a los 5 años de la cirugía no atribuible a la propia STN-DBS, ya que el mayor empeoramiento se produjo entre el primer y quinto año desde la intervención. Durante este mismo período de tiempo se observó un aumento significativo en el número de pacientes que obtuvieron puntuaciones por debajo de 26 en la escala MMSE. El porcentaje de pacientes con deterioro cognitivo aumentó cuando se utilizaron escalas más sensibles como MDRS. De esta manera el 35% (14/40 pacientes) puntuaron por debajo de 130 en la escala MDRS a los 5 años de la intervención. Llama también la aten-

ción que el 21% ya puntuaba por debajo de 130 en el primer año, a expensas del déficit en iniciación-perseveración. Para otros estudios que utilizan el MDRS también se observa un descenso porcentual similar 5 años después de la cirugía^{14,15}. En un trabajo reciente con un período más corto de seguimiento (3 años) el 14% tenía una puntuación de MDRS por debajo de 130¹⁸. Sin embargo, en otro artículo publicado el 28% desarrolló demencia durante un seguimiento de 3 años aplicando los criterios para la demencia del el DMS-IV¹⁹. Fasano et al.²⁰ estudiaron a 32 pacientes consecutivos con STN-DBS, encontraron un discreto deterioro en funciones cognitivas a los 8 años de la intervención, principalmente pensamiento abstracto y funciones ejecutivas. El deterioro en función verbal fue más importante. Hay que tener en cuenta que sólo 20 de los 32 pacientes iniciales fueron examinados a los 8 años y que la muestra provenía de un grupo de pacientes jóvenes ($56,9 \pm 7,2$ años).

En nuestro estudio, el grupo de referencia, para el que la presencia de demencia fue definida usando los criterios recogidos en el DSM IV, el 38,3% presentaba criterios diagnósticos de demencia a los 5 años de seguimiento. Aunque, por tratarse de un estudio basado en la práctica clínica diaria, la definición de demencia para el grupo de interés (STN-DBS) y el de referencia haya sido diferente, los cambios en el último por criterios DSM IV nos sirven para inferir que la incidencia de demencia a 5 años no aumenta en la serie quirúrgica. En otros estudios se ha observado una variabilidad en las estimaciones de la incidencia de demencia en la EP, con un rango similar en los estudios que tratan a pacientes con tratamiento médico²¹. El efecto del deterioro cognitivo leve en los resultados después de la estimulación cerebral profunda (DBS) en la EP es poco conocido. En un trabajo reciente la presencia de deterioro cognitivo leve no afectó de manera global a los resultados de DBS. Sin embargo, algunos tipos

Tabla 4 Puntuaciones en las escalas que miden la función cognitiva y síntomas depresivos en situación basal, al año y a los 5 años de la intervención quirúrgica

Variable	Dominio	Rango (punto corte demencia)	Basal	Anual	Comparación basal-anual % (valor de p)	5 años	Comparación basal-5 años % (valor de p)	Comparación 1 vs. 5 años % (valor de p)
MMSE	Deterioro cognitivo global	0-30 (24)	29,17 (1,26)	28,91 (1,64)	-0,89% (ns)	26,97 (2,95)	-7,54% (<0,001)	-6,71% (<0,001)
Test del dibujo del reloj	Deterioro cognitivo global	0-10 (6)	8,43 (1,68)	8,21 (2,41)	-2,61% (ns)	7,62 (2,18)	-9,61 (0,024)	-7,19% (0,033)
Fluencia verbal semántica	Fluencia verbal	< 10	13,47 (5,13)	11,80 (6,20)	-12,40% (0,007)	9,90 (6,37)	-26,50% (<0,001)	-16,10% (<0,001)
Fluencia verbal fonética	Fluencia verbal	< 10	17,04 (6,29)	14,82 (5,54)	-13,28% (0,007)	12,36 (6,76)	-27,46% (<0,001)	-16,60% (<0,001)
Mattis (MDRS)	Deterioro cognitivo global	0-144 (123)	132,20 (7,96)	129,93 (11,75)	-1,72% (0,051)	124,62 (17,03)	-5,73% (<0,001)	-4,09% (0,006)
MDRS atención	Atención	0-37 (32)	34,71 (2,00)	34,82 (2,90)	+0,32% (ns)	33,90 (2,62)	-2,33% (ns)	-2,64% (0,007)
MDRS atención/perseveración	Atención/perseveración	0-37 (29)	34,96 (3,07)	32,80 (4,47)	-6,18% (0,006)	31,53 (5,74)	-9,81% (<0,001)	-3,87% (0,041)
MDRS construcción	Construcción	0-6 (4)	5,84 (0,56)	5,60 (1,09)	-4,10% (0,062)	5,27 (1,43)	-9,76% (<0,016)	-5,89% (0,068)
MDRS conceptualización	Conceptualización (pensamiento abstracto)	0-39 (32)	35,04 (4,42)	35,51 (3,95)	+1,34% (ns)	34,32 (5,73)	-2,05% (ns)	-3,35% (0,045)
MDRS Memoria	Memoria	0-25 (19)	21,64 (2,72)	21,91 (3,40)	+1,25% (ns)	20,52 (4,49)	-5,17% (0,046)	-6,34% (0,025)
Rey memoria inmediata	Memoria inmediata o a corto plazo	Mujer 49,4 ± 7,2 Hombre 37,6 ± 9,8	38,66 (10,20)	36,64 (9,81)	-5,22% (0,035)	30,46 (12,07)	-21,29% (<0,001)	-16,87% (0,023)
Rey recuerdo diferido	Recuerdo demorado o Memoria a largo plazo	Mujer 10,2 ± 2,5 Hombre 6,8 ± 3,7	7,61 (3,29)	6,84 (2,84)	-10,12% (0,063)	6,44 (4,11)	-15,37% (0,005)	-5,85% (ns)
Stroop test (PC)	Capacidad de inhibición	50 ± 11	43,61 (12,34)	41,97 (12,82)	-3,76% (ns)	41,80 (13,17)	-4,15% (ns)	-0,39% (ns)
Líneas de Benton	Percepción visuoespacial	0-30 (21)	21,43 (6,31)	21,55 (6,01)	+0,60% (ns)	19,06 (6,80)	-11,06% (0,041)	-11,56% (0,002)
WAIS III letras-números	Memoria de Trabajo	55-69 (6 ± 2)	7,17 (2,97)	7,80 (3,20)	+8,79% (ns)	6,50 (3,25)	-9,34% (ns)	-16,67% (0,014)
Montgomery-Åsberg	Depresión	0-60 (> 10)	13,06 (7,04)	10,49 (8,64)	+19,67% (0,024)	12,03 (9,21)	+7,88% (ns)	-14,68% (ns)

Se analiza la situación basal con respecto a la anual, con respecto a los cinco años y entre el primer y quinto año de la intervención. Se añaden los dominios explorados y los puntos de corte cuando existan.

MDRS: *Mattis Dementia Rating Scale*; MMSE: *Mini Mental State Examination*; ns: no significativo.

de deterioro de los dominios fueron más perjudiciales, por ejemplo la afectación visuoespacial predijo un menor beneficio de la cirugía²². En nuestro estudio destacar que ningún paciente puntuando por encima de 137 en la MDRS en situación basal bajó de 123 puntos en dicha escala a los 5 años. Solo el 23% de los que puntuaban por encima de 130 se deterioró a los 5 años. En esta escala observamos un mayor deterioro en la praxis y la iniciación/perseveración en relación con el resto de las funciones cognitivas. El deterioro de las funciones corticales posteriores, como la praxis, la función visuoespacial y la fluidez verbal semántica han resultado ser los mayores predictores de demencia en pacientes con EP²³. En nuestro estudio observamos un deterioro significativo en la fluencia verbal semántica y fonética 5 años tras la cirugía; este deterioro fue mayor a partir del primer año, por lo que es difícil de justificar por el acto quirúrgico o el efecto de la estimulación en exclusiva^{3,16,24}.

La capacidad de aprendizaje se alteró a partir del primer año después de la intervención, como puede verse en la prueba de aprendizaje verbal auditivo de Rey (memoria inmediata)³, con menor impacto en la memoria diferida. No hemos considerado evaluables los resultados de la Prueba de Stroop, ya que el 22% y el 27% de los pacientes al primer y quinto año respectivamente no pudieron realizar esta prueba. Los que lograron realizar la prueba no presentaron deterioro significativo. Otros estudios han demostrado un deterioro a corto plazo en la capacidad de interferencia⁸.

Después de STN-DBS puede haber un empeoramiento de los síntomas depresivos según la situación de los electrodos²⁵, la reducción de la medicación dopaminérgica^{13,26} o las expectativas del paciente establecidas en esta cirugía. Sin embargo, en la mayoría de los estudios se observó una mejoría global en la depresión y en las escalas que evalúan este trastorno²⁷. En nuestro estudio se observó una mejora de aproximadamente el 20% en la puntuación MADRS en el primer año de la cirugía; este beneficio se perdió a los 5 años de la intervención.

Al igual que para otros estudios, se observó un beneficio sostenido en los síntomas motores de la enfermedad en pacientes sometidos a STN-DBS; este beneficio se mantuvo parcialmente los 5 años^{13–15}. La dosis de la medicación dopaminérgica y las complicaciones motoras se redujeron significativamente en el primer y quinto año de la cirugía. Sin embargo, se observó un empeoramiento en la situación motora bajo el efecto de los fármacos (*on* fármacos-*on* DBS) a los 5 años^{13,15}, especialmente centrado en los síntomas axiales^{13,15,28,29}. Nuestra muestra tiene una serie de características especiales, la primera es que los pacientes son más jóvenes ($62,2 \pm 8,2$ años) y basalmente están en mejor situación motora (UPDRS III *off*: $38,68 \pm 9,09$) que la de los otros estudios^{14,15}. El beneficio motor resulta en una mejoría en las actividades de la vida diaria (UPDRS II) en el primer (43,09%, $p < 0,001$) y quinto año de la intervención (26,48%, $p < 0,001$). Sin embargo, a los 5 años no se observó mejoría en la calidad de vida medida por la escala PDQ-39¹³; este hecho puede deberse en parte al empeoramiento de los síntomas axiales y cognitivos, que tienen un impacto importante en la calidad de vida^{30,31}. En nuestra serie quirúrgica la mortalidad es la esperada por la edad (8%) en los pacientes intervenidos. Es de destacar que en el grupo comparativo la mortalidad era superior (19%), en gran parte motivada porque muchas de las causas de la exclusión quirúrgica eran enfermedades

concomitantes que contraindicaban la cirugía (cardiopatías, nefropatías...).

Nuestro estudio tiene limitaciones; la más importante es la ausencia de grupo control en los estudios neuroquirúrgicos. Esto puede enmascarar el deterioro producido por el curso natural de la propia EP. Hemos incluido un grupo retrospectivo, con la idea de analizar sólo el número de pacientes que desarrollan demencia tras 5 años. El otro es el tamaño de la muestra y la pérdida durante el seguimiento del 20% de los pacientes, la mayoría debido a la muerte o enfermedades sistémicas. Sin embargo, dado el número limitado de estudios a los 5 años que analizan los aspectos cognitivos y la homogeneidad de la muestra, y que los pacientes han sido evaluados por el mismo neuropsicólogo, creemos que esto da consistencia y validez a sus resultados.

La conclusión principal es que un deterioro significativo de la función verbal ocurre al año de la cirugía, aunque esto aumenta hasta el quinto año, este último aspecto no puede justificarse exclusivamente por la cirugía. El proceso degenerativo de la enfermedad en sí podría explicar el deterioro en la función visuoespacial y las funciones de aprendizaje. A nivel motor hay una reducción en el beneficio en comparación con el primer año de la cirugía. Se observa una mejora de las actividades de la vida diaria, todo ello con una menor dosis de fármacos antiparkinsonianos y, en consecuencia, una reducción de las complicaciones motoras derivadas de dicha terapia.

Financiación

Este proyecto ha sido financiado parcialmente gracias al contrato para la intensificación de la actividad investigadora del Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces. Expediente INT-BC-2016-1

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2001;345:956–63.
2. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2009;8:67–81.
3. Alegret M, Junque C, Valldeoriola F, Vendrell P, Pilleri M, Rumià J, et al. Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2001;58:1223–7.
4. Heo JH, Lee KM, Paek SH, Kim MJ, Lee JY, Kim JY, et al. The effects of bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN DBS) on cognition in Parkinson disease. *J Neurol Sci*. 2008;273:19–24.
5. 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 Neurol*. 2006;5:578–88.

6. Jahanshahi M, Ardouin CM, Brown RG, Rothwell JC, Obeso J, Albanese A, et al. The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain*. 2000;123:1142–54.
7. Pillon B, Ardouin C, Damier P, Krack P, Houeto JL, Klingner H, et al. Neuropsychological changes between "off" and "on" STN or GPi stimulation in Parkinson's disease. *Neurology*. 2000;55:411–8.
8. Witt K, Pulkowski U, Herzog J, Lorenz D, Hamel W, Deuschl G, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves cognitive flexibility but impairs response inhibition in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2004;61:697–700.
9. Lezcano E, Gómez-Esteban JC, Zarranz JJ, Lambarri I, Madoz P, Bilbao G, et al. Improvement in quality of life in patients with advanced Parkinson's disease following bilateral deep-brain stimulation in subthalamic nucleus. *Eur J Neurol*. 2004;11:451–4.
10. Lagrange E, Krack P, Moro E, Ardouin C, Van Blercom N, Chabardes S, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves health-related quality of life in PD. *Neurology*. 2002;59:1976–8.
11. Cury RG, Galhardoni R, Fonoff ET, Dos Santos Ghilardi MG, Fonoff F, Arnaut D, et al. Effects of deep brain stimulation on pain and other nonmotor symptoms in Parkinson disease. *Neurology*. 2014;83:1403–9.
12. Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehnrona S, Volkmann J, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25:578–86.
13. Lezcano E, Gómez-Esteban JC, Tijero B, Bilbao G, Lambarri I, Rodríguez O, et al. Long-term impact on quality of life of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2016;263:895–905.
14. Schupbach WM, Chastan N, Welter ML, Houeto JL, Mesnage V, Bonnet AM, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: A 5 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1640–4.
15. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2003;349:1925–34.
16. Contarino MF, Daniele A, Sibilía AH, Romito LM, Bentivoglio AR, Gainotti G, et al. Cognitive outcome 5 years after bilateral chronic stimulation of subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:248–52.
17. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25:2649–53.
18. Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, Krack P, Fraix V, Klingner H, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:834–9.
19. Aybek S, Gronchi-Perrin A, Berney A, Chiuvé SC, Villemure JG, Burkhard PR, et al. Long-term cognitive profile and incidence of dementia after STN-DBS in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22:974–81.
20. Fasano A, Romito LM, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio AR, et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain*. 2010;133:2664–76.
21. Aarstrand D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: A community-based, prospective study. *Neurology*. 2001;56:730–6.
22. Abboud H, Floden D, Thompson NR, Genc G, Oravivattanakul S, Alsallom F, et al. Impact of mild cognitive impairment on outcome following deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21:249–53.
23. Somme JH, Gomez-Esteban JC, Molano A, Tijero B, Lezcano E, Zarranz JJ. Initial neuropsychological impairments in patients with the E46K mutation of the alpha-synuclein gene (PARK 1). *J Neurol Sci*. 2011;310:86–9.
24. Smith KM, O'Connor M, Papavassiliou E, Tarsy D, Shih LC. Phonemic verbal fluency decline after subthalamic nucleus deep brain stimulation does not depend on number of microelectrode recordings or lead tip placement. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:400–4.
25. Bejjani BP, Damier P, Arnulf I, Thivard L, Bonnet AM, Dormont D, et al. Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N Engl J Med*. 1999;340:1476–80.
26. Kim HJ, Jeon BS, Paek SH. Nonmotor symptoms and subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *J Mov Disord*. 2015;8:83–91.
27. Castrioto A, Lhomme E, Moro E, Krack P. Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2014;13:287–305.
28. Gervais-Bernard H, Xie-Brustolin J, Mertens P, Polo G, Klingner H, Adamec D, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: Five year follow-up. *J Neurol*. 2009;256:225–33.
29. Ostergaard K, Aa Sunde N. Evolution of Parkinson's disease during 4 years of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Mov Disord*. 2006;21:624–31.
30. Gómez-Esteban JC, Tijero B, Somme J, Ciordia R, Berganzo K, Rouco I, et al. Impact of psychiatric symptoms and sleep disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease. *J Neurol*. 2011;258:494–9.
31. Gómez-Esteban JC, Zarranz JJ, Lezcano E, Tijero B, Luna A, Velasco F, et al. Influence of motor symptoms upon the quality of life of patients with Parkinson's disease. *Eur Neurol*. 2007;57:161–5.