

UNIVERSIDAD DE VALENCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Programa Oficial de Doctorado en Medicina

Línea de investigación: Anestesia

Departamento de Cirugía.

TESIS DOCTORAL



ANESTESIA GENERAL EN LAS TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA DE LA CIRUGÍA DEL PARKINSON.

Memoria presentada para optar al título de Doctora en Medicina por:

NATALIA TERESA GARCÍA CLAUDIO

Director/as:

- M^a Pilar Argente Navarro
- Antonio Gutiérrez Martín
- Raquel Ferrandis Comes

Valencia, Abril de 2019

UNIVERSIDAD DE VALENCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Programa Oficial de Doctorado en Medicina

Línea de investigación: Anestesia

Departamento de Cirugía.

TESIS DOCTORAL



ANESTESIA GENERAL EN LAS TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA DE LA CIRUGÍA DEL PARKINSON.

Memoria presentada para optar al título de Doctora en Medicina por:

NATALIA TERESA GARCÍA CLAUDIO

Director/as:

- M^a Pilar Argente Navarro
- Antonio Gutiérrez Martín
- Raquel Ferrandis Comes

Valencia, Abril de 2019

FACULTAD DE MEDICINA

Dra. M^a Pilar Argente Navarro: Jefa del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Profesora Asociada de la Universidad de Valencia. Directora Área Clínica de Anestesiología, Reanimación, Bloque Quirúrgico y Esterilización de Departamento de Salud Valencia La Fe.

Dra. Raquel Ferrandis Comes: Médica adjunta del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Profesora asociada de Fisiología Humana de la Universidad de Valencia.

Dr. Antonio Gutiérrez Martín: Jefe de Sección de Neurocirugía del Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Responsable del área de trastornos del movimiento en el Servicio de Neurocirugía.

CERTIFICAN:

Que Doña **Natalia T. García Claudio**, licenciada en Medicina por la Universidad de Valencia, ha realizado bajo su dirección la tesis: "Anestesia General vs Anestesia Local en las técnicas de estimulación cerebral profunda de la cirugía del Parkinson. Estudio observacional retrospectivo unicéntrico". Para obtención del Grado de Doctor. Y para que conste a los efectos oportunos, firman la presente certificación.

Dra. M^aPilar Argente Navarro

Dr. Antonio Gutiérrez Martín

Dra. Raquel Ferrandis Comes



A mis padres Isabel y Emilio
A mi hermana Isabel, y su adorable familia
A Julio, Guille y Rocío, los motores de mi vida

AGRADECIMIENTOS

Tras la realización de este trabajo, me gustaría transmitir mi más sincero agradecimiento a todas las personas que me han ayudado y apoyado en este camino, porque sin ellos nos hubiese sido posible hacerlo.

Al Dr. Antonio Gutiérrez Martín por transmitir su entusiasmo por la neurocirugía y engrandecer la figura del anestesista en este complicado entramado que es el quirófano. Indudable profesional, y gran persona. Sin él esta tesis no tendría ningún sentido.

A la Dra. Raquel Ferrandis Comes por ser mi guía, por su dedicación y tiempo. Porque las ideas no adquieren sentido si no se les da forma, y en esto, y otras muchas cosas es una gran maestra. Muchísimas gracias.

A la Dra. Pilar Argente Navarro por facilitarme el haberme iniciado en este proyecto, por su apoyo constante y su colaboración.

A las Dras. Rebeca Conde e Irene Martínez porque el sustento de esta tesis se debe a vosotras, a vuestro trabajo y todo lo que me habéis enseñado y aportado. Sin duda los pacientes tienen una gran suerte de estar en vuestras manos.

A todo el grupo de neuroanestesia del Hospital La Fe, porque sois geniales, porque hacéis fácil lo difícil, porque sois grandes profesionales y lo más importante de todo grandes personas. Gracias por ser como sois.

A todo el Servicio de Anestesiología del Hospital La Fe por aguantarme ya tantos años y por enseñarme todo lo que se de esta profesión.

A enfermería del quirófano 20 por vuestro trabajo y vuestra capacidad de hacer más fácil el nuestro.

A mis padres porque sin vosotros no sería nada. Porque habéis sabido guiarme y educarme para que sea feliz. Porque sois ejemplo de constancia y trabajo y porque seguís transmitiendo vuestra sabiduría a los nietos. Os quiero.

A mi hermana que me acompaña en este complicado camino que es la vida. Gracias por estar siempre ahí, y por darme un cuñado y unas sobrinas que adoro.

A mi compañero de viaje, Julio, gracias por compartir risas, lloros, enfados, abrazos, besos, confianzas, y todos los momentos de mi vida. Te quiero infinito y más allá.

A Guille y Rocío porque sois el motor de mi vida. Gracias por existir. Os quiero.

A mis amigas que nunca han dejado de estar a mi lado, y para las que sobran las palabras para entendernos.

ABREVIATURAS

| | |
|--------------------|---|
| AG | Anestesia General |
| AL | Anestesia Local |
| BIS | Índice biespectral |
| CIE | Clasificación internacional de enfermedades |
| COMT | Catecol-o-metiltransferasa |
| D1 | Receptores dopaminérgicos de la familia D1 |
| D2 | Receptores dopaminérgicos de la familia D2 |
| DBS | Deep brain stimulation |
| DM | Diabetes mellitus |
| DS | Desviación estándar |
| ECG | Electrocardiograma |
| EP | Enfermedad de Parkinson |
| EQ-5D | Escala EuroQol-5D de calidad de vida |
| Et CO ₂ | <i>End tidal</i> de dióxido de carbono |
| GABA | Gamma amino butírico |
| GPe | Globo pálido externo |
| GPi | Globo pálido interno |
| HTA | Hipertensión arterial |
| Hz | Herzios |
| IOT | Intubación orotraqueal |
| LEDD | <i>Levodopa equivalent daily dose</i> |
| MAO | Monoamino oxidasa |
| MPTP | N-metilfenil-tetrahidropiridina |
| mg | miligramos |
| PPN | Núcleo pedúnculopontino |
| Q | cuartil |
| RMN | Resonancia magnética nuclear |
| SatO ₂ | Saturación de oxígeno |
| SNr | Sustancia Nigra |
| SNpc | Sustancia nigra pars compacta |
| STN | Núcleo subtalámico |
| TAC | Tomografía axial computarizada |

TCI *Target controlled infusion*
TIVA Anestesia total intravenosa
UPDRS *Unified Parkinson disease rating scale*
Vm Núcleo ventromedial

ÍNDICE

| | |
|--|-------------|
| Introducción | Pág. |
| 0.1 Recuerdo histórico | 15 |
| 0.2 Etiología y manifestaciones clínicas | 16 |
| 0.3 Fisiología y sustrato neuropatológico | 20 |
| 0.4 Tratamiento..... | 23 |
| 0.4.1. Tratamiento farmacológico | 23 |
| 0.4.2. Tratamiento quirúrgico | 25 |
| 0.4.3. Procedimiento quirúrgico | 27 |
| 0.4.4. Técnicas anestésicas | 28 |
| | |
| Hipótesis y Objetivos | 33 |
| | |
| Material y Métodos | |
| 2.1. Diseño del estudio | 35 |
| 2.2. Variables registradas | 35 |
| 2.3. Período de estudio | 36 |
| 2.4. Selección de la población | 36 |
| 2.5. Seguimiento | 37 |
| 2.6. Métodos estadísticos | 37 |
| 2.7. Justificación del tamaño muestral | 39 |
| 2.8. Protocolos anestésicos empleados | 39 |
| 2.9. Protocolo anestesia local | 41 |
| 2.10. Protocolo anestesia general | 42 |
| 2.11. Protocolo quirúrgico | 44 |
| | |
| Resultados | |
| 3.1. Pacientes incluidos en el estudio | 49 |
| 3.2. Resultados escala UPDRS | 50 |
| 3.3. Primer modelo: UPDRS III off vs UPDRS III off/off | 51 |
| 3.4. Segundo modelo: UPDRS III on vs UPDRS III on/on..... | 53 |
| 3.5. Tercer modelo: UPDRS III off vs UPDRS III off/on..... | 54 |
| 3.6. Análisis de la medicación mediante la fórmula LEDD..... | 55 |

| | |
|---|----|
| 3.7. Análisis de las complicaciones | 57 |
|---|----|

Discusión

| | |
|--|----|
| 4.1. Escala UPDRS | 59 |
| 4.2. Fórmula LEDD | 60 |
| 4.3. Anestesia general vs anestesia local | 60 |
| 4.4. Implicaciones de la anestesia general en el manejo anestésico.... | 63 |
| 4.5. Complicaciones derivadas de la cirugía de DBS..... | 68 |
| 4.6. Limitaciones del estudio | 72 |

| | |
|---------------------------|----|
| Conclusiones | 75 |
|---------------------------|----|

| | |
|---------------------------|----|
| Bibliografía | 77 |
|---------------------------|----|

Anexos

| | |
|---|----|
| 7.1. Anexo 1: Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9) | 83 |
| 7.2. Anexo 2: Criterios del banco de cerebros del Reino Unido para el diagnóstico de la EP idiopática | 85 |
| 7.3. Anexo 3: Clasificación fármacos antiparkinsonianos | 86 |
| 7.4. Anexo 4: Cuaderno de recogida de datos..... | 87 |
| 7.5. Anexo 5: Escala UPDRS III (sección motora de la <i>Unified Parkinson disease rating scale</i>) | 88 |
| 7.6. Anexo 6: Tabla de conversión en dosis equivalente de levodopa (en miligramos)..... | 95 |
| 7.7. Anexo 7: Escala de Ramsay (valoración del grado de sedación)..... | 96 |
| 7.8. Anexo 8: Figuras y Tablas | 97 |

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP), es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes. Se trata de una enfermedad crónica neurodegenerativa caracterizada por la presencia de al menos dos de los siguientes síntomas motores: inestabilidad postural, rigidez, bradicinesia y temblor de reposo (1). Se encuentra incluida en la Clasificación Internacional de Enfermedades como un trastorno extrapiramidal y del movimiento (Anexo 1: CIE 10)

Tiene una incidencia aproximada de un 1% en la población con más de 60 años de edad (2). El curso de la enfermedad se extiende en un rango de 10 a 25 años. En España unas 150000 personas padecen esta enfermedad. Afecta tanto al sexo masculino como femenino, y es más frecuente a partir de la sexta década de la vida. En edades tempranas la incidencia es excepcional estimándose en 1/100000 habitantes.

1. Recuerdo histórico

La EP fue descrita por primera vez por el médico inglés *James Parkinson* en 1817 (3,4). Parkinson explicó el trastorno como una alteración en el funcionamiento de la médula espinal alta, sin “modificación del intelecto ni de los sentidos”. Escribió sus hallazgos sobre lo que denominó “parálisis agitante” en una obra que le llevó a la posteridad. En ella se cita a autores previos, dando a entender que ya había menciones de la misma en obras anteriores. Describe la sintomatología como “*movimientos temblorosos involuntarios, con disminución de la potencia muscular en la movilidad pasiva y activa, con propensión a encorvar el tronco hacia delante y a pasar de caminar a correr, los sentidos y el intelecto no sufren mayor daño*” (5).

Se convirtió en el gran recopilador de la enfermedad. Pese a que hubo quien aseguraba que su origen databa de esa época, ya que se atribuían los efectos deletéreos de la Revolución Industrial como causa de la enfermedad, la EP ya había sido descrita, e incluso tratada en tiempos clásicos. Es frecuente en

historia encontrar descripciones médicas y tratamientos empíricos que se adelantan decenios e incluso siglos a su reconocimiento oficial (3,4,5).

Posteriormente, en 1880, se describe la rigidez como un síntoma asociado a la “parálisis agitante”. Es *Jean-Marie Charcot* (1825-1893) quien la describe tras observar a sus pacientes, y le otorga el nombre de “Enfermedad de Parkinson”, en honor a su colega (4), reflejando que las esferas cognitivas y psíquicas por lo general están afectas.

A raíz de estos trabajos se fue ampliando el conocimiento en la anatomía cerebral y fisiopatología de esta enfermedad, lo que permitió el avance en el tratamiento de la misma.

2. Etiología y Manifestaciones clínicas

Aunque la EP se presenta típicamente en edades avanzadas, existen también formas juveniles. Atendiendo a la edad de inicio de los síntomas, distinguimos:

- EP juvenil: cuyos síntomas se inician antes de los 20 años de edad.
- EP de inicio temprano: cuando los síntomas comienzan antes de los 50 años de edad.
- EP de inicio tardío: cuando los síntomas se manifiestan después de los 50 años de edad.

Las formas juveniles y de inicio temprano se asocian con más probabilidad a alteraciones genéticas con herencia autosómica recesiva que las de inicio tardío (6). La mayor parte de los casos de Parkinson, aproximadamente un 85%, son clasificados como idiopáticos ya que se desconoce la causa de los mismos. En otros casos, la etiología podría estar relacionada con hipoxia cerebral crónica (arteriosclerosis senil), encefalitis de diferentes tipos, o como consecuencia del uso de drogas (neurolépticos). Se ha demostrado la existencia de algunas sustancias tóxicas como la N-Metil-Fenil-Tetrahidropiridina (MPTP) que podrían inducir síntomas similares a los encontrados en la enfermedad de Parkinson. Aunque el origen de la muerte

neuronal es desconocido, en aproximadamente un 10% de los casos es ocasionado por alteraciones genéticas, sin embargo, la gran mayoría se debe a la combinación de factores genéticos y ambientales (exposición a pesticidas, traumatismos craneoencefálicos repetidos, entre otros) (7).

La clínica se caracteriza por el temblor de reposo, la rigidez muscular, la lentitud en la ejecución de los movimientos (acinesia), la afectación de los reflejos de recuperación postural y las alteraciones en la marcha. El comienzo clínico es insidioso lo que dificulta el diagnóstico en estadios iniciales. La acinesia es el síntoma principal y comprende la bradicinesia, que consiste en lentitud y disminución en la amplitud de la iniciación y ejecución de un movimiento repetitivo simple, y la hipocinesia o lentitud en la ejecución de movimientos espontáneos o automáticos.

Es característica de la enfermedad la presencia de discinesias o movimientos paradójicos anormales. Se producen como parte de un fenómeno caracterizado por fluctuaciones motoras cuando se reduce la duración a la respuesta de las tomas de levodopa. Estas fluctuaciones disminuyen su latencia a medida que progresa la enfermedad. En estas circunstancias coexisten períodos en los que el paciente alterna una actividad normal con otros en los que disminuye de forma notable la actividad, llegando incluso a estados de “congelación” o *freezing*. Son los conocidos como fenómenos de “on” y “off”.

Las fluctuaciones pueden manifestarse de diferentes formas (8):

- Acinesia al despertar: cuando el tiempo transcurrido entre la toma nocturna de levodopa y la primera dosis del día es mayor que su efecto, lo que conlleva un agravamiento progresivo de los síntomas a lo largo de la noche llegando a su máxima expresión en el momento del despertar.
- *Wearing off* o deterioro de fin de dosis: consiste en la alternancia de períodos de *on-off* en relación con las tomas de levodopa. Conforme progresa la enfermedad la latencia en las tomas ha de ser cada vez menor para controlar estos síntomas. La acinesia al despertar y el

fenómeno de *wearing off* son predecibles ya que siguen un patrón dosis-respuesta.

- Fenómeno de *on-off* o deterioro de fin de dosis complicado: consiste en la alternancia de períodos de *on-off* sin ninguna relación con la medicación dopaminérgica, dando lugar a fluctuaciones impredecibles.

El temblor en fases iniciales es de reposo, aunque conforme progresa la enfermedad puede acompañarse de temblor postural o de acción y afecta a las extremidades con predominio distal. Es grosero, de gran amplitud, con una frecuencia de entre 4 y 6 Hz. Desaparece durante el sueño y empeora en situaciones de estrés.

La rigidez se define como la resistencia a la movilización pasiva de las extremidades o cuello “rigidez en rueda dentada”. Como consecuencia de la misma el paciente va adoptando progresivamente una posición de flexión.

La inestabilidad postural aparece como consecuencia de la alteración de los reflejos posturales y comienza en estadios más avanzados de la enfermedad, dando lugar a una postura en retropulsión al caminar lo que aumenta el riesgo de caídas de estos pacientes.

Junto con los síntomas motores coexisten otra serie de manifestaciones que pueden influir en el manejo perioperatorio, como son (9):

- Alteraciones respiratorias: hasta un tercio de los pacientes pueden presentar un trastorno obstructivo, en ocasiones asociado a un trastorno restrictivo como consecuencia de la rigidez de la pared torácica. En algunos casos, existe compromiso de la musculatura laríngea intrínseca y otros músculos de la vía respiratoria, lo cual unido a la disminución de la capacidad residual funcional conduce a un acúmulo de secreciones, atelectasias e infecciones respiratorias.
- La sialorrea, la disfagia y la alteración de la motilidad esofágica contribuyen al riesgo de neumonía aspirativa. Además, pueden presentar estreñimiento, retraso del vaciado gástrico e íleo paralítico.

- Manifestaciones disautonómicas: derivadas de la propia enfermedad, del tratamiento concomitante, y de la edad. Las más frecuentes son la sialorrea, los trastornos gastrointestinales, la seborrea, la alteración de la regulación de la temperatura, la hiperhidrosis, los problemas urológicos y los trastornos cardiovasculares, como la hipotensión ortostática. Algunos de los fármacos pueden exacerbar la hipotensión, incluidos la levodopa y los agonistas dopaminérgicos. A nivel genitourinario los pacientes con EP tienen tendencia a la retención aguda de orina y a la distensión vesical.
- Manifestaciones neuropsicológicas: relacionadas tanto con la propia enfermedad y el deterioro progresivo que caracteriza a la misma, como con los fármacos empleados en el tratamiento (8). La ansiedad, la depresión, el trastorno de control de impulsos y el deterioro cognitivo son síntomas frecuentes. Pueden aparecer también ataques de pánico en los períodos de *off*.
- Otras manifestaciones son: la “cara de máscara”, la disminución de la convergencia ocular, la microfonía e incluso la afonía, la microfagia, la disfagia, y la cifosis, entre otras.

Con la progresión de la enfermedad las manifestaciones motoras que inicialmente afectan a un hemisferio se generalizan y se hacen bilaterales, aunque siempre se mantiene cierto grado de asimetría.

El diagnóstico está basado en la clínica y el examen neurológico. En los casos dudosos la administración de levodopa puede ayudar al diagnóstico ya que esta mejora considerablemente la clínica en pacientes con EP, y su respuesta es más limitada en los parkinsonismos atípicos y secundarios (6).

Los criterios clínicos más empleados para llegar al diagnóstico son los establecidos por el Banco de cerebros del Reino Unido (6) (Anexo 2: Criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido para el diagnóstico de la EP idiopática).

3. Fisiología y sustrato neuropatológico

A lo largo de los siglos XIX y XX, se profundizó en los conocimientos de la fisiología y anatomía del cerebro, así como en los mecanismos implicados en la fisiopatología del Parkinson.

El sustrato neuropatológico viene determinado por la pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas en la pars compacta de la sustancia nigra (SNpc), debido a la producción o la degradación inadecuada de una proteína conocida como α -sinucleína. Esto conlleva su depósito en el citoplasma de las neuronas, dando lugar a unas inclusiones eosinofílicas denominadas cuerpos de *Lewy*.

Estas inclusiones no se consideran marcadores específicos de la enfermedad ya que también se encuentran en zonas del cerebro: en el envejecimiento normal, en pacientes diagnosticados de Alzheimer y en otras patologías como la Demencia por cuerpos de *Lewy* (10).

Este proceso genera una vulnerabilidad neuronal selectiva a los efectos de la exotoxicidad, el stress oxidativo, la inflamación y el fallo energético mitocondrial, dando como consecuencia fenómenos de necrosis y apoptosis.

Se han encontrado determinadas alteraciones genéticas que podrían estar relacionadas con el desarrollo de la EP. De esta forma, las mutaciones del gen PARK 1 se relacionan con formas de herencia autosómica dominante de la EP con inicio de la enfermedad en torno a los 48 años de edad, y las mutaciones del gen PARK 2 con formas de herencia autosómica recesiva con un inicio de la enfermedad en edades tempranas, en torno a los 28 años de edad.

La mutación de las proteínas parkina y ubiquitina C-terminal hidrolasa L1 también se relaciona con una forma hereditaria de la EP. En estos casos, se acumula dopamina en el citoplasma de las células, dificultando la eliminación de la α -sinucleína, lo que favorece la salida de dopamina al citoplasma e inhibe la recaptación de vesículas sinápticas. El resultado es un aumento de la dopamina libre citoplasmática, y una alteración en el funcionamiento de las

neuronas dopaminérgicas lo que conduce a la apoptosis de las mismas (Figura 1) (10).

La pérdida de neuronas dopaminérgicas condiciona un desbalance de la neurotransmisión neuronal en los ganglios basales del cerebro. El efecto neto es un incremento de las señales estriales gabaérgicas generando un exceso de inhibición en el tálamo, lo que deriva en una supresión del sistema motor cortical y como consecuencia la aparición de la rigidez, el temblor y la acinesia o la bradicinesia (1).

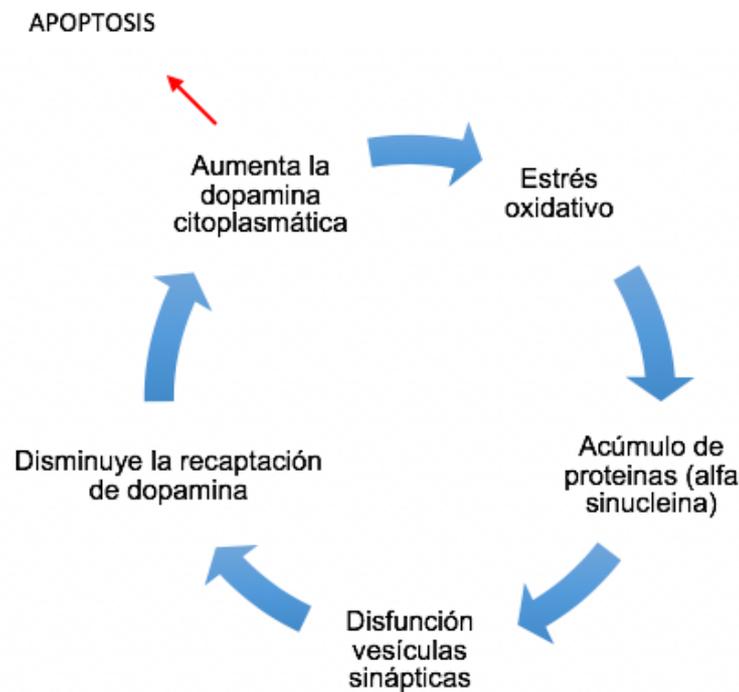


Figura1: Fisiopatología de la EP. (Elaboración propia).

Con el fin de entender mejor los circuitos neuronales a nivel de los ganglios basales en 1989 *Albin, Young y Penny* propusieron la división del circuito motor en dos sistemas diferentes (Figura 2) (6, 11):

- El circuito motor directo tiene su origen en las neuronas estriales gabaérgicas que expresan la sustancia P, las dinorfinas y los receptores dopaminérgicos de la familia D1, cuyas prolongaciones van a hacer sinapsis directamente en los núcleos de salida (Globo pálido interno y Sustancia negra pars reticulada).

- El circuito motor indirecto tiene su origen en las neuronas gabaérgicas putaminales que expresan la encefalina y los receptores dopaminérgicos de la familia D2, proyectando sus axones al globo pálido externo. Este último a su vez, proyecta sus axones al núcleo subtalámico expresando el ácido gamma aminobutírico como neurotransmisor. Las neuronas de proyección del núcleo subtalámico que expresan el ácido glutámico como neurotransmisor van a hacer sinapsis con el globo pálido interno y la sustancia negra pars reticulada. Las proyecciones de los núcleos de salida son gabaérgicas y establecen relevo sináptico en los núcleos ventral anterior y ventro lateral del tálamo antes de seguir su ruta hacia las áreas corticales que le dieron origen, cerrando así el circuito córtico-ganglios basales-tálamo-cortical.

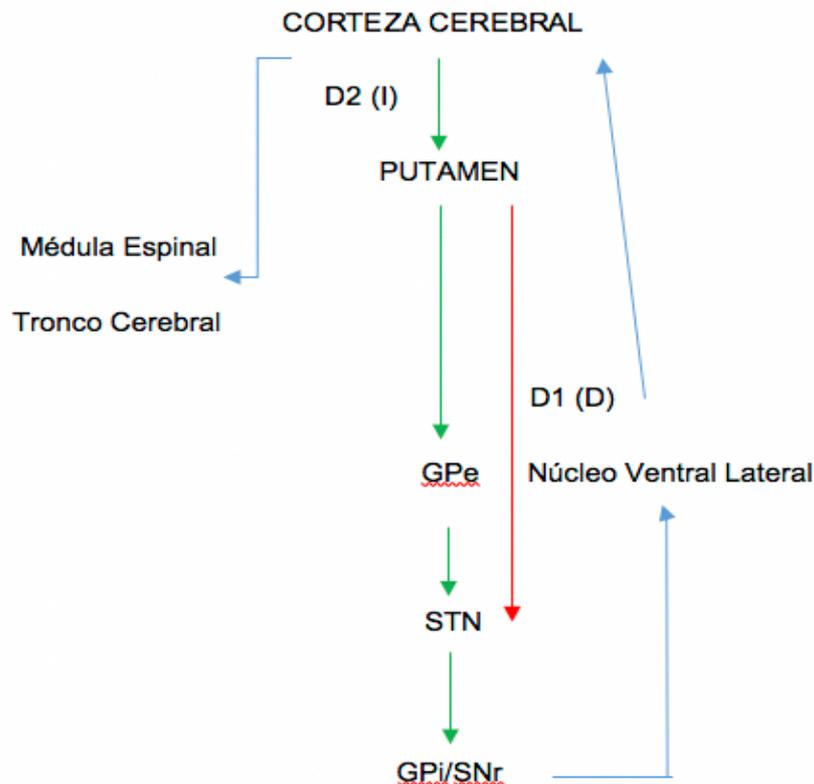


Figura 2. Circuito motor directo e indirecto de los ganglios basales. La línea verde muestra el circuito motor indirecto (I) y la roja el circuito motor directo (D). STN: Núcleo Subtalámico, GPe: Globo Pálido Externo, GPi: Globo Pálido Interno, SNr: Sustancia Negra, D1: Receptores dopaminérgicos de la familia D1, D2: receptores dopaminérgicos de la familia D2 (Elaboración propia).

Se ha demostrado que el parkinsonismo se relaciona con una hiperactividad del núcleo subtalámico (STN) interfiriendo con la capacidad de iniciar o detener programas motores de la corteza. La hiperactividad del STN parece ser el evento mejor relacionado con las manifestaciones motoras propias de esta enfermedad ya que permite un exceso de inhibición del tálamo, convirtiéndolo en una excelente diana quirúrgica (11).

La falta de dopamina de las neuronas en los ganglios basales condiciona una descarga oscilatoria de los mismos en vez de la descarga tónica que se produce en condiciones fisiológicas. Este patrón de descarga patológico se sincroniza en todo el sistema. De esta forma, en la EP se produce un predominio del patrón de descarga en banda β (11-30 Hz) y su reversión a banda gamma (60-80Hz) en condiciones de toma de levodopa o mejoría clínica (6, 12)

4. Tratamiento

El tratamiento de esta enfermedad conlleva un enfoque multidisciplinar, debido a la afectación psicológica, social y al grado de discapacidad motora que produce, fundamentalmente en fases avanzadas de la enfermedad.

El **tratamiento farmacológico** basa su eficacia en la fisiopatología de la enfermedad. En 1967 *George Constantine Cotzias*, médico investigador en *Brookhaven National Laboratory N.Y.*, administró L-Dopa en dosis progresivas a sus pacientes con excelentes efectos terapéuticos (3,5). Con el descubrimiento de la implicación de la dopamina en la regulación de los circuitos motores a nivel de los ganglios basales parecía que el problema terapéutico estaba resuelto, sin embargo continua tratándose de una enfermedad incurable, con evolución progresiva. El objetivo del tratamiento es mejorar la sintomatología del paciente, mejorando su calidad de vida pero no evita el avance de la enfermedad.

En las décadas siguientes se ha ido ensayando diferentes tipos de compuestos para tratar esta enfermedad, pero la L-Dopa y sus combinaciones

continúan siendo el pilar terapéutico fundamental. El objetivo del tratamiento es aumentar los niveles de dopamina facilitando la respuesta motora.

Los fármacos empleados se clasifican en: (Anexo 3: clasificación fármacos antiparkinsonianos)

- Fármacos precursores de dopamina o levodopa.
- Agonistas dopaminérgicos.
- Inhibidores del catabolismo de la dopamina o levodopa.
- Fármacos anticolinérgicos.

La administración de dopamina es por sí misma inefectiva ya que no puede atravesar la barrera hematoencefálica. La levodopa es un profármaco que se transforma en dopamina en el organismo. Una vez absorbida sufre una rápida biotransformación por la monoaminoxidasa (MAO) y la catecol-o-metiltransferasa (COMT), dando lugar al metabolito que se excreta por orina. Sin embargo, la mayor parte de la levodopa se descarboxila a dopamina por acción de la decarboxilasa. Esta enzima se halla ampliamente distribuida en los tejidos. Si la levodopa se administra sola, la mayor parte es transformada a dopamina periféricamente (y no atraviesa la barrera hematoencefálica), alcanzando el sistema nervioso central sólo una pequeña parte. Se requieren entonces dosis muy altas con una mayor incidencia de efectos adversos.

Aunque la levodopa y sus combinaciones constituyen el tratamiento clave de la enfermedad, el consumo de forma crónica no está exento de efectos secundarios. Los primeros que pueden aparecer son las náuseas, los vómitos y la hipotensión ortostática, si bien estos suelen desaparecer tras los primeros meses de tratamiento. Otros síntomas que pueden aparecer a largo plazo son los trastornos motores, sobre todo las discinesias, las fluctuaciones en la movilidad, la confusión mental y las alteraciones psíquicas. Estos fenómenos son dosis dependiente y el origen se atribuye a una supersensibilidad de los receptores dopaminérgicos postsinápticos. Las discinesias son movimientos involuntarios de tipo coreoatetósico, que pueden limitarse a un miembro, o ser bucolinguales, muecas, inclinaciones de cabeza, o movimientos distónicos de los brazos. Otro efecto adverso descrito, es el fenómeno *on-off*, en el cual se

alternan períodos de movilidad y discinesias (período de *on*), con períodos de completa aquinesia (período de *off*) (8).

En la EP existe una liberación de las vías colinérgicas, que en condiciones normales se encuentran inhibidas por las dopaminérgicas, por ello los fármacos anticolinérgicos tienen su indicación en esta patología.

La combinación de diferentes fármacos tiene por objetivo aumentar la disponibilidad de dopamina, al interferir en el metabolismo de la misma, paliar la aparición de efectos secundarios y aliviar los síntomas asociados a la enfermedad. Cuando los síntomas son resistentes al tratamiento farmacológico o aparecen numerosos efectos adversos como consecuencia del mismo, se plantea el tratamiento quirúrgico.

El objetivo del **tratamiento quirúrgico** no es frenar la progresión de la enfermedad, sino tratar de aliviar síntomas que son incapacitantes para el paciente y poder disminuir la dosis de los fármacos así como sus efectos secundarios.

En 1947 *Spiegel* y *Xycis* utilizaron por primera vez la estereotaxia para neurocirugía funcional. Posteriormente, en 1987, el neurocirujano francés *Alim Benabid*, describió la estimulación cerebral profunda y abrió las puertas a nuevos enfoques terapéuticos en la enfermedad de Parkinson. Tras los resultados alentadores obtenidos con las técnicas ablativas cerebrales, primero sobre el núcleo ventromedial del tálamo (talamotomía) y luego sobre el globo pálido interno (palidotomía), el globo pálido interno surgió en los años 90 como un target potencial en la terapia de las técnicas de estimulación cerebral profunda (*Deep brain stimulation; DBS*). Sin embargo, este target fue rápidamente sustituido por el núcleo subtalámico, en base a los hallazgos que atribuían a la lesión en el mismo, una alta efectividad para el parkinsonismo primario, y la reducción de la medicación dopaminérgica (13).

La técnica de DBS se plantea como una opción de tratamiento para aquellos pacientes con Parkinson que presenten síntomas refractarios a la

medicación, con fluctuaciones en los períodos *on-off* y discinesias y temblores de difícil control, siempre que no asocien trastornos cognitivos o psiquiátricos.

Para seleccionar a los candidatos a cirugía de Parkinson se realiza el Test de Levodopa, que consiste en la administración de dosis supramáximas de levodopa, tras más de 12 horas sin tomar levodopa y más de 48h sin tomar agonistas dopaminérgicos. Se considera positivo, y por tanto buen candidato a cirugía, si hay una mejoría $\geq 30\%$ en la parte motora de la *Unified Parkinson disease rating scale* (UPDRS III)

Los objetivos del test son:

- Evaluar la respuesta clínica tras la toma de medicación.
- Evaluar la severidad de las complicaciones motoras.

Aquellos pacientes que no experimentan una mejoría tras la realización del mismo son excluidos como candidatos. La buena respuesta a levodopa es uno de los criterios fundamentales para la obtención de óptimos resultados quirúrgicos (14,15).

El beneficio de estas técnicas puede traducirse en mejoría en las actividades básicas de la vida diaria: la movilidad, la dependencia, la autoestima y la calidad de vida, y en una reducción de la medicación dopaminérgica, con la subsecuente disminución de los efectos secundarios derivados de la misma. Se trata de un procedimiento mínimamente invasivo que consiste en la colocación de electrodos en estructuras cerebrales profundas y su conexión a una batería o generador subcutáneo que produce una estimulación de alta frecuencia sobre el objetivo quirúrgico o *target*.

Los principales *targets* en DBS del Parkinson son el núcleo subtalámico (STN), y el globo pálido interno (GPi). Junto con estos, el núcleo ventromedial del tálamo (Vm) es un *target* efectivo para algunos tipos de temblor intensos, incluyendo el temblor del Parkinson. Sin embargo, este último, no proporciona una mejoría suficiente de la acinesia y la rigidez, que constituyen los principales síntomas de esta enfermedad. Por este hecho la estimulación del Vm ha ido cayendo en desuso, limitando su utilidad a casos refractarios de temblor

esencial (16). Existen ensayos clínicos que atribuyen un papel importante a la estimulación del núcleo pedúnculo pontino (PPN) en el control de la marcha y en mantenimiento de la estabilidad en humanos (17).

Procedimiento quirúrgico

La terapia de DBS utiliza un dispositivo implantado quirúrgicamente para estimular zonas muy concretas del cerebro. Esto permite restablecer la homeostasis en la transmisión neuronal de las áreas dañadas en la EP, mejorando la sintomatología motora.

Un sistema de DBS consta de tres componentes implantados:

- **Electrodos:** formados por cables con cuatro polos en la punta que se colocan en el objetivo quirúrgico y con la función de registrar la actividad y de estimular la zona dañada.
- **Extensión:** o prolongaciones que se implantan a nivel subcutáneo y que conectan los electrodos con el neuroestimulador.
- **Neuroestimulador:** pequeño dispositivo electrónico similar a un marcapasos cardíaco que se conecta a la extensión y se implanta a nivel subcutáneo en la región subclavicular o en su defecto en el abdomen. Se encarga de generar los impulsos eléctricos y enviarlos a través de la extensión a los electrodos y finalmente a la zona que actúa como objetivo quirúrgico o *target*. Los parámetros se pueden ajustar y comprobar de forma inalámbrica.

Aunque el mecanismo de acción de la DBS todavía no es del todo conocido, la modulación en las oscilaciones patológicas beta y en la red ganglio-cortical, incluyendo la vía hiperdirecta parece que juegan un papel fundamental (15).

El dispositivo de DBS no está exento de posibles complicaciones tales como: las alteraciones de la marcha y del equilibrio, la disartria, la disfunción oculomotora, las parestesias o las paresias, además de las derivadas del procedimiento quirúrgico, por lo que su indicación debe derivar del consenso de los diferentes especialistas que integran el equipo médico.

Técnicas anestésicas

Las técnicas de sedación y la cirugía con paciente despierto, siguen siendo en la actualidad la primera opción anestésica en este tipo de cirugía por la facilidad para evaluar intraoperatoriamente el estado neurológico del paciente. Son escasas las publicaciones en la que se plantea la anestesia general como alternativa en este tipo de procedimientos, debido a la interferencia de los fármacos anestésicos con los registros electrofisiológicos y a la atenuación o enmascaramiento de los síntomas que pueden producir. Su uso ha estado relegado a casos en los que la comorbilidad del paciente, o la aparición de complicaciones durante la misma, contraindicaban la realización de una anestesia local (18). Sin embargo, en los últimos años el avance en las técnicas de imagen ha mejorado la precisión en la localización del objetivo quirúrgico, haciendo posible prescindir de los test clínicos intraoperatorios. Esto permite utilizar la anestesia general como alternativa para la cirugía de estimulación cerebral profunda.

En ambas técnicas anestésicas, la correcta elección de los fármacos empleados constituye uno de los puntos más relevantes, ya que de ello depende la obtención de un buen registro electrofisiológico. Dichos fármacos deben cumplir una serie de características como son:

- La ausencia, o en su defecto una mínima interferencia con los registros electrofisiológicos.
- Una vida media de acción corta.
- Que proporcionen alivio del dolor.
- Que consigan una sedación de calidad con mínimos efectos secundarios.

Se han empleado múltiples fármacos para la anestesia en la cirugía de DBS tales como el propofol, el fentanilo, el remifentanilo, el midazolam, la dexmedetomidina e incluso los anestésicos volátiles (18).

El propofol es un hipnótico de acción corta e inicio de acción rápido. Se administra por vía intravenosa, tanto en dosis de carga única como en perfusión continua. Presenta un modelo de distribución tricompartmental. Su

metabolismo es hepático y se excreta por vía renal. Actúa a través de la estimulación de los receptores GABA. Puede potenciar las acciones inhibitorias en los ganglios basales ya que poseen abundante inervación gabaérgica, interfiriendo en el registro electrofisiológico. Sin embargo, incluso durante la administración del mismo, la actividad neuronal registrada en el STN es mayor que fuera de este, permitiendo su localización (19). En ancianos, así como en pacientes con EP las dosis requeridas para obtener un mismo efecto son menores en comparación con los adultos jóvenes debido a una disminución del volumen de distribución. En pacientes con EP puede inducir discinesias. (20).

El remifentanilo es un agonista opioide de acción corta que se administra por vía intravenosa en perfusión continua. Se metaboliza por esterasas no específicas de eritrocitos y tejidos. El efecto de acumulación es mínimo comparado con el resto de opiáceos. A dosis elevadas puede producir rigidez y suprimir los temblores. Proporciona estabilidad hemodinámica, aunque a altas dosis puede inducir bradicardia e hipotensión arterial. Al igual que el resto de opiáceos produce depresión respiratoria dosis dependiente. No interfiere en la obtención del registro electrofisiológico (18).

El midazolam es una benzodiazepina con una duración de acción corta. Tiene propiedades ansiolíticas, amnésicas, sedantes, anticonvulsivantes y relajantes musculares. Potencia la acción inhibitoria del GABA por lo que interfiere con la obtención del registro y afecta al umbral de estimulación durante el procedimiento quirúrgico. Además puede inducir discinesias en pacientes con EP y agitación paradójica en ancianos (18).

La dexmedetomidina es un α_2 agonista adrenérgico sin efecto sobre los receptores gabaérgicos que produce ansiolisis, sedación y analgesia sin depresión respiratoria. Puede causar hipotensión arterial, más exacerbada en los pacientes con EP. A altas dosis puede producir agitación paradójica en ancianos. Su uso no interfiere con la obtención del registro electrofisiológico (21, 22).

Los anestésicos volátiles tienen efecto sobre las concentraciones cerebrales de dopamina, ya que inhiben la recaptación de la misma y aumentan su concentración extracelular. La coadministración de levodopa, especialmente en forma de agonistas como la bromocriptina, y de anestésicos volátiles puede predisponer a vasodilatación excesiva y exacerbar la hipotensión (23).

Existen otros fármacos que deben ser utilizados con precaución en los pacientes con EP (24):

- Los betabloqueantes deben evitarse en los pacientes sometidos a cirugía de DBS ya que enmascaran el temblor.
- El droperidol y la metoclopramida exacerban los síntomas parkinsonianos al actuar como bloqueantes dopaminérgicos. Para prevenir las náuseas y vómitos serán de elección el ondansetrón y la dexametasona.

Se han descrito diferentes técnicas anestésicas para realizar este procedimiento quirúrgico.

Los objetivos de la anestesia son:

1. Permitir la cooperación del paciente.
2. Mantener el confort del paciente en la medida de lo posible.
3. Prevenir las náuseas y vómitos.
4. Mantener la estabilidad hemodinámica, respiratoria y neurológica.

La técnica de **anestesia local** consiste en una monitorización vigilada del paciente junto con sedación más o menos profunda en función de los requerimientos quirúrgicos. El dolor derivado de la craneotomía se controla mediante la realización de bloqueos nerviosos y la infiltración por parte del cirujano de la zona de la incisión quirúrgica. Los fármacos empleados para la sedación deben tener una vida media corta y utilizarse a dosis que no interfieran en la obtención de los registros electrofisiológicos. El paciente permanecerá en ventilación espontánea por lo que será imprescindible disponer de los recursos necesarios para actuar en caso de que se produzca alguna complicación o depresión respiratoria.

Aunque con la técnica de anestesia local con sedación se consigue la cooperación del paciente para la valoración neurológica intraoperatoria, las peculiaridades de esta cirugía en la que el cráneo del paciente permanece fijo mediante el marco de estereotaxia junto con las características propias de la EP: la labilidad hemodinámica, las posibles alteraciones respiratorias, las alteraciones del tránsito intestinal, entre otras, hacen que el mantenimiento anestésico constituya un reto para el anesthesiólogo.

Con la técnica de la **anestesia general** el paciente permanece inconsciente, en ventilación mecánica, y únicamente durante la obtención del registro electrofisiológico se procede a la superficialización del mismo para conseguir mejor calidad de los registros. Al igual que con la técnica anterior, los fármacos empleados han de tener una vida media corta pero se utilizarán a dosis mayores que en la técnica de anestesia local.

La anestesia general (25, 26) facilita el manejo hemodinámico del paciente, protege la vía aérea desde el inicio de la cirugía, disminuye la ansiedad perioperatoria del paciente, elimina las molestias causadas por la incomodidad del paciente y permite obtener unos registros electrofisiológicos de calidad (ondas β), dada las características de los fármacos anestésicos empleados.

Sin embargo la utilización de una u otra técnica también viene condicionada por la experiencia del equipo quirúrgico, así como de los medios técnicos de los que se disponga para la realización del procedimiento. No son técnicas excluyentes, sino alternativas, la elección de una u otra dependerá de las condiciones del centro hospitalario y del equipo médico-quirúrgico, como también del propio paciente.

En resumen, el éxito de las técnicas de DBS depende, en gran medida, de la correcta elección de la técnica anestésica (Tabla 1). De ello dependerá la obtención de un buen registro que facilite la localización del objetivo quirúrgico.

| | Anestesia local | Anestesia general |
|----------------|--|---|
| VENTAJAS | <ul style="list-style-type: none"> - Escasa interferencia sobre registro electrofisiológico. - Permite realizar macroestimulación. | <ul style="list-style-type: none"> - Mayor confort del paciente. - Mejor control hemodinámico y de la vía aérea. |
| INCONVENIENTES | <ul style="list-style-type: none"> - Disconfort del paciente. - Riesgo de depresión respiratoria (considerar siempre vía aérea difícil). - La macroestimulación puede verse afectada por la fatiga y disconfort del paciente. | <ul style="list-style-type: none"> - Interferencia sobre registro electrofisiológico. - Limitación en la valoración de los efectos secundarios. |

Tabla 1: Ventajas e inconvenientes entre la anestesia local y la anestesia general (Elaboración propia).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Las técnicas anestésicas empleadas en la DBS varían dependiendo del centro, y abarcan desde la anestesia local monitorizada o la sedación consciente hasta la anestesia general. La más utilizada, como se describe en la mayor parte de la bibliografía, es la anestesia local quedando relegada la anestesia general a casos seleccionados de pacientes.

Este trabajo plantea la resolución de dos **hipótesis**:

1. La técnica anestésica general es una alternativa segura y eficaz en las técnicas de estimulación cerebral profunda sobre el núcleo subtalámico de la cirugía del Parkinson.
2. La monitorización electrofisiológica y las nuevas técnicas neuroimagen de localización del objetivo quirúrgico hacen prescindible la colaboración del paciente durante el procedimiento quirúrgico sin impedir la evaluación clínica de los efectos adversos de la estimulación directa durante la cirugía.

El **objetivo principal** del presente estudio es analizar la técnica anestésica general y plantearla como una alternativa válida para las técnicas de DBS sobre el STN de la cirugía del Parkinson, comparativamente con las técnicas de sedación y de paciente consciente, dada la escasa interferencia sobre el registro electrofisiológico de los fármacos a las dosis habitualmente empleadas. Para ello evaluaremos la mejoría clínica en la escala motora de la enfermedad de Parkinson (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale - UPDRS III*) al año entre los pacientes intervenidos con sedación consciente y anestesia general.

Se establecerán como **objetivos secundarios** la comparación entre ambos grupos de pacientes de:

1. La reducción de medicación dopaminérgica (mediante la *Levodopa equivalent daily dose, LEDD*).

2. La incidencia de complicaciones intraoperatorias, relacionadas con el control de la vía aérea y el manejo hemodinámico de los pacientes durante el procedimiento quirúrgico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Se realizó un estudio observacional retrospectivo unicéntrico en pacientes intervenidos de EP mediante estimulación cerebral profunda entre los años 2012-2014. El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe de Valencia (nº registro 2016/0178). No se consideró necesario la obtención del consentimiento informado de los pacientes al tratarse de un estudio observacional retrospectivo y dada la ausencia de interferencia en la práctica clínica habitual del mismo.

Las **variables registradas** fueron (Anexo 4: CRD):

- Demográficas: edad, sexo, patología asociada.
- Duración del procedimiento quirúrgico (en minutos).
- Variables clínicas de la enfermedad de Parkinson en ambos grupos de pacientes registradas como UPDRS III y LEDD previas a la cirugía y al año de realizada la misma.
- Complicaciones surgidas durante el procedimiento quirúrgico y en el postoperatorio inmediato.
- Técnica anestésica empleada.
- Causas de desconexión o recolocación del sistema de estimulación.

La escala UPDRS se trata de un sistema de clasificación para seguir el curso longitudinal de la enfermedad del Parkinson. Esta escala recoge datos relativos a habilidades motoras que se pueden ver afectadas. Los pacientes generalmente experimentan mejoría tras la implantación de los electrodos produciéndose una disminución en la puntuación. El objetivo es comprobar que esta mejoría es al menos comparable a los pacientes intervenidos bajo la técnica de anestesia local con sedación y los intervenidos con la técnica de anestesia general.

Consta de las siguientes secciones:

- UPDRS I evalúa el estado mental, la conducta y el humor,

- UPDRS II valora las actividades básicas de la vida diaria,
- UPDRS III el examen motor,
- UPDRS IV las posibles complicaciones derivadas del tratamiento (discinesias, fluctuaciones motoras y otras como náuseas, vómitos, etc.).

Estas son evaluadas mediante una entrevista. Algunas secciones requieren múltiples grados asignados a cada extremidad. La cantidad total de puntos evaluados puede ser 199, donde 199 representa incapacidad total y 0 ninguna incapacidad. En este trabajo evaluaremos la sección motora donde los puntos totales van de 0 a 108, en el grado máximo de incapacidad (Anexo 5: UPDRS III).

Con la ***Levodopa Equivalent daily dose (LEDD)*** realizamos el cálculo de la dosis diaria equivalente de levodopa reflejada en miligramos de levodopa. Esta fórmula se utiliza para cuantificar los cambios de tratamiento de medicamentos antiparkinsonianos dopaminérgicos de pacientes con EP. Mediante este cálculo es posible valorar si tras el procedimiento quirúrgico de estimulación cerebral profunda ha sido posible la reducción de la medicación dopaminérgica (Anexo 5: Tabla cálculo LEDD) (27).

Periodo de estudio: 2 años (Enero de 2012 a Diciembre de 2014).

Selección de la población: *Población de referencia:* Pacientes sometidos a cirugía de estimulación cerebral profunda sobre el STN por diagnóstico de EP.

Selección de la muestra:

1. Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de EP.
- Pacientes intervenidos de DBS sobre STN entre los años 2012-2014.

2. Criterios de exclusión:

- Infección del dispositivo implantado que obligue a la retirada del mismo.
- Hemorragia cerebral perioperatoria.
- Deterioro cognitivo o agravamiento de la sintomatología que justifique la retirada del material de estimulación.
- Pacientes intervenidos de DBS sobre GPi o núcleo Vm del tálamo.
- Pacientes intervenidos de DBS por temblor o distonía.

Se establecieron dos grupos: el primero formado por aquellos que fueron intervenidos de estimulación cerebral profunda sobre el STN bajo la técnica de anestesia local con sedación; y el segundo formado por los pacientes sometidos al mismo procedimiento quirúrgico pero con técnica de anestesia general. El criterio para decantarse por una técnica u otra vino determinado durante el año 2012 por criterios clínicos, dejando la anestesia general para aquellos casos en los que o bien por ansiedad o bien por la comorbilidad de los pacientes la realización de anestesia local estaba contraindicada. A partir de este año, gracias a los avances en las técnicas de imagen y la mayor experiencia del equipo quirúrgico la anestesia general se estableció como primera opción anestésica.

Seguimiento: El periodo de seguimiento se extendió durante un año, desde el día de realización de la cirugía. No se extendió el período de seguimiento más allá de este tiempo ya que no fue posible obtener todos los datos de UPDRS de los pacientes más allá del año de seguimiento.

Métodos estadísticos: Se recogió la información de la base de datos mediante un descriptivo numérico de las variables: media (DS) y mediana (1er, 3er cuartil) en el caso de las variables cuantitativas y mediante las frecuencias absolutas y relativas de las variables categóricas. Se realizó distinción por grupos: anestesia general o local, y además por los valores UPDRS III y LEDD antes y después de la cirugía.

Se consideró estadísticamente significativo un p-valor inferior a 0.05. Para llevar a cabo los análisis se ha utilizado el software estadístico R (versión 3.3.1). Puesto que las variables a analizar son cuantitativas continuas y además se han medido de manera longitudinal (previo la cirugía y al año de la cirugía), se han realizado modelos de regresión lineal mixta (para medidas repetidas).

Se establecieron tres modelos comparativos en función de si los valores se habían obtenido con o sin medicación dopaminérgica. En todos los casos se añadió la variable edad mediante transformación logarítmica y la variable medicación para corregir posibles sesgos derivados de las diferencias entre ambos grupos.

1. Un **primer modelo** en el que se compararon los valores de la escala UPDRS III sin la toma de medicación previos a la cirugía (UPDRS off) y los valores al año sin medicación y sin estimulación (UPDRS off/off).
2. El **segundo modelo** en el que se compararon los valores en la escala UPDRS III previos a la cirugía con la toma de medicación (UPDRS III on), y los valores de UPDRS III al año con medicación y con estimulación (UPDRS III on/on).
3. En el **tercer modelo** se compararon los valores en la escala UPDRS III previa a la cirugía sin medicación (UPDRS off) y al año de realizada la misma sin medicación y con estimulación (UPDRS off/on).

En los tres modelos se compararon tres variables:

- **PE:** progresión de la enfermedad, que indica la evolución de los valores de UPDRS III antes y después de la cirugía.
- **AGr:** variable que indica la diferencia de los datos obtenidos de UPDRS III en ambos grupos.
- **PEAG:** diferencia en la progresión de la escala UPDRS III en ambos grupos de pacientes.

Por último se analizaron las diferencias en cuanto a la reducción de la medicación tras la cirugía mediante el uso de la fórmula LEDD así como las diferencias entre ambos grupos en cuanto a la incidencia de complicaciones.

La técnica se considera efectiva si los valores en la escala UPDRS disminuyen o no empeoran, y al mismo tiempo se consigue reducir la medicación dopaminérgica, lo que se traduce en una mejoría clínica en los síntomas motores que son los que principalmente indican la realización de este tipo de cirugía.

Justificación del tamaño muestral: El tamaño muestral se estimó en base al número de cirugías realizadas anualmente: 20-25 pacientes/año. Dado que desde el año 2012 se han utilizado paralelamente las dos técnicas (general y local con sedación), el estudio retrospectivo se realizó de los 2 últimos años.

Protocolos anestésicos empleados: Se emplearon dos protocolos, el de la técnica de anestesia local con sedación y el de la técnica de anestesia general, en ambos se incluye la valoración preanestésica y la monitorización requerida para este procedimiento quirúrgico.

La evaluación preoperatoria de los pacientes candidatos a cirugía consistió en:

1. Revisión de la historia neurológica para conocer la evolución de la enfermedad y las comorbilidades.
2. Explicación clara del procedimiento quirúrgico y de un posible despertar intraoperatorio por necesidad de la intervención.
3. Evaluación psicológica por especialista en psicología.
4. Valoración de los antecedentes de claustrofobia y sedaciones incompletas.
5. Valoración de los antecedentes médicos personales y alérgicos.
6. Valoración exhaustiva de la vía aérea.
7. Recogida del tratamiento farmacológico del paciente actualizado.
8. Retirada del tratamiento antiparkinsoniano según indicaciones del servicio de Neurología.
9. No premedicar con benzodiazepinas ni opiáceos, ya que estos pueden dificultar la cooperación del paciente, enmascarar los trastornos del

movimiento o interferir en la monitorización neurofisiológica.

Las exploraciones complementarias requeridas son:

1. Hemograma, coagulación, bioquímica.
2. Electrocardiograma (ECG) en mayores 45 años o con patología cardiovascular previa.
3. Radiografía de tórax si el/la paciente presenta enfermedad cardiorrespiratoria de reciente aparición o es fumador/a de >20 cigarrillos/día.

La monitorización intraoperatoria consistió en:

1. ECG de 5 derivaciones.
2. Presión arterial no invasiva (presión arterial invasiva mediante canalización de la arteria radial si lo precisa la patología previa del paciente).
3. Saturación Oxígeno (SatO2) / Dióxido de carbono expirado (Et CO2). Usar gafas nasales con capnografía.
4. Índice biespectral (BIS) o monitorización mediante Sedline.
5. Sondaje vesical con control de diuresis horaria y temperatura.
6. Canalización de dos accesos venosos periféricos: la vía periférica se colocará en el lado contralateral al brazo que será explorado durante la obtención del registro de electromiografía. En caso de que la cirugía sea bilateral, se colocará en la que tenga mejor acceso venoso, tratando de evitar las flexuras de los brazos para evitar el malfuncionamiento de la misma durante la exploración.
7. Control del posicionamiento y protección de los puntos de apoyo, para evitar complicaciones derivadas de la posición del paciente.
8. Manta térmica de aire.
9. Medias elásticas de compresión como tromboprofilaxis.

Consideraciones del Intraoperatorio:

1. Profilaxis antiemética con Dexametasona 8 mg + Ondansetrón 4 mg iv.
2. Profilaxis antibiótica que cubra Estafilococo Aureus, Estafilococo coagulasa negativo, estreptococos, Corinebacterias, Enterobacterias .

Existen dos posibles pautas:

- a. Cefazolina o Cefonicida, 2 gr iv, o
- b. Cefuroxima 1,5 g dosis única (si hay alergia a penicilina, Vancomicina 1 g o Teicoplanina 400 mg).

El tiempo de administración será para la primera dosis, β -lactámicos en la inducción anestésica y Glicopéptidos una hora antes en sala de hospitalización o acogida.

Ante la presencia de neuroelectrodos se puede continuar la profilaxis durante 48 horas y hasta un máximo de 72h, no siendo conveniente su extensión todo el tiempo de permanencia hasta la retirada de los mismos (28)

3. Infiltración con anestésico local del cuero cabelludo y circunferencial del cráneo (se deben tener también presentes las líneas de incisión y el periostio) con Ropivacaína 1% o Levobupivacaína 0,5% a razón de 10 ml repartidos entre los nervios supraorbitario, auriculotemporal y occipital mayor. Deberá realizarse aproximadamente 20 minutos antes del inicio de la intervención.

1. PROTOCOLO ANESTESIA LOCAL

El objetivo de esta técnica anestésica es que el paciente permanezca consciente con el fin de realizar pruebas de macroestimulación durante la colocación de los electrodos. Se acompañará de una sedación superficial fundamentalmente en los momentos en los que no se esté realizando ningún tipo de estimulación con el fin de proporcionar el mayor grado de confort posible.

Además de las medidas generales de mantenimiento y monitorización, esta técnica presenta una serie de peculiaridades:

1. Se realizará una sedación consciente, manteniendo un BIS >80 o Sedline > 50 (Ramsay 2-3) (Anexo 6: Escala de Ramsay).
2. Oxigenación con gafas nasales con registro de capnografía a 3l/min.
3. Además de la infiltración con anestésico local, se complementará la

analgesia con Paracetamol 1g iv + Antiinflamatorios no esteroideos (Dexketoprofeno 50mg iv) alternando cada 4h. En caso de gastropatía, insuficiencia renal o alergia sustituir Dexketoprofeno por Metamizol 2g iv.

4. Sedoanalgesia con bombas de TCI (*target controlled infusion*).

La dosis media recogida en la literatura es: propofol 50 mcg/kg/min, remifentanilo 0,05-0,15 mcg/kg/min.

4. Durante la estimulación y el registro neurofisiológico se debe detener la perfusión de fármacos para no interferir con el registro neurofisiológico.

5. Una vez finalizada la colocación de los electrodos y la monitorización neurofisiológica, se procederá a la colocación del generador mediante anestesia general total intravenosa (TIVA) con perfusión de propofol y remifentanilo. El mantenimiento de la vía aérea se realizará mediante mascarilla laríngea o en su defecto mediante tubo orotraqueal.

2. PROTOCOLO ANESTESIA GENERAL (Figura 3)

El objetivo de la técnica de anestesia general es mantener al paciente con una profundidad anestésica adecuada, que permita superficializarlo hasta BIS >60 en los momentos en los que se va a realizar el registro electrofisiológico.

La monitorización y los cuidados intraoperatorios serán los mismos que con la anestesia local aunque existen una serie de particularidades propias de esta técnica.

Inducción:

1. Preoxigenación mediante mascarilla facial.
2. Fentanilo 2 mcg/kg iv en bolo.
3. Propofol 2-3 mg/kg iv en bolo.
4. Lidocaína 2% 1,5 mg/kg iv en bolo, aproximadamente 1,5 - 2 min antes de laringoscopia.
5. Rocuronio 0,6 mg/kg iv.
6. Intubación orotraqueal (IOT) con tubo anillado.
7. Tratar las variaciones de Presión Arterial mayor del 20% con los

fármacos indicados en cada situación. Evitar betabloqueantes por la interferencia con la sintomatología del paciente.

8. Sondaje vesical con control de diuresis horaria y temperatura.

Mantenimiento:

1. Propofol iv en perfusión continua según BIS deseado.
2. Remifentanilo iv (5mg/250ml suero fisiológico) en perfusión continua, según las necesidades del acto anestésico.
3. BIS > 50 o Sedline \geq 40 durante la obtención del registro (adecuar según necesidades neurofisiológicas).
4. Ventilar con O₂ / aire al 50% con volumen tidal 6-8 ml/kg. Mantener normocapnia o ligera hipocapnia. Nunca usar protóxido, porque altera el registro electrofisiológico y existe riesgo de neumoencéfalo.
5. Normotermia (36 – 37 °C).
6. Manta térmica de aire.
7. Fluidos: cristaloides (suero fisiológico, ringer lactato, plasmalyte).

Educción anestésica:

1. Recuperación de la consciencia precoz en quirófano.
2. Colocar al paciente semiincorporado 15°.
3. Bloqueo motor completamente revertido.
4. Lidocaína 2% 1,5 mg/kg iv en bolo, previo a la extubación.
5. Evitar: la tos, las desadaptaciones a la ventilación, la HTA.
6. Procurar que el paciente permanezca tranquilo y cooperador.
7. Exploración neurológica básica en el mismo quirófano.

Tras la cirugía el paciente pasa a la Unidad de Reanimación donde permanecerá las siguientes 24 horas, con el fin de vigilar la posible aparición de complicaciones en el postoperatorio inmediato (deterioro neurológico, crisis hipertensiva, etc.)

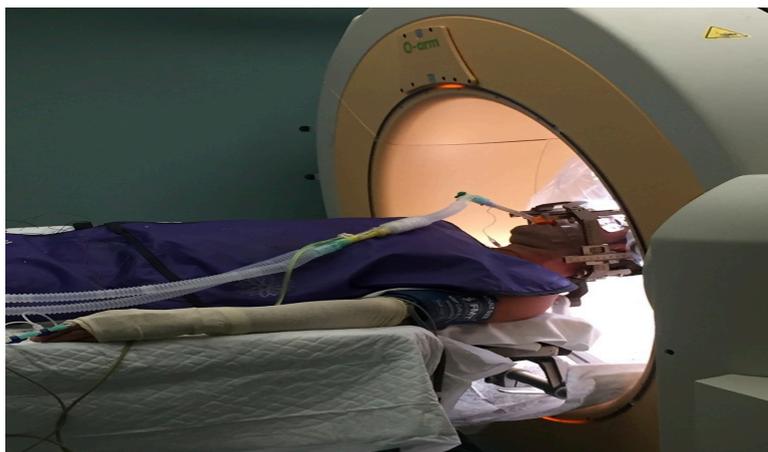


Figura 3: imagen de la cirugía de DBS mediante anestesia general (Imagen cedida por el Servicio de Neurocirugía del Hopsital Universitari i Politècnic La Fe).

3. PROTOCOLO QUIRÚRGICO

Con el fin de planificar la cirugía y localizar el objetivo quirúrgico, al menos 15 días antes del procedimiento se realiza una resonancia magnética cerebral (RMN) con sedación a todos los pacientes para evitar artefactos derivados del movimiento. Se utilizó el scanner 3T *Phillips Achieva TX release 3.2.2* (*Phillips Medical Systems, Best, The Netherlands*) en plano sagital 3D de neuronavegación, ponderada en T1 (eco gradiente) con los siguientes parámetros: TR/TE = 8.10/3.7 ms, FOV = 256x256 mm, matriz de adquisición = 288x288x185 pixeles, echo train length (ETL) = 240, anisotropía fraccional (FA) =8, grosor del corte = 1.0 mm y tamaño del voxel = 0,87x 0,87x 1,0 mm. Los planos coronales FSE 3D ponderados en T2 se obtuvieron siguiendo los siguientes parámetros: TR/TE= 2500/240 ms, FOV= 256x 256 mm, matriz de adquisición= 340x 340, 626 pixeles, ETL= 112, FA= 90, grosor del corte = 0,8 mm y tamaño del voxel= 0,78x 0,78x 0,80 mm.

Las coordenadas y trayectorias quirúrgicas para los electrodos de DBS se calculan mediante el sistema de planificación (*Medtronic Stealthstation S7, Alemania*). Estas fueron adaptadas para evitar los surcos, ventrículos y venas periventriculares. La localización del núcleo subtalámico se obtiene mediante visualización directa del mismo. (Figura 4)

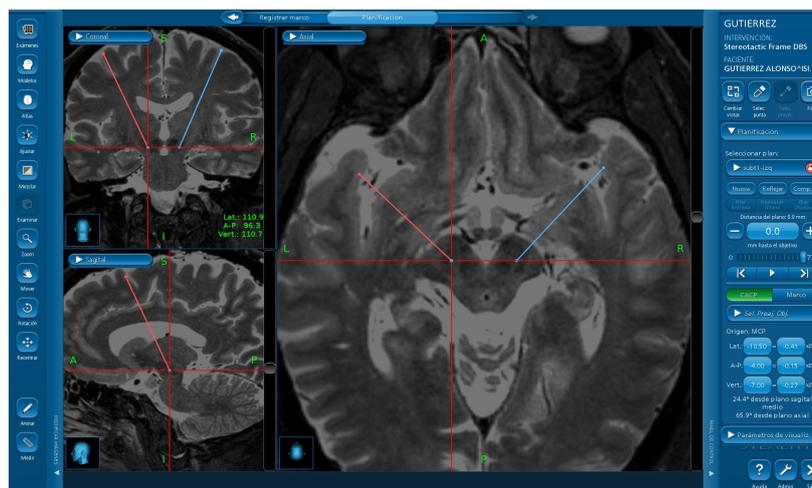


Figura 4: Estación de trabajo Medtronic StealthStation S7 con Software craneal. (Imagen cedida por el Servicio de Neurocirugía y Radiología del Hospital Universitari i Politècnic La Fe).

El día de la cirugía se procede a la colocación en la cabeza del paciente del Marco de estereotaxia Modelo G de *Leksell® (Elekta Instrument AB, Estocolmo, Suecia)*, mediante tornillos. Se utiliza como referencia la comisura anterior y posterior para evitar imágenes artefactadas causadas por el material metálico.

Posteriormente se realiza un TAC (ICAT®, *Philips, Amsterdam, Países Bajos*), utilizando los siguientes parámetros: 120 kVp, 300mAs, grosor del corte 0,8mm, separación 0,4mm, campo de visión 300mm. Las imágenes del TAC con marco de estereotaxia se fusionan con las obtenidas preoperatoriamente mediante RMN, a través del *software Brainlab®*.

A continuación, el paciente se coloca en decúbito supino y se fija el marco de estereotaxia *Leksell®* al soporte *Mayfield*. El dispositivo *O-arm* se coloca de modo que la cabeza quede situada en el centro del mismo. Existen cuatro posibles posiciones para el *O-arm*. Una de ellas se usa para la adquisición de la imagen (TAC intraoperatorio) y el resto para facilitar la realización de la cirugía (permite el máximo acceso para el campo quirúrgico). Estas posiciones son memorizadas y pueden ser fácilmente recuperadas durante la cirugía.

El registro se realiza utilizando el *software Alpha Omega NeuroDrive® (Alpha*

Omega® Engineering, Nazaret, Israel). Al mismo tiempo que descienden los electrodos se efectúa el mapeo.

Tras completar el registro electrofisiológico, la punta del electrodo se desciende al borde inferior de la zona que actúa como objetivo quirúrgico, y se realiza un nuevo TAC craneal en modo 3D mediante el O-arm. Con el fin de minimizar la radiación utilizada se usa la mínima dosis para el paciente (120kVp, 32mA).

Las imágenes del O-arm se fusionan con las obtenidas en la secuencia T1 de la RMN obtenida preoperatoriamente, permitiendo la comparación de la posición del electrodo con la trayectoria planeada. Mientras se fusionan las imágenes se realiza la valoración neurológica intraoperatoria (macroestimulación).

La trayectoria definitiva se calcula en función de los datos obtenidos mediante las técnicas de imagen, el registro electrofisiológico y la respuesta a la macroestimulación. En caso de existir discordancia entre la imagen y los datos obtenidos del registro primará la información del registro para calcular la trayectoria.

Tras obtener la trayectoria óptima, se coloca el electrodo definitivo (DBS, modelos 3389 o 3387, Medtronic, Minneapolis, USA) y se repite la macroestimulación. A continuación se realiza un segundo TAC mediante O-arm, una vez el electrodo DBS queda fijo al cráneo.

En procedimientos bilaterales, se realiza el mismo proceso en el hemisferio contralateral.

Finalmente se implanta el neuroestimulador (*Activa PC/RC*®, Medtronic) en la región subclavicular a nivel subcutáneo o en la región abdominal, y será programado por el neurólogo en función de las necesidades del paciente. Una semana después del procedimiento quirúrgico se realiza un nuevo TAC craneal para comprobar la correcta colocación del dispositivo.



Figura 5: Sistema de procesamiento de imágenes en la cirugía de DBS (29) (Imagen cedida por el Servicio de Neurocirugía y Radiología del Hospital Universitari i Politècnic La Fe)



Figura 6: Imagen de la posición de la cabeza sujeta mediante el dispositivo Mayfield y el marco de esterotaxia (30) (Imagen cedida por el Servicio de Neurocirugía y Radiología del Hospital Universitari i Politècnic La Fe)

RESULTADOS

Pacientes incluidos en el estudio

Entre los años 2012-2014 se intervinieron 73 pacientes de cirugía de estimulación cerebral profunda para tratar síntomas derivados de diversos trastornos del movimiento. De estos 73 pacientes se seleccionaron para el estudio 52 con diagnóstico de EP y estimulación sobre el STN, excluyéndose los 21 restantes por tener diagnósticos diferentes u objetivos quirúrgicos distintos al STN.

De la población de 52 pacientes 8 fueron excluidos del estudio, ya que hubo que retirarles el material de estimulación: 6 de ellos por infección del dispositivo implantado, 1 por necrosis cutánea en la zona de los electrodos, y el octavo por freezing y efectos cognitivos secundarios a la estimulación cerebral, quedando finalmente 44 que pudieron completar el estudio.

Se establecieron dos subgrupos, el primero formado por 15 pacientes sometidos a cirugía de estimulación cerebral profunda mediante la técnica de anestesia local con sedación (GRUPO AL), y el segundo formado por 29 pacientes sometidos a cirugía de estimulación cerebral profunda mediante la técnica de anestesia general (GRUPO AG).

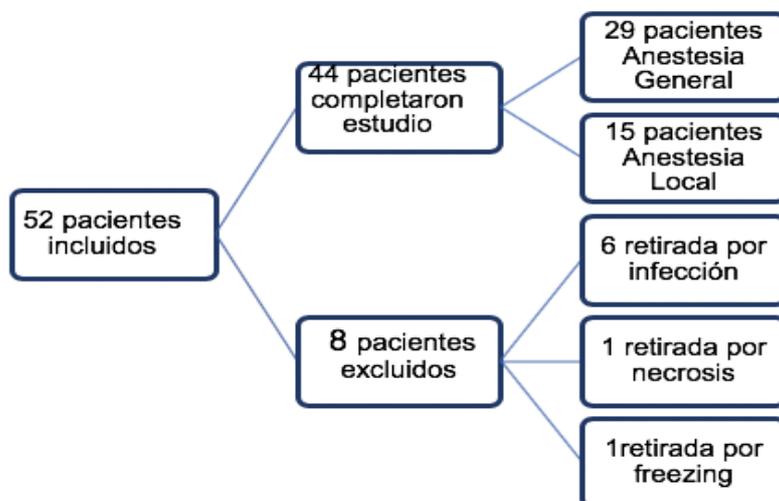


Figura 7: Pacientes seleccionados para el estudio y pacientes excluidos (Elaboración propia).

En la Tabla 2 se resumen las características demográficas de los pacientes incluidos, así como las comorbilidades asociadas.

| Variable | Grupo 1 (AL) n = 15 | Grupo 2 (AG) n = 29 |
|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Sexo Mujer/Hombre N(%) | 10 (66.7)/5 (33.3) | 10 (34.5)/ 19 (65.5) |
| Edad (años) Media (DS) Mediana (1º,3ºQ) | 65,6 (7.41) 68 (65, 70.5) | 58,28 (11.18) 60 (52, 67) |
| HTA N(%) | Si: 4 (26.7) | Si: 3 (10.34) |
| DM N(%) | Si: 1 (6.6) | Si: 5 (17.24) |
| Cardiopatía N(%) | Si: 3 (20) | Si: 1 (3.45) |

Tabla 2: Datos demográficos de los pacientes incluidos en el estudio. n: número de pacientes. DS: desviación estándar. Q: cuartil. HTA: Hipertensión arterial, DM: Diabetes mellitus (Elaboración propia).

Resultados escala UPDRS

Se registraron los valores en la escala UPDRS III previos a la cirugía con y sin medicación (UPDRS on y off, respectivamente). Dada la mejoría que experimenta la clínica motora con la medicación antiparkinsoniana, los valores son menores con la toma de medicación en ambos grupos de pacientes, como se puede observar en la Tabla 3. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo AL y el grupo AG al comparar los valores de UPDRS con medicación ($p= 0.17$), y sin medicación ($p= 0.94$).

En los pacientes intervenidos con anestesia general tres de ellos se reintervenieron para recolocar los electrodos por colocación subóptima de los mismos, obteniéndose los datos definitivos en la escala UPDRS cuando los electrodos estaban colocados en la posición óptima.

| UPDRS III previo a cirugía | | Grupo AL (n = 15) | Grupo AG (n = 29) |
|----------------------------|------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| sin medicación (off) | Media +/- DS Mediana (1°Q, 3°Q) | 37.07 +/- 12.69 38 (29, 46) | 37.5 +/- 11.35 37.5 (30, 43) |
| con medicación (on) | Media +/- DS Mediana (1° Q,3°Q) | 14.13 +/- 6.9 12 (9.5, 16.5) | 15.54 +/- 7.86 15.5 (8.75, 22.25) |

Tabla 3: Valores de la escala UPDRS III previos a la cirugía. DS: desviación estándar, Q: cuartil (Elaboración propia).

Al año de la cirugía se registraron los valores de la escala UPDRS en tres situaciones diferentes: UPDRS III con medicación y con estimulación (UPDRS III on/on), UPDRS III sin medicación y con estimulación (UPDRS III off/on) y UPDRS III sin medicación y sin estimulación, lo cual correspondería a los valores obtenidos en el curso natural de la enfermedad sin ningún tipo de tratamiento (UPDRS III off/off). (Tabla 4)

| | | Grupo AL n=15 | Grupo AG n=29 |
|------------------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| UPDRS III (on/on) | Media+/-DS Mediana (1°Q,3°Q) | 15.85 +/- 7.99 12 (10, 21) | 16 +/- 9.66 13.5 (9, 22.5) |
| UPDRS III (off/on) | Media+/-DS Mediana (1°Q,3°Q) | 21.87 +/- 7.93 24 (15.5, 27) | 25.93 +/-13.99 25.5 (18, 29.25) |
| UPDRS III (off/off) | Media+/-DS Mediana (1°Q,3°Q) | 35.67 +/- 10.33 35 (27, 41.5) | 37.75 +/- 16 35 (28.75, 46) |

Tabla 4: Valores de UPDRS III al año de la cirugía. DS desviación estándar, Q: cuartil (Elaboración propia).

Primer modelo: UPDRS III off vs UPDRS III off/off

En este primer modelo supuesto la evolución de la enfermedad, medida con la escala UPDRS III, no obtuvo diferencias entre ambos grupos de pacientes, como se puede observar en la Figura 8.

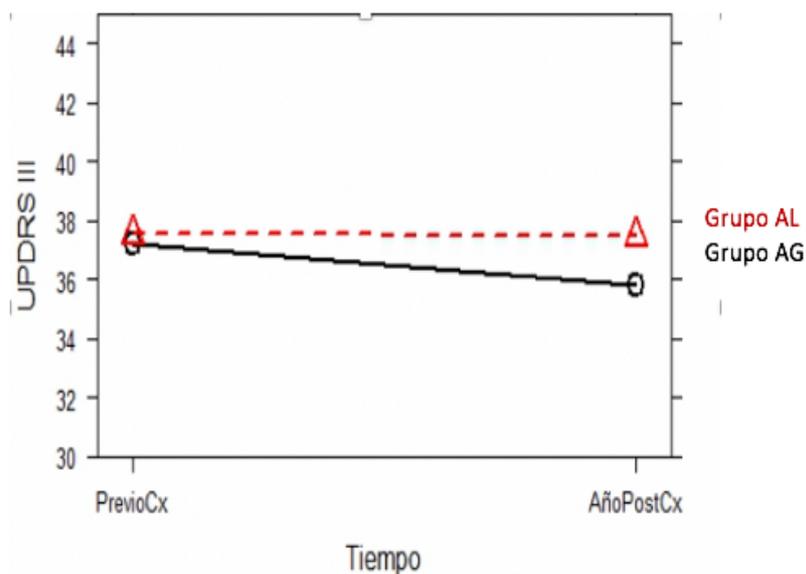


Figura 8: Evolución natural de la escala UPDRS III sin tratamiento. El gráfico muestra la evolución previa a la cirugía y al año de la misma en la escala UPDRS III en los pacientes sin medicación y sin estimulación. PrevioCx: previo a la cirugía. AñoPostCx: al año de la cirugía (Elaboración propia).

| | Coefficiente | Error std | IC 95% [2.5-97.5] | P-value |
|-------|--------------|-----------|-------------------|---------|
| PE | -1.4 | 4.11 | [-9.32, 6.51] | 0.735 |
| AGr | 0.34 | 4.42 | [-8.09, 9.07] | 0.939 |
| PE AG | 1.31 | 5.1 | [-9.14, 11.31] | 0.799 |

Tabla 5: Modelo comparativo entre el UPDRS III sin medicación previo a la cirugía y el UPDRS III sin medicación y sin estimulación al año de la cirugía en ambos grupos de pacientes. PE (progresión de la enfermedad) es la variable que mide el efecto de la progresión de la enfermedad entre el UPDRS III antes y al año de la cirugía. AGr: variable que mide la comparación entre ambos grupos de los valores UPDRS III recogidos en el estudio. PEAG: progresión de los valores UPDRS III al año de la cirugía en ambos grupos de pacientes (Elaboración propia).

Como se aprecia en la Tabla 5, tampoco se encontraron diferencias entre grupos ($p=0.939$) en cuanto a los valores de UPDRS recogidos, ni diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos en la evolución previa a la cirugía y la medición un año después de la realizada la misma ($p=0.73$).

Segundo modelo: UPDRS III on vs UPDRS on/on

En este segundo modelo analizado, se compararon los valores de UPDRS III previos a la cirugía con medicación y al año de la misma con medicación y con estimulación

Como se puede observar en la Figura 9 la comparación entre ambos grupos de pacientes en la evolución en la escala UPDRS III fue similar sin cambios relevantes en los valores UPDRS III al año de la cirugía.

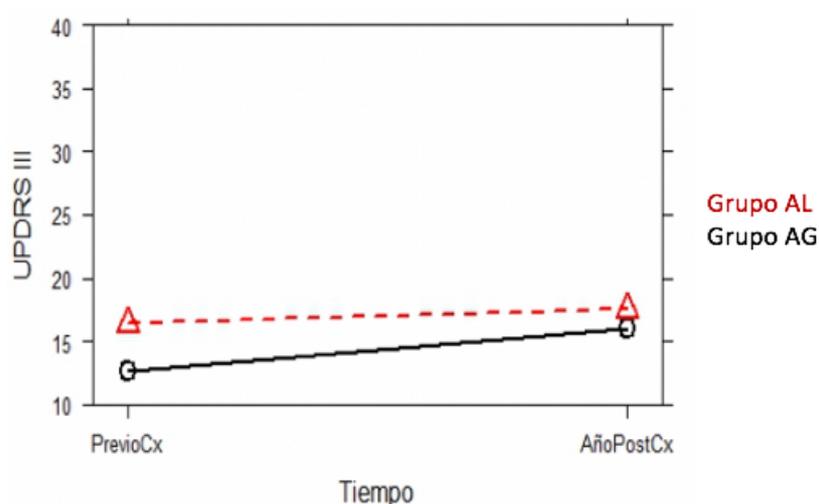


Figura 9: Evolución de los valores de la escala UPDRS III en ambos grupos de pacientes con medicación (UPDRS III on), y con medicación y estimulación al año de la cirugía (UPDRS III on/on) (Elaboración propia).

Como se aprecia en la Tabla 6 la comparación entre ambos grupos de pacientes en la evolución en la escala UPDRS III no fue estadísticamente significativa ($p=0.51$).

| | Coefficiente | Error Std | IC 95% [2.5-97.5] | P value |
|-------|--------------|-----------|-------------------|---------|
| PE | 3.42 | 3.17 | [-3.02, 9.85] | 0.286 |
| AGr | 3.73 | 2.7 | [-1.3, 8.96] | 0.171 |
| PE AG | -2.28 | 3.46 | [-9.53, 5.3] | 0.512 |

Tabla 6: Análisis comparativo de los valores de UPDRS III con medicación previo a la cirugía y los valores de UPDRS III al año de la cirugía con medicación y con estimulación. PE: variable que mide la progresión de la enfermedad en un año con medicación y estimulación. AGr: variable que mide la diferencia entre los valores UPDRS III recogidos entre ambos grupos. PE AG: progresión de la enfermedad en ambos grupos (Elaboración propia).

Tercer modelo: UPDRS III off vs UPDRS III off/on.

En este tercer modelo comparativo los valores en la escala UPDRS III mejoraron considerablemente, y de forma similar en ambos grupos de pacientes. Esta mejoría tan significativa se debe a que al realizarse la comparación sin medicación previa se partía de valores mucho más altos de UPDRS III (Figura 10).

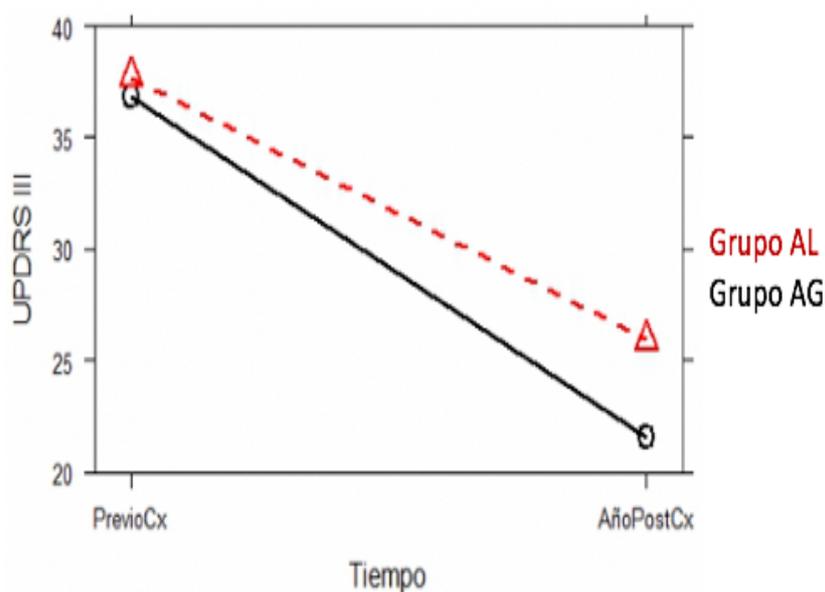


Figura 10: Evolución en los valores UPDRS III en ambos grupos de pacientes sin medicación (UPDRS off) y al año de la cirugía sin medicación y con estimulación (UPDRS III off/on) (Elaboración propia).

El análisis estadístico no mostró diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos de pacientes ni en los valores UPDRS III recogidos ni en la evolución de los mismos al año de la cirugía ($p= 0.82$ y $p= 0.5$, respectivamente) (Tabla 7)

| | Coeficiente | Error Std | IC 95% [2.5-97.5] | P value |
|------|-------------|-----------|-------------------|---------|
| PE | -15.2 | 4.15 | [-23.36, -7.41] | 0.001 |
| AGr | 0.91 | 4.03 | [-6.8, 8.57] | 0.821 |
| Edad | 0.06 | 0.14 | [-0.2, 0.36] | 0.692 |
| PEAG | 3.46 | 5.15 | [-6.66, 14.59] | 0.506 |

Tabla 7: Análisis comparativo de los valores UPDRS III previo a la cirugía sin medicación y al año sin medicación y con estimulación. PE: progresión de la enfermedad en el grupo 1 (anestesia local). AGr: comparación entre ambos grupos. PEAG: progresión de la enfermedad en el grupo 2 (anestesia general) (Elaboración propia).

Por lo tanto, podríamos decir que en este modelo tampoco se obtuvieron diferencias en cuanto a los resultados quirúrgicos, en los pacientes intervenidos con la técnica de anestesia general con respecto a los intervenidos con la técnica de anestesia local.

Análisis de la medicación mediante la fórmula LEDD

Por último se realizó un análisis comparativo de la reducción en la medicación dopaminérgica tras la cirugía de estimulación cerebral profunda en ambos grupos de pacientes. Para ello se utilizó un modelo de regresión lineal mixta. Los datos se recogieron mediante la fórmula LEDD que permite realizar la conversión a miligramos de levodopa. La Tabla 8 muestra los valores de LEDD recogidos antes y después de la cirugía

| | | Grupo AL n = 15 | Grupo AG n= 29 |
|--|----------------------|------------------------|-------------------------|
| Valores previos a la cirugía (mg levodopa) | Media +/-DS | 1297.63 (324.58) | 1188.35 (500.19) |
| | Mediana (1°Q,3°Q) | 1256 (1056.75,1450) | 1102.88 (888.5,1401.75) |
| Valores al año de la cirugía (mg levodopa) | Media +/- DS | 735.22 (383.02) | 790.49 (358.42) |
| | Mediana (1°Q,3°Q) | 630 (431,929.38) | 780 (540,958) |

Tabla 8: Valores de LEDD en miligramos de levodopa antes y después de la cirugía en ambos grupos de pacientes. DS: desviación estándar, Q: cuartil (Elaboración propia).

En la Tabla 9 se recoge el análisis comparativo de la medicación dopaminérgica. Como se puede observar, al año de la cirugía la reducción de la medicación es estadísticamente significativa en ambos grupos ($p < 0.001$), e independientemente del grupo la diferencia en la reducción de la medicación es similar ($p = 0.25$)

| | Coefficiente | Error Std | IC 95% [2.5-97.5] | P value |
|-------|--------------|-----------|--------------------|---------|
| PE | -562.42 | 109.52 | [-788.88, -347.97] | <0.001 |
| AGr | -101.56 | 130.74 | [-388.84, 149.38] | 0.44 |
| PEAGr | 156.84 | 135.1 | [-77.99, 428.85] | 0.25 |

Tabla 9: Análisis comparativo de la toma de medicación tras cirugía de estimulación cerebral profunda en ambos grupos de pacientes (Elaboración propia).

La Figura 11 muestra el descenso en la medicación obtenido en ambos grupos gracias al efecto de la estimulación.

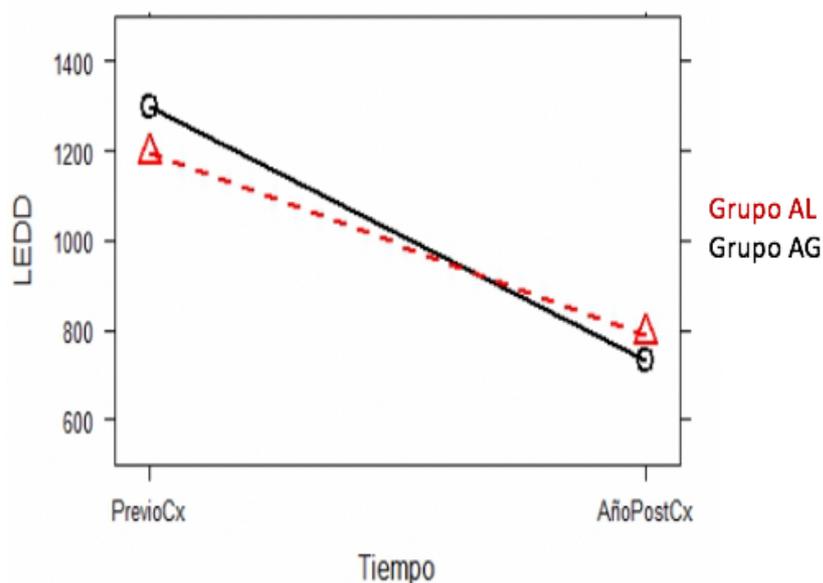


Figura 11: Evolución en la toma de medicación dopaminérgica en ambos grupos de pacientes antes y después de la cirugía (Elaboración propia).

Análisis de las complicaciones

No se produjeron complicaciones neurológicas derivadas de la colocación de los electrodos en ninguno de los dos grupos, a pesar de que la valoración de las complicaciones en los pacientes con anestesia general puede plantear más dificultades. Los sistemas de planificación de la imagen junto con el registro neurofisiológico obtenido, permitieron la colocación de los electrodos de forma óptima.

Tampoco se produjeron alteraciones significativas en la fluencia verbal en el postoperatorio, pese a la que las alteraciones en el habla no son valorables en el intraoperatorio con la técnica de anestesia general.

En tres casos, debido a infección del dispositivo implantado, hubo que retirar el material de estimulación y volver a implantarlo en una segunda cirugía, sin incidencias reseñables durante la misma. Los datos de UPDRS III y su evolución se recogieron durante este segundo procedimiento quirúrgico.

Con los protocolos utilizados no se evidenciaron interferencias significativas con el registro electrofisiológico, en ambos grupos de pacientes se obtuvieron oscilaciones β en el área estimulada confirmando la colocación del electrodo en el STN.

No hubo complicaciones significativas derivadas del manejo anestésico de los pacientes tales como alteraciones hemodinámicas o respiratorias.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente estudio confirman la hipótesis de que la técnica de anestesia general es comparable en términos de eficacia y validez con respecto a la técnica de anestesia local para la cirugía de DBS en la EP.

Escala UPDRS

La evolución en los valores en la escala UPDRS III no mostró diferencias entre ambos grupos de pacientes, a pesar de las diferentes técnicas anestésicas empleadas, independientemente del modelo comparado (Tablas 5, 6, 7). Las menores puntuaciones al año de la cirugía en esta escala indican una mejoría en la sintomatología motora.

Tal y como se comentó anteriormente, sólo en el caso de que se comparen los valores previos a la cirugía con medicación (Tabla 6), la mejoría en la escala UPDRS III fue menos llamativa que en el resto de modelos comparativos puesto que ya se parte de valores menores, aunque hay que tener en cuenta que paralelamente se consiguió disminuir el consumo de medicación dopaminérgica de forma considerable, y que la enfermedad sigue su curso, por lo que la ausencia de empeoramiento en la misma indica buenos resultados quirúrgicos. La mayor parte de estudios publicados realizan la comparación sin medicación por analizar el beneficio propio de la estimulación (31, 32).

Se compararon los valores en el UPDRS III por ser el apartado que refleja de forma directa los cambios producidos en la clínica motora debidos a la cirugía de DBS. La mejoría en la esfera motora supondrá un beneficio paralelo en el resto de apartados puesto que mejorarán las actividades básicas de la vida diaria (UPDRS II), la disminución en la medicación implicará una reducción de los efectos secundarios derivados de la misma (UPDRS IV), y todo esto contribuirá a mejoría en la conducta y el humor (UPDRS I) (33). Los mayores beneficios de esta técnica quirúrgica tienen lugar durante los primeros años de realizada ya que el curso progresivo e irreversible de la enfermedad, hacen que

a largo plazo el deterioro clínico sea inevitable. Continúa siendo una enfermedad incurable pese a los avances que han ido surgiendo con los años en su tratamiento. Algunos estudios apuntan a una duración estimada del beneficio de la cirugía en torno a 10 años (17).

Fórmula LEDD

Como se observa en el estudio la reducción de la medicación, representada mediante la fórmula LEDD, fue similar en ambos grupos de pacientes, no encontrando diferencias estadísticamente significativas (Tabla 9), lo que demostraría la ausencia de interferencia de la técnica anestésica en el resultado quirúrgico. La estimulación a través de los electrodos implantados sobre el núcleo subtalámico contribuiría a disminuir la inhibición que su exceso de actividad produce sobre el circuito motor, dando como resultado una mejoría en la clínica motora, permitiendo reducir el consumo de medicación.

A pesar de que los avances en la medicación han conseguido la disminución de efectos secundarios derivados de la misma (34) y la mejora en la calidad de vida de los pacientes con EP, la necesidad de dosis cada vez mayores debido al curso progresivo e irreversible de la enfermedad, hace que tras 10 años de evolución de la misma, sea relativamente frecuente la aparición de efectos adversos como el trastorno por control de impulsos, los accesos de sueño, y las discinesias. (34), de ahí el beneficio derivado de la reducción en las dosis de fármacos dopaminérgicos gracias a la cirugía de DBS.

Anestesia General vs Anestesia Local

La técnica de anestesia local con sedación sigue siendo la más utilizada en la mayor parte de centros, si bien es cierto que se van publicando en la bibliografía series de pacientes intervenidos con anestesia general con resultados prometedores.

En el año 2006, *Frank Hertel, M.D* y colaboradores publicaron en la revista *Neurosurgery* (35) una serie de 9 pacientes con EP intervenidos de DBS bajo la

técnica de anestesia general con buenos resultados, obteniendo un registro neurofisiológico de suficiente calidad como para asegurar la correcta colocación de los electrodos. El período de seguimiento del estudio fue de 7 meses. Se utilizó en el mantenimiento perfusión de propofol y remifentanilo y se registraron las descargas típicas del STN con una frecuencia entre 25-50 Hz. En el estudio hacían mención a la necesidad de realizar esta técnica siempre con un protocolo anestésico adaptado a las diferentes fases del procedimiento quirúrgico. Si bien el número de pacientes no es elevado, los resultados obtenidos ya auguraban la posibilidad de cambios en el manejo anestésico de estos pacientes. En este estudio, al igual que en otros posteriores, los pacientes intervenidos bajo esta técnica anestésica fueron seleccionados por no poder realizarla bajo anestesia local debido a diferentes problemas médicos, tales como alteraciones del lenguaje, escoliosis importante, etc.

Posteriormente, en el año 2012 *Anwen M. Harries* (36) y colaboradores publicaron también en *Neurosurgery* un estudio con 28 pacientes con EP a los que se implantaron electrodos profundos bajo la técnica de anestesia general. Se realizó un seguimiento en los valores UPDRS recogiendo los valores en 26 pacientes al año de la cirugía, en 28 a los 3 años, en 17 a los 5 años y en 7 a los 7 años, obteniendo en todos los casos mejoría en la escala y un registro neurofisiológico de calidad. Se empleó en el mantenimiento anestésico tanto el propofol y el remifentanilo como el isoflurano en algunos pacientes. En todos los casos fue posible obtener el registro de la actividad subtalámica. En el artículo ya se hace mención a la posibilidad de emplear la anestesia general como alternativa a la anestesia local, dado los buenos resultados obtenidos.

Brodsky y colaboradores publicaron en el año 2017 un (37) estudio en el que comparaban los resultados en la cirugía de DBS en Parkinson entre 33 pacientes intervenidos con anestesia general y 39 pacientes intervenidos con anestesia local, concluyendo que no existían diferencias a los 6 meses en las escalas de calidad de vida y UPDRS II, III. Obtuvieron además mejores resultados a nivel cognitivo, de comunicación, y en la fluencia verbal en los pacientes intervenidos mediante anestesia general, planteando esta técnica anestésica como una opción para todos los pacientes candidatos a la cirugía

de Parkinson.

En el último año han aparecido nuevas publicaciones que plantean la anestesia general como método anestésico eficaz para la cirugía de DBS. De este modo *Kochanski* y colaboradores (38) realizaron una revisión de estudios publicados con el fin de comparar la anestesia local y la anestesia general en la cirugía de estimulación cerebral profunda, concluyendo que la utilización de una u otra dependerá fundamentalmente de la experiencia del equipo quirúrgico, si bien el empleo de anestesia general permite extender la indicación de esta cirugía a mayor número de pacientes. El artículo hace hincapié en la necesidad de más estudios aleatorizados con el fin de determinar si a largo plazo pudiesen existir diferencias, puesto que en corto y medio plazo parece no haberlas en cuanto a la precisión de localización del objetivo quirúrgico y a la mejoría en la clínica motora. (37)

En el estudio de *Caio M. Matías* y colaboradores (39), la implantación del sistema DBS sobre 33 pacientes (27 de ellos diagnosticados de EP), se realizó con anestesia general y sin registro neurofisiológico, únicamente guiada la trayectoria mediante las técnicas de imagen. Posteriormente se compararon las trayectorias realizadas con las planificadas en el preoperatorio y se analizó la efectividad de la cirugía mediante la evolución de las puntuaciones en la escala UPDRS III, y escalas de calidad de vida como la EQ-5D. No se obtuvieron diferencias respecto a los pacientes intervenidos con anestesia local y registro neurofisiológico intraoperatorio. Este estudio es importante ya que permite obviar la posible interferencia de los fármacos anestésicos en la cirugía de DBS, y por tanto, en este caso, la utilización de la anestesia general no sería cuestionable. Pese a todo incide en la necesidad de más estudios que avalen dichos resultados.

Otro estudio publicado el último año por *Blasberg* y (31) colaboradores compara los resultados a los 3 meses y al año entre 48 pacientes intervenidos de DBS sobre STN por Parkinson con anestesia local y 48 intervenidos mediante anestesia general. Concluyeron que la mejoría en la sintomatología motora medida mediante la escala UPDRS III era mayor a los 3 meses en el

grupo de pacientes intervenidos con anestesia local pero los resultados se igualaban al año de la cirugía. En este caso sí que obtenían peores resultados en la fluencia verbal y los síntomas axiales como el estado de “congelación” o *freezing*.

En el presente estudio los resultados al año de la cirugía fueron comparables entre los/las pacientes intervenidos mediante AG y los/las intervenidos mediante AL. En el grupo de AG las dosis empleadas de anestésicos no interfirieron en la obtención del registro electrofisiológico y se pudo extubar de forma precoz a los pacientes permitiendo una valoración neurológica en el postoperatorio inmediato.

Implicaciones de la anestesia general en el manejo anestésico

La cirugía de DBS es un procedimiento quirúrgico complejo que requiere una gran precisión, por lo que la colaboración del paciente podría considerarse fundamental para la obtención de buenos resultados.

El paciente afecto de EP puede presentar por la propia fisiopatología de la enfermedad dolores derivados de la rigidez y las alteraciones posturales. Generalmente el tratamiento más efectivo para este tipo de dolor es la propia medicación dopaminérgica (9). Durante la cirugía esta sintomatología puede verse magnificada por la suspensión de la medicación previa a la misma y por la inmovilidad requerida para el procedimiento quirúrgico. Esto lleva a una situación de incomodidad y estrés sobreañadido al paciente haciendo difícil su cooperación durante la valoración neurológica intraoperatoria. Alcanzar un nivel de sedación adecuado, que permita conseguir un grado de confort suficiente y la colaboración del paciente en determinados momentos supone un reto importante para el anestesiólogo/a responsable.

La técnica de la anestesia general además de evitar el discomfort intraoperatorio del paciente, facilita el manejo hemodinámico, al eliminar el factor estrés durante la cirugía, y mejorar el control del dolor. Otra de las ventajas de dicha técnica es que permite mantener controlada la vía aérea.

Este es un hecho relevante si se tiene en cuenta que el acceso a la misma es bastante complicado por la posición de la cabeza. Mantener al paciente intubado desde el inicio del procedimiento y en estado de profundidad anestésica adecuado evitará en gran medida la posibilidad de episodios de depresión respiratoria y complicaciones derivadas de cambios bruscos en la presión arterial que podrían desencadenar el sangrado intraoperatorio y la consecuente hemorragia intracerebral. En este estudio el uso de medidas de profundidad anestésica (BIS) permitió establecer el momento idóneo para iniciar el registro electrofisiológico y asegurar una correcta titulación de los fármacos anestésicos.

La selección de los fármacos anestésicos empleados en el protocolo elaborado vino marcada por facilidad con el uso de la anestesia total intravenosa (TIVA) de obtener diferentes estados de profundidad anestésicos necesarios según las diferentes etapas de la cirugía, y la escasa interferencia de dichos fármacos sobre el registro. Sin embargo, no todos los centros que realizan este tipo de cirugía utilizan el mismo protocolo anestésico.

El neurotransmisor GABA es uno de los más importantes a nivel de los ganglios basales cerebrales. Agentes anestésicos tales como las benzodiazepinas, los barbitúricos el propofol, el etomidato y los agentes inhalatorios potencian las acciones inhibitorias del neurotransmisor GABA y pueden empeorar o abolir el registro neuronal.

El propofol y el remifentanilo en perfusión continua continúan siendo los más utilizados durante el mantenimiento anestésico, aunque el primero interactúa con los receptores GABA, implicados en el circuito motor de los ganglios basales. A dosis elevadas interfieren con la obtención del registro neurofisiológico, de ahí la necesidad de superficializar al paciente en determinados momentos del intraoperatorio. (24). Este es uno de los motivos por los que algunos centros no son partidarios de utilizar la anestesia general de forma rutinaria, al dificultar la exploración neurológica intraoperatoria. Martínez-Simón y colaboradores (40) en 2017 publicaron en la revista *Anesthesiology* un artículo en el que demostraban la reducción en la descarga

neuronal de los ganglios basales con dosis crecientes de propofol y la escasa interferencia de la dexmedetomidina a dosis de 0,2 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{h}$. Sin embargo, a dosis menores, tales como las propuestas en el presente estudio es posible obtener un registro neurofisiológico de calidad, con la obtención de ondas β , parámetro de calidad en la localización del STN.

Además, pese a la utilización de propofol durante el procedimiento quirúrgico, se puede obtener también registro de la actividad β cortical, dado que está demostrado que en estos pacientes esta actividad está presente a 10Hz y desaparece tras la implantación del dispositivo DBS debido a la conexión que existe por la vía directa descrita en su día por *Albin, Young y Penny* (Figuras 12 y 13). (41)

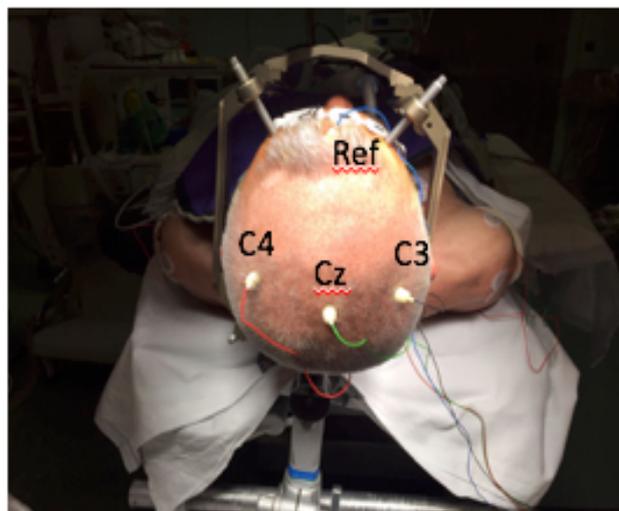


Figura 12: Colocación de los electrodos de registro de la actividad cortical (29) (Imagen cedida por el Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitari i Politècnic La Fe)

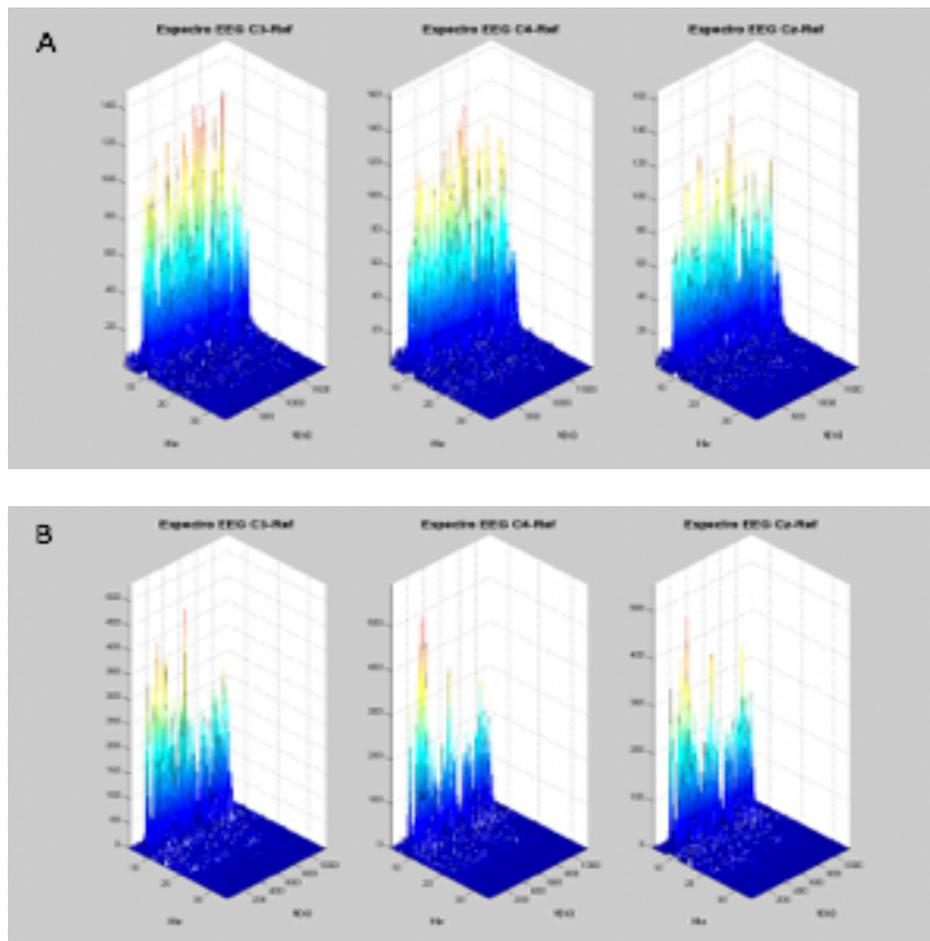


Figura 13: Registro de la actividad cortical motora basal y con estimulación. La figura A muestra la actividad cortical basal (previa a la estimulación) con registro de ondas β y la figura B la estimulación por DBS con atenuación de dichas ondas (29) (Imagen cedida por el Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitari i Politècnic La Fe).

En el estudio publicado por *Harries* y colaboradores en 2012 (36) ya empleaban el propofol y el remifentanilo como fármacos para el mantenimiento anestésico durante la técnica de DBS en los pacientes con EP con resultados satisfactorios en cuanto a la localización del objetivo quirúrgico. En el año 2014 *The Korean Academy of Medical Science* (42) publica un estudio en el que se trata de determinar si la infusión de propofol y opiáceos interfiere en la obtención de los registros electrofisiológicos, concluyendo, que no existen diferencias a dosis de 25 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ de propofol y 25 $\text{ng}/\text{Kg}/\text{min}$ de fentanilo y, además, con la anestesia general mejora el confort intraoperatorio del paciente.

Durante el mantenimiento anestésico, se han empleado otros fármacos como los anestésicos halogenados, en concreto el sevoflurane, y la dexmedetomidina

como representante de los α_2 agonistas.

La dexmedetomidina se ha utilizado con éxito en series de pacientes intervenidos con anestesia local. A dosis de menores de 0,5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{h}$ no interfiere en la obtención de actividad β en los registros neuronales obtenidos durante la cirugía de DBS. (40). Se utiliza sola o bien en combinación con otros agentes anestésicos como el propofol o el remifentanilo. (21, 24). Su eficacia en esta técnica radica en su capacidad de producir sedación, analgesia y ansiolisis sin depresión respiratoria, por lo que su uso estará indicado en pacientes intervenidos de DBS con anestesia local. Uno de los efectos secundarios derivados de su uso es la hipotensión que puede producir, más exacerbada en los pacientes afectados de EP, e incluso agitación paradójica a dosis más elevadas (24). En este estudio no se planteó su uso al no estar aprobada su utilización en quirófano en las fechas en las que se realizó la recogida de pacientes.

Existe escasa bibliografía respecto a la utilización de agentes halogenados en la cirugía de DBS. La interacción con los receptores GABA de los halogenados, al igual que otros agentes anestésicos como el propofol, haría necesaria la superficialización de los pacientes en el momento de la obtención del registro neurofisiológico (43). El sevoflurano puede asociarse con hipotensión y disfunción autonómica fundamentalmente en los pacientes que toman bromocriptina y pergolide (9).

En este caso, nos decantamos por el uso de TIVA por la mayor facilidad para predecir la titulación de las dosis a la hora de superficializar a los pacientes en el momento del registro intraoperatorio.

Sin embargo, algunos estudios abogan por la inclusión de los halogenados en sus protocolos anestésicos. En el año 2011 *Chen Shin-Yuan* y colaboradores publican un estudio en que demuestran que el desflurano puede utilizarse como alternativa en los pacientes intervenidos bajo la técnica de anestesia general, con resultados comparables respecto a los pacientes

intervenidos con anestesia local (44).

Al no existir un criterio unificado respecto al tipo de fármacos a utilizar, el empleo de uno u otro dependerá en gran medida de la experiencia y los protocolos implantados en cada centro por el equipo de anestesiólogos que realicen este tipo de cirugías.

Complicaciones derivadas de la cirugía de DBS

En la serie de pacientes incluidos en el estudio no se observaron complicaciones, excepto en los tres casos en los que fue necesario el explante y posterior recolocación del material de estimulación por infección del dispositivo. La incidencia de infección en los pacientes recogidos en nuestro estudio es del 6%, situándose en los valores recogidos en otros estudios publicados (45,46).

La incidencia en la infección del dispositivo es mayor cuanto mayor sea el tiempo quirúrgico. Puede producirse tanto a nivel de la zona del trépano y del generador como en la zona de los cables de conexión como consecuencia de la erosión de la piel (47). En ocasiones se solucionan con antibioticoterapia o con la sustitución parcial del material de estimulación, y en otras obliga a la retirada del mismo y su recolocación en un segundo tiempo quirúrgico.

Existen estudios que han demostrado una incidencia de infecciones en torno al 5% de las cirugías de DBS y en torno al 7% de las cirugías de DBS de pacientes con Parkinson. El 75% de ellas ocurren en los tres meses posteriores a la cirugía y el resto en los 21 meses posteriores a la misma (45).

En 2014 *Albert J Fenoy y Richard Simpson* publicaron un artículo sobre 728 pacientes intervenidos de DBS por diferentes trastornos del movimiento, 452 de ellos como consecuencia de EP, determinando el porcentaje de complicaciones surgidas en el intraoperatorio, a las 2 semanas de la cirugía y a largo plazo. En este estudio la incidencia global recogida de infecciones en el lecho quirúrgico fue menor situándose en torno al 1,4% y el 1%, siendo las más frecuentes

aquellas autolimitadas que no requirieron retirada o sustitución del material de estimulación. Objetivaron que la complicación más frecuente en el intraoperatorio fue la hemorragia cerebral asintomática con una incidencia de 0,5%, similar a la encontrada en otros estudios (48).

Además de las complicaciones comunes a todo procedimiento neuroquirúrgico tales como el embolismo aéreo o la trombosis venosa entre otras muchas, sin duda una de las complicaciones más temidas en este tipo cirugía es la hemorragia cerebral. En este estudio no hubo ningún paciente con hemorragia cerebral como consecuencia de la cirugía. Esta será más frecuente en pacientes con hipertensión arterial, en pacientes ancianos y cuánto mayor sea el número de trayectorias de los electrodos (47). El estrés quirúrgico y el dolor pueden agravar los picos hipertensivos y desencadenar un aumento en el riesgo de hemorragia cerebral. Ante la sospecha de sangrado la valoración neurológica precoz es determinante para conocer el estado neurológico del paciente. La anestesia general podría parecer un obstáculo, sin embargo, en el presente trabajo todos los pacientes fueron extubados en el quirófano, una vez finalizado el procedimiento, pudiendo realizar la valoración en el postoperatorio inmediato, y la reintroducción de su medicación en las horas posteriores a la cirugía. Este aspecto es importante puesto que el retraso en la toma de la misma puede suponer un empeoramiento en los síntomas parkinsonianos (49).

En 2015 *Patel DM* y colaboradores realizaron una revisión sobre 510 casos intervenidos de estimulación cerebral profunda por diferentes patologías, estimando una incidencia de hemorragia cerebral sintomática de 0,78% (50).

La incidencia en diferentes series no es muy elevada gracias a la cuidadosa selección de los pacientes y a la calidad de las técnicas de imagen que efectúa una simulación de las trayectorias de los electrodos con gran precisión, y permite comprobar en el intraoperatorio, mediante TACs seriados, la presencia de sangre en el lecho quirúrgico.

La suspensión de la medicación dopaminérgica antes de la cirugía también puede estar relacionada con algunos de estos efectos secundarios. La

levodopa tiene efecto psicoestimulante por lo que su supresión puede producir efecto tipo deprivación. Existen estudios que apoyan el mantenimiento de dicha medicación al prescindir de la valoración neurológica intraoperatoria con la técnica de anestesia general, sin embargo este es un tema aún en discusión y estudio (50). Ocurre también el efecto contrario, las dosis cada vez mayores de levodopa necesarias en el tratamiento de la EP producen un estado de desinhibición a nivel de los ganglios basales dando lugar a las discinesias inducidas por levodopa y a los problemas de desinhibición en el comportamiento (52).

Esta supresión de la medicación previa a la cirugía también puede ser causa de alteraciones cognitivas, sobre todo a nivel de fluencia verbal, memoria del trabajo y resolución de problemas (47). En el caso de que el deterioro cognitivo sea progresivo la causa es la progresión de la propia enfermedad, no la cirugía de DBS (53).

Estos resultados parecen no encontrar diferencias entre los pacientes intervenidos con anestesia local y los intervenidos con anestesia general, incluso algunos estudios abogan por una disminución de las complicaciones con la utilización de la anestesia general (37, 54, 55).

Allen L. Ho y colaboradores (54) realizaron una revisión de la literatura de los artículos publicados entre 2004 y 2015 en los que se analizaba la cirugía de DBS para pacientes con EP. Revisaron aquellos artículos en los que en sus criterios de inclusión figurase una *n* mayor de 15 pacientes, objetivasen datos de la precisión de la localización y los resultados se recogiesen al menos a los 6 meses de la cirugía. Encontraron 145 artículos, 16 de los cuales fueron utilizando la técnica de anestesia general. El resultado del análisis fue que con la anestesia general fueron necesarios menor número de pases de los electrodos para conseguir la trayectoria definitiva ($p= 0.006$), y menor número de complicaciones incluyendo las infecciones y la hemorragia intracraneal ($p< 0.001$). Así mismo no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las dos técnicas en los resultados en la escala UPDRS II y III y fórmula LEDD. Por el contrario sí que observaron mejores puntuaciones en la escala

UPDRS IV en los pacientes intervenidos bajo la técnica de anestesia local.

Holewijn y colaboradores también analizaron las diferencias a nivel cognitivo y de comportamiento entre los pacientes intervenidos mediante anestesia local frente a los intervenidos mediante anestesia general en un estudio prospectivo unicéntrico y randomizado. Obtuvieron una reducción del 50% en las alteraciones cognitivas, del humor y del comportamiento en el grupo de anestesia general con respecto al de anestesia local debido al menor tiempo de exploración sobre el objetivo quirúrgico (STN), al basar la localización del mismo fundamentalmente en las técnicas de imagen y no en la valoración neurológica intraoperatoria (55).

El origen de los trastornos de conducta y humor postoperatorios es multifactorial. Además de la disminución progresiva de la medicación dopaminérgica que puede producir un aparente estado de deprivación, como se ha comentado anteriormente, unas expectativas demasiado elevadas de la cirugía, la falta de apoyo psicosocial y familiar con problemas de adaptación, el desarrollo de complicaciones en el intraoperatorio, así como alteraciones en la estimulación, pueden contribuir en su conjunto al desarrollo de trastornos en el estado cognitivo. Aquellos pacientes que partan en el preoperatorio de un estado depresivo tendrán más riesgo de padecer alguna de estas complicaciones en el postoperatorio (47). La edad avanzada en el momento de la cirugía también puede contribuir al desarrollo de este tipo de complicaciones tras la cirugía. Es por ello que la correcta selección de los candidatos a cirugía de DBS y la creación de un equipo multidisciplinar, es una parte fundamental para la obtención de resultados óptimos.

La cirugía de DBS es más efectiva cuanto más exigente se es con los criterios de selección, se estima que un 30% de los fallos de la técnica se deben a errores de elección de los pacientes (56,57). Los indicadores preoperatorios para la obtención de buenos resultados en la cirugía incluyen: la edad joven, los pocos años de duración de la enfermedad, la alta respuesta a levodopa, los pocos síntomas axiales, la ausencia de demencia, la ausencia de alteraciones psiquiátricas importantes, y el no padecer comorbilidades

importantes (15, 58).

Por otra parte, aquellos pacientes que experimentan mejoría en su estado de ánimo lo hacen en gran parte debido a la mejora en la calidad de vida al disminuir la sintomatología motora de la EP (59).

Limitaciones del estudio

Una de las principales limitaciones del estudio es el tamaño muestral, especialmente en el grupo de pacientes con anestesia local. Esta limitación viene dada por el hecho que fue en el año 2012 cuando se introdujo en nuestro centro el TAC intraoperatorio, aumentando la calidad de la imagen y con ello la calidad en la precisión quirúrgica. Se consideró esta fecha como inicio de inclusión de pacientes, al no considerar comparables las intervenciones previas.

El diseño del estudio como retrospectivo también supuso una limitación importante para la recogida de ciertos parámetros como sería, por ejemplo, la satisfacción de los pacientes. No se recogieron datos relativos a escalas de satisfacción de los pacientes puesto que no en todos los casos estaban completados en las hojas de evolución. Por otro lado, en la actualidad, la anestesia local se considera como alternativa en la cirugía de DBS, disminuyendo progresivamente su uso desde la introducción del TAC intraoperatorio y los sistemas de simulación que han permitido aumentar la fiabilidad de las trayectorias planeadas.

Por último, reseñar el que podría ser un sesgo metodológico. Existen en la bibliografía diferentes fórmulas para calcular la LEDD. No existe un consenso sobre cuál es la fórmula más adecuada ya que han sido creadas a raíz de la experiencia clínica de los investigadores (27). Todas ellas tratan de establecer una equivalencia de diferentes medicaciones dopaminérgicas con respecto a 100mg de levodopa. La ausencia de unanimidad en la fórmula LEDD ha sido criticada por muchos autores puesto que podría dar lugar a sesgos en las publicaciones en las que se utiliza. Algunos autores proponen la creación de un

modelo basado en las medias aritméticas de los factores de conversión publicados en la bibliografía (27). Sin embargo, esto tendría utilidad, fundamentalmente, cuando se van a realizar comparaciones entre diferentes estudios, con el fin de evitar disparidad entre los cálculos empleados.

En el año 2010 un estudio publicado por la Universidad de *Birmingham*, realizó un nuevo análisis de las diferentes fórmulas empleadas en la literatura, y propuso la creación de un modelo único. Este modelo propuesto coincide con el empleado en nuestro estudio y por el servicio de neurología de nuestro centro (60).

En resumen, teniendo en consideración las limitaciones mencionadas, los datos obtenidos apoyan la teoría de que la anestesia general podría ser una alternativa válida en la cirugía de DBS. Es posible que, con el tiempo, gracias a la progresión en los métodos de imagen y las técnicas quirúrgicas se extienda el uso de la anestesia general, y sea la anestesia local la que quede relegada a casos concretos de pacientes.

Desde el inicio de la recogida de datos hasta la fecha actual ha ido surgiendo numerosas publicaciones que avalan esta teoría. No obstante, son necesarios ensayos clínicos con seguimiento a largo plazo.

CONCLUSIONES

- La técnica de anestesia general es una alternativa válida y eficaz para la estimulación cerebral profunda sobre el núcleo subtalámico en la cirugía del Parkinson.
- Los fármacos empleados en la técnica de anestesia general a las dosis descritas no alteran la calidad de los registros neurofisiológicos, (incluidas las ondas β), parámetro que nos asegura la colocación del electrodo en el núcleo subtalámico.
- La utilización de la anestesia total intravenosa permite un despertar precoz, que posibilita la valoración neurológica del paciente en el propio quirófano una vez finalizada la cirugía, y la reintroducción en las horas siguientes de su medicación antiparkinsoniana.
- Al igual que la técnica de anestesia local, la anestesia general permitió reducir las dosis de medicación dopaminérgica, sin diferencias significativas respecto a la disminución permitida con la anestesia local.
- La incidencia de complicaciones intraoperatorias no mostró diferencias significativas entre los dos grupos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Deiner S, Hagen J. Parkinson's disease and deep brain stimulator placement. *Anesthesiol Clin* 2009; 27(3): 391-415.
2. Shaikh S I, Verma H. Parkinson's disease and anaesthesia. *Indian J Anaesth* 2011; 55 (3): 228-34.
3. Tagle P. Historia de la enfermedad de Parkinson [Internet]. Santiago de Chile: Godoy J, Tagle PM; 2005 [Consultado 23 Feb.2016]. Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/Historiaparkinson>.
4. García Ruiz PJ. Prehistoria de la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 2004; 19 (10): 735-37.
5. García S, López B, Meza Dávalos EG, Villagómez Ortiz A, Coral Vázquez R. Breve reseña histórica de la enfermedad de Parkinson. De la descripción precipitada de la enfermedad en el siglo XIX, a los avances en la biología molecular del padecimiento. *Med Int Mex* 2010; 26 (4) : 350-73.
6. Martínez Fernández R, Gasca Salas C, Sánchez Ferro A, Obeso JA. Actualización en la enfermedad de Parkinson. *Rev Med Clin* 2016; 27 (3): 363-79.
7. Campdelacreu J. Enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer: factores de riesgo ambientales. *Neurología* 2014; 29 (9) : 541-49.
8. Martín Lunar M, Peña EL, Gutiérrez Casares JR. Fenómenos *on-off* de conducta de la enfermedad de Parkinson. *Psiquiatr Biol* 2003; 10 (1): 36-41.
9. Mariscal A, Hernández Mediano I, Alonso Cánovas A, Lobo E, Loinaz C, Vela L, et al. Manejo perioperatorio de la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 2012; 27 (1): 46-50.
10. Gómez Chavarín M, Roldán Roldán G, Morales Espinosa R, Pérez Soto G, Torner Aguilar C. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la enfermedad de Parkinson. *Arch Neurocienc (Mex)* 2012; 17 (1): 25-33.
11. Méndez Herrera CR. El núcleo subtalámico en la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson y su rol como diana quirúrgica. *Rev Chil Neuro Psiquiat* 2011; 49 (1): 62-8.
12. Vitek JL, Giroux M. Physiology of hypokinetic and hyperkinetic movement disorders: model for dyskinesia. *Ann Neurol* 2000 April; 47 (4

- Suppl 1): 131-40.
13. Okun MS, Foote KD. Parkinson's disease DBS: when, who and why? The time has come to tailor DBS targets. *Expert Rev Neurother* 2010 December; 10 (12): 1847-57.
 14. Charles PD, Van Blercom N, Krack P, Lee SL, Xie J, Besson G, et al. Predictors of bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology* 2002 Sep 24; 59(6): 932-4.
 15. Moldovan AS, Groiss SJ, Elben S, Südmeyer M, Schnitzler A, Wojtecki L. The treatment of Parkinson's disease with deep brain stimulation: current issues. *Neural Regen Res* 2015; 10 (7): 1018-22.
 16. Fukaya C, Yamamoto T. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: recent trends and future direction. *Neurol Med Chir* 2015; 55: 422-33.
 17. Fasano A, Lozano AM. Deep brain stimulation for movement disorders: 2015 and beyond. *Curr Opin Neurol* 2015; 28 (4): 423-36.
 18. Venkatraghavan L, Luciano M, Manninen P. Anesthetic management of patients undergoing deep brain stimulator insertion. *Anesth Analg* 2010; 110 (4): 1138-45.
 19. Raz A, Eimerl D, Zaidel A, Bergman H, Israel Z. Propofol decreases neuronal population spiking activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients. *Anesth Analg* 2010; 111 (5): 1285-9.
 20. Deogaonkar A, Deogaonkar M, Ebrahim Z, Schubert A. Propofol induced dyskinesias controlled with dexmedetomidine during deep brain stimulation surgery. *Anesthesiology* 2006; 104 (6): 1337-9.
 21. Kwon WK, Kim JH, Lee JH, Lim BG, Lee I, Koh SB, et al. Microelectrode recording (MER) findings during sleep-awake anesthesia using dexmedetomidine in deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2016; 143: 27-33.
 22. Mathews L, Camalier CR, Kla KM, Mitchell MD, Konrad PE, Neimat JS, et al. The effects of dexmedetomidine on microelectrode recordings of the subthalamic nucleus during deep brain stimulation surgery: a retrospective analysis. *Stereotact Funct Neurosurg* 2017; 95 (1): 40-8.
 23. Kalenka A, Scharwz A. Anaesthesia and Parkinson's disease: how to manage with news therapies? *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22: 419-24.
 24. Grant R, Gruenbaum SE, Gerrad J. Anaesthesia for deep brain

- stimulation: a review. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015; 28 (5): 505-10.
25. Tsai ST, Kuo CC, Chen TY, Chen SY. Neurophysiological comparisons of subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease between patients receiving general and local anesthesia. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi* 2016; 28 (2): 63-7.
 26. Fluchere F, Witjas T, Eusebio A, Bruder N, Giorgi R, Leveque M, et al. Controlled general anaesthesia for subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85 (10): 1167-73.
 27. Cervantes Arriaga A, Rodríguez Violante M, Villar Velarde A, Corona T. Cálculo de unidades de equivalencia de levodopa en enfermedad de Parkinson. *Arch Neurocién* 2009; 14 (2): 116-19.
 28. Sánchez AP, Zaldivar LO, Flores GL, Maeso IG, Domínguez JAB, Suárez DR. Sepsis y profilaxis antibiótica en neurocirugía estereotáxica. *Rev Neurol* 1999; 29 (11): 1020-23.
 29. Gutiérrez Martín A, Conde R, Guerrero J, Martínez I, Teruel V, Rubio P, et al. Soporte analítico beta en la cirugía de estimulación cerebral profunda mediante DBScan de la enfermedad de Parkinson. Estudio preliminar. *Neurocirugía* 2017; 28 (Espec Congr): 124.
 30. Gutiérrez A, García D, Conde R, Martínez I, Sastre I, Rubio P, et al. Cirugía de DBS asistida mediante imagen navegada. *Neurocirugía* 2017;28 (Espec Congr).
 31. Blasberg F, Wojtecki L, Elben S, Slotty PJ, Vesper J, Schnitzler A, et al. Comparison of awake vs. asleep surgery for subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Neuromodulation* 2018; 21 (6): 541-47.
 32. Chen T, Mirzadeh Z, Chapple KM, Lambert M, Shill HA, Moguel Cobos G, et al. Clinical outcomes following awake and asleep deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Neurosurg* 2018; 1-12.
 33. Dafsari HS, Silverdale M, Strack M, Rizos A, Ashkan K, Mahlstedt P, et al. Nonmotor symptoms evolution during 24 months of bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018; 33 (3): 421-30.
 34. Alonso Cánovas A, Luquin Piudo R, García Ruiz Espiga P, Burguera JA,

- Campos Arillo V, Castro A, et al. Agonistas dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 2014; 29 (4): 230-41.
35. Hertel F, Züchner M, Weimar I, Gemmar P, Noll B, Bettag M, et al. Implantation of electrodes for deep brain stimulation of subthalamic nucleus in advance Parkinson's disease with the aid of intraoperative microrecording under general anesthesia. *Neurosurgery* 2006; 59 (5): E1138.
36. Harries AM, Kausar J, Roberts SA, Mocroft AP, Hodson JA, Pall HS, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for advance Parkinson disease using general anesthesia: long-term results. *J Neurosurg* 2012; 116: 107- 13.
37. Brodsky MA, Anderson S, Murchison C, Seier M, Wilhelm J, Vederman A, et al. Clinical outcomes of asleep vs awake deep brain stimulation for Parkinson disease. *Neurology* 2017; 89 (19): 1944-50.
38. Kochanski RB, Sani S. Awake versus asleep deep brain stimulation surgery: technical considerations and critical review of the literature. *Brain Sci* 2018; 8: 1.
39. Matias CM, Frizon LA, Nagel SJ, Lobel DA, Machado AG. Deep brain stimulation outcomes in patients implanted under general anesthesia with frame-based stereotaxy and intraoperative MRI. *J Neurosurg* 2018; 1-7.
40. Martínez Simón A, Alegre M, Honorato Cía C, Núñez Córdoba JM, Cacho Asenjo E, Trocóniz IF, et al. Effect of dexmedetomidine and Propofol on basal ganglia activity in Parkinson disease: a controlled clinical trial. *Anesthesiology* 2017; 126 (6): 1033-42.
41. Luoma J, Pekkonen E, Airaksinen K, Helle L, Nurminen J, Taulu S, et al. Spontaneous sensorimotor cortical activity is suppressed by deep brain stimulation in patients with advance Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2018; 683: 48-53.
42. Kim W, Song IH, Lim YH, Kim MR, Kim YE, Hwang JH, et al. Influence of Propofol and fentanyl on deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Korean Med Sci* 2014; 29 (9): 1278-86.
43. Venkatraghavan L, rakhman E, Krishna V, Sammartino F, Manninen P, Hutchison W. The effect of general anesthesia on the microelectrode

- recordings from pallidal neurons in patients with dystonia. *J Neurosurg Anesthesiol* 2015.
44. Chen SY, Tsai ST, Lin SH, Chen TY, Hung HY, Lee CW, et al. Subthalamic deep brain stimulation Parkinson's disease under different anesthetic modalities: a comparative cohort study. *Stereotact Funct Neurosurg* 2011; 89 (6): 372-80.
 45. Kim MS, Jeong JS, Ryu HS, Choi SH, Chung SJ. Infection related to deep brain stimulation in patients with Parkinson disease: clinical characteristics and risk factors. *J Neurol Sci* 2017; 383: 135-41.
 46. Martínez Ramírez D, Hu W, Bona AR, Okun MS, Shukla AW. Update on deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Transl Neurodegener* 2015; 4: 12.
 47. Sevillano García MD, Manso Calderon R. Complicaciones de la estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2012; 54 (5): 41-9.
 48. Fenoy AJ, Simpson RK. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. *J Neurosurg* 2014; 120 (1): 132-9.
 49. Scharpf DT, Sharma M, Deogaonkar M, Rezai A, Bergese SD. Practical considerations and nuances in anesthesia for patients undergoing deep brain stimulation implantation surgery. *Korean J Anesthesiol* 2015; 68 (4): 332-9.
 50. Patel DM, Walker HC, Brooks R, Omar N, Ditty B, Guthrie BL. Adverse events associated with deep brain stimulation for movement disorders: analysis of 510 consecutive cases. *Neurosurgery* 2015; 11 (2): 190-9.
 51. Asha MJ, Kausar J, Krovvidi H, Shirley C, White A, Chelvarajah R, et al. The effect of dopaminergic therapy on intraoperative microelectrode recordings for subthalamic deep brain stimulation under GA: can we operate on patients 'on medications'?. *Acta Neurochir* 2016; 158 (2): 387-93.
 52. Kim JH, Chang WS, Jung HH, Chang JW. Effect of subthalamic deep brain stimulation on levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Yonsei Med J* 2015 Sep; 56 (5): 1316-21.
 53. Deuschl G, Herzog J, Kleiner-Fisman G, Kubu C, Lozano AM, Lyons KE,

- et al. Deep brain stimulation: postoperative issues. *Mov Disord* 2006; 21 (14): 219-37.
54. Ho AL, Ali R, Connolly ID, Henderson JM, Dhall R, Stein SC, et al. Awake versus asleep deep brain stimulation for Parkinson's disease: a critical comparison and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 89: 687-91.
55. Holewjin RA, Verbaan D, De Bie RMA, Schuurman PR. General anesthesia versus local anesthesia in stereotaxy (Galaxy) for Parkinson's disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017; 18 (1): 417.
56. Wagle Shukla A, Okun. Surgical treatment of Parkinson's disease: patients, targets, devices, and approaches. *Neurotherapeutics* 2014; 11 (1): 47-59.
57. Okun MS, Tagliati M, Pourfar M, Fernandez HH, Rodriguez RL, Alterman RL, et al. Management of referred deep brain stimulation failures. *Arch Neurol* 2005; 62: 1250-55.
58. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol* 2011; 68 (2): 165.
59. Acera M, Molano A, Tijero B, Bilbao G, Lambarri I, Villoria R, et al. Impacto de la estimulación subtalámica a largo plazo sobre la situación cognitiva de los pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada. *Neurologia* 2017; Article in press
60. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25(15): 2649-53.
61. Chamorro C, Martínez Melgar JL, Barrientos R, Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. Monitorización de la sedación. *Med Intensiva* 2008; 32 (Supl 1): 54-52.

ANEXOS

Anexo 1: Clasificación internacional de enfermedades (CIE-10).

1. Ciertas enfermedades Infecciosas y Parasitarias.
2. Neoplasias.
3. Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y ciertos trastornos que afectan al mecanismo de la inmunidad.
4. Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas.
5. Trastornos mentales y del comportamiento.
6. Enfermedades del sistema nervioso:
 - 6.1 Enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central.
 - 6.2 Atrofias sistemáticas que afectan principalmente al sistema nervioso central.
 - 6.3 Trastornos extrapiramidales y del movimiento.
 - 6.3.1. Enfermedad de Parkinson.
 - 6.3.2. Parkinsonismo secundario.
 - 6.3.3. Parkinsonismo en enfermedades clasificadas en otra parte.
 - 6.3.4. Otras enfermedades degenerativas de los núcleos de la base.
 - 6.3.5. Distonía.
 - 6.3.6. Otros trastornos extrapiramidales y del movimiento.
 - 6.3.7. Trastornos extrapiramidales y del movimiento en enfermedades clasificadas en otra parte.
 - 6.4 Otras enfermedades degenerativas del sistema nervioso.
 - 6.5 Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central.
 - 6.6 Trastornos episódicos y paroxísticos.
 - 6.7 Trastornos de los nervios, de las raíces y de los plexos nerviosos.
 - 6.8 Polineuropatías y otros síndromes paralíticos.
 - 6.9 Otros trastornos del sistema nervioso.
7. Enfermedades del ojo y sus anexos.
8. Enfermedades del oído y de la apófisis mastoides.
9. Enfermedades del sistema circulatorio.
10. Enfermedades del sistema respiratorio.
11. Enfermedades del sistema digestivo.

12. Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo.
13. Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo.
14. Enfermedades del sistema genitourinario.
15. Embarazo, parto y puerperio.
16. Ciertas afecciones originadas en el período perinatal.
17. Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas.
18. Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte.
19. Traumatismos, envenenamientos y algunas otras consecuencias de causas externas.
20. Causas externas de morbilidad y de mortalidad.
21. Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud.
22. Códigos para propósitos especiales.

Anexo 2: Criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido para el diagnóstico de la EP idiopática.

| |
|--|
| 1- Diagnóstico del síndrome parkinsoniano |
| <ul style="list-style-type: none">- Bradicinesia (lentitud en el inicio del movimiento voluntario con disminución progresiva de la velocidad y la amplitud del mismo tras acción repetida)- Además uno de los siguientes signos:<ul style="list-style-type: none">✓ Rigidez muscular✓ Temblor de reposo✓ Inestabilidad postural no debida a afectación visual, vestibular, cerebelosa o propioceptiva primaria. |
| 2- Criterios de exclusión de EP |
| <ol style="list-style-type: none">4. Antecedentes de ictus de repetición con progresión escalonada de los signos parkinsonianos.5. Antecedentes de traumatismos craneoencefálicos repetidos.6. Antecedente de encefalitis.7. Antecedente de crisis oculógiras.8. Tratamiento con neurolépticos al inicio de la sintomatología9. Existencia de más de un familiar afecto.10. La enfermedad remite de forma sostenida.11. Afectación estrictamente unilateral después de tres años de evolución.12. Paresia supranuclear de la mirada.13. Signos cerebelosos.14. Afectación autonómica importante de forma precoz.15. Aparición de demencia de forma precoz con afectación de la memoria, lenguaje y praxias.16. Signo de Babinsky.17. Presencia de un tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en prueba de imagen.18. Respuesta negativa a una dosis suficiente de levodopa (una vez excluida malabsorción).19. Exposición a MPTP. |
| 3- Datos característicos de la EP durante el seguimiento de la enfermedad (se requieren tres o más para el diagnóstico de EP) |
| <ol style="list-style-type: none">20. Inicio unilateral.21. Presencia de temblor de reposo.22. Curso progresivo.23. Asimetría mantenida con predominio de la afectación de un lado del cuerpo.24. Respuesta excelente a levodopa (70-100%)25. Presencia de discinesias marcadas inducidas por levodopa.26. Respuesta a levodopa tras cinco o más años.27. Duración de la enfermedad diez o más años. |

Anexo 3: Clasificación fármacos antiparkinsonianos.

| Mecanismo de acción | | Fármacos | Efecto |
|----------------------------|---|--|--|
| Aumento tono dopaminérgico | Aumento síntesis dopamina | L-Dopa L-Dopa + Carbidopa L-Dopa + Benserazida | Actúan sobre temblor, bradicinesia y temblor. Los agonistas dopaminérgicos son coadyuvantes de la dopamina. |
| | Agonistas dopaminérgicos | Bromocriptina Lisuride Pergolide Cabergolina Apomorfina Ropinirol Pramipexol | |
| | Aumento liberación dopamina | Amantidina | Actúa sobre temblor, bradicinesia y rigidez |
| | Inhibición degradación dopamina y L-dopa | IMAO: selegilina ICOMT: Entacapona, Tolcapona | Aumentan eficacia de levodopa y disminuyen las fluctuaciones motoras |
| Anticolinérgicos | Bloqueantes muscarínicos | Biperideno Trihexifenidilo Prociclidina | Son útiles para controlar el temblor y la rigidez pero no la bradicinesia |
| | Anticolinérgicos con acción antihistamínica | | |
| | Otros anticolinérgicos | | |

Anexo 4: Cuaderno de recogida de datos.

ANESTESIA GENERAL VS ANESTESIA LOCAL EP

NOMBRE: EDAD:

FECHA DE CIRUGÍA:/...../.....

TIEMPO QUIRÚRGICO:

ANTECEDENTES PERSONALES:

- HTA
- DM
- Cardiopatía
- Broncopatía
- Otros

TIPO DE ANESTESIA AG AL

UPDRS III previo on off

UPDRS III al año off/off on/on off/on

Medicación previa.....

..... LEDD previo

Medicación al año

..... LEDD al año

COMPLICACIONES

- Dificultad IOT
- Depresión respiratoria
- Inestabilidad hemodinámica
- Hemorragia
- Infección

RETIRADA MATERIAL ESTIMULACIÓN CAUSA

- Infección
- Efectos secundarios

SEGUNDA CIRUGÍA

Si Causa.....

No

Anexo 5: Escala UPDRS III (Sección motora de la *Unified Parkinson disease rating scale*).

I. Examen Motor

I. A. Lenguaje

0- Normal

1- Leve pérdida de expresión, dicción, volumen.

2- Monótono, mal articulado pero comprensible.

3- Marcada dificultad, difícil de entender.

4- Ininteligible.

I. B. Expresión Facial

0- Normal.

1- Leve hipomimia.

2- Leve pero definida disminución anormal de la expresión.

3- Moderada hipomimia, labios separados parte del tiempo.

4- Cara fija, labios separados 1/2 cm o más con pérdida completa de expresión.

I. C. Temblor de Reposo Cara

0- Ausente.

1- Leve e infrecuente.

2- Leve y presente la mayor parte del tiempo.

3- Moderado y presente la mayor parte del tiempo.

4- Marcado y presente la mayor parte del tiempo.

I. D. Temblor en Extremidad Superior Derecha (ESD)

0- Ausente.

1- Leve e infrecuente.

2- Leve y presente la mayor parte del tiempo.

3- Moderado y presente la mayor parte del tiempo.

4- Marcado y presente la mayor parte del tiempo.

I. E. Temblor en Extremidad superior Izquierda (ESI)

- 0- Ausente.
- 1- Leve e infrecuente.
- 2- Leve y presente la mayor parte del tiempo.
- 3- Moderado y presente la mayor parte del tiempo.
- 4- Marcado y presente la mayor parte del tiempo.

I. F. Temblor en Extremidad Inferior Derecha

- 0- Ausente.
- 1- Leve e infrecuente.
- 2- Leve y presente la mayor parte del tiempo.
- 3- Moderado y presente la mayor parte del tiempo.
- 4- Marcado y presente la mayor parte del tiempo.

I. G. Temblor en Extremidad Inferior Izquierda

- 0- Ausente.
- 1- Leve e infrecuente.
- 2- Leve y presente la mayor parte del tiempo.
- 3- Moderado y presente la mayor parte del tiempo.
- 4- Marcado y presente la mayor parte del tiempo.

I. H. Temblor Postural o de Acción Extremidad Superior Derecha

- 0- Ausente.
- 1- Leve, presente con acción.
- 2- Moderado, presente con acción.
- 3- Moderado, presente con acción y manteniendo la postura.
- 4- Marcado, interfiere con la alimentación.

I. I. Temblor Postural o de acción Extremidad Superior Izquierda

- 0- Ausente.
- 1- Leve, presente sólo con acción.

- 2- Moderado, presente con acción.
- 3- Moderado, presente con acción y mantenimiento de la postura.
- 4- Marcado, interfiere con la alimentación.

I. J. Rigidez Cuello

- 0- Ausente.
- 1- Leve o sólo con actividad.
- 2- Leve/moderada.
- 3- Marcada, en todo el rango de movimiento.
- 4- Severa

I. K. Rigidez Extremidad Superior Derecha

- 0- Ausente.
- 1- Leve o sólo con actividad.
- 2- Leve/moderada.
- 3- Marcada, en todo el rango de movimiento.
- 4- Intensa

I. L. Rigidez Extremidad Superior Izquierda

- 0- Ausente.
- 1- Leve o sólo con actividad.
- 2- Leve/moderada.
- 3- Marcada, en todo el rango de movimiento.
- 4- Intensa

I. M. Rigidez Extremidad Inferior Derecha

- 0- Ausente.
- 1- Leve o sólo con actividad.
- 2- Leve/moderada.
- 3- Marcada, en todo el rango de movimiento.
- 4- Intensa

I. N. Rigidez Extremidad Inferior Izquierda

- 0- Ausente.
- 1- Leve o sólo con actividad.
- 2- Leve/moderada.
- 3- Marcada, en todo el rango de movimiento.
- 4- Intensa

I. Ñ. Tocarse la Punta de los Dedos Derechos

- 0- Normal.
- 1- Leve lentitud, y/o reducción en amplitud.
- 2- Moderada dificultad.
- 3- Intensa dificultad.
- 4- Puede apenas realizarlos.

I. O. Tocarse la punta de los Dedos Izquierdos

- 0- Normal.
- 1- Leve lentitud, y/o reducción en amplitud.
- 2- Moderada dificultad.
- 3- Severa dificultad.
- 4- Puede apenas realizarlos.

I. P. Movimientos de la mano Derecha (abrir y cerrar las manos en rápida sucesión)

- 0- Normal.
- 1- Leve lentitud, y/o reducción en amplitud.
- 2- Moderada dificultad.
- 3- Intensa dificultad.
- 4- Puede apenas realizarlos.

I. Q. Movimientos de la mano Izquierda (abrir y cerrar las manos en rápida sucesión)

- 0- Normal.
- 1- Leve lentitud, y/o reducción en amplitud.

- 2- Moderada dificultad.
- 3- Intensa dificultad.
- 4- Puede apenas realizarlos.

I. R. Movimientos Alternativos Rápidos de la mano Derecha
(pronación y supinación de las manos)

- 0- Normal.
- 1- Leve lentitud, y/o reducción en amplitud.
- 2- Moderada dificultad.
- 3- Intensa dificultad.
- 4- Puede apenas realizarlos.

I. S. Movimientos alternativos rápidos de la mano Izquierda
(pronación y supinación de las manos)

- 0- Normal.
- 1- Leve lentitud, y/o reducción en amplitud.
- 2- Moderada dificultad.
- 3- Intensa dificultad.
- 4- Puede apenas realizarlos.

I. T. Agilidad en la pierna derecha (movimientos con el talón sobre el suelo, la amplitud debería ser de 8 cm)

- 0- Normal.
- 1- Leve lentitud, y/o reducción en amplitud.
- 2- Moderada dificultad.
- 3- Intensa dificultad.
- 4- Puede apenas realizarlos.

I. U. Agilidad en la pierna izquierda (movimientos con el talón sobre el suelo)

- 0- Normal.
- 1- Leve lentitud, y/o reducción en amplitud.
- 2- Moderada dificultad.

- 3- Intensa dificultad.
- 4- Puede apenas realizarlos.

I. V. Levantarse de una silla (con brazos cruzados)

- 0- Normal.
- 1- Lento, puede necesitar más de un intento.
- 2- Se empuja hacia arriba con los brazos o la silla.
- 3- Tiende a caer hacia atrás, puede necesitar muchos intentos pero puede levantarse sin ayuda.
- 4- Incapaz de levantarse sin ayuda.

I. W. Postura

- 0- Normal erecto.
- 1- Levemente inclinado, podría ser normal para una persona mayor.
- 2- Anormal. Inclinado, puede que hacia algún lado.
- 3- Intensa inclinación.
- 4- Marcada flexión con postura muy anormal.

I. X. Marcha

- 0- Normal.
- 1- Anda lentamente.
- 2- Anda con dificultad, con poca o sin ayuda, algún balanceo, pasos cortos o propulsión.
- 3- Afectación intensa, necesita ayuda frecuente.
- 4- No puede andar.

I. Y. Estabilidad Postural (test de retropulsión)

- 0- Normal.
- 1- Se recupera sin ayuda.
- 2- Caería si no se coge.
- 3- Se cae espontáneamente.
- 4- Imposible mantenerse de pie.

I. Z. Bradicinesia/ Hipocinesia

- 0- Nada.
- 1- Mínima lentitud, podría ser normal.
- 2- Leve lentitud y escasez de movimientos, definitivamente anormales, o disminuye la amplitud de movimientos.
- 3- Moderada lentitud, escasez de movimientos, o disminución de la amplitud de movimientos.
- 4- Marcada lentitud, escasez de movimientos, o disminución importante de la amplitud de movimientos.

Anexo 6: Tabla de conversión a dosis equivalente de levodopa (en miligramos) (Tabla cedida por el Servicio de Neurología del Hospital Universitari i Politènic La Fe).

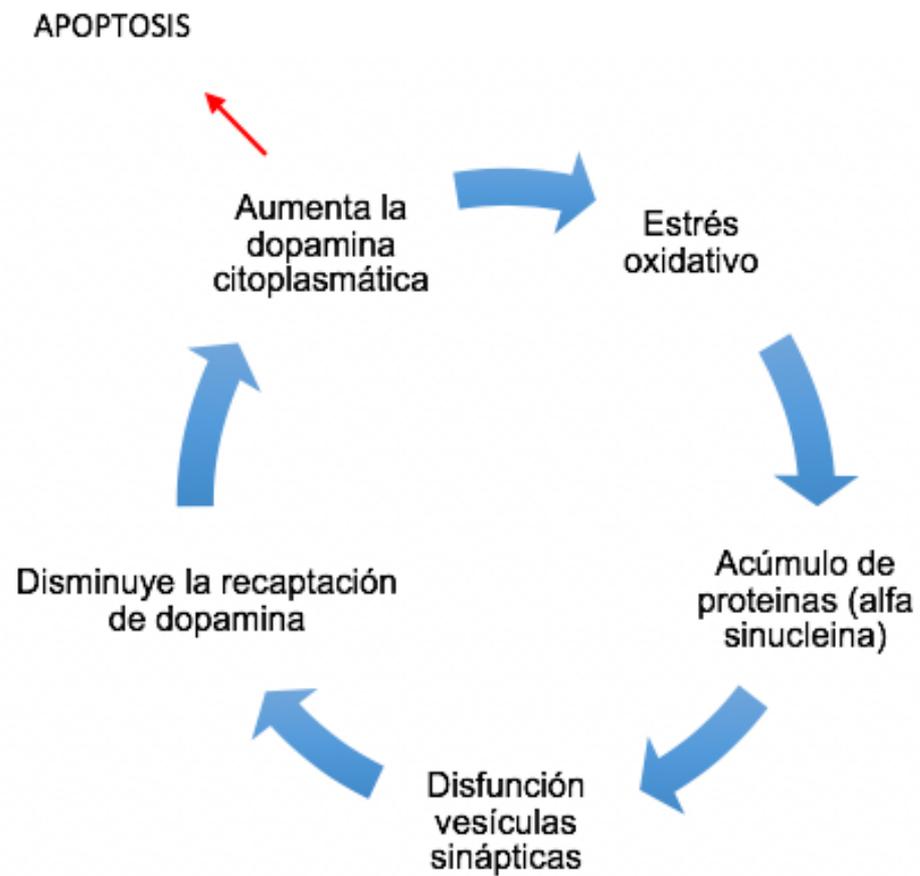
| FÁRMACOS | FACTOR DE CONVERSIÓN |
|----------------------------|-----------------------------|
| Levodopa | x1 |
| Levodopa retard | x1,33 |
| Levodopa-Entacapona | x1,33 |
| Levodopa-Tolcapona | x1,5 |
| Duodopa | x1,11 |
| Pramipexol | x100 |
| Ropinirol | x20 |
| Rotigotina | x30 |
| Selegilina | x10 |
| Rasagilina | x100 |
| Amantidina | x1 |
| Apomorfina | x10 |

Anexo 7: Escala de Ramsay (valoración del grado de sedación) (61).

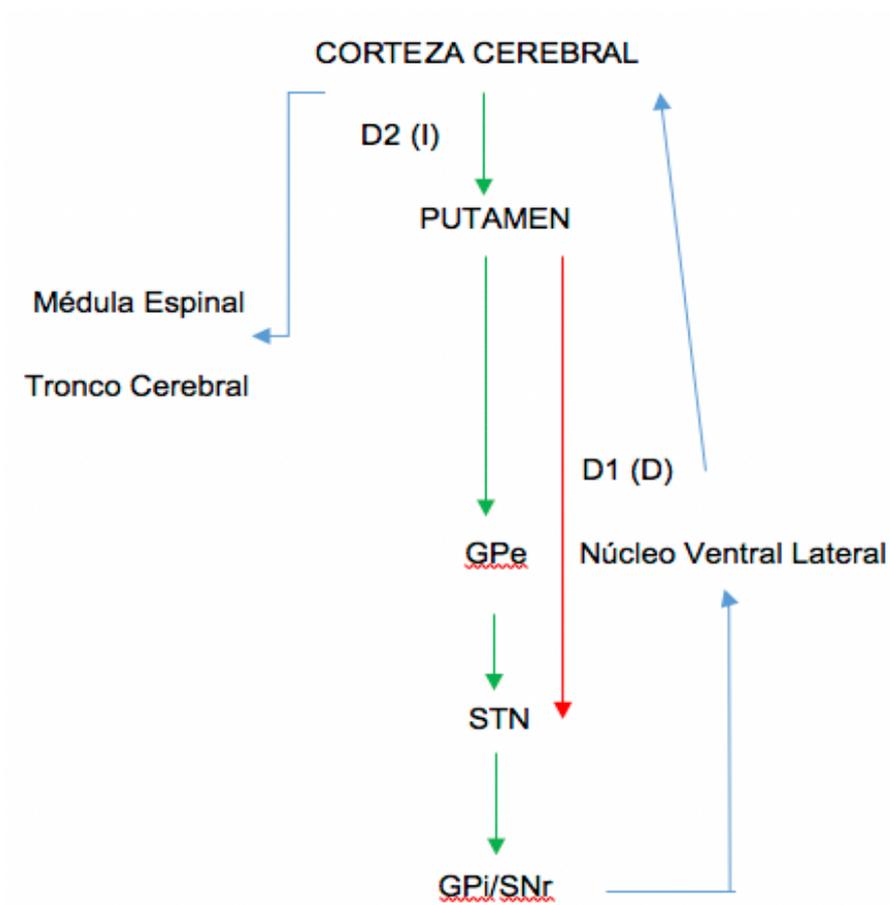
| | |
|---|--|
| 1 | Ansioso, agitado |
| 2 | Cooperador, orientado, tranquilo |
| 3 | Dormido pero con respuesta a órdenes |
| 4 | Dormido con breves respuestas a la luz y el sonido |
| 5 | Dormido con sólo respuestas al dolor |
| 6 | No respuestas |

Anexo 8: Figuras y tablas

- Figura 1: Fisiopatología de la EP (Elaboración propia).



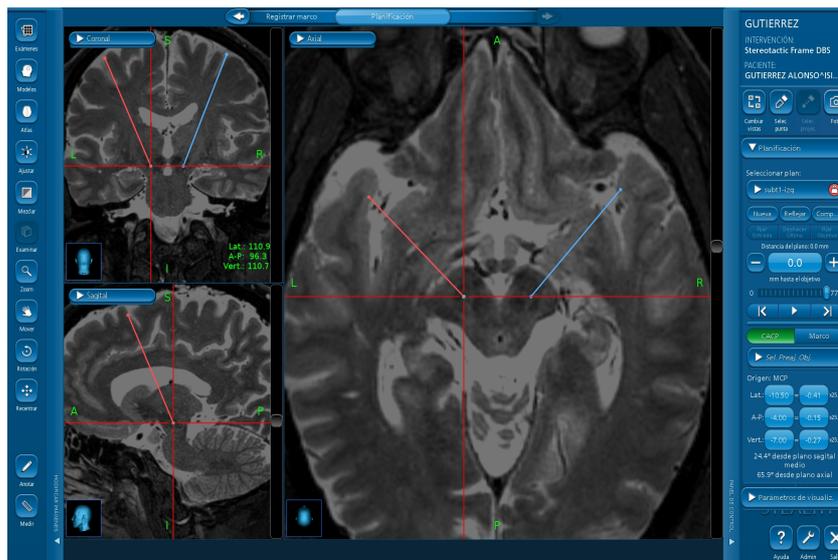
- Figura 2: Circuito motor directo e indirecto de los ganglios basales (Elaboración propia).



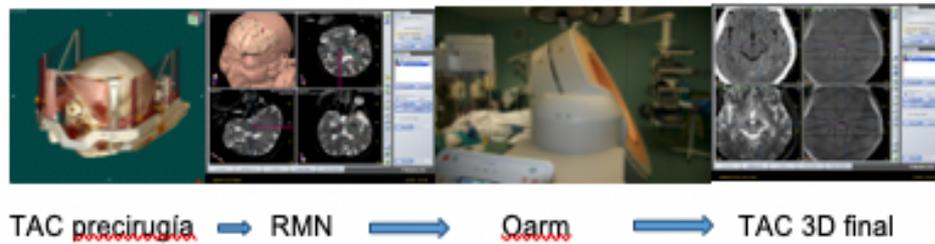
- Figura 3: Imagen de la cirugía de DBS mediante anestesia general (Imagen cedida por el Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitari i Politècnic La Fe).



- Figura 4: Estación de trabajo Medtronic StealthStation S7 con software craneal (Imagen cedida por el Servicio de Neurocirugía y Radiología del Hospital Universitari i Politècnic La Fe).



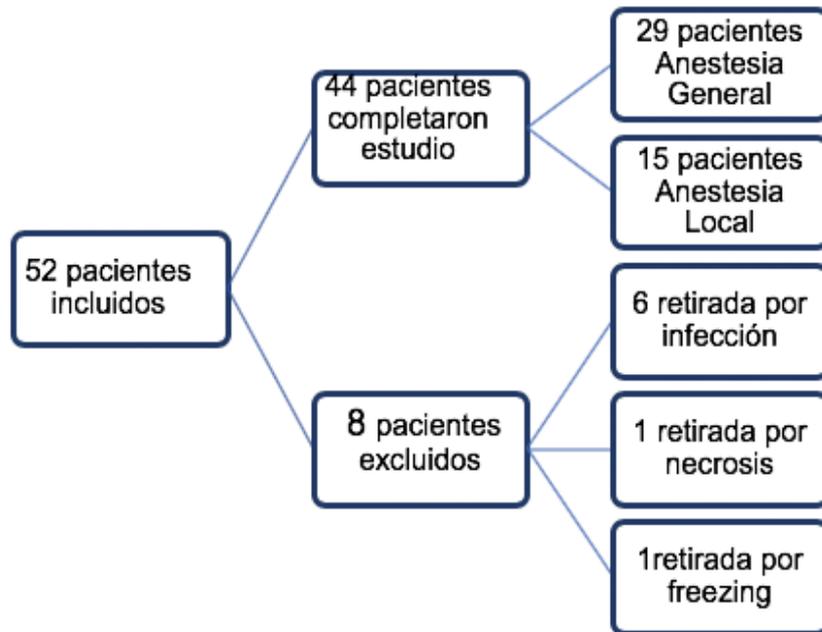
- Figura 5: Sistema de procesamiento de imágenes de la cirugía de DBS (Imagen cedida por el Servicio de Neurocirugía y Radiología del Hospital Universitari i Politècnic La Fe).



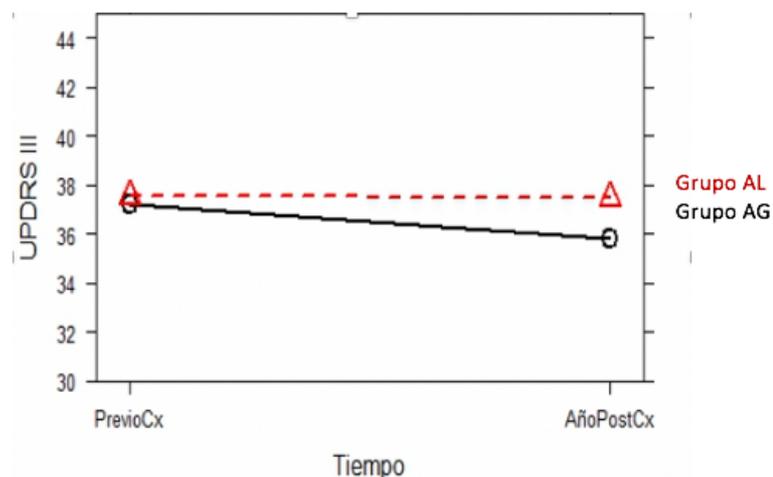
- Figura 6: Imagen de la posición de la cabeza sujeta mediante el dispositivo Mayfield y el marco de esterotaxia (30) (Imagen cedida por el Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitari i Politècnic La Fe).



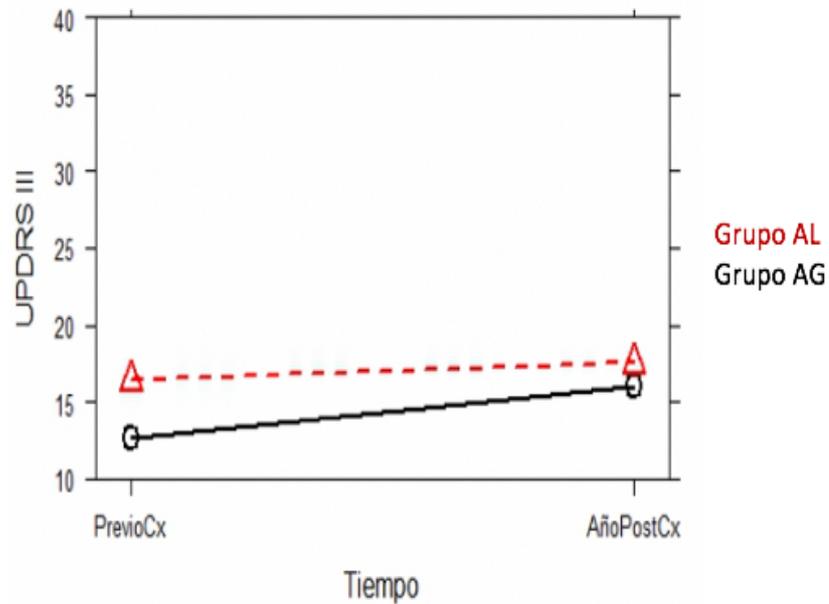
- Figura 7: Pacientes seleccionados para el estudio y pacientes excluidos (Elaboración propia)



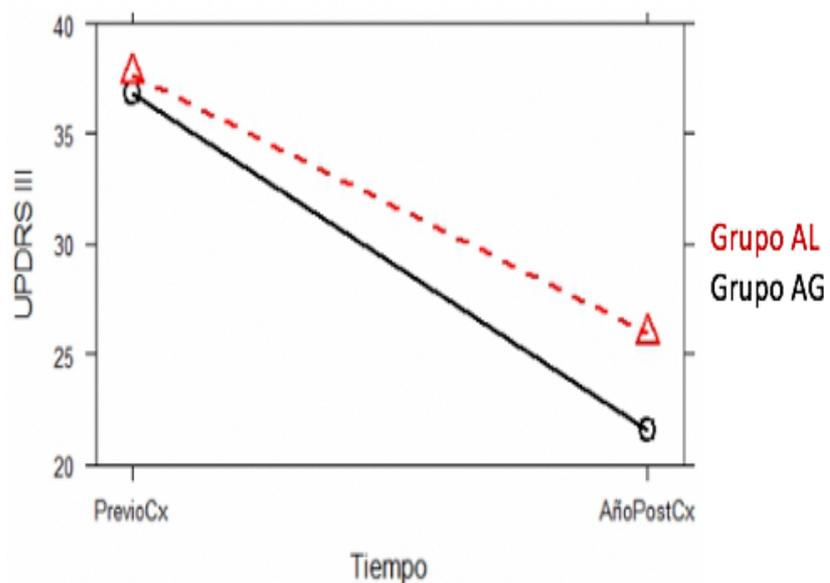
- Figura 8: Evolución natural de la escala UPDRS III sin tratamiento. El gráfico muestra la evolución previa a la cirugía y al año de la misma en la escala UPDRS III en los pacientes sin medicación y sin estimulación. PrevioCx: previo a la cirugía. AñoPostCx: al año de la cirugía (Elaboración propia)



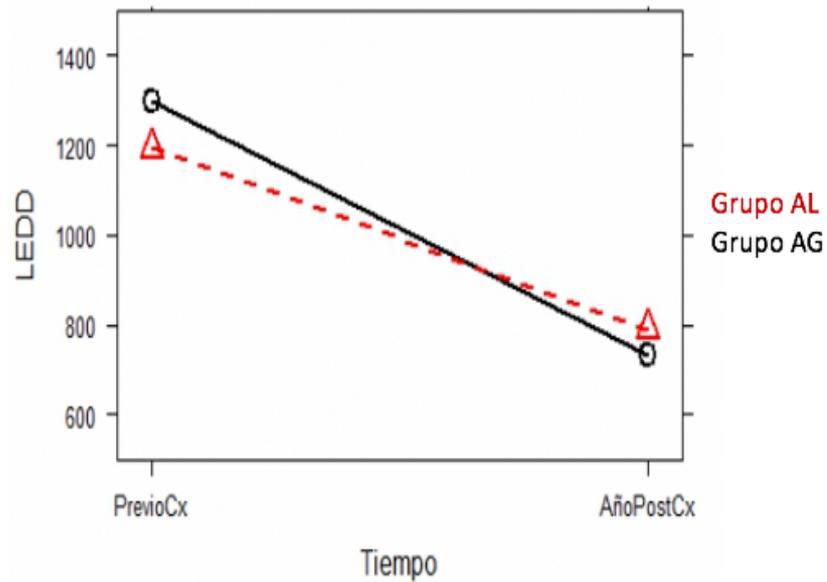
- Figura 9: Evolución de los valores de la escala UPDRS III en ambos grupos de pacientes con medicación (UPDRS III on), y con medicación y estimulación al año de la cirugía (UPDRS III on/on) (Elaboración propia).



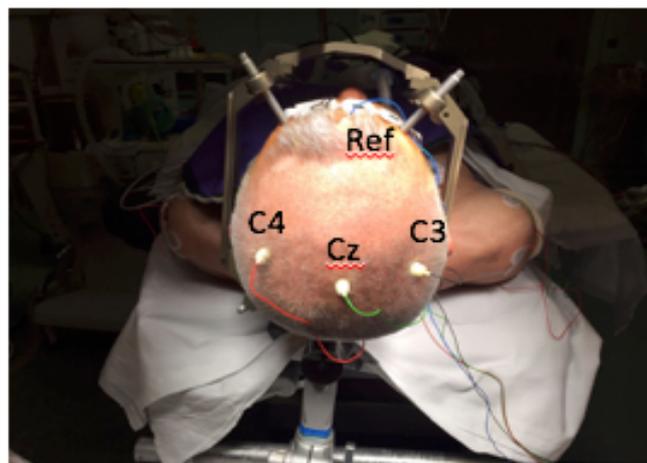
- Figura 10: Evolución en los valores UPDRS III en ambos grupos de pacientes sin medicación (UPDRS off) y al año de la cirugía sin medicación y con estimulación (UPDRS III off/on) (Elaboración propia).



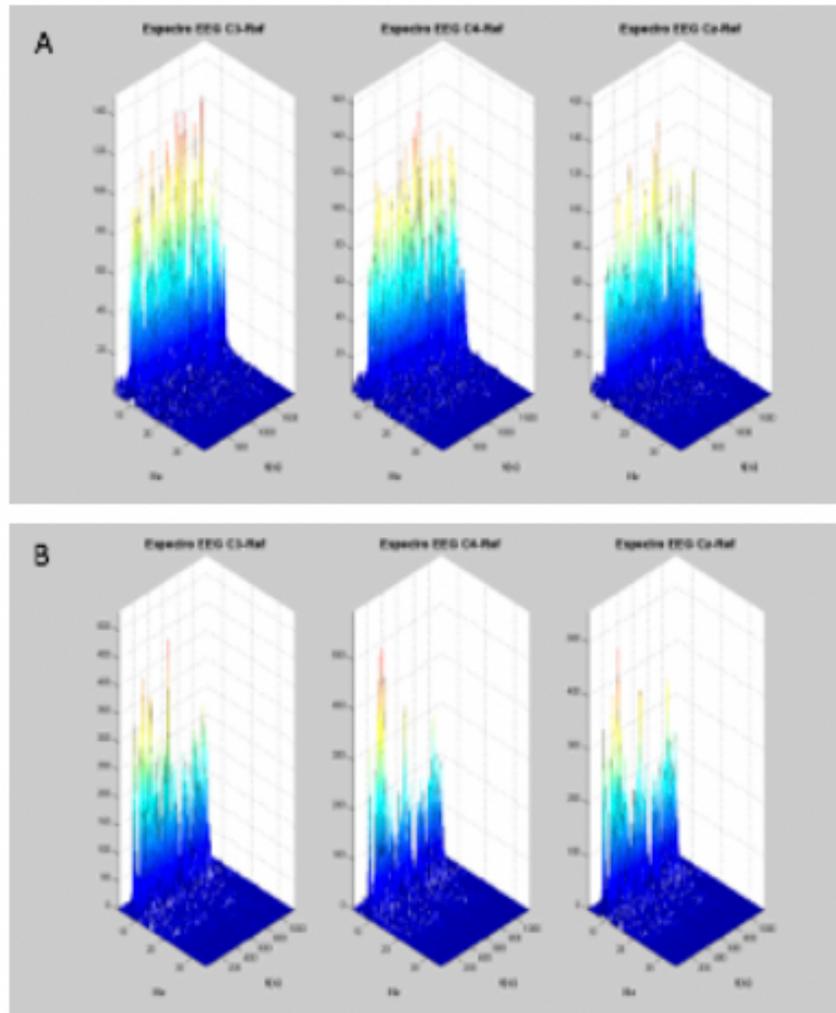
- Figura 11: Evolución en la toma de medicación dopaminérgica en ambos grupos de pacientes antes y después de la cirugía (Elaboración propia).



- Figura 12: Colocación de los electrodos de registro de la actividad cortical (29) (Imagen cedida por el servicio de Neurocirugía del Hospital Universitari i Politècnic La Fe).



- Figura 13: Registro de la actividad cortical motora basal y con estimulación. La figura A muestra la actividad cortical basal (previa a la estimulación) con registro de ondas β y la figura B la estimulación por DBS con atenuación de dichas ondas (29) (Imagen cedida por el Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitari i Politècnic la Fe).



- Tabla 1: Ventajas e inconvenientes entre la anestesia local y la anestesia general (Elaboración propia)

| | Anestesia local | Anestesia general |
|---------------|--|---|
| VENTAJAS | <ul style="list-style-type: none"> - Escasa interferencia sobre registro electrofisiológico. - Permite realizar macroestimulación. | <ul style="list-style-type: none"> - Mayor confort del paciente. - Mejor control hemodinámico y de la vía aérea. |
| INCOVENIENTES | <ul style="list-style-type: none"> - Disconfort del paciente. - Riesgo de depresión respiratoria (considerar siempre vía aérea difícil) - La macroestimulación puede verse afectada por la fatiga y disconfort del paciente | <ul style="list-style-type: none"> - Interferencia sobre registro electrofisiológico. - Limitación en la valoración de los efectos secundarios. |

- Tabla 2: Datos demográficos de los pacientes incluidos en el estudio. n: número de pacientes. DS: desviación estándar. Q: cuartil. HTA: Hipertensión arterial, DM: Diabetes mellitus (Elaboración propia).

| Variable | Grupo 1 (AL) n = 15 | Grupo 2 (AG) n = 29 |
|--|------------------------------|------------------------------|
| Sexo Mujer/Hombre N(%) | 10 (66.7)/5 (33.3) | 10 (34.5)/ 19 (65.5) |
| Edad (años) Media (DS) Mediana (1°,3°Q) | 65,6 (7.41) 68 (65, 70.5) | 58,28 (11.18) 60 (52, 67) |
| HTA N(%) | Si: 4 (26.7) | Si: 3 (10.34) |
| DM N(%) | Si: 1 (6.6) | Si: 5 (17.24) |
| Cardiopatía N(%) | Si: 3 (20) | Si: 1 (3.45) |

- Tabla 3: Valores de la escala UPDRS III previos a la cirugía. DS: desviación estándar, Q: cuartil (Elaboración propia)

| UPDRS III previo a cirugía | | Grupo AL (n = 15) | Grupo AG (n = 29) |
|----------------------------|------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| sin medicación (off) | Media +/- DS Mediana (1°Q, 3°Q) | 37.07 +/- 12.69 38 (29, 46) | 37.5 +/- 11.35 37.5 (30, 43) |
| con medicación (on) | Media +/- DS Mediana (1° Q,3°Q) | 14.13 +/- 6.9 12 (9.5, 16.5) | 15.54 +/- 7.86 15.5 (8.75, 22.25) |

- Tabla 4: Valores de UPDRS III al año de la cirugía. DS desviación estándar, Q: cuartil (Elaboración propia).

| | | Grupo AL n=15 | Grupo AG n=29 |
|------------------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| UPDRS III (on/on) | Media+/-DS Mediana (1ºQ,3ºQ) | 15.85 +/- 7.99 12 (10, 21) | 16 +/- 9.66 13.5 (9, 22.5) |
| UPDRS III (off/on) | Media+/-DS Mediana (1ºQ,3ºQ) | 21.87 +/- 7.93 24 (15.5, 27) | 25.93 +/-13.99 25.5 (18, 29.25) |
| UPDRS III (off/off) | Media+/-DS Mediana (1ºQ,3ºQ) | 35.67 +/- 10.33 35 (27, 41.5) | 37.75 +/- 16 35 (28.75, 46) |

- Tabla 5: Modelo comparativo entre el UPDRS III sin medicación previo a la cirugía y el UPDRS III sin medicación y sin estimulación al año de la cirugía en ambos grupos de pacientes. PE (progresión de la enfermedad) es la variable que mide el efecto de la progresión de la enfermedad entre el UPDRS III antes y al año de la cirugía. AGr: variable que mide la comparación entre ambos grupos de los valores UPDRS III recogidos en el estudio. PEAG: progresión de los valores UPDRS III al año de la cirugía en ambos grupos de pacientes (Elaboración propia).

| | Coefficiente | Error std | IC 95% [2.5-97.5] | P-value |
|-------|--------------|-----------|-------------------|---------|
| PE | -1.4 | 4.11 | [-9.32, 6.51] | 0.735 |
| AGr | 0.34 | 4.42 | [-8.09, 9.07] | 0.939 |
| PE AG | 1.31 | 5.1 | [-9.14, 11.31] | 0.799 |

- Tabla 6: Análisis comparativo de los valores de UPDRS III con medicación previo a la cirugía y los valores de UPDRS III al año de la cirugía con medicación y con estimulación. PE: variable que mide la progresión de la enfermedad en un año con medicación y estimulación. AGr: variable que mide la diferencia entre los valores UPDRS III recogidos entre ambos grupos. PE AGr: progresión de la enfermedad en ambos grupos (Elaboración propia).

| | Coeficiente | Error Std | IC 95% [2.5-97.5] | P value |
|--------|-------------|-----------|-------------------|---------|
| PE | 3.42 | 3.17 | [-3.02, 9.85] | 0.286 |
| AGr | 3.73 | 2.7 | [-1.3, 8.96] | 0.171 |
| PE AGr | -2.28 | 3.46 | [-9.53, 5.3] | 0.512 |

- Tabla 7: Análisis comparativo de los valores UPDRS III previo a la cirugía sin medicación y al año sin medicación y con estimulación. PE: progresión de la enfermedad en el grupo 1 (anestesia local). AGr: comparación entre ambos grupos. PEAG: progresión de la enfermedad en el grupo 2 (anestesia general) (Elaboración propia).

| | Coeficiente | Error Std | IC 95% [2.5-97.5] | P value |
|------|-------------|-----------|-------------------|---------|
| PE | -15.2 | 4.15 | [-23.36, -7.41] | 0.001 |
| AGr | 0.91 | 4.03 | [-6.8, 8.57] | 0.821 |
| Edad | 0.06 | 0.14 | [-0.2, 0.36] | 0.692 |
| PEAG | 3.46 | 5.15 | [-6.66, 14.59] | 0.506 |

- Tabla 8: Valores de LEDD en miligramos de levodopa antes y después de la cirugía en ambos grupos de pacientes. DS: desviación estándar, Q: cuartil (Elaboración propia).

| | | Grupo AL n = 15 | Grupo AG n= 29 |
|--|--------------------------------------|--|---|
| Valores previos a la cirugía (mg levodopa) | Media +/-DS Mediana (1°Q,3°Q) | 1297.63 (324.58) 1256 (1056.75,1450) | 1188.35 (500.19) 1102.88 (888.5,1401.75) |
| Valores al año de la cirugía (mg levodopa) | Media +/- DS Mediana (1°Q,3°Q) | 735.22 (383.02) 630 (431,929.38) | 790.49 (358.42) 780 (540,958) |

Tabla 9: Análisis comparativo de la toma de medicación tras cirugía de estimulación cerebral profunda en ambos grupos de pacientes (Elaboración propia).

| | Coefficiente | Error Std | IC 95% [2.5-97.5] | P value |
|-------|--------------|-----------|--------------------|---------|
| PE | -562.42 | 109.52 | [-788.88, -347.97] | <0.001 |
| AGr | -101.56 | 130.74 | [-388.84, 149.38] | 0.44 |
| PEAGr | 156.84 | 135.1 | [-77.99, 428.85] | 0.25 |