

La estimulación subtalámica mejora la calidad de vida en pacientes de 61 años o más, con Enfermedad de Parkinson de corta duración

Subthalamic Stimulation Improves Quality of Life of Patients Aged 61 Years or Older With Short Duration of Parkinson's Disease

Haidar Salimi Dafsari, MD¹⁻²⁻³; Paul Reker, MD¹⁻³; Monty Silverdale, MD, PhD⁴; Prashanth Reddy, MD, PhD²; Manuela Pilleri, MD⁵; Pablo Martinez-Martin, MD, PhD⁶; Alexandra Rizos, MSc²; Estelle Perrier¹; Luisa Weiß¹; Keyoumars Ashkan, MD, PhD²; Michael Samuel, MD, PhD²; Julian Evans, MD, PhD⁴; Veerle Visser-Vandewalle, MD, PhD⁷; Angelo Antonini, MD, PhD⁵⁻⁸; Kallol Ray-Chaudhuri, MD, PhD²⁻⁹; Lars Timmermann, MD¹⁻¹⁰; on behalf of EUROPAR and the IPMDS Non-Motor PD Study Group

1. *Departamento de Neurología, Hospital Universitario de Colonia, Alemania;*
 2. *Centro Internacional de Excelencia de la Fundación Nacional de Parkinson, King's College Hospital, Londres, Reino Unido;*
 3. *Haidar S. Dafsari y Paul Reker contribuyeron igualmente a este trabajo;*
 4. *Departamento de Neurología y Neurocirugía, Fideicomiso de la Fundación Real de Salford, Centro Académico de Ciencias de la Salud de Manchester, Universidad de Manchester, Reino Unido;*
 5. *Unidad de Parkinson y Trastornos del Movimiento, IRCCS Hospital San Camillo, Venecia, Italia;*
 6. *Centro Nacional de Epidemiología y CIBERNED, Instituto de la Salud Carlos III, Madrid, España;*
 7. *Departamento de Estereotaxia y Neurocirugía Funcional, Hospital Universitario de Colonia, Alemania;*
 8. *Departamento de Neurociencia, Universidad de Padua, Italia;*
 9. *Instituto de Psiquiatría, Psicología y Neurociencia, King's College de Londres, Londres, UK;*
 10. *Departamento de Neurología, Hospital Universitario de Giessen y Marburg, Campus Marburg, Alemania.*
- Dirección de correspondencia para Dr. Haidar S. Dafsari, o Dr. Paul Reker: Departamento de Neurología, University Hospital Cologne, Kerpenner Street 62, 50937 Cologne, Germany.
Correos electrónicos: haidar.dafsari@uk-koeln.de; paul.reker@uk-koeln.de*

Objetivos: El momento óptimo para la estimulación cerebral profunda (ECP) del núcleo subtalámico (NST) en la Enfermedad de Parkinson (EP) es un tema de debate actual. Se ha demostrado una mejoría de la calidad de vida (CdV) en pacientes con enfermedad de corta duración y menos de 61 años de edad. Sin embargo, esto aún no se ha investigado sistemáticamente en pacientes mayores. Planteamos la hipótesis de que los pacientes de 61 años o más experimentan una significativa mejoría de su CdV luego de la ECP del NST, sin diferencias en la magnitud del efecto para grupos de corta y larga duración de enfermedad.

Materiales y métodos: Se identificaron pacientes “mayores” (de 61 años o más) de cuatro centros (Colonia, Londres, Manchester, Venecia) con enfermedad de corta duración (menor o igual a 8 años) o larga duración, y se comparó CdV, compromiso motor, complicaciones, requerimientos farmacológicos y Minimental Test (Mini-Mental State Examination; MMSE), basalmente y cinco meses luego de la cirugía.

Resultados: La media de edad/ duración de enfermedad en veintiún pacientes con corta duración de enfermedad fue 65.5/ 6.3 años, comparado con 66.8/ 14.6 en treinta y tres pacientes con larga duración de enfermedad. El grupo de corta duración de enfermedad tuvo menos complicaciones motoras de base ($p=0,002$). La CdV en grupo de corta/ larga duración de enfermedad mejoró un 35/ 20% ($p=0,010/ p=0,006$), las complicaciones motoras mejoraron un 40/ 44% ($p=0,018/ p<0,001$), y los requerimientos farmacológicos un 51/ 49% (ambos $p<0,001$). El MMSE permaneció sin cambios en ambos grupos.

Conclusión: Los pacientes de 61 años o más se benefician de la ECP en NST independientemente de la corta (menor o igual a 8 años) o larga (mayor de 8 años) duración de enfermedad. Nuestros resultados contribuyen al debate sobre los criterios de selección y el momento oportuno para la ECP, y convocan a la confirmación de los mismos con una cohorte más grande.

INTRODUCCIÓN

La estimulación cerebral profunda (ECP) del núcleo subtalámico (NST) es una opción terapéutica bien establecida para pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP), mejorando los síntomas motores (1) y la calidad de vida (CdV) (2-5). En los últimos años la expansión de la indicación tradicional de ECP a estadios más tempranos de EP se ha convertido en un tema de debate importante.

En el estudio EARLYSTIM, un ensayo clínico randomizado y controlado con pacientes relativamente jóvenes (edad media 52.9 años) con corta duración de enfermedad (media 7.3 años) y corta duración de complicaciones motoras (≤ 3 años), la ECP en NST fue superior al mejor tratamiento médico en cuanto a CdV, función motora y requerimientos farmacológicos (6). Un criterio de inclusión en este estudio fue edad < 61 años. Sin embargo los pacientes “mayores”, de 61 años o más, conforman la mayor parte de la población con EP (9). Estudios previos no han brindado evidencia de una mejoría en la CdV de pacientes mayores con EP bajo ECP en NST bilateral (10) y los efectos de la neuroestimulación subtalámica en la subpoblación de pacientes mayores con corta duración de EP aún no se han investigado.

A pesar de su posible utilidad, la neuroestimulación hoy no debería ser considerada para estos pacientes debido al alto grado de incertidumbre con respecto a sus beneficios y complicaciones. Nosotros analizamos las características basales y los resultados de esta subpoblación de pacientes de 61 años o más, con corta duración de enfermedad (menor o igual a 8 años), y las comparamos con los pacientes de igual edad y larga duración de EP (> 8 años). Hipotetizamos que los pacientes de 61 años o más experimentan una mejoría significativa de la CdV luego de la ECP en NST, sin diferencia en la magnitud del efecto en grupos de pacientes con corta o larga duración de enfermedad.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Para este análisis, a posteriori de datos prospectivos recolectados entre agosto del 2011 y enero del 2015, revisamos las bases de datos de cuatro centros europeos de ECP (Colonia, Londres, Manchester, Venecia; IPMDS grupo de estudio de EP no motora- sección de ECP) en busca de pacientes de 61 años o más al momento de la cirugía, quienes recibieron ECP en NST por complicaciones motoras o temblor refractario a la medicación. El estudio fue aprobado por comités de ética locales (Master Cologne: no.12-145; United Kingdom: National Research Ethics Service South East London REC3, no.10084, 10/H0808/141).

Para categorizar nuestra cohorte de pacientes de 61 años o más en dos grupos, uno con corta y otro con larga duración de enfermedad, elegimos 8 años o menos al momento de la cirugía como punto de corte, basados en el promedio inicial de duración de enfermedad del grupo de neuroestimulación en el estudio EARLYSTIM, que fue de 7.3 (+3.1) años (6). Se eligió un punto de corte basado en la duración de enfermedad debido a que el inicio y la duración de las fluctuaciones motoras no había sido registrado sistemáticamente en nuestra base de datos.

Pacientes y procedimientos quirúrgicos

El diagnóstico de EP se basó en los criterios del banco de cerebros del Reino Unido (11) y la elegibilidad para la ECP en NST bilateral fue verificada en cada centro por un equipo multidisciplinario experimentado. Esto implicó la exclusión de psicopatología o déficit

neurocognitivo clínicamente relevante, confirmación de la respuesta a la levodopa y la exclusión de contraindicaciones quirúrgicas.

A todos los pacientes se les implantaron electrodos subtalámicos bilaterales en un solo procedimiento. El STN se localizó visualmente mediante RMN estereotáctica, asistida por mapeo electrofisiológico intraoperatorio de acuerdo a los procedimientos establecidos en cada centro. La posición final del electrodo fue determinada clínicamente y confirmada por imágenes postoperatorias (12).

El generador de impulsos subcutáneo fue implantado en el mismo procedimiento o en diferido luego de un corto lapso de tiempo. La estimulación y los ajustes de medicación comenzaron luego de unos pocos días de haber completado los procedimientos quirúrgicos, a discreción del especialista en movimientos anormales de cada centro.

Evaluación clínica

El principal resultado de este análisis fue el cambio de CdV entre la evaluación preoperatoria y el seguimiento postoperatorio, medido con el Cuestionario 8 de Enfermedad de Parkinson (Parkinson's Disease Questionnaire-8; PDQ-8), que había sido usado previamente en pacientes con EP y ECP en STN (13,14). El PDQ ha sido recomendado por el equipo de trabajo de la Sociedad de Movimientos Anormales como un instrumento para evaluar la CdV en pacientes con EP (15) y ha sido utilizada previamente como variable principal en varios grandes estudios de ECP (2,5,6). Los dominios del PDQ comprenden movilidad, actividades de la vida diaria, bienestar emocional, estigma, contención social, cognición, comunicación y malestar corporal, con puntajes más altos indicando menor CdV. Todos los resultados son reportados como "PDQ-8 summary index" (PDQ-8 SI).

La afectación motora fue evaluada preoperatoriamente en tests de levodopa, y documentada con la escala de evaluación de enfermedad de Parkinson III (UPDRS-III) y su versión revisada (MDS-UPDRS parte 3); cuarenta y siete y siete pacientes respectivamente (17).

La afectación motora postoperatoria fue evaluada por medio de diferentes escalas en pacientes en estado clínico de ON, con estimulación más medicación (MedON/StimON). De los cincuenta y cuatro participantes, se utilizó el MDS-UPDRS para siete pacientes, y el UPDRS para treinta y uno. En los dieciséis pacientes restantes, la afectación motora fue evaluada con la Escala de evaluación de Parkinson breve y Escalas de Evaluación en EP (Short Parkinson's Evaluation Scale/ Scales for Outcomes in Parkinson's disease; SPES/SCOPA), que fue deducida del UPDRS y correlaciona fuertemente con la misma (18,19). Las propiedades clinimétricas de SPES/SCOPA y UPDRS, incluida su confiabilidad inter e intra evaluadora, son buenas, y la validez de SPES/SCOPA con respecto a UPDRS es también buena, basados en correlaciones entre componentes correspondientes de las dos escalas como el compromiso motor (18). Para permitir la comparación entre pacientes y simplificar la interpretación de los datos, reportamos las escalas de compromiso motor como puntajes del MDS-UPDRS parte 3, basados en métodos de conversión previamente publicados (20,21).

Para complicaciones motoras, la heterogeneidad de los instrumentos de medición fue homogeneizada comparando porcentajes de su puntaje máximo, ya que no existe método validado de conversión de la sección de complicaciones motoras de SCOPA y la de MDS UPDRS.

De la misma forma, los ítems del temblor de las escalas disponibles fueron resumidos como porcentajes de sus máximos puntajes para proveer "sub-puntajes de temblor" (UPDRS parte 3 ítems 20 y 21, MDS UPDRS parte 3 ítems 3.15-3.18, y examen motor SPES/SCOPA, ítems 1 y 2).

Además, calculamos la dosis equivalente diaria de levodopa (DEDL) acorde a la fórmula previamente publicada por Tomlinson y otros (22).

Se realizó evaluación neuropsicológica de rutina en cada centro utilizando tests que varían entre los diferentes centros. Para una evaluación cognitiva general sólo presentamos los resultados del Minimental Test (Mini-Mental State Examination; MMSE), ya que este fue el único método de

evaluación común entre los centros de este estudio.

Eventos adversos

Los Eventos Adversos (EAs) fueron extraídos de los archivos de las bases de datos de los pacientes y fueron codificados de acuerdo a los siguientes criterios: cualquier evento que lleve a la muerte, discapacidad, nueva hospitalización o prolongación de la misma, con grave afectación de la salud fue considerado evento adverso serio (EAS). Como excepción, hospitalizaciones programadas para seguimiento de ECP no fueron consideradas eventos serios. Los EA no serios fueron categorizados como leves, moderados o graves acorde al alcance de su interferencia con el funcionamiento normal y sus consecuencias. Se consideró EA moderados a aquellos que posiblemente interfieren con la actividad normal y conducen a considerar una intervención médica o al seguimiento cercano, y EA graves a aquellos que ponen en riesgo sustancial la salud del paciente y requieren intervención médica o seguimiento cercano.

Análisis estadístico

Luego de analizar la normalidad de la distribución con los tests Shapiro-Wilk, las características basales de los grupos de corta y larga duración de enfermedad fueron comparadas utilizando la prueba de U de Mann-Whitney. La relación entre la duración de enfermedad y la afectación motora (OFF) fue examinada utilizando el análisis de correlación de Spearman.

Adicionalmente, para confirmar este análisis, una división por la mediana de la afectación motora preoperatoria fue utilizada para comparar la duración de la enfermedad en pacientes con alto y bajo compromiso motor. En el análisis estadístico principal analizamos los cambios de CdV intra-grupo, entre el basal y el seguimiento, utilizando la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, con corrección de Bonferroni para las dos comparaciones. Adicionalmente, exploramos los cambios del compromiso motor, las complicaciones motoras, DEDL y MMSE en el seguimiento como variables secundarias. Para ilustrar mejor la magnitud del cambio en el seguimiento se calculó la medida de efecto de Cohen para cada variable y fue categorizada como “pequeña” (magnitud de efecto: 0.20-0.49), “moderada” (magnitud de efecto: 0.50-0.79), y “grande” (magnitud de efecto: ≥ 0.80) (23).

RESULTADOS

Evaluación basal

De nuestras bases de datos identificamos cincuenta y cuatro pacientes que cumplían la edad de los criterios de inclusión (≥ 61 años): veintiún pacientes en el grupo de corta duración de enfermedad con una edad media y duración de enfermedad de 65.5 (+6.3) y 6.3 (+1.2) años, y treinta y tres pacientes en el grupo de larga duración de enfermedad con 66.8 (+3.2) y 14.6 (+6.7) años.

La evaluación basal fue llevada a cabo en un corto tiempo antes de la cirugía (media: 6.2 \pm 9.4 días, intervalo de confianza [IC] 95% = 3.4-9.0). Las complicaciones motoras en esta evaluación ($p=0.002$) fueron significativamente mayores en el grupo de larga duración de enfermedad. Las otras características no tuvieron diferencias significativas, sin embargo los valores para compromiso motor y los sub-puntajes de temblor fueron mayores en el grupo de corta duración. En nuestra cohorte no

hubo relación significativa entre duración de enfermedad y compromiso motor en correlación de Spearman y análisis de división por la mediana.

Las características basales se presentan en la **Tabla 1**, la distribución de edad en la **Figura 1**.

Tabla 1. Características basales.					
	Corta duración de enfermedad (n = 21)		Larga duración de enfermedad (n = 33)		p ¹
Sexo (masculino/ femenino)	17/4	(81/19%)	18/15	(54.5/45.5%)	
Edad al momento de la intervención (años ± rango DE)	65.5	(±6.3)	66.8	(±3.2)	n.s.
Duración de la enfermedad en la cirugía (años)	6.3	(±1.2)	14.6	(±6.7)	< 0.001 ²
PDQ-8 Summary Index	34.8	(±20.7)	32.2	(±10.9)	n.s.
Afectación motora (MDS-UPDRS parte 3)					
Med OFF	46.4	(±16.8)	44.4	(±14.65)	n.s.
Med ON	25.1	(±11.5)	24.6	(±10.49)	n.s.
Temblor (% del puntaje máximo)	22.9	(±23.7)	10.1	(±10.8)	n.s.
Complicaciones motoras (% de puntuación máxima)	28.3	(±27.6)	49.3	(±20.0)	0.002 ³
DEDL (mg)	1029.0	(±607.6)	1212.5	(±470.6)	n.s.
MMSE	29.2	(±0.9)	28.6	(±1.4)	n.s.

1. Prueba de U de Mann-Whitney.
 2. Duración de Enfermedad de Parkinson significativamente más corta en el grupo correspondiente.
 3. Significativamente menores complicaciones motoras en el grupo de corta duración de enfermedad.
 n.s. no significativa (p > 0.05).
 DEDL, dosis equivalente diaria de levodopa; MDS-UPDRS, Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Movimientos Anormales);
 MMSE, Mini-Mental State Examination (Minimental Test); PDQ-8 SI, 8-item Parkinson's Disease Questionnaire Summary Index (Cuestionario de Enfermedad de Parkinson de 8 ítems índice resumido).

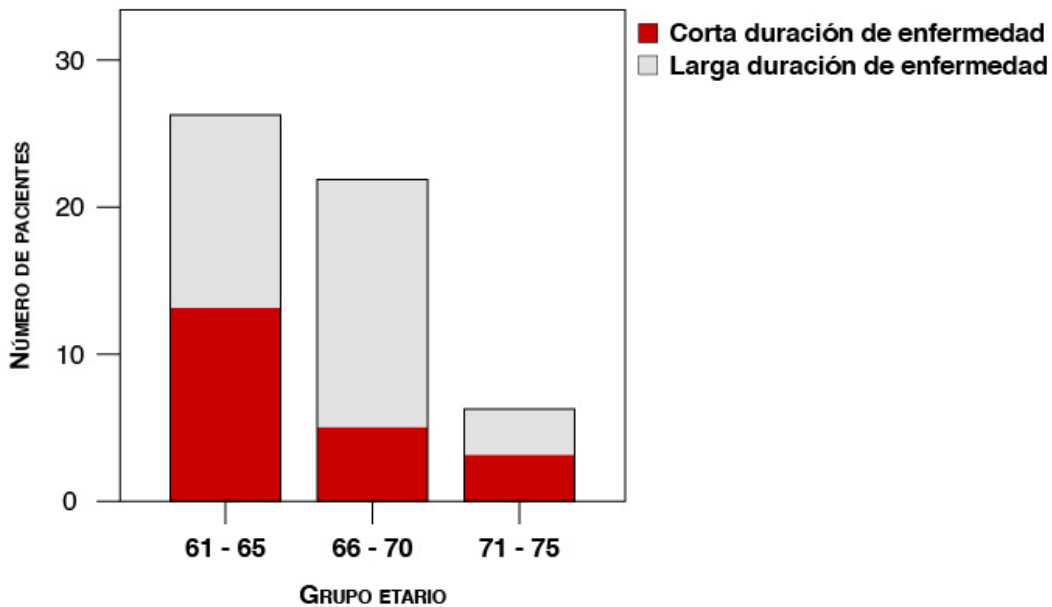


Figura 1. Distribución de los pacientes acorde al grupo etario y duración de enfermedad al momento de la cirugía. La figura muestra que tanto el grupo de corta duración (roja) como el de larga duración (gris) tuvo un rango de edad de 61 a 75 años. La mayoría de los pacientes en nuestra cohorte tenían entre 61 y 70 años de edad al momento de la cirugía. [La figura en color puede ser visibilizada en wileyonlinelibrary.com].

Seguimiento

Las evaluaciones de seguimiento se llevaron a cabo aproximadamente cinco meses luego de la cirugía (media: 156 días \pm 41.7, IC=143.3-167.8). La CdV mejoró significativamente en ambos grupos (grupo de corta duración de enfermedad: $p=0.010$; grupo de larga duración de enfermedad: $p=0.006$; ver **Tabla 2** y **Figura 2**). Como es esperable, la afectación motora mejoró significativamente en la comparación del puntaje MedOFF preoperatorio y MedON/ StimON postoperatorio (grupo de corta duración de enfermedad: $p<0.001$; grupo de larga duración de enfermedad: $p<0.001$), mientras que no se encontró cambio significativo entre el puntaje MedON preoperatorio y el MedON/StimON postoperatorio (ambos $p>0.05$).

Además, mientras que el MMSE no cambió significativamente en ningún grupo, otras variables exploradas como la DEDL y las complicaciones motoras mejoraron significativamente en ambos grupos (**Tabla 2**).

La magnitud del efecto fue “moderada” para CdV, y “grande” para reducción de la DEDL y el examen motor (comparando el puntaje MedOFF preoperatorio y MedON/ StimON postoperatorio) en ambos grupos. Para complicaciones motoras la magnitud del efecto fue “pequeña” para el grupo de corta duración, pero “grande” en el grupo de larga duración de enfermedad.

En ambos grupos el temblor se redujo significativamente con un cambio relativo cercano al 50%.

Tabla 2. Parámetros de los resultados del Seguimiento y comparación con la evaluación basal

	Basal	Seguimiento	Δ ¹	Cambio relativo (%)	p	Magnitud del efecto ³	Basal	Seguimiento	Δ ¹	Cambio relativo (%)	p	Magnitud del efecto ³
PDQ-8 Summary Index	34.8 (\pm 20)	22.5 (\pm 15.7)	-12.3	-35.3	0.010 ²	0.59	32.2 (\pm 10.9)	25.9 (\pm 11.1)	-6.3	-19.6	0.006 ²	0.58
Afectación motora (MDS-UPDRS parte 3)	MedOFF: 46.4 (\pm 16.8)	MedON/Stim ON: 25.0 (\pm 13.9)	21.4	-46.1	<0.001	1.27	MedOFF: 44.4 (\pm 14.7)	MedON/Stim ON: 28.8 (\pm 7.9) ⁴	15.6	-35.2	<0.001	1.06
Puntajes del temblor (% del puntaje máximo)	22.9 (\pm 23.7)	10.4 (\pm 15.4)	-12.5	-54.6	0.004	0.53	10.1 (\pm 10.8)	5.2 (\pm 6.8)	-4.9	-48.5	0.037	0.45
Complicaciones motoras (% del puntaje máximo)	28.3 (\pm 27.6)	17.1 (\pm 21.5) ⁴	-11.2	-39.6	0.018	0.41	49.3 (\pm 20.0)	27.5 (\pm 23.3) ⁵	-21.8	-44.2	0.001	1.09
DEDL (mg)	1029.0 (\pm 607.6)	500.4 (\pm 302.9)	-528.6	-51.4	<0.001	0.87	1212.5 (\pm 470.6)	623.3 (\pm 300.4)	-589.2	-48.6	<0.001	1.25
MMSE	29.2 (\pm 9.9)	29.2 (\pm 1.2) ⁴	0	0	n.s.	0	28.6 (\pm 1.4)	28.7 (\pm 1.6)	0.1	0.3	n.s.	0.07

Los puntajes de las complicaciones motoras se presentan como porcentajes del máximo puntaje para permitir la comparación entre diferentes escalas de evaluación. Los puntajes máximos para complicaciones motoras son de 20 puntos en la escala UPDRS parte IV (el máximo puntaje para la parte IV completa es 23, pero los ítems 40-42, con un máximo puntaje de 3, se vinculan a síntomas no-motores y fueron excluidos), 24 puntos en la MDS-UPDRS parte IV, y 12 puntos en la SPECT/SCOPA parte C.

1. Δ Cambio absoluto (Basal- Seguimiento)

2. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon con corrección de Bonferroni para el error de Tipo I del resultado principal (PDQ-8 Summary Index).

3. Magnitud del efecto: “pequeña” (0.20-0.49), “moderada” (0.50-0.79), y “grande” (>0.80) (23).

4. Los puntajes de complicaciones motoras y el MMSE en el seguimiento se perdieron en un paciente del grupo de corta duración de enfermedad ($n=20$).

5. Los puntajes de afectación motora y complicaciones motoras se perdieron en un paciente del grupo de larga duración de enfermedad ($n=32$).

n.s., no significativo ($p>0.05$).

DEDL, dosis equivalente diaria de levodopa; MDS-UPDRS, Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Movimientos Anormales); MMSE, Mini-Mental State Examination (Minimental Test); PDQ-8 SI, 8-item Parkinson's Disease Questionnaire Summary Index (Cuestionario de Enfermedad de Parkinson de 8 ítems índice resumido).

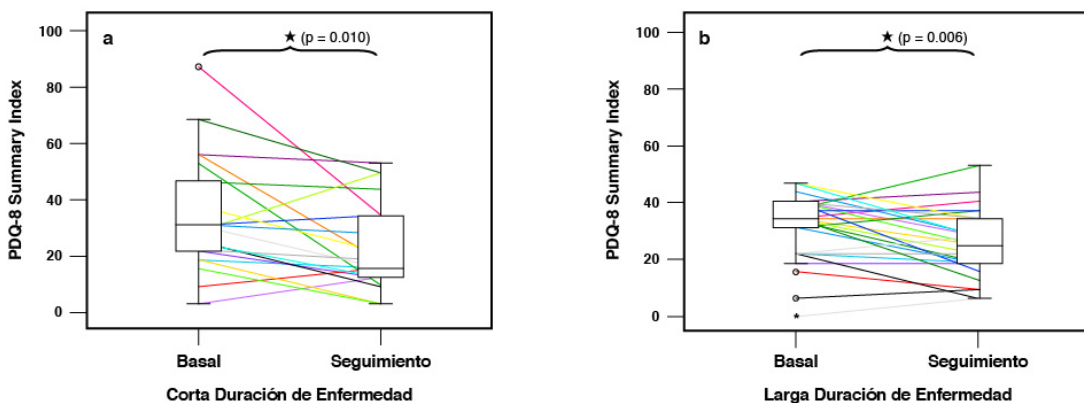


Figura 2. Gráfico de cajas y líneas de calidad de vida en pacientes de 61 años de edad o mayores, con corta y larga duración de enfermedad. La figura ilustra la mejoría significativa de la calidad de vida en pacientes de 61 años de edad o mayores, con una corta (a. <0.8 años) o larga (b. >8 años) con cirugía de estimulación cerebral profunda. Las estrellas grandes negras y los valores de p indican cambios significativos. Los valores atípicos se indican con círculos pequeños (entre 2 y 3 DE). [La figura en color puede ser visualizada en wileyonlinelibrary.com].

Eventos adversos

Los EAs y los EAS se detallan en la **Tabla 3**. La frecuencia de EAS fue comparable en ambos grupos (dos EAS/9.5% en el de corta duración de enfermedad, cuatro EAS/12.1% en el de larga duración). La ocurrencia de EA por grupo etario se muestra en la **Tabla 4**. No se observó diferencia clínicamente significativa en la frecuencia de EA con respecto a la edad, teniendo en cuenta la potencial distorsión del análisis que puede generar el número pequeño de pacientes mayores de 71 años.

En el grupo de corta duración de enfermedad fue necesario la revisión quirúrgica del generador de un paciente debido a las dificultades en la cicatrización de la herida; esto ocurrió también en dos pacientes del grupo de larga duración de enfermedad. Un paciente del grupo de larga duración de enfermedad tuvo confusión postoperatoria grave y prolongada, que condujo a la hospitalización psiquiátrica y al tratamiento con neurolépticos. Un paciente del grupo de corta duración tuvo un cuadro confusional transitorio. Esto ocurrió luego de la activación de los contactos ventrales, requiriendo el manejo transitorio en unidad de cuidados intensivos, y se resolvió completamente luego de la reprogramación y ajuste de medicación. La remoción del catéter suprapúbico y la cirugía de adenoma de próstata en un paciente con larga duración de enfermedad no estuvo relacionada a la EP.

La distribución general y el perfil de EA no serios no tuvieron diferencias entre los grupos, con excepción de caídas y disquinesias que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de mayor duración de enfermedad. En ambos grupos se observaron trastornos de la marcha en alrededor del 10% de los pacientes.

Tabla 4. Eventos Adversos Por Grupo Etario.

Grupo etario	Nº de pacientes	Total	Leve	Moderado	Severo	Serio
61-65	26	38	13 (34.2)	17 (44.7)	5 (13.2)	3 (7.9)
66-70	22	39	17 (43.6)	15 (38.5)	5 (12.8)	2 (0.1)
71-75	6	15	7 (46.7)	7 (46.7)	0 (0)	1 (6.7)
<i>Sum</i>	<i>54</i>	<i>92</i>	<i>37 (40.2)</i>	<i>39 (42.4)</i>	<i>10 (10.9)</i>	<i>6 (6.5)</i>

Los porcentajes hacen referencia al total de cada grupo etario y la suma de todos los eventos respectivamente.

Tabla 3. Eventos adversos.

Evento	Corta duración de enfermedad (n=21)		Larga duración de enfermedad (n=33)	
	Nº de eventos	Nº de pacientes con el evento (%)	Nº de eventos	Nº de pacientes con el evento (%)
Eventos adversos serios	2	2 (9.5)	4	4 (12.1)
Muerte	0	0	0	0
Evento con riesgo de vida	0	0	0	0
Evento relacionado a la mediación	0	0	0	0
Evento relacionado a la cirugía o al dispositivo	1	1 (4.8)	3	3 (9.1)
Confusión postoperatoria	0	0	1	1 (3.0)
Retraso en la cicatrización de herida ¹	1	1 (4.8)	2	2 (6.1)
Evento relacionado a la estimulación	1	1 (4.8)	0	0
Estado confusional transitorio ³	1	1 (4.8)	0	0
Evento relacionado a la Enfermedad de Parkinson	0	0	0	0
Otros ²	0	0	1	1 (3.0)
Eventos adversos				
Leves	14	11 (52.4)	23	16 (48.5)
Moderados	15	9 (42.9)	24	16 (48.5)
Graves	1	1 (4.8)	9	8 (24.2)
Moderados o graves				
Disquinesias	1	1	7	6
Trastorno de la marcha	2	2	3	3
Empeoramiento de la movilidad	0	0	1	1
Depresión	0	0	0	0
Trastorno de control de los impulsos	0	0	1	1
Dolor	1	1	2	2
Hipersalivación	1	1	0	0
Caídas	1	1	4	4
Fluctuaciones motoras	1	1	1	1
Ansiedad	0	0	2	2
Hipomanía	0	0	1	1
Síndrome de abstinencia a la levodopa	1	1	2	2
Trastorno del sueño REM	1	1	1	1
Trastorno cognitivo	0	0	1	1
Somnolencia diurna	1	1	0	0
Disartria	1	1	2	2
Hematoma/seroma subcutáneo	1	1	0	0
Confusión postoperatoria	1	1	2	2
Alteración de la cicatrización de la herida	1	1	1	1
Parestesias por el dispositivo	0	0	0	0
Alteraciones gastrointestinales	1	1	0	0
Infecciones (excluyendo las relacionadas al dispositivo)	1	1	1	1
Alteraciones sexuales o en la fertilidad	0	0	1	1
Otros	0	0	0	0

1. La alteración de la cicatrización alrededor del generador en estos pacientes requirió revisión quirúrgica.

2. La remoción del catéter suprapúbico y la cirugía de adenoma de próstata en un paciente no estuvo relacionada a la EP.

3. La desorientación, confusión y manía luego de la activación del contacto 0 requirió sedación transitoria y monitoreo en una unidad de cuidados intensivos, resolvió completamente luego del ajuste de la medicación y la estimulación.

DISCUSIÓN

La ECP en STN bilateral en pacientes de 61 años o más mejoró la CdV y los síntomas motores, independientemente de la duración de la Enfermedad de Parkinson corta ($< 0 = 8$ años) o larga (> 8 años). Estos hallazgos reproducen los de estudios de pacientes más jóvenes con neuroestimulación en enfermedad de corta duración (6) y de pacientes mayores que cumplen los criterios tradicionales de selección en términos de larga duración de enfermedad (1,2,5).

Características basales y resultados de ECP

Considerando la diferencia mínimamente importante del PDQ-8 SI (5.8-7.4 puntos) (24), los pacientes de ambos grupos experimentaron una mejoría relevante de la CdV. La magnitud de efecto para CdV fue “moderada”, y la de compromiso motor “grande”, evidenciando un cambio robusto y significativo. Pocos estudios han investigado los resultados de CdV estratificados por edad y duración de enfermedad. Derost y otros (10) analizaron resultados de CdV en dos grupos etarios con un corte en 65 años y reportaron resultados negativos en mayores comparados con los grupos más jóvenes para dominios específicos del PDQ (“estigma”, “cognición”, “comunicación”, “AVD” y “movilidad”). Sin embargo, los autores no proveen información sobre si hubo cambios absolutos del PDQ total o si los puntajes por dominio cambiaron significativamente luego de la cirugía en cada grupo. Contrariamente, un estudio reciente en nuestra propia cohorte resultó en una mejoría significativa de CdV en pacientes en tres grupos etarios ($< 0 = 50$, $60-69$, $> 0 = 70$) (25), pero el efecto beneficioso fue más pronunciado y afectó un mayor rango de dominios del PDQ en pacientes más jóvenes. Otros estudios, evaluando resultados en CdV edad-dependientes, luego de ECP en NST sólo reportaron resultados negativos en análisis de correlación en CdV y edad al momento de la intervención, y no reportaron los cambios absolutos en CdV para diferentes grupos etarios, incluyendo pacientes de 61 años o más (26,27). Con respecto a la duración de enfermedad y resultados de CdV, estudios previos que incluyeron pacientes con duración limitada de enfermedad (< 10 años) (28) y estadios tempranos de enfermedad (6) incluyeron pacientes relativamente jóvenes con menos de 55 y 61 años respectivamente, por lo tanto, como la edad puede ser un factor confundidor crucial, la comparabilidad de nuestros resultados se ve muy limitada.

La mayor extensión de complicaciones motoras en la evaluación basal del grupo de larga duración de enfermedad es esperable como resultado del estadio de enfermedad más avanzado, y la marcada mejoría postoperatoria resultó en una magnitud de efecto “grande”. En contraste, si bien también se observó una mejoría significativa en el grupo de corta duración, la magnitud del efecto fue solo “pequeña”.

El análisis de los sub-puntajes de temblor mostró una mejoría significativa en alrededor del 50% en ambos grupos (tabla 2). Llamativamente, los puntajes basales de temblor fueron dos veces más altos en el grupo de corta duración de enfermedad. Así, el impacto de la reducción del temblor fue particularmente significativo para estos pacientes, y apoya la indicación de DBS en el tratamiento de este grupo, a pesar del menor puntaje en complicaciones motoras.

En nuestra cohorte, la frecuencia de EAs, especialmente la de complicaciones quirúrgicas, no superó las tasas reportadas habitualmente (29).

Edad y duración de enfermedad

Tanto la aplicación de ECP en NST en estadios de EP de corta duración y en pacientes mayores son temas de intenso debate (6,7,30-32).

El concepto de neuroestimulación temprana ha sido criticado por cuestiones médicas, socioeconómicas y científicas (30) y muchos pacientes son cautelosos a la hora de someterse a ECP

temprana (31). Por otra parte, los autores del estudio EARLYSTIM propusieron su estrategia como una posibilidad de prevenir deterioro social, laboral y profesional, y prolongar la fase de buena CdV en un punto crítico del curso de la enfermedad (6, 7, 32).

La edad ha sido considerada, en muchas oportunidades, como un predictor negativo de los resultados del DBS, por ejemplo, complicaciones quirúrgicas (33), función motora (34), CdV y signos axiales (10, 35). Sin embargo, recientemente su rol como un criterio de exclusión rígido ha sido cuestionado cuando fueron reportadas tasas de complicación similares entre pacientes mayores (>75 años) y pacientes más jóvenes (33), pese a que este estudio se refiere a todos los targets, no sólo al NST. Estudios randomizados controlados reportan que no hay influencia en la edad sobre la mejoría motora como un factor estadísticamente independiente en ECP en NST (36). Las complicaciones quirúrgicas parecen depender principalmente de las comorbilidades, en las que la edad sirve como un sustituto (37).

En consecuencia, en nuestra cohorte de pacientes mayores, el riesgo preoperatorio podría aumentar debido al creciente número de comorbilidades a una edad más avanzada. En pacientes de 60 a 70 años de edad, un mayor número de años de enfermedad hasta la ECP podría resultar en una pérdida de años con buena CdV.

Mirando más allá de la edad y duración de enfermedad- La necesidad de mejores sustitutos.

La edad más avanzada y la mayor duración de enfermedad al momento de la cirugía están asociadas con mayores fenómenos motores no-dopaminérgicos (38). En el postoperatorio, con la progresión de la enfermedad, estos síntomas limitan gradualmente la eficacia del DBS (1,39).

Generalmente, la respuesta al tratamiento médico y quirúrgico parece depender de la interacción de la edad, duración de la enfermedad y fenotipo clínico. Esto se manifiesta en nuestra cohorte: a pesar de una duración de enfermedad significativamente más larga en el grupo correspondiente, el compromiso motor y la CdV en la evaluación basal son comparables entre ambos grupos, sugiriendo igualmente una progresión más rápida de los síntomas parkinsonianos en el grupo de corta duración de enfermedad. Sin embargo, en nuestra cohorte, no encontramos una relación significativa entre la duración de enfermedad y el compromiso motor en correlación y análisis de división por la mediana. Este aparente desajuste podría ser, en parte, resultado de los sub-puntajes de temblor relativamente más altos, aunque estadísticamente no significativos, en el grupo de corta duración de enfermedad. Este sub-puntaje más alto en temblor podría también explicar el mayor compromiso motor con menores complicaciones motoras en este grupo. Estos hallazgos señalan al temblor como una característica fenotípica importante en la evaluación de los candidatos quirúrgicos en pacientes mayores con corta duración de enfermedad.

La edad y la duración de la enfermedad parecen servir más bien como sustitutos para factores perjudiciales para el resultado de la ECP, como son las comorbilidades, los signos axiales y el deterioro cognitivo. Excepto por las comorbilidades, que correlacionan principalmente con la edad (37), su desarrollo podría asociarse más confiablemente con las características individuales de la enfermedad. Los subtipos de Enfermedad de Parkinson podrían ofrecer mejores predicciones de resultado, más que las características meramente demográficas como la edad cronológica (40).

Limitaciones

Nuestros resultados deben ser interpretados con precaución debido a un número de limitaciones. A pesar de haber involucrado cuatro centros de ECP, la medida de nuestro grupo de corta duración de enfermedad fue relativamente pequeña. Esto, en contrapartida, podría indicar una infra-representación clínica de pacientes mayores con ECP y corta duración de EP. La relativa

infrarrepresentación de las mujeres en el grupo de corta duración es similar a estudios previos que han reportado que los hombres parecerían someterse a ECP antes que las mujeres (41), lo cual podría deberse a los deseos del paciente, la posición en la sociedad (42), y el menor porcentaje de derivaciones para cirugía de ECP (43). La alta variabilidad de datos clínicos parecería explicarse por el pequeño tamaño de la muestra, especialmente en el grupo de corta duración de enfermedad que, como se discutió, podría ser proclive a una mayor heterogeneidad clínica en estadios de corta duración de enfermedad. Se necesitan más estudios, incluyendo un mayor número de pacientes, para investigar este punto.

La evaluación cognitiva es limitada debido a que el MMSE no es un instrumento específico de esta enfermedad, con una utilidad limitada en EP.

A pesar de que el concepto de nuestro estudio, investigando resultados de ECP con CdV, funciones motoras y requerimientos farmacológicos en pacientes mayores con corta duración de enfermedad, de alguna manera reproduce el concepto del estudio EARLYSTIM, es importante enfatizar diferencias metodológicas básicas: la más importante, el estudio EARLYSTIM fue un gran ensayo clínico randomizado y controlado. En el estudio EARLYSTIM un criterio de inclusión importante fue una duración de las fluctuaciones motoras de 3 años o menos para permitir el ingreso de pacientes con estadios tempranos de progresión de la enfermedad. Como la duración de las fluctuaciones motoras no fue registrada sistemáticamente en nuestra base de datos, no podemos confirmar los estadios de progresión de enfermedad basados en el mismo punto de corte que el estudio EARLYSTIM. Sin embargo, una corta duración de enfermedad basada en el punto de corte de 8 años parece ser un abordaje sensato para aproximar este criterio, ya que las complicaciones motoras no ocurren en los primeros 5 años de enfermedad en más del 90% para disquinesias y más del 85% para fluctuaciones motoras.

La falta de un grupo con mejor tratamiento médico, la evaluación clínica no ciega, el criterio de inclusión basado en duración de enfermedad en lugar de duración de complicaciones motoras, y el carácter retrospectivo limitan fuertemente la comparabilidad de nuestro estudio con el EARLYSTIM. Más aún, debido al corto periodo de observación en nuestro estudio, por ejemplo el número de EAs no puede ser comparado directamente entre ambos estudios.

Debido al diseño de nuestra base de datos como observacional longitudinal prospectiva, pero no intervencionista, sólo los estados cénicos ON (MedON/StimON) fueron registrados en la evaluación de seguimiento. Los valores MedOFF/StimON no estuvieron disponibles, limitando los efectos puros de la estimulación en la CdV y los resultados motores. La reducción de la DEDL y la comparación del puntaje postoperatorio MedON/StimON con el MedOFF y MedON preoperatorio observados en nuestra cohorte estuvieron, sin embargo, dentro de los rangos de estudios previos (1,2,5,6).

Se requiere un seguimiento más largo para registrar los resultados a largo plazo, especialmente el desarrollo de síntomas axiales, no motores y no dopaminérgicos. De nuestro seguimiento relativamente corto no podemos predecir la duración de la mejoría de la CdV. A pesar de que el alivio de los síntomas motores, especialmente los apendiculares, por la ECP en NST es conocida por ser sostenida, las comorbilidades y los factores previamente mencionados podrían reducir las diferencias entre el manejo quirúrgico en diferentes estadios de enfermedad y el tratamiento médico en una cohorte de mayor edad.

Para concluir, nuestro estudio provee una evidencia preliminar de un beneficio potencial de la neuroestimulación subtalámica luego de una corta duración de enfermedad, en una subpoblación de EP de mayor edad.

Sin embargo, este grupo de pacientes mayores con corta duración de enfermedad podría ser un reflejo del impacto del tipo de enfermedad y el estado de salud individual (más que el de las características demográficas) en los resultados de ECP. Esto enfatiza la necesidad de mirar más allá de las características demográficas en la determinación del candidato quirúrgico.

A pesar de que no se pueden derivar recomendaciones generales de nuestro estudio debido a su carácter exploratorio, sumamos otra pieza al rompecabezas de la selección de pacientes para neuroestimulación. ♦

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer a los pacientes por su consentimiento y cooperación en este estudio.

Miembros del grupo de estudio de Enfermedad de Parkinson no motora de la Sociedad Internacional de Enfermedad de Parkinson y Movimientos Anormales.

Comité director

- Kallol Ray-Chaudhuri; Professor, FRCP (Edin) FRCP (Lond) DSc, MD (King's College London, London, UK; Chair)
- Angelo Antonini; Professor, MD/PhD (IRCCS Hospital San Camillo, Venice, Italy)
- Pablo Martinez-Martin; Professor, MD/PhD (Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain)
- Per Odin; Professor, MD/PhD (Klinikum-Bremerhaven, Germany, and Skane University Hospital, Lund, Sweden)
- Anette Schrag; MD/PhD (University College London, London, UK)
- Daniel Weintraub; Professor (Associate), MD/PhD (University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA)

Miembros destacados

- Paolo Barone; Professor, MD/PhD (University of Naples, Italy)
- David J. Brooks; Professor, MD/PhD, DSc, FRCP, FMedSci (University College London, London, UK)
- Richard G. Brown; Professor, MD/PhD, MPhil (King's College London, London, UK)
- Peter Jenner; Professor, MD/PhD, DSc (King's College London, London, UK)
- B. Jeon; Professor, MD/PhD (Seoul National University Hospital, Seoul, Korea)
- Kelly Lyons; Professor, MD/PhD (University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS, USA)
- Nicola Pavese; Professor (Associate), MD/PhD (Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark, and Imperial College London, London, UK)
- Marios Politis; MD/PhD, MSc, DIC (King's College London, London, UK)
- Ronald B. Postuma; Professor (Associate), MD, MSc (McGill University, Montreal, Canada)
- Anthony Schapira; Professor, MD/PhD, DSc, FRCP, FMedSci (University College London, London, UK)
- Fabrizio Stocchi; Professor, MD/PhD (IRCCS, San Raffaele Rome, Rome, Italy)
- Lars Timmermann; Professor, MD/PhD (University Hospital Cologne, Cologne, Germany)
- Yoshio Tsuboi; Professor, MD/PhD (Fukuoka University, Fukuoka, Japan)

Gerencia y Coordinación

- Alexandra Rizos, MSc (King's College Hospital, London, UK)
- Anna Sauerbier, MD (King's College Hospital, London, UK)

COMENTARIOS DEL AUTOR

Haidar Salimi Dafsari y Paul Reker fueron responsables del concepto de estudio y diseño, adquisición de datos, concepto de análisis estadístico y ejecución, y redacción del manuscrito. Manuela Pilleri fue responsable de la adquisición de datos. Pablo Martinez-Martin fue el responsable de la ejecución y revisión de las estadísticas y revisión crítica del manuscrito. Alexandra Rizos, Estelle Perrier, Luisa Weiß, Prashanth Reddy, Monty Silverdale, Angelo Antonini y Michael Samuel fueron responsables de la adquisición de datos y revisión crítica del manuscrito. Julian Evans, Keyoumars Ashkan, y Veerle Visser-

Vandewalle fueron responsables de la intervención quirúrgica y la revisión crítica del manuscrito. K. Ray Chaudhuri y Lars Timmer-Mann fueron responsables del concepto de estudio y diseño, adquisición de datos y revisión crítica del manuscrito.

Cómo citar este artículo:

Dafsari H.S., Reker P., Silverdale M., Reddy P., Pilleri M., Martinez-Martin P., Rizos A., Perrier E., Weiß L., Ashkan K., Samuel M., Evans J., Visser-Vandewalle V., Antonini A., Ray-Chaudhuri K., Timmermann L. 2017. Subthalamic Stimulation Improves Quality of Life of Patients Aged 61 Years or Older With Short Duration of Parkinson's Disease. *Neuromodulation* 2018; 21: 532-540

REFERENCIAS

1. Krack P, Batir A, Van Blercom N et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925–1934.
2. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006;355:896–908.
3. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006;21(Suppl 14): S290–S304.
4. Okun MS, Gallo BV, Mandybur G et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:140–149.
5. Follett KA, Weaver FM, Stern M et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010;362:2077–2091.
6. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013;368:610–622.
7. Schuepbach WM, Rau J, Houeto JL et al. Myths and facts about the EARLYSTIM study. *Mov Disord* 2014;29:1742–1750.
8. Charles D, Konrad PE, Davis TL, Neimat JS, Hacker ML, FINDER SG. Deep brain stimulation in early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:347–348.
9. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014;29:1583–1590.
10. Derost PP, Ouchchane L, Morand D et al. Is DBS-STN appropriate to treat severe Parkinson disease in an elderly population? *Neurology* 2007;68:1345–1355.
11. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181–184.
12. Dembek TA, Reker P, Visser-Vandewalle V et al. Directional DBS increases side-effect thresholds-A prospective, double-blind trial. *Mov Disord* 2017;32:1380–1388.
13. Dafsari HS, Reddy P, Herchenbach C et al. Beneficial effects of bilateral subthalamic stimulation on non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Brain Stimul* 2016;9:78–85.
14. Storch A, Schneider CB, Wolz M et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology* 2013;80:800–809.
15. Martinez-Martin P, Jeukens-Visser M, Lyons KE et al. Health-related quality-of-life scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2011;26:2371–2380.
16. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The PDQ-8: development and validation of a short-form Parkinson's disease questionnaire. *Psychol Health* 1997;12:805–814.
17. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008;23:2129–2170.
18. Marinus J, Visser M, Stiggelbout AM et al. A short scale for the assessment of motor impairments and disabilities in Parkinson's disease: the SPES/SCOPA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:388–395.

19. Martinez-Martin P, Benito-Leon J, Burguera JA et al. The SCOPA-Motor Scale for assessment of Parkinson's disease is a consistent and valid measure. *J Clin Epidemiol* 2005;58:674–679.
20. Verbaan D, van Rooden SM, Benit CP, van Zwet EW, Marinus J, van Hilten JJ. SPES/ SCOPA and MDS-UPDRS: formulas for converting scores of two motor scales in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:632–634.
21. Hentz JG, Mehta SH, Shill HA, Driver-Dunckley E, Beach TG, Adler CH. Simplified conversion method for unified Parkinson's disease rating scale motor examinations. *Mov Disord* 2015;30:1967–1970.
22. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:2649–2653.
23. Martinez-Martin P, Kurtis MM. Health-related quality of life as an outcome variable in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord* 2012;5:105–117.
24. Luo N, Tan LC, Zhao Y, Lau PN, Au WL, Li SC. Determination of the longitudinal validity and minimally important difference of the 8-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8). *Mov Disord* 2009;24:183–187.
25. Dafsari HS, Reker P, Stalinski L et al. Quality of life outcome after subthalamic stimulation in Parkinson's disease depends on age. *Mov Disord* 2017. doi: 10.1002/mds.27222.
26. Daniels C, Krack P, Volkmann J et al. Is improvement in the quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease predictable? *Mov Disord* 2011; 26:2516–2521.
27. Ory-Magne F, Brefel-Courbon C, Simonetta-Moreau M et al. Does ageing influence deep brain stimulation outcomes in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2007;22:1457– 1463.
28. Schupbach WM, Maltete D, Houeto JL et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2007;68:267–271.
29. Fenoy AJ, Simpson RK. Jr. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. *J Neurosurg* 2014;120:132–139.
30. Mestre TA, Espay AJ, Marras C, Eckman MH, Pollak P, Lang AE. Subthalamic nucleus-deep brain stimulation for early motor complications in Parkinson's disease-the EARLYSTIM trial: early is not always better. *Mov Disord* 2014;29:1751–1756.
31. Sperens M, Hamberg K, Hariz GM. Are patients ready for “EARLYSTIM”? Attitudes towards deep brain stimulation among female and male patients with moderately advanced Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2017;2017:1939831.
32. Fundament T, Eldridge PR, Green AL et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease with early motor complications: a UK cost-effectiveness analysis. *PLoS One* 2016;11:e0159340.
33. DeLong MR, Huang KT, Gallis J et al. Effect of advancing age on outcomes of deep brain stimulation for Parkinson disease. *JAMA Neurol* 2014; 71:1290–1295.
34. Charles PD, Van Blercom N, Krack P et al. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology* 2002;59:932–934.
35. Umemura A, Oka Y, Okita K, Toyoda T, Matsukawa N, Yamada K. Predictive factors affecting early deterioration of axial symptoms after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:582–584.
36. Weaver FM, Follett K, Stern M et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:63–73.
37. Rughani AI, Hodaie M, Lozano AM. Acute complications of movement disorders surgery: effects of age and comorbidities. *Mov Disord* 2013;28:1661–1667.
38. Shalash A, Alexoudi A, Knudsen K, Volkmann J, Mehdorn M, Deuschl G. The impact of age and disease duration on the long term outcome of neurostimulation of the subthalamic nucleus. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:47–52.
39. Fasano A, Romito LM, Daniele A et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain* 2010;133:2664–2676.
40. Kurtis MM, Rajah T, Delgado LF, Dafsari HS. The effect of deep brain stimulation the non-motor

symptoms of Parkinson's disease: a critical review of the current evidence. *NPJ Parkinsons Dis* 2017;3:16024.

41. Hariz GM, Lindberg M, Hariz MI, Bergenheim AT. Gender differences in disability and health-related quality of life in patients with Parkinson's disease treated with stereotactic surgery. *Acta Neurol Scand* 2003;108:28–37.

42. Hamberg K, Hariz GM. The decision-making process leading to deep brain stimulation in men and women with parkinson's disease - an interview study. *BMC Neurol* 2014;14:89.

43. Setiawan M, Kraft S, Doig K et al. Referrals for movement disorder surgery: under-representation of females and reasons for refusal. *Can J Neurol Sci* 2006; 33:53–57.

44. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain* 2000;123:2297–2305.