

Guía oficial de recomendaciones clínicas
en la enfermedad de Parkinson

GUÍAS

diagnósticas y terapéuticas
de la Sociedad Española de

NEUROLOGÍA 2019

4

EDICIÓN
REVISADA



Guía oficial de recomendaciones clínicas
en la enfermedad de Parkinson

GUÍAS

diagnósticas y terapéuticas
de la Sociedad Española de

NEUROLOGÍA 2019

COORDINADOR

José Matías Arbelo González

COMITÉ EDITORIAL

José Matías Arbelo González

Hospital Insular Universitario de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria

Javier López del Val

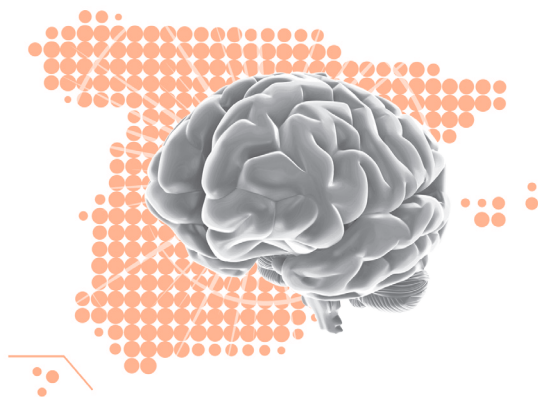
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

María del Carmen Durán

Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz

Gurutz Linazasoro Cristóbal

Inbiomed. San Sebastián



Advertencias

La medicina es un área en constante evolución. Se recomienda a los lectores que contrasten la información y analicen los últimos datos aportados por la industria fabricante de cada fármaco para comprobar sus indicaciones, dosis recomendadas, efectos secundarios y contraindicaciones. Los autores y editores no pueden asumir la completa responsabilidad por actos médicos que pudieran estar relacionados con los contenidos de esta obra.



Realización: LUZAN 5 HEALTH CONSULTING, S.A

Pasaje de la Virgen de la Alegría, 14

28027 Madrid

e-mail: luzan@luzan5.es

<http://www.luzan5.es>

Título original: Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. 4. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson

© 2019, Sociedad Española de Neurología

ISBN: 978-84-17372-49-1. Depósito legal: M-9604-2019

Los contenidos expresados en cada uno de los capítulos reflejan la opinión de los autores de cada uno de ellos. En ningún caso, los miembros del comité editorial, la editorial o los patrocinadores de la obra han de compartir necesariamente el contenido de cada uno de los capítulos, debiéndose remitir el lector a la bibliografía original o a los autores de cada supuesto en caso de precisar información adicional sobre lo publicado.

El titular del *copyright* se opone expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal). Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin el permiso escrito de los titulares del *copyright*.

AUTORES

COORDINADOR

José Matías Arbelo González

Hospital Insular Universitario de Gran Canaria.
Las Palmas de Gran Canaria

COMITÉ EDITORIAL

José Matías Arbelo González

Hospital Insular Universitario de Gran Canaria.
Las Palmas de Gran Canaria

Javier López del Val

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
Zaragoza

María del Carmen Durán Herrera

Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz

Gurutz Linazasoro Cristóbal

Inbiomed. San Sebastián

COMITÉ ASESOR

Juan Andrés Burguera Hernández

Hospital Universitario La Fe. Valencia

Alfonso Castro García

Hospital Clínico Universitario de Santiago de
Compostela. Santiago de Compostela

José Chacón Peña

Hospital Infanta Luisa. Sevilla

Jaime Kulisevsky Bojarski

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
CIBERNED. Barcelona

Elena Lezcano García

Hospital de Cruces. Baracaldo

José Obeso Inchausti

Centro Integral de Neurociencias (CINAC).
Hospital Puerta del Sur. CIBERNED. Madrid

Eduardo Tolosa Sarro

Profesor Emérito de Neurología. Universidad
de Barcelona

COORDINADORES DE CAPÍTULOS

Ernest Balaguer Martínez

Hospital Universitari General de Catalunya.
Barcelona

Víctor Manuel Campos Arillo

Hospital Vithas Xanit Internacional. Málaga

María José Catalán Alonso

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Pedro José García Ruiz

Hospital Universitario Fundación Jiménez
Díaz. CIBERNED. Madrid

Francisco Grandas Pérez

Hospital Universitario Gregorio Marañón.
Madrid

María Rosario Luquin Piudo

Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

María José Martí Domènech

Hospital Clínic. Barcelona

Juan Carlos Martínez Castrillo

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Pablo Martínez Martín

Centro Nacional de Epidemiología. Instituto
de Salud Carlos III. CIBERNED. Madrid

Adolfo Mínguez Castellanos

Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
Granada

Pablo Mir Rivera

Hospital Universitario Virgen del Rocío.
CIBERNED. Sevilla

María Cruz Rodríguez Oroz

Hospital Universitario Donostia. San Sebastián

Renée Ribacoba Montero

Centro Neurofunción. Gijón

Julia Vaamonde Gamo

Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real

Francesc Valldeoriola Serra

Hospital Clínic. Barcelona

Lydia Vela Desojo

Hospital Universitario Fundación Alcorcón.
Alcorcón

Francisco Vivancos Matellano

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Rosa Yáñez Baña

Hospital Universitario de Ourense. Orense

AUTORES

Araceli Alonso Cánovas

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Javier Arbizu Lostao

Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Begoña Ares Pensado

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela

Iciar Avilés Olmos

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Àngels Bayés Rusiñol

Centro Médico Teknon. Barcelona

Elena Bellosta Diago

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
Zaragoza

Alberto Bergareche Yarza

Hospital Universitario Donostia. San Sebastián

Matilde Calopa Garriga

Hospital Universitari de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat

Fátima Carrillo García

Hospital Universitario Virgen de Rocío. Sevilla

Francisco Javier Carrillo Padilla

Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife

Yaroslau Compta

Hospital Clínic. Barcelona

Esther Cubo Delgado

Hospital Universitario de Burgos. Burgos

Oriol de Fabregues Nebot

Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona

Carles Gaig Ventura

Hospital Clínic. Barcelona

Juan García Caldentey

Hospital Quirónsalud Palmaplanas. Mallorca

Rocío García Ramos

Hospital Clínic San Carlos. Madrid

Pedro J. García Ruíz

Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Verónica Giménez de Béjar

Hospital General Universitario Santa Lucía.
Cartagena

Juan Carlos Gómez Esteban

BioCruces Health Research Institute.
Baracaldo

Jon Infante Ceberio

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Santander

Antonio Koukoulis Fernández

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.
Vigo

Mónica Kurtis Urra

Hospital Ruber Internacional. Madrid

Inés Legarda Ramírez

Hospital Universitari Son Espases. Mallorca

Lydia López Manzanares

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Eva López Valdés

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Rocío Malo de Molina

Hospital Insular Universitario de Gran Canaria.
Las Palmas de Gran Canaria

María José Martí Domènech

Hospital Clinic. Barcelona

Pablo Martínez Martín

Centro Nacional de Epidemiología. Instituto
de Salud Carlos III. CIBERNED. Madrid

Irene Martínez Torres

Hospital Universitario La Fe. Valencia

Marina Mata Álvarez-Santullano

Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid

Ossama Morsi Hassan

Hospital Clínico Universitario Virgen de la
Arrixaca. Murcia

Javier Pagonabarraga Mora

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
CIBERNED. Barcelona

Berta Pascual Sedano

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
CIBERNED. Barcelona

Ignacio Javier Posada Rodríguez

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Víctor Manuel Puente Periz

Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Barcelona

Carmen Rodríguez Blázquez

Centro Nacional de Epidemiología. Instituto
de Salud Carlos III. CIBERNED. Madrid

Ana Rojo Sebastián

Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Alcalá de Henares

Javier Ruiz Martínez

Hospital Universitario Donostia. San Sebastián

Diego Santos García

Hospital Arquitecto Marcide. Ferrol

María Pilar Sanz Cartagena

Hospital de Mataró. Mataró

Ángel Sesar Ignacio

Complejo Hospitalario Universitario de
Santiago. Santiago de Compostela

Julia Vaamonde Gamo

Hospital General Universitario de Ciudad
Real. Ciudad Real

Caridad Valero Merino

Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

PRÓLOGO

Cuando el coordinador de la *Guía oficial de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson 2016*, el Dr. José Matías Arbelo González, me pidió que escribiese unas palabras como prólogo de la misma, acepté de inmediato, con placer; pero ha sido cuando he visto el contenido y formato de estas guías cuando realmente he podido comprobar el esfuerzo tan importante al que debía referirme.

Se trata de un trabajo colaborativo muy bien estructurado, e importante, en el que han participado numerosos neurólogos, en total 64, ya sea como coeditores, como comité asesor, como coordinadores o como autores.

La guía va precedida de una introducción a cargo del Dr. Arbelo en la que se pone de relieve la necesidad de este proyecto, dados los cambios tan notables ocurridos en el conocimiento de la enfermedad de Parkinson en los últimos años, que abarcan todos los aspectos, desde la epidemiología, la genética, la patogenia, la anatomía patológica, la clínica y el diagnóstico, hasta el tratamiento.

En todo momento se mantiene la prioridad de la toma de decisiones basada en pruebas, buscándose siempre las mejores evidencias, para intentar mejorar tanto el diagnóstico como el tratamiento, y reducir con ello la variabilidad clínica, contribuyendo al tratamiento cada vez más personalizado de las personas afectas por la enfermedad de Parkinson.

Destacable es, por primera vez, la inclusión de una mayoría de autores jóvenes y, aunque no debiera ser noticia, la gran participación femenina, representando ambas inclusiones los cambios que se están produciendo en la Sociedad Española de Neurología.

Y aunque la colaboración con la industria farmacéutica es necesaria y útil, en la mayoría de las actividades que realizamos los neurólogos a veces se precisa una independencia nítida para evitar sesgos, lo que ha ocurrido en la realización de estas guías de forma encomiable.

Quisiera asegurar a los posibles lectores que indudablemente se beneficiarán de su lectura, dada la calidad de los participantes y de la información contenida en la guía.

Pero también deseo dejar constancia, en este breve prólogo, que la guía va dirigida de forma muy especial a los pacientes, que son a quienes se dedican todos los esfuerzos que realizan los miembros de nuestra Sociedad, tal como destaca el coordinador de la obra cuando se refiere al alcance de la misma.

Por todo ello, desde la Junta Directiva de la Sociedad Española de Neurología no podemos más que felicitar a todos los que han participado en la confección de esta guía, y darles las gracias por el notable esfuerzo realizado, del que se beneficiarán no solo los profesionales sanitarios sino también los pacientes y sus familiares.

Dr. Óscar Fernández
Presidente de la Sociedad Española de Neurología

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones motoras siguen siendo síntomas guías para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson (EP), pero se puede afirmar que el avance en el conocimiento de la enfermedad ha variado notablemente en los últimos 15 años. Fundamentalmente destacaría el mejor conocimiento sintomático de los signos no motores, el desarrollo de la genética, el importante cambio producido por la estimulación cerebral profunda en el control de complicaciones motoras y su contribución al mejor conocimiento fisiopatológico de los circuitos a nivel de ganglios basales, y el desarrollo de biomarcadores, aún en fase de investigación, para el diagnóstico en la fase premotora de la EP.

La EP es un proceso crónico y progresivo provocado no solo por la degeneración neuronal de la sustancia negra, lo que conlleva una disminución en los niveles de dopamina y la consiguiente aparición de los clásicos síntomas motores. Se ha puesto de relieve que la neurodegeneración comienza antes de que se manifiesten tales síntomas, por lo que adquiere especial relieve el conocimiento sobre las manifestaciones no motoras de la enfermedad debido a una afectación multisistema tanto a nivel del sistema nervioso central como periférico, mediante un mecanismo de expansión entre regiones interconectadas. Así pues, se verán implicados diferentes sustratos patológicos que producirán cambios en múltiples neurotransmisores dando lugar al desarrollo de una gran variabilidad de síntomas que, hasta no hace muchos años, eran desconocidos y que pueden preceder a la sintomatología típica de la enfermedad o acompañarla. En consecuencia se desarrollarán diferentes fenotipos de enfermedad con una respuesta terapéutica y un pronóstico diferenciado.

La etiología sigue siendo desconocida y multifactorial. La prevalencia es aproximadamente de un 0,3% en la población general, llega al 2% en mayores de 60 años y es superior al 4% en mayores de 80, con una incidencia de 8-18/100.000 personas/año. Algunos estudios señalan mayor prevalencia en varones y otras posibles diferencias entre razas, aunque estos datos están pendientes de confirmar. Por lo tanto, la edad es un importante factor de riesgo para su desarrollo. Otro aspecto de interés son los factores genéticos, sobre todo en aquellos que debutan con la enfermedad por debajo de los 45 años y que presentan historia familiar. Han pasado 20 años desde la descripción de la primera mutación genética relacionada con la enfermedad (α -sinucleína); desde entonces han sido descritas 22 mutaciones asociadas a la EP que pueden explicar hasta un 30% de las formas familiares y un 5% de las formas esporádicas.

El diagnóstico en la actualidad es exclusivamente clínico, y precisa de revisiones periódicas para su confirmación y para descartar, con la aparición de síntomas atípicos, la posibilidad de algún otro tipo de parkinsonismo degenerativo. En este sentido adquiere cada vez mayor interés la investigación de biomarcadores que faciliten el diagnóstico en fases precoces de la enfermedad.

Su tratamiento deberá ser sobre todo personificado, atendiendo a las situaciones personales, familiares, laborales y sociales de cada paciente, y por otra parte, multidisciplinar, en el que deberán intervenir otros profesionales dependiendo de la progresión de la enfermedad. Un aspecto importante es conseguir homogeneizar bajo el principio de equidad las diferentes alternativas terapéuticas que faciliten la mejor recomendación basada en la evidencia científica.

Por último, la actual reedición viene justificada por la necesidad de realizar una puesta al día (*Update*) en dos aspectos muy destacados y novedosos desde el punto de vista neurofarmacológico y de la evidencia clínica que, sin duda, contribuyen en dos sentidos: mejorar la calidad de vida de los pacientes, y en la confirmación de eficacias terapéuticas en la práctica clínica diaria.

Alcance

Esta guía pretende ser un proyecto de directrices y recomendaciones sobre la EP para mejorar la atención clínica y calidad de vida de los pacientes, enfocada en función de la presentación de los diferentes problemas que se irán desarrollando a lo largo de la evolución de la enfermedad, ofreciendo las mejores soluciones y alternativas terapéuticas para los diferentes estadios, basándose en la mejor evidencia publicada y contando con la implicación de expertos para el consenso.

Se ha desarrollado un temario de interés general orientado hacia los miembros del Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento (GETM) de la Sociedad Española de Neurología, neurólogos generales, residentes de Neurología, médicos de Atención Primaria y en general profesionales de la salud, con la pretensión de que también pueda ser relevante para el sistema público de salud.

Objetivos

Se han marcado los siguientes objetivos:

- ▶ Establecer el correcto diagnóstico e identificación de los problemas durante las diferentes fases de la enfermedad.
- ▶ Recomendar el mejor manejo terapéutico en base a la mejor evidencia científica.
- ▶ Ayudar a tomar decisiones adecuadas.

Metodología

Para la elaboración de la guía se ha propuesto la mayor participación posible de miembros del GETM, constituyéndose un grupo de trabajo con expertos en trastornos del movimiento, que se ha organizado en tres grupos: grupo de autores de capítulos o de diferentes apartados de capítulos, grupo de coordinadores de capítulos y comité asesor.

En la elaboración de los diferentes capítulos se han tenido en cuenta otras guías de revisión terapéutica, diagnóstica y de niveles de evidencia, como se especifica más adelante, pero siguiendo como principal referencia la metodología de la AAN:

- ▶ AAN, American Academy of Neurology (2006): utilizan niveles de evidencia A (establecida; requiere dos estudios clase I consistentes), B (probable; requiere un estudio clase I o dos clase II consistentes), C (posible; requiere un estudio clase II o dos clase III consistentes) y U (inadecuado o conflictivo) (**Anexo II**).
- ▶ NICE, National Institute for Health and Care Excellence (2006): utilizan niveles de evidencia de 1 a 4 y grados de recomendación de A a E (**Anexo II**).
- ▶ SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2010): utilizan niveles de evidencia de 1 a 4 y grados de recomendación de A a E (**Anexo II**).
- ▶ EFNS, European Federation of Neurological Societies (2013): utilizan A (establecida), B (probable), C (posible) y evidencia insuficiente para recomendación.
- ▶ Canadian Guidelines on Parkinson's Disease (2012): utilizan A (establecida), B (probable), C (posible), D (opinión del experto o consenso), U (inadecuado o conflictivo) y GPP (buena práctica clínica) (**Anexo II**).
- ▶ Revisiones de ensayos clínicos, preferentemente publicados en los últimos 5 años, aunque también previos cuando han sido de especial interés (Cochrane). En lo posible, se han excluido recomendaciones no basadas en ensayos clínicos o en metaanálisis.

Conflicto de intereses

Para el desarrollo de esta guía se ha garantizado la total independencia financiera, editorial y de distribución de las industrias farmacéuticas, que por lo tanto no han tenido ninguna influencia en la creación y elaboración de los diferentes capítulos que la componen.

Agradecimiento

Finalmente, quisiera dar las gracias sinceramente a todos los participantes: autores, coordinadores, comité asesor y miembros de la Junta del GETM, por su implicación y dedicación de forma desinteresada. La conclusión de este proyecto es el resultado del gran esfuerzo realizado por todos ellos.

José Matías Arbelo González
Coordinador del Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento
Sociedad Española de Neurología

PRÓLOGO	7
INTRODUCCIÓN	9
PARTE PRIMERA. DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	
CAPÍTULO 1	17
Diagnóstico clínico, test farmacológicos y diagnóstico diferencial	
CAPÍTULO 2	49
Diagnóstico por neuroimagen estructural. Neurosonografía. Neuroimagen funcional	
CAPÍTULO 3	67
Diagnóstico por genética	
CAPÍTULO 4	77
Evaluación de la enfermedad	
PARTE SEGUNDA. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	
CAPÍTULO 5	97
Neurofarmacología de la enfermedad de Parkinson. UPDATE 2018.	
CAPÍTULO 6	123
Tratamiento de los síntomas motores en la fase primaria de la enfermedad	
CAPÍTULO 7	131
Manejo y tratamiento de las primeras complicaciones motoras con terapia convencional: fluctuaciones y discinesias. UPDATE 2018	
CAPÍTULO 8	149
Manejo y tratamiento de las complicaciones no motoras	
CAPÍTULO 9	179
Concepto de enfermedad de Parkinson avanzada. Tratamiento de las complicaciones motoras no respondedoras al tratamiento convencional: terapias de segunda línea. UPDATE 2018	
CAPÍTULO 10	199
Identificación y manejo de las complicaciones motoras refractarias	
CAPÍTULO 11	219
Urgencias y hospitalización	

ANEXOS

Anexo I 245

Algoritmo para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson

Algoritmo para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en fase inicial

Algoritmo para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson avanzada:
terapias de segunda línea

Anexo II 249

Niveles de evidencia de diferentes guías consultadas

PARTE 1

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

DIAGNÓSTICO CLÍNICO, TEST FARMACOLÓGICOS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

1

COORDINADORAS

Julia Vaamonde Gamo y Rosa Yáñez Baña

AUTORES

Alberto Bergareche Yarza, Yaroslau Compta
y Diego Santos García



1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Introducción

El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson (EP) sigue siendo clínico. En este trabajo se revisan los diferentes criterios diagnósticos disponibles haciendo especial énfasis en los nuevos criterios recientemente publicados por la Sociedad Internacional de enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento (Movement Disorder Society, MDS) que revisan los criterios previos a la luz de los conocimientos actuales sobre la enfermedad.

Diagnóstico de la enfermedad

El diagnóstico correcto de la EP es un requisito fundamental para el manejo del paciente. Desde la descripción de la EP se han producido cambios muy importantes tanto en aspectos clínicos, etiofisiopatológicos y terapéuticos como en el concepto que tenemos sobre la enfermedad. Entendemos mejor las manifestaciones motoras y el papel de su respuesta al tratamiento como parte de los criterios diagnósticos. Tenemos una mayor claridad en las definiciones anatomopatológicas entendiendo que la neurodegeneración comienza antes de que se manifiesten los síntomas motores, y un mayor conocimiento sobre las manifestaciones no motoras y sobre el papel que tienen los factores genéticos y epigenéticos en la etiofisiopatología de la enfermedad. También se vislumbra un incipiente avance hacia el desarrollo de biomarcadores y de modelos animales más acordes con la fisiopatología de la enfermedad. Estos avances en el conocimiento nos han obligado a replantearnos aspectos básicos como son la definición de la EP y sus criterios diagnósticos.

Es posible que en un futuro, y a medida que avance el conocimiento, podamos disponer de marcadores diagnósticos bioquímicos, de neuroimagen anatómica o métodos para detectar el depósito de α -sinucleína, pero actualmente el diagnóstico de la EP sigue siendo fundamentalmente clínico, aunque hay pruebas complementarias que pueden realizarse ocasionalmente con objeto de resolver casos dudosos.

Obtener una certeza diagnóstica completa en vida es imposible. En los estudios clinicopatológicos realizados en la década de los noventa se consiguió una confirmación diagnóstica por autopsia de entre el 75 % y el 95 % en pacientes diagnosticados de EP por expertos¹⁻⁴. La precisión diagnóstica varía considerablemente según la duración de la enfermedad, la edad, la experiencia del médico y la evolución en nuestra comprensión de la EP (estudios más recientes muestran en general una mayor precisión). Los errores en el diagnóstico pueden ser atribuibles a la falta de reconocimiento de otras patologías neurodegenerativas, causas de parkinsonismo secundario o de la ausencia de un auténtico parkinsonismo (por ejemplo, temblor esencial, temblor distónico, etc.).



Hay varios conjuntos de criterios diagnósticos que se han creado y usado de forma variable para el diagnóstico de la EP⁵⁻⁷. Desde la publicación de estos criterios, el conocimiento ha avanzado y los conceptos de la enfermedad están cambiando, de forma que algunos estudios sugieren que los clínicos experimentados pueden diagnosticar la EP con mayor precisión que los criterios diagnósticos formales². Por lo tanto, hasta que los marcadores de diagnóstico definitivos y validados estén disponibles, la opinión de expertos se mantendrá como la técnica de diagnóstico estándar en vida. En este sentido se pronunció el EFNS/MDS-ES Scientist Panel on Parkinson's disease and other movement disorders⁸ recomendando el uso de los criterios validados del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria, UK-PDSBB) para el diagnóstico clínico (**nivel de evidencia B**, según EFNS 2004⁹) (**Tabla I**).

Recientemente, el grupo de trabajo de la MDS ha presentado tres documentos de gran interés en lo que respecta al tema que ocupa este trabajo.

En el primero de ellos¹⁰ se revisa la definición de la EP y los aspectos críticos que la determinan. En primer lugar, los nuevos hallazgos que desafían el papel central de la patología clásica como árbitro del diagnóstico, en particular en lo que se refiere a los casos de EP de causa genética sin depósito de sinucleína, la alta prevalencia de cuerpos de Lewy incidentales y en relación con los síntomas prodrómicos no motores de la EP. En segundo lugar, el reconocimiento de que la demencia es frecuente en la EP dificulta la distinción entre demencia por cuerpos de Lewy y la EP-demencia, lo que va a favor de eliminar la demencia como un criterio de exclusión para el diagnóstico de la EP. En tercer lugar, existe un creciente reconocimiento de la heterogeneidad de la enfermedad, lo que sugiere que hay diferentes subtipos de EP que pueden ser identificados tanto al inicio como a lo largo de la evolución de la enfermedad. En cuarto lugar, el reconocimiento de la existencia de una EP prodrómica cuyo caracterización permitiría el uso de estrategias neuroprotectoras cuando estuvieran disponibles. De este trabajo se concluye la necesidad de crear nuevos criterios diagnósticos tanto para la fase prodrómica como para la EP clínicamente manifiesta.

En el segundo de los trabajos¹¹ se describen los criterios diagnósticos y la metodología para el diagnóstico de la EP prodrómica. Se define como la fase de la enfermedad en la que los síntomas secundarios a la neurodegeneración están presentes pero el diagnóstico clínico de la EP no es todavía posible. Estos criterios se han desarrollado con el objetivo de ayudar a la investigación en este campo. El modelo se basa en un cálculo de probabilidad de sufrir una EP prodrómica tomando como base la edad y añadiendo información sobre factores de riesgo ambientales, genéticos y el resultado de una serie de pruebas farmacológicas diseñadas para síntomas motores y no motores así como el resultado de pruebas complementarias (PET-SPECT, TC dúplex, etc.). Estos criterios aquí descritos suponen un primer paso y requerirán una actualización permanente a medida que se tenga más información sobre esta fase.

Tabla I. Criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK-PDSBB)**Paso 1. Diagnóstico de parkinsonismo**

- Bradicinesia
- Y al menos uno de los siguientes:
 - Rigidez muscular
 - Temblor de reposo de 4-6 Hz
 - Inestabilidad postural no causada por disfunción primaria visual, vestibular, cerebelosa o propioceptiva

Paso 2. Hallazgos que excluyen la enfermedad de Parkinson como causa del parkinsonismo

- Antecedentes de ictus repetidos y progresión del parkinsonismo
- Antecedentes de traumas craneales repetidos
- Antecedentes de encefalitis definida
- Crisis oculógiras
- Tratamiento con neurolépticos al inicio de los síntomas
- Más de un familiar afectado
- Remisión sostenida
- Unilateralidad sintomática estricta después de 3 años
- Parálisis supranuclear de la mirada
- Signos cerebelosos
- Disfunción autonómica precoz
- Demencia grave precoz con alteración de memoria, lenguaje y praxias
- Signo de Babinski
- Presencia de tumor o hidrocefalia comunicante en TC craneal
- Ausencia de respuesta a dosis elevadas de levodopa (excluyendo malabsorción)
- Exposición a MPTP

Paso 3. Hallazgos que apoyan el diagnóstico de enfermedad de Parkinson (se requieren tres o más para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson definitiva)

- Inicio unilateral
- Presencia de temblor de reposo
- Curso progresivo
- Síntomas de inicio asimétrico
- Respuesta excelente (70-100%) a levodopa
- Corea grave inducida por levodopa
- Respuesta a levodopa mantenida durante 5 o más años
- Curso clínico de 10 años o más
- Hiposmia
- Alucinaciones visuales

MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.



En otro estudio recientemente publicado, Nalls *et al.*¹² han desarrollado y testado un algoritmo que tiene como objetivo distinguir, de entre los participantes en el estudio, aquellos que sufren una EP de los controles sin depender de su sintomatología motora. Para construir el modelo, los autores han utilizado datos referentes a la función olfatoria, imagen, estimación del riesgo genético y datos demográficos. La esperanza de los autores es que si tal algoritmo se aplicara a la población en general podría ayudar a identificar a las personas que están en riesgo de padecer la EP, aunque en un estudio con diseño de corte transversal, como es este, no se puede confirmar esta hipótesis, por lo que sería necesario un seguimiento longitudinal.

Finalmente, en el tercer trabajo¹³ la MDS ha presentado sus *Criterios diagnósticos para la enfermedad de Parkinson (MDS-PD Criteria)*, creados fundamentalmente para su uso en investigación aunque pueden también ser utilizados en el diagnóstico clínico. El objetivo es sistematizar el diagnóstico clínico de forma que pueda ser reproducible en los diferentes centros y aplicable por aquellos clínicos con menor experiencia en el diagnóstico de la EP. Las alteraciones motoras siguen siendo los signos guía pero hay un incremento del peso de los trastornos no motores. En un primer paso, y de forma similar a los criterios previamente utilizados, los criterios de la MDS utilizan las alteraciones motoras (definidas como bradicinesia más temblor de reposo o rigidez) como eje central del diagnóstico de parkinsonismo. En el siguiente paso, y una vez documentada la existencia de parkinsonismo, la estrategia de diagnóstico de la EP se basa en confirmar la existencia o ausencia de criterios de exclusión y de “banderas rojas”, además de confirmar la existencia de otros criterios positivos adicionales que sirven de apoyo y aumentan la confianza a la hora de realizar el diagnóstico. Está en marcha un estudio de validación frente al “patrón oro” actual del diagnóstico clínico.

Criterios diagnósticos para la enfermedad de Parkinson de la International Movement Disorder Society (MDS-PD Criteria)

En la creación de los criterios de diagnóstico existe un conflicto inherente entre sensibilidad y especificidad. La importancia relativa de falsos negativos frente a los falsos positivos varía de acuerdo a la finalidad para la que se aplican los criterios. Para este particular se han conservado elementos que han probado ser útiles en los criterios diagnósticos previamente utilizados y se han omitido aspectos que no pueden ser justificados de acuerdo con los conocimientos actuales.

Los Criterios MDS-PD incluyen **dos niveles distintos de certeza**:

- **EP clínicamente establecida.** Su objetivo es maximizar la especificidad. La gran mayoría (es decir, al menos el 90%) de los sujetos que cumplan estos criterios tendrá una EP. Se presume que muchos casos de EP verdaderos no cumplirán con este nivel de certeza.

- ▶ **EP clínicamente probable.** Su objetivo es obtener un equilibrio entre sensibilidad y especificidad. Un 80 % de los pacientes diagnosticados como EP probable tendrán EP y además se podrán identificar un 80% de todos los casos.

Otras características clave para la valoración de los criterios diagnósticos son las siguientes:

- ▶ **Características negativas y positivas.** Las primeras son aquellas que van en contra del diagnóstico (bien exclusiones absolutas o bien “banderas rojas”) y las segundas son aquellas que apoyan el diagnóstico de EP.
- ▶ **Peso específico.** No todas las características tienen el mismo peso específico a la hora de hacer el diagnóstico. Los criterios de exclusión se han dividido en dos categorías: por una parte, los que se consideran signos específicos de diagnósticos alternativos, y por otra, las “banderas rojas”, que son signos potenciales de patologías alternativas con menor nivel de especificidad. La “banderas rojas” descartan el diagnóstico de EP solamente cuando no pueden ser contrapesadas por criterios que soportan el diagnóstico. No se ha definido el nivel de especificidad de las “banderas rojas”, por lo que se han utilizado las guías y las opiniones de los grupos de consenso de los criterios diagnósticos previos.
- ▶ **Interpretación de los hallazgos.** Algunos criterios de exclusión incluyen sugerencias interpretativas, por lo que no pueden ser aplicadas a circunstancias que son inadecuadas (por ejemplo, el diagnóstico como parkinsonismo inducido por fármacos en un paciente que toma quetiapina a dosis bajas por un trastorno de sueño, o cuando se presenta una condición que claramente explica la presencia de un criterio específico, como podría ser la existencia de un trastorno sensitivo tras un ictus).
- ▶ **El tiempo.** La seguridad diagnóstica aumenta con el tiempo. Al inicio, la progresión y la respuesta al tratamiento pueden no ser evidentes y las “marcas” características de otras enfermedades neurodegenerativas pueden no haber aparecido todavía. Además, algunos de los hallazgos tienen diferentes implicaciones en los diferentes estadios de la enfermedad. Algunos “datos atípicos” son incompatibles con la EP temprana pero pueden ser relativamente comunes en estadios avanzados. Por ello, muchos criterios individuales incluyen componentes de duración. Si un hecho atípico ocurre fuera de la “ventana de tiempo”, el criterio no se aplica.
- ▶ **Demencia.** No se considera la demencia como un criterio de exclusión para la EP independientemente de si ocurre o no al inicio de la evolución. Los pacientes con demencia de inicio precoz que de acuerdo con los criterios de consenso¹⁴ serían diagnosticados de demencia con cuerpos de Lewy también podrían ser opcionalmente clasificados como EP-subtipo demencia con cuerpos de Lewy.
- ▶ **Pruebas diagnósticas.** Actualmente el diagnóstico de la EP es clínico y los criterios diagnósticos están diseñados para ser utilizados sin el apoyo de pruebas diagnósticas. Sin embargo, ocasionalmente hay pruebas complementarias que



se pueden realizar para resolver casos inciertos. Se aceptan como tales aquellas que sirvan como criterios de soporte y que tengan publicados tres estudios realizados en diferentes centros con un mínimo de 60 participantes y más de un 80% de especificidad en el diagnóstico diferencial del parkinsonismo en la mayoría de los estudios. Se acepta como sustitutivo de uno de los tres estudios requeridos la existencia de un metaanálisis con menos de 60 pacientes (son imperativos los otros dos estudios). Actualmente cumplen estos criterios el déficit olfatorio y la gammagrafía cardíaca con ^{123}I -metayodobencilguanidina (^{123}I -MIBG) (**nivel de evidencia A**). Los estudios con neuroimagen funcional de la vía dopaminérgica presináptica con PET (tomografía por emisión de positrones) o SPECT (tomografía por emisión de fotón único) pueden distinguir la EP de entidades que parecen una EP sin parkinsonismo (temblor esencial), pero no son una herramienta cualificada para diferenciar la EP de otros parkinsonismos (**nivel de evidencia A**).

Criterios para el diagnóstico de parkinsonismo

Parkinsonismo se define como bradicinesia, en combinación con temblor de reposo, rigidez, o ambos. Estos hallazgos deben ser claramente demostrables y no atribuibles a factores de confusión (envejecimiento, artritis, debilidad, etc.). El examen de todos los signos cardinales debe realizarse tal y como se describe en la sección de exploración motora (parte III) de la **escala MDS-UPDRS** (Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson Modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento):

- ▶ **Bradicinesia:** se define como enlentecimiento y disminución de la amplitud o velocidad (o vacilaciones o paradas progresivas) del movimiento. Puede ser evaluada utilizando los ítems de la escala MDS-UPDRS que cuantifican el *tapping* de pies y manos, movimientos de manos y piernas, pronosupinación (ítems 3.4, 3.5, 3.6, 3.7 y 3.8). Aunque la bradicinesia también puede ser documentada en la voz, facies, dominios axiales y en la marcha, es necesario demostrar la bradi/hipocinesia en brazos y piernas para poder hacer el diagnóstico de parkinsonismo. La bradicinesia, tal y como se entiende aquí, combina las definiciones de bradicinesia (lentitud) y acinesia/hipocinesia (disminución de la amplitud del movimiento). Ambas están generalmente presentes en la exploración aunque no siempre de forma simultánea.
- ▶ **Rigidez:** es definida como la resistencia de un “tubo de plomo”, es decir, una resistencia independiente de la velocidad del movimiento y que no refleja solamente un déficit en la relajación muscular (distinto de la espasticidad y la paratonia). Aunque el fenómeno de la “rueda dentada” puede estar presente (y señala la existencia de temblor), la existencia de “rueda dentada” sin fenómeno de “tubo de plomo” no cumple los criterios necesarios para definir rigidez en el parkinsonismo. Tal y como se describe en la MDS-UPDRS, la rigidez se explora por medio de “movimientos pasivos lentos de las articulaciones mayo-

res cuando el paciente se encuentra en una posición relajada y el examinador manipula sus extremidades y el cuello”.

- **Temblo de reposo:** se refiere a un temblor de una frecuencia de entre 4 y 6 Hz en una extremidad en reposo absoluto y que se suprime con el inicio del movimiento. Se puede valorar durante la entrevista y la exploración (MDS-UPDRS 3.17, 3.18). Los temblores cinéticos y posturales por sí mismos (MDS-UPDRS 3.15 y 3.16) no permiten el diagnóstico de parkinsonismo. En la EP el temblor de reposo en el brazo también puede observarse tras mantener una postura de forma prolongada (por ejemplo, temblor reemergente), pero para cumplir los criterios el temblor debe observarse también en reposo. En aquellos pacientes en los que se asocie un temblor de actitud o cinético hay que asegurarse de que la extremidad esté completamente relajada durante la exploración.

Aunque la inestabilidad postural es una característica del parkinsonismo, no se considera parte de los criterios MDS-PD. Se presenta de forma frecuente en estadios tardíos de la EP pero su presencia en estadios precoces sugiere un diagnóstico alternativo.

Criterios diagnósticos de la enfermedad de Parkinson

Una vez establecido el diagnóstico de parkinsonismo se aplican los criterios MDS-PD para determinar si la EP es la causa del parkinsonismo.

El diagnóstico de EP **clínicamente establecida** requiere:

1. La ausencia de criterios de exclusión absoluta.
2. Por lo menos dos criterios que soporten el diagnóstico.
3. Que no existan “banderas rojas”.

El diagnóstico de EP **clínicamente probable** puede hacerse si:

1. Hay ausencia de criterios de exclusión absoluta.
2. Hay “banderas rojas” pero están adecuadamente contrapesadas por criterios de soporte de diagnóstico. Por ejemplo, si hay una “bandera roja” tiene que haber un criterio de soporte, si hay dos “banderas rojas”, dos criterios. Si hay más de dos “banderas rojas” no se puede hacer el diagnóstico de EP probable.

Criterios de soporte del diagnóstico

1. Una respuesta clara al tratamiento dopaminérgico. Para cumplir este criterio el paciente, durante su tratamiento inicial, debe regresar casi hasta la situación funcional normal previa. No es suficiente que se documente “algo de mejoría”. La respuesta debe ser inequívoca y sustancial. En ausencia de documentación de



esta respuesta inicial (poca información, uso de agentes con menor eficacia o dosis bajas), la mejoría necesaria para cumplir el criterio se puede definir como una marcada mejoría a medida que se aumenta la dosis o un marcado empeoramiento a la reducción de la dosis. Se puede documentar de forma objetiva con (1) un cambio de más del 30% en la escala UPDRS-III tras el cambio de tratamiento, o (2) la aparición inequívoca y marcada de fluctuaciones.

2. Presencia de discinesias inducidas por levodopa.
3. Temblor de reposo en una pierna, documentada en la exploración clínica.
4. Resultado positivo de por lo menos una de las pruebas diagnósticas auxiliares que tengan al menos un 80% de especificidad para el diagnóstico diferencial entre la EP y otros parkinsonismos. Las pruebas que actualmente cumplen esta condición son:
 - ▶ Déficit olfatorio (en rango anósmico o claramente hipósmico ajustado por edad y sexo) (**nivel de evidencia A**).
 - ▶ Denervación simpática cardíaca documentada por gammagrafía con ^{123}I -MIBG (**nivel de evidencia A**).

Criterios de exclusión absolutos

Para todos los criterios de exclusión y para las “banderas rojas” se asume que si el criterio no se cumple por una causa alternativa y no relacionada no constituye un criterio de exclusión (por ejemplo, si se objetivan anomalías cerebelosas unilaterales atribuibles a un ictus cerebeloso).

La presencia de cualquiera de los siguientes hallazgos descarta una EP:

1. Anomalías cerebelosas demostradas de forma inequívoca a la exploración (marcha cerebelosa, dismetrías, alteraciones oculomotoras cerebelosas, etc.).
2. Parálisis supranuclear de la mirada vertical hacia abajo o enlentecimiento selectivo de sacadas verticales hacia abajo.
3. Diagnóstico probable de demencia frontotemporal en su variante conductual o afasia progresiva primaria definidas de acuerdo con los criterios de consenso¹⁵ dentro de los primeros 5 años de la enfermedad. Este criterio se refiere únicamente a estas dos entidades asociadas a taupatías. Otras formas de demencia no son un criterio de exclusión para la EP *per se*.
4. Signos parkinsonianos limitados a extremidades inferiores durante más de 3 años.
5. Tratamiento con antagonistas de receptores dopaminérgicos o agentes deplecionantes de dopamina utilizados a dosis y curso temporal consistentes con un parkinsonismo inducido por fármacos. Para valorarlo adecuadamente hay que aplicar el juicio clínico con el fin de evaluar si la dosis-tiempo de tratamiento con el fármaco en cuestión es suficiente para inducir un parkinsonismo o por el contrario está desenmascarando una EP subclínica.

6. La ausencia de una respuesta a altas dosis de levodopa a pesar de que la gravedad de la enfermedad sea moderada. El paciente debe haber recibido dosis de levodopa superiores a 600 mg/día durante 6 semanas. Si no es así, este criterio no se puede aplicar. La ausencia de respuesta debe ser documentada de forma adecuada, si es posible, con exploraciones secuenciales.
7. Déficit sensitivo cortical inequívoco (por ejemplo, agrafestesia o esteroagnosia con modalidades sensitivas primarias intactas o una clara apraxia ideomotora en extremidades superiores o afasia progresiva).
8. Estudio del sistema presináptico dopaminérgico por neuroimagen funcional normal. Este criterio no implica que el estudio de imagen dopaminérgica funcional sea necesario para el diagnóstico de EP. Si el estudio no se ha realizado este criterio no se aplica.
9. La documentación de una condición alternativa conocida que produzca parkinsonismo y que esté en relación plausible con los síntomas del paciente. O que el clínico que evalúa el paciente, basado en la valoración diagnóstica completa, opine que la existencia de un síndrome alternativo puede ser una opción más probable que la EP en ese momento evolutivo. Este criterio hace referencia no solamente a síndromes raros sino también a parkinsonismos más frecuentes como son atrofia multisistema (AMS) o la parálisis supranuclear progresiva (PSP).

“Banderas rojas”

Se consideran “banderas rojas” las siguientes:

1. Una progresión rápida del trastorno de la marcha que lleve a la utilización, de forma regular, de una silla de ruedas durante los 5 años desde el inicio.
2. Una ausencia completa de progresión de los síntomas motores dentro de los primeros 5 años de evolución. Este criterio pone sobre aviso de aquellos pacientes que han podido ser diagnosticados de forma equivocada de parkinsonismo.
3. Disfunción bulbar precoz, definida como disfonía grave, disartria ininteligible la mayor parte del tiempo o disfagia grave (requiere comida en forma de semi-sólidos, sonda nasogástrica o gastrostomía) durante los primeros 5 años de evolución.
4. Disfunción respiratoria inspiratoria definida como la existencia de estridor o la presencia de “suspiros” inspiratorios frecuentes.
5. Trastorno autonómico grave durante los primeros 5 años que puede incluir:
 - ▶ Hipotensión ortostática: descenso de la tensión arterial, tras ortostatismo de unos 3 minutos, de al menos 30 mm Hg en las cifras de presión sistólica o de 15 mm Hg en las de las diastólicas, en ausencia de deshidratación, toma de medicación u otras enfermedades que pudieran explicar de forma plausible la disfunción autonómica.
 - ▶ Grave incontinencia o retención urinaria durante los primeros 5 años de evolución (una vez descartadas causas urológicas).



La disfunción autonómica es un hallazgo frecuente en la EP. Este criterio pretende identificar la disfunción autonómica grave asociada particularmente a la AMS.

6. Caídas recurrentes (más de una al año) como consecuencia de alteración en la estabilidad durante los primeros 3 años de evolución.
7. La presencia de anterocolis desproporcionada (de naturaleza distónica) o contracturas en los brazos o piernas durante los primeros 10 años de evolución.
8. La ausencia de alguno de los síntomas no motores comunes en la EP después de 5 años de evolución de la misma. Incluyen:
 - ▶ Trastornos del sueño: insomnio con dificultad para mantener el sueño, somnolencia diurna excesiva, síntomas sugestivos de trastorno del sueño REM.
 - ▶ Disfunción autonómica: estreñimiento, urgencia urinaria diurna, hipotensión ortostática sintomática, hiposmia.
 - ▶ Trastornos psiquiátricos: depresión, ansiedad o alucinaciones.
9. Signos piramidales que no pueden ser explicados por otra causa. Se excluye la existencia de una asimetría de reflejos discreta que puede objetivarse de forma frecuente en la EP. También se excluye la respuesta extensora plantar dada la dificultad de diferenciarla del “dedo estriatal” (hallazgo ocasional en la EP) y la posibilidad de que una patología no relacionada pueda producir este hallazgo.
10. Parkinsonismo bilateral simétrico a lo largo del curso evolutivo de la enfermedad.

Conclusiones

A pesar de los avances en el conocimiento de distintos aspectos de la enfermedad de Parkinson, actualmente su diagnóstico sigue siendo fundamentalmente clínico, aunque hay pruebas complementarias como el estudio del déficit olfatorio, la gammagrafía cardiaca con ^{123}I -MIBG y los estudios con neuroimagen funcional de la vía dopaminérgica presináptica con PET o SPECT, que pueden realizarse de forma ocasional con objeto de resolver casos dudosos (**nivel de evidencia A**). Por lo tanto, hasta que dispongamos de marcadores diagnósticos validados definitivos la opinión de expertos será la técnica de diagnóstico estándar en vida del paciente. Se recomienda el uso de los criterios validados del UK-PDSBB para el diagnóstico clínico (**nivel de evidencia B**). Aunque todavía no están validados, los criterios diagnósticos de la MDS publicados recientemente han revisado los criterios diagnósticos previos manteniendo los elementos que han demostrado ser valiosos y omitiendo aspectos que ya no están justificados, actualizando así el diagnóstico según el conocimiento actual de la enfermedad. Aunque estos criterios están destinados fundamentalmente para su uso en investigación, pueden también ser utilizados en el diagnóstico clínico.

Recomendaciones

- ▶ El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson sigue siendo fundamentalmente clínico, aunque hay pruebas complementarias que pueden realizarse ocasionalmente con objeto de resolver casos dudosos (**nivel de evidencia A**).
- ▶ La EFNS/MDS-ES recomienda el uso de los criterios validados del UK-PDSBB para el diagnóstico clínico (**nivel de evidencia B**) (**Tabla I**).
- ▶ Desde la publicación de estos criterios, el conocimiento y el concepto de la enfermedad están cambiando, lo que ha obligado a replantearse aspectos básicos como son la definición de la enfermedad de Parkinson y sus criterios diagnósticos^{10,11,13}.
- ▶ Recientemente, la MDS ha presentado sus *Criterios diagnósticos para la enfermedad de Parkinson (MDS-PD Criteria)* destinados fundamentalmente para su uso en investigación aunque pueden también ser utilizados en el diagnóstico clínico. El objetivo es sistematizar el diagnóstico clínico de forma que pueda ser reproducible en los diferentes centros y aplicable por aquellos clínicos con menor experiencia en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. Los autores proporcionan en su trabajo un resumen ejecutivo que puede ser imprimido para su uso clínico¹³.

2. TEST FARMACOLÓGICOS

Introducción

Los test farmacológicos con agentes dopaminérgicos consisten en la evaluación de los efectos clínicos de la facilitación rápida de la transmisión dopaminérgica central. Uno de los usos que se ha dado a dichas pruebas ha sido el de proporcionar apoyo al diagnóstico clínico de la EP partiendo de la premisa de que la respuesta de los signos motores a la administración de fármacos dopaminérgicos es un criterio necesario para el diagnóstico de la EP¹⁶⁻²⁰.

Los dos fármacos empleados en este tipo de test son la levodopa, que en tanto que precursor de la dopamina implica mecanismos presinápticos (síntesis de dopamina a partir de la levodopa) y postsinápticos (unión al receptor dopaminérgico), y la apomorfina, cuya acción es eminentemente postsináptica, al tratarse de un agonista dopaminérgico^{17,18}.

Situaciones de uso

Estos test se pueden emplear tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados. Cuando se emplean con fines terapéuticos, habitualmente se realizan en pacientes



ya tratados en periodo *off*, pudiéndose entender este como un *off* natural o habitual (esto es, el que no es producido por una suspensión o discontinuación de la medicación crónica) o como un *off* inducido tras la retirada de la medicación por un periodo de horas que teóricamente debiera durar de tres a cinco semividas del fármaco o los fármacos empleados, pero nunca más de lo que el paciente pueda llegar a tolerar, siendo una norma habitual la de 12 horas de suspensión (comúnmente entre la última toma de la noche de un día y la primera del día siguiente). Por el contrario, cuando se emplean con fines diagnósticos el perfil es diferente (respuesta a fármacos antidopaminérgicos desconocida o incierta, ausencia de fluctuaciones motoras, etc.), por lo que se llevan a cabo en la situación clínica basal o habitual del paciente¹⁹⁻²¹.

Procedimiento

Test de levodopa

Se lleva a cabo típicamente por la mañana tras la discontinuación de todas las medicaciones antiparkinsonianas durante la noche previa y habitualmente en situación de ayuno también nocturno. Si bien habitualmente se emplea una formulación oral estándar, la absorción se puede acelerar mediante formulaciones en suspensión (Madopar® dispersable, no disponible en España, o Sinemet® triturado) en 100-150 ml de agua carbonatada. En la última década la difusión del uso de la infusión continua de gel intestinal de levodopa ofrece la opción de realizar una prueba nasoduodenal con esta formulación de levodopa con finalidad de prueba farmacológica para valorar la respuesta o falta de respuesta en pacientes en que se plantee la disyuntiva entre falta de respuesta por problema de absorción (por ejemplo, gastroparesia asociada a la EP) frente a parkinsonismo atípico con falta de respuesta a levodopa por degeneración postsináptica a nivel nigrostriatal. Está por ver si el advenimiento de otras formulaciones no orales de levodopa (por ejemplo, levodopa inhalada) que aún están en fase de ensayo clínico podrá ofrecer también la posibilidad de su empleo con fines no solo terapéuticos sino también diagnósticos.

En pacientes no tratados previamente se recomienda una dosis de hasta 250 mg, pero en pacientes en tratamiento crónico se suele recurrir a una dosis "supramaximal" (dosis superior a la primera dosis del día; por ejemplo, una dosis 1,5 veces la dosis matutina)²². Se debe esperar una respuesta clínica no antes de los 30 minutos posteriores a la administración de la dosis de levodopa, observándose el efecto máximo hacia los 45-90 minutos, con una duración que puede ser de varias horas.

Test de apomorfina

Se basa en la inyección subcutánea de este fármaco, ya sea como inyección única de 3 mg o en forma de dosis repetidas iniciando con 1,5 mg y prosiguiendo con

incrementos escalonados de 1,5 a 3 mg a intervalos que se desaconseja sean inferiores a 45 minutos (intervalos inferiores pueden conducir a fracaso de la dosis por hallarse los receptores dopaminérgicos aún ocupados). Se recomienda impregnar al paciente con domperidona por lo menos 3 a 7 días antes de la prueba por la frecuencia de reacciones adversas en forma de náuseas e hipotensión ortostática. La respuesta clínica es esperable en torno a los 10 minutos de la inyección, con un efecto máximo hacia los 15-25 minutos y una duración de aproximadamente 60 minutos.

En comparación con la levodopa, la apomorfina tiene el atractivo, al menos teórico, de no predisponer a las discinesias, pero, por el contrario, tiene una peor tolerancia, y al producir síntomas muy conspicuos (bostezos) puede fácilmente desenmascarar una evaluación ciega.

Evaluación de la respuesta

Debe ser llevada a cabo por profesionales experimentados, apoyándose idealmente en la videofilmación que permita la validación a posteriori por parte de otros observadores. Se considera necesaria una mejoría de al menos un 30% a nivel motor (habitualmente medida en base a la diferencia entre la sección motora de la escala unificada de la EP, actualmente la MDS-UPDRS, basal y posttest)^{23,24}.

Interpretación

La falta de mejoría se ha de tomar con cautela, ya que hasta un 40% de los casos con respuesta negativa a una prueba farmacológica aguda pueden experimentar posteriormente una respuesta crónica a la levodopa²¹.

En pacientes *de novo* esto puede deberse a que se ha empleado una dosis subumbral, por lo que es aconsejable repetir la prueba con aumentos graduales del 25% de la dosis de levodopa. Por su parte, en pacientes tratados, un problema de absorción puede ser la explicación de la aparente falta de respuesta, tanto aguda como crónica, a la terapia oral. En estos casos puede ser útil efectuar un test de apomorfina, o incluso emplear otra vía o forma de administración de levodopa, como se ha comentado previamente. Por el contrario, en casos en que se realice un test de apomorfina en primer lugar y este resulte negativo, debe realizarse un test de levodopa, ya que se ha documentado la respuesta a esta tras un test negativo de apomorfina.

Por último, en pacientes tratados no fluctuadores pero con indicios de tener algún grado de respuesta a la medicación crónica, el efecto de la prueba aguda con una dosis subumbral puede quedar enmascarado por el efecto crónico del tratamiento habitual, incluso a pesar de haber procedido a la preceptiva discontinuación de medicaciones antiparkinsonianas previa a la realización de la prueba.



Recomendaciones de las guías clínicas internacionales

Parámetros prácticos de la American Academy of Neurology (2006)

En esta revisión, la última disponible sobre el tema por parte de la American Academy of Neurology (AAN), del diagnóstico y el pronóstico de la EP de nueva presentación, se incluyeron estudios con al menos diez pacientes con EP y diez controles, con datos presentados de forma suficientemente detallada para permitir la estimación de sensibilidades y especificidades²⁵. La premisa de la que se partía (como se ha apuntado en la introducción) era que, atendiendo a que la mejoría de los síntomas motores con la terapia dopaminérgica crónica es crítica (si bien no inequívoca) para el diagnóstico diferencial entre la EP y otros parkinsonismos, es esperable que la respuesta a un test farmacológico agudo pueda predecir esta respuesta crónica y, por tanto, servir de apoyo para el mencionado diagnóstico diferencial.

En el caso concreto de las guías de la AAN del año 2006²⁵, dos estudios cumplieron los criterios de inclusión. El primero era un estudio clase I, doble ciego, de 82 pacientes con síntomas parkinsonianos de nueva presentación a quienes se administró una dosis oral de 250 mg de levodopa/carbidopa, siendo examinados por un evaluador de la MDS-UPDRS ("ciego" para la situación del paciente basal *versus* postest) y en los que una mejoría igual o superior al 30 % se consideraba favorable al diagnóstico de EP²⁶. A la revaloración de los pacientes 24 meses después aplicando los criterios diagnósticos de EP del UK-PDSBB, el test resultó tener una sensibilidad del 71 % y una especificidad del 81 %, si bien esta última mejoraba hasta el 100 % cuando la puntuación de la MDS-UPDRS postest era igual o inferior a 10, mientras que en aquellos con signos más graves en el momento de presentación (MDS-UPDRS-III > 21) la sensibilidad disminuía al 36 %, con una especificidad del 87 %²⁶. El segundo era un estudio clase II consistente en una revisión de 134 casos consecutivos con parkinsonismo sometidos a test de levodopa o apomorfina²⁷. En este caso, el test de levodopa tuvo una sensibilidad del 77 % y una especificidad del 71 % en la diferenciación de la EP de otros parkinsonismos, siendo los resultados similares para dosis variables de apomorfina (1,5 mg: sensibilidad 66 %, especificidad 70 %; 4,5 mg: sensibilidad 67 %, especificidad 76 %) ²⁷.

En consecuencia, en esta guía clínica de la AAN se concluyó que estos test farmacológicos agudos probablemente son útiles con fines de diagnóstico diferencial, con resultados comparables entre la levodopa y la apomorfina. Se destacaba, no obstante, que empleando el diagnóstico clínico (sin confirmación neuropatológica) como patrón estándar comparador (con la importante limitación que ello conlleva), al menos un 30 % de los pacientes con EP no serían diagnosticados con ninguna de las dos pruebas (falsos negativos) y entre un 20 % y un 30 % con un diagnóstico final de otro tipo de parkinsonismo tendrían una respuesta al test agudo (falsos positivos).

La recomendación de la AAN fue, por tanto, que estos test se pueden considerar en el proceso de diagnóstico diferencial con un **nivel de evidencia B**, si bien no se podía establecer si ofrecían alguna ventaja en comparación a los criterios clínicos de diagnóstico (**nivel de evidencia U**).

Guías NICE (2006) y SIGN (2010)

En la última revisión del tema por parte del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del National Health System (NHS) del Reino Unido, publicada en 2006²⁸, una de las recomendaciones finales era que ni el test de levodopa ni el de apomorfina deberían emplearse en el diagnóstico diferencial de los síndromes parkinsonianos. En la misma línea fueron las más recientes guías SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, también en el marco del NHS)²⁹. En ellas, tras la valoración de una revisión sistemática en la que se comparaba la terapia crónica (definida como pautas de hasta 1.000 mg/día de levodopa al menos durante 1 mes) con las pruebas agudas de levodopa y apomorfina, y en la que la fiabilidad diagnóstica de las segundas no superaba a la de la primera (**Tabla II**)³⁰, se concluyó que como la mayoría de pacientes con sospecha de EP recibirán terapia dopaminérgica en algún momento, no habría un beneficio adicional por parte de las pruebas agudas, las cuales además no están exentas de riesgos o efectos adversos (especialmente en pacientes con EP y edad avanzada, alteración cognitiva o ambas).

Por tanto, la recomendación de estas guías es que estas pruebas agudas no deben emplearse, considerando que los pacientes en los que la bradicinesia y/o la rigidez no mejoren con una terapia crónica de hasta 1.000 mg/día de levodopa durante 1 mes son “no respondedores a levodopa”, y en estos casos la medicación debería ser suspendida gradualmente.

Recomendaciones de la EFNS (2013)

En la última actualización de las guías de la European Federation of Neurological Societies (EFNS) también se ha abordado la potencial utilidad de los test farmacológicos para el diagnóstico de la EP y su diferenciación de otros parkinsonismos,

Tabla II. Sensibilidad y especificidad de los test de levodopa y apomorfina³⁰

Tipo de test	Sensibilidad	Especificidad
Test de levodopa (275 mg)	75 % (IC 95 % 64-85 %)	87 % (IC 95 % 77-97 %)
Test de apomorfina (0,7-10 mg)	86 % (IC 95 % 78-94 %)	85 % (IC 95 % 74-96 %)
Test crónico con levodopa (hasta 1.000 mg/día)	91 % (IC 95 % 85-99 %)	77 % (IC 95 % 61-93 %)



girando de nuevo en torno a la asunción de que la respuesta o no a la terapia dopaminérgica apoya y excluye, respectivamente, el diagnóstico de EP⁸. Los autores de estas guías destacaban la heterogeneidad de las metodologías empleadas en la mayoría de estudios (levodopa o apomorfina, dosis altas o bajas, posología fija o variable en función del peso corporal), así como de la definición precisa de la positividad o negatividad de la respuesta a dichos test.

En estas recomendaciones de la EFNS para el diagnóstico de la EP también se recogían la revisión sistemática incluida en las guías SIGN de 2006 –en la que, como se ha mencionado, se concluía que los test farmacológicos no añadían capacidad diagnóstica al tratamiento crónico que casi invariablemente estos pacientes acaban recibiendo³⁰–, la reunión de consenso citada en los apartados introductorios de la presente guía –en la que se subrayaban las limitaciones como la incidencia de un 40% de falsos negativos o la necesidad de efectuar la prueba con el fármaco no empleado en primer lugar (apomorfina en el caso de las pruebas de levodopa negativas y viceversa)²¹– y el posicionamiento de la AAN²⁵ –en el que se concedía una potencial utilidad a estas pruebas en la diferenciación de la EP de otros síndromes antiparkinsonianos a partir de los ya mencionados dos estudios de clase I y II sobre el tema^{26,27}–. En base a toda esta información, la recomendación final de la EFNS ha sido que se desaconseja el uso de estos test para el diagnóstico de pacientes con EP *de novo*, no habiendo evidencia suficiente para apoyar su papel en el diagnóstico diferencial entre la EP y otros parkinsonismos.

Conclusiones y recomendaciones

En base a la escasa evidencia disponible para el uso específico de los test farmacológicos para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson así como de los consensos y las guías disponibles, se puede resumir que:

- ▶ Los test farmacológicos agudos con levodopa y apomorfina han mostrado una capacidad diagnóstica similar a la de la prueba crónica con levodopa en estudios donde el “patrón oro” era el diagnóstico clínico (no patológico).
- ▶ Esta similar capacidad diagnóstica puede alcanzarse a expensas de ciertos riesgos asociados a los test farmacológicos agudos, si bien con una preparación y un procedimiento adecuados, estos se pueden minimizar.
- ▶ La negatividad de uno de los dos test no es definitiva.
- ▶ Del mismo modo, la positividad a estos test no excluye la opción de otros parkinsonismos (sobre todo la atrofia multisistema) que ocasionalmente pueden presentar una respuesta a agentes dopaminérgicos.
- ▶ Por todo ello, se recomienda el uso del diagnóstico clínico y su revaloración evolutiva junto a los efectos (positivos y negativos) crónicos de la terapia dopami-

nérgica frente a estos test, cuya utilidad está mejor establecida en la evaluación de las fluctuaciones motoras y el grado de respuesta tanto de cara a plantear futuros tratamientos (incluyendo la indicación o exclusión de terapias complejas en pacientes con enfermedad de Parkinson y complicaciones crónicas del tratamiento), como a valorar la falta de respuesta de terapias dopaminérgicas orales secundaria a problemas de absorción (en el caso del test de apomorfina).

- Los test de levodopa/apomorfina no suponen ninguna ventaja sobre el tratamiento crónico con levodopa para diferenciar la enfermedad de Parkinson inicial de otros síndromes parkinsonianos y no deberían usarse en el diagnóstico diferencial de los síndromes parkinsonianos.

3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Introducción

El diagnóstico diferencial de la EP incluye todas las entidades que pueden cursar con temblor y/o síndrome parkinsoniano, ya sea este un parkinsonismo secundario o un parkinsonismo asociado a otras enfermedades neurodegenerativas diferentes de la EP o a otras causas (**Tabla III**).

El diagnóstico de la EP debe ser clínico mediante los criterios del UK-PDSBB (**nivel de evidencia B**, según EFNS 2013⁸ y NICE 2006³¹), y es recomendable que el paciente sea remitido sin tratamiento antiparkinsoniano para su evaluación por parte de un especialista en trastornos del movimiento (**nivel de evidencia B**, según NICE 2006).

En el diagnóstico diferencial es fundamental comprobar que el paciente no presenta datos clínicos atípicos⁷, así como que existen datos de apoyo, como un curso progresivo, asimetría y respuesta a la terapia dopaminérgica. La presencia de caídas precoces, la falta de respuesta a la levodopa, la simetría de los síntomas al inicio, la rápida progresión llegando a un estadio 3 en la clasificación de Hoehn y Yahr en los 3 primeros años, la ausencia de temblor y la presencia de marcada disautonomía (urgencia y/o incontinencia urinaria y/o fecal, retención urinaria, disfunción eréctil o hipotensión ortostática sintomática) son datos clínicos sugestivos de otra causa de parkinsonismo diferente de la EP (**nivel de evidencia B**, según AAN 2006²⁵). Dado que algunos datos atípicos no estarán presentes al inicio y pueden ir apareciendo a lo largo de la evolución, el diagnóstico debe ser revisado regularmente, reconsiderando siempre la posibilidad de un parkinsonismo atípico en aquellos pacientes que desarrollan signos de evolución atípica (**nivel de evidencia D**, según NICE 2006). La posibilidad de donación del cerebro por parte del paciente podría ser planteada por el clínico para poder hacer el diagnóstico definitivo *postmortem* (**nivel de evidencia D**,



Tabla III. Clasificación etiológica de los síndromes parkinsonianos

Parkinsonismo idiopático/enfermedad de Parkinson

Parkinsonismos secundarios

- Farmacológico
- Inducido por tóxicos
- Postencefalítico y posvacunal
- Postraumático (incluyendo encefalopatía pugilística)
- Vascular
- Hidrocefalia
- Lesiones ocupantes de espacio (tumor, hematoma, etc.)
- Trastornos metabólicos:
 - Enfermedad de Wilson
 - Degeneración hepatocerebral adquirida
 - Enfermedades paratiroideas (fundamentalmente hipo y pseudohipoparatiroidismo)
 - Enfermedad de Fahr (calcificación idiopática de los ganglios de la base)
 - Alteraciones del metabolismo del ácido fólico
 - Hipoxia
 - Mielinolisis extrapontina
- Enfermedades causadas por priones:
 - Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
 - Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker

Parkinsonismo asociados a enfermedades neurodegenerativas

- Parkinsonismos plus (PSP, AMS, DCB)
- Enfermedad por cuerpos de Lewy difusos
- Complejo ELA-parkinsonismo-demencia de la isla de Guam y península de Kii
- Enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo
- Enfermedad de Huntington (variante de Westphal)
- Enfermedad de Hallervorden-Spatz
- Atrofias espinocerebelosas
- Atrofias palidales primarias
- Parkinsonismo con amiotrofia
- Distonía-parkinsonismo
- Parkinsonismo con demencia autosómica dominante asociada a degeneración palidopontónica
- Neuroacantocitosis
- Demencia frontotemporal con parkinsonismo ligada al cromosoma 17
- Enfermedades mitocondriales

Otros

- Síndrome hemiparkinsonismo-hemiatrofia
- Calcinosis estriopalidodentada bilateral
- Parkinsonismo psicógeno

AMS: atrofia multisistema; DCB: degeneración corticobasal; ELA: esclerosis lateral amiotrófica; PSP: parálisis supranuclear progresiva.

según NICE 2006). La **Tabla IV** muestra diferentes entidades que se han de considerar en el diagnóstico diferencial de la EP teniendo en cuenta algunos aspectos clínicos.

No sería preciso realizar un estudio de neuroimagen estructural (TC o RM craneal) de forma rutinaria a todo paciente con sospecha de EP (**nivel de evidencia C**, según SIGN 2010³²). Sin embargo, sí sería recomendable realizar una TC craneal a todo paciente con sospecha de patología cerebral (tumor, hidrocefalia, etc.) que pueda estar causando o agravando el síndrome parkinsoniano (**nivel de evidencia D**, según SIGN 2010), así como una RM craneal en caso de sospecha de enfermedad vascular cerebral subcortical causante de un parkinsonismo vascular o datos atípicos que sugieren un parkinsonismo plus (**nivel de evidencia D**, según SIGN 2010). Además, en un paciente con sospecha de EP es recomendable una evaluación neuropsicológica que incluya entrevista con el cuidador del paciente, evaluación de funciones cognitivas y cribado para trastorno de conducta del sueño REM, síntomas psicóticos y depresión (**nivel de evidencia A**, según EFNS 2013). No será necesario realizar estudios analíticos en el caso de una EP típica, pero serán útiles y necesarios determinados estudios (hormonas tiroideas, niveles séricos de ceruloplasmina, cobre en orina y suero, acantocitos en sangre periférica, creatina-cinasa, estudio del hierro, etc.) en aquellos pacientes en los que los síntomas no estén tan claros y en los que se deban excluir otras entidades.

Parkinsonismos secundarios

Los parkinsonismos secundarios o sintomáticos son aquellos síndromes parkinsonianos producidos por una causa conocida y no por una enfermedad degenerativa. Representan entre el 25 % y el 50 % del total de los síndromes parkinsonianos.

Dentro de ellos, el parkinsonismo inducido por fármacos es el más frecuente. Los factores de riesgo para su desarrollo son la edad avanzada, el sexo femenino, una mayor potencia antidopaminérgica del fármaco, mayor dosis y tiempo de exposición y la presencia de un temblor de acción previo a la administración del fármaco. Será fundamental la prevención evitando la administración de fármacos antidopaminérgicos, y en el caso de ser preciso su uso, intentar administrarlos durante el menor tiempo y a la menor dosis posible. El parkinsonismo suele ser simétrico (aunque puede ser asimétrico) y asociar discinesias, que pueden desarrollarse tras 3 meses con el tratamiento responsable. En general, el parkinsonismo es reversible tras la supresión del fármaco causal y no se recomienda el uso de anticolinérgicos. En caso de no resolución después de 6 meses de haber retirado el fármaco, nos deberemos plantear si el paciente podría presentar una EP latente precipitada por el mismo, pudiendo resultar útil realizar una prueba de neuroimagen funcional de la vía nigroestriada presináptica como una SPECT ³¹I-β-CIT (DaTSCAN®), que será normal en el caso de un parkinsonismo inducido por fármacos (**nivel de evidencia C**, según AAN 2006; **nivel de evidencia B**, según SIGN 2010).



Tabla IV. Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson según los datos clínicos

Parkinsonismo juvenil (debut en la primera o segunda décadas)

- Enfermedad de Wilson
- Enfermedad de Hallervorden-Spatz
- Corea de Huntington o coreoacantocitosis

Parkinsonismo de reciente comienzo y curso rápidamente progresivo

- Parkinsonismo farmacológico
- Hematoma subdural bilateral

Parkinsonismo muy asimétrico

- Degeneración corticobasal
- Tumores cerebrales
- Hemiparkinsonismo-hemiatrofia

Parkinsonismo de inicio simétrico

- Atrofia multisistema
- Parkinsonismo vascular
- Hidrocefalia

Parkinsonismo sin temblor

- Parálisis supranuclear progresiva
- Atrofia multisistema
- Parkinsonismo vascular
- Hidrocefalia

Parkinsonismo con mioclonías

- Degeneración corticobasal
- Atrofia multisistema
- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Parkinsonismo con inestabilidad postural

- Parálisis supranuclear progresiva
- Atrofia multisistema
- Hidrocefalia

Parkinsonismo con ataxia

- Atrofia multisistema

Parkinsonismo con piramidalismo

- Atrofia multisistema
- Degeneración corticobasal
- Parkinsonismo vascular
- Hidrocefalia

Parkinsonismo con demencia

- Enfermedad con cuerpos de Lewy
- Enfermedad de Alzheimer
- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
- Parálisis supranuclear progresiva
- Demencia multiinfarto

Parkinsonismo con alteraciones oculomotoras

- Parálisis supranuclear progresiva
- Atrofia multisistema
- Degeneración corticobasal

Parkinsonismo con disautonomía marcada y precoz

Atrofia multisistema (síndrome de Shy-Drager)

Temblor con/sin parkinsonismo

- Temblor esencial
- Otras causas de temblor

En otras ocasiones, el parkinsonismo es ocasionado por tóxicos que dañan estructural y funcionalmente los ganglios basales, resultando muchas veces los síntomas irreversibles.

La **Tabla V** muestra los principales fármacos y tóxicos causantes de parkinsonismo.

Parkinsonismos heredo degenerativos

Los pacientes con parkinsonismos plus (atrofia multisistema –AMS–, parálisis supranuclear progresiva –PSP– y degeneración corticobasal –DCB–) plantean en ocasiones un reto diagnóstico. Solo el 65 % al 77 % de los casos diagnosticados a finales de los años ochenta de EP idiopática cumplían criterios anatomopatológicos de EP^{1,3}, correspondiendo el resto a otras enfermedades degenerativas que comprometían la vía nigroestriatal. Lo característico de los parkinsonismos plus es la presencia de un parkinsonismo atípico, nula o escasa y temporal respuesta a la levodopa y un peor pronóstico con una esperanza de vida reducida. Un estudio clinicopatológico comparativo demostró una latencia mucho mayor para desarrollar disfagia en la EP que en diferentes parkinsonismos plus, observando una especificidad del 100 % para parkinsonismos plus cuando esta aparecía en el primer año de evolución³³. Los datos clínicos comparativos vienen reflejados en la **Tabla VI**. Para cada una de ellos existen criterios de certeza, siendo en todos los casos necesaria la anatomía patológica para el diagnóstico definitivo.

En ocasiones, algunas pruebas complementarias pueden resultar útiles. La ultrasonografía transcraneal puede permitir distinguir la EP de un síndrome parkinsoniano atípico (**nivel de evidencia A**, según EFNS 2013; **nivel de evidencia C**, según AAN 2006). En los pacientes con EP se observa una hiperecogenicidad en el mesencéfalo, fundamentalmente en el contralateral al hemicuerpo más afecto. Este hallazgo corresponde probablemente a depósitos de hierro, y se observa ya de forma muy precoz, detectándose en portadores asintomáticos de algunas mutaciones. Sin embargo, no es un buen marcador de progresión ya que no se incrementa claramente con el tiempo, ni tampoco es específico, habiéndose detectado hasta en el 13 % de los controles y el 40 % de sujetos con depresión³⁴. En pacientes con AMS y PSP, por el contrario, la ecogenicidad del mesencéfalo es normal.

Con respecto a la RM craneal, un estudio de 1,5 T puede resultar útil para distinguir la EP de parkinsonismos atípicos (**nivel de evidencia B**, según EFNS 2013). En el caso de la PSP lo característico es la atrofia del tronco cerebral y el signo del colibrí (**nivel de evidencia B**, según EFNS 2013), y atrofia (**nivel de evidencia C**, según EFNS 2013) y cambios en la difusión (RM-DWI) (**nivel de evidencia A**, según EFNS 2013) del pedúnculo cerebeloso superior. En la AMS, destacan la atrofia putaminal, el signo del ribete, la hiperintensidad del pedúnculo cerebeloso medio y el signo de la cruz (**nivel de evidencia A**, según EFNS 2013) y cambios en la difusión (RM-DWI)



Tabla V. Fármacos o tóxicos que pueden agravar o inducir un parkinsonismo

Fármacos con actividad antidopaminérgica manifiesta

- Neurolépticos:
 - Fenotiacinas (clorpromacina, levomepromacina, prometacina, tioridacina, periciacina, metopimacina, pipotiaccina, trifluorpromacina, mesoridacina, piperacetacina, acetofenacina, flufenacina, perfenacina, trimepracina, tietilperacina, dixiracina, tioproperacina)
 - Butirofenonas (haloperidol, droperidol, triperidol)
 - Fenilbutilpiperidinas (pimozida, fluopiridene, penfluridol)
 - Molindona
 - Neurolépticos atípicos (risperidona, amisulprida, aripiprazol, sertindol, ziprasidona, olanzapina)
 - Benzamidas sustituidas (sulpirida, alizaprida, remixiprida, tiaprida, veraliprida, metoclopramida, cleboprida)
 - Benzoquinolicinas (tetrabenacina)
 - Derivados de la rauwolfia (reserpina)
 - Tioxanteno (flupentixol)
 - Dibenzotiacepina (clotiapina)
 - Dibenzoxacepina (loxapina)
 - Azafenotiacina (isopitendilo)
- Bloqueadores de la entrada de calcio:
 - Flunaricina
 - Cinaricina
- Hipotensores (metildopa)
- Otros (trimetacina)

Fármacos con actividad antidopaminérgica escasa o no demostrada

- Antagonistas del calcio (diltiazem, nifedipina, perhexilina)
- Antiepilépticos (fenitoína, valproato sódico)
- Antiarrítmicos (amiodarona, aprindina, mexiletina, procaina)
- Opiáceos (petidina)
- Hipotensores (captopril)
- Tranquilizantes y antidepresivos (amoxapina, lorazepam, diazepam, pirlindona, buspirona)
- Otros (buformina, cimetidina, sales de litio)

Fármacos que interaccionan con la levodopa

- 5-HTP (5-hidroxitriptófano)
- Papaverina
- Sulindac

Tóxicos que pueden causar parkinsonismo

- Manganeseo
- Efedrina
- Monóxido de carbono
- Cianuro
- Disulfuro de carbono
- Mercurio orgánico e inorgánico
- Disolventes
- Metanol
- Pesticidas
- MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina)

Tabla VI. Datos clínicos comparativos entre la enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos plus

	EP	PSP	AMS-P	AMS-C	DCB
Bradicinesia	+	+	+	+/-	+
Rigidez	+	+	+	+	+
Temblor	+	-	-	+/-	+/-
Alteración de la marcha	+ (t)	+	+	+	+ (t)
Caídas precoces	-	+	-	-	+/-
Ataxia	-	-	-	+	-
Demencia	+/- (t)	+ (p)	-	-	+/-
Disartria/disfagia	+/-	+	+	+	+
Distonía	+/-	+/-	+/-	+/-	+
Apraxia palpebral	-	+	+/-	+/-	+/-
Miembro alienígena	-	-	-	-	+
Mioclónías	+/-	-	+/-	+/-	+
Neuropatía	+/-	-	-	+/-	-
Alteración oculomotora	-	+	-	+	+/-
Alteración del sueño REM	+	-	-	+	-
Inicio asimétrico	+	-	+/-	-	+
Asimetría/unilateralidad persistente	-	-	-	-	+
Respuesta a la levodopa	+	+/-	+/-	-	-
Discinesias por levodopa	+	-	+/-	-	-
Discinesias faciales por levodopa	-	-	+	-	-
Disautonomía	+/- (t)	+/-	+ (p)	+/-	-

AMS-C: atrofia multisistema cerebelosa; AMS-P: atrofia multisistema parkinsoniana; DCB: degeneración corticobasal; EP: enfermedad de Parkinson; PSP: parálisis supranuclear progresiva; + = presente; - = ausente o poco habitual; +/- = puede estar presente; (p) = precozmente; (t) = tardíamente.

en el putamen (**nivel de evidencia A**, según EFNS 2013), especialmente en las formas de AMS de predominio parkinsoniano. La **Tabla VII** muestra los hallazgos característicos en RM de los parkinsonismos atípicos.

Los estudios de neuroimagen funcional de la vía dopaminérgica presináptica con PET o SPECT no permiten distinguir la EP de un parkinsonismo plus (**nivel de evidencia C**, según AAN 2006). Sin embargo, aunque no hay recomendaciones por falta de evidencia (según EFNS 2013), estudios de la vía postsináptica (normal en los pacientes con EP) como SPECT ^{123}I -IBZM o PET ^{11}C -raclopride (**Tabla VIII**) pueden ser útiles. La captación de ^{123}I -MIBG en la gammagrafía cardiaca está disminuida desde fases precoces en la EP así como en la demencia por cuerpos de Lewy, indicando una disfunción simpática posganglionar miocárdica. Sin embargo, resultará normal en controles y pacientes con AMS, PSP, DCB y parkinsonismo vascular (**nivel de evidencia A**, según EFNS 2013). La sensibilidad y especificidad de la gammagrafía cardiaca con ^{123}I -MIBG frente a otras causas de parkinsonismo están en torno al 88% y 85% respectivamente³⁵.



Tabla VII. Datos de imagen por RM y parkinsonismos

Técnica	Datos
RM convencional	• EP: – Depósitos de hierro en SNpc, pérdida de hiperseñal – Pérdida de volumen de la SNpc • AMS: – Atrofia y aumento de hiposeñal en putamen – Margen posterolateral hiperintenso por gliosis – SNpc normal – Degeneración de fibras pontinas (signo de la "cruz del santiaguino") • PSP: – Atrofia del mesencéfalo – Atrofia y cambio de señal de colículos – Atrofia frontal – Gliosis de la sustancia gris periacueductal • DCB: – Atrofia cortical asimétrica frontoparietal
Análisis volumétrico	• Atrofia cortical en la AMS • Pedúnculo cerebeloso superior disminuido en la PSP
Espectroscopia por resonancia	• Disminución del cociente N-acetil aspartato/ creatina en protuberancia y putamen en la AMS
Ratio de recuperación invertida	• SN pequeña e irregular en parte lateral en la EP
Difusión ponderada	• ADC mayor en putamen en la AMS y mayor en putamen, caudado y pálido en la PSP
Tensor de difusión	• Incremento de <i>trace</i> en putamen y pálido en la AMS • Menor fracción de anisotropía en SN en la EP
Transferencia magnética	• Menor en PSP en putamen, pálido y tálamo • Menor en AMS en puente, pedúnculo cerebeloso medio, putamen y <i>girus</i> precentral

ADC: *aparent diffusion coefficient*; AMS: atrofia multisistema; DCB: degeneración corticobasal; EP: enfermedad de Parkinson; SN: sustancia negra; pc: *pars compacta*; PSP: parálisis supranuclear progresiva.

Pruebas de olfacción como el BSIT (*Brief Smell Identification Test*), el UPSIT (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*) o el SDOIT (*San Diego Odor Identification Test*) pueden permitir distinguir la EP de parkinsonismos atípicos (normal en el parkinsonismo vascular y alteración muy frecuente en la EP y demencia por cuerpos de Lewy, menos frecuente en la PSP y AMS y excepcional en la DCB) (**nivel de evidencia A**, según EFNS 2013). Por el contrario, realizar estudios de función auto-

Tabla VIII. Resumen de los hallazgos característicos de las pruebas de neuroimagen funcional en los parkinsonismos atípicos

	AMS-P	AMS-C	DCB	PSP	DCL
PET ¹⁸ F-DG	↓putamen, pálido, caudado, cerebelo	↓cerebelo anterior, putamen, pálido, caudado, tálamo	↓asimétrica frontal, parietal, temporal, tálamo y estriado	↓mesencéfalo, corteza medial prefrontal, tálamo, caudado, cíngulo anterior	↓occipital lateral, prefrontal, parietotemporal
PET ¹⁸ F-DOPA	↓putamen, caudado, GPe, núcleo rojo, LC	↓putamen, caudado, GPe, núcleo rojo, LC	↓asimétrica caudado y putamen	↓caudado, putamen anterior y posterior	↓putamen, caudado, áreas límbicas y asociativas
SPECT ¹²³ I-FP-CIT	↓putamen posterior > caudado	↓putamen posterior > caudado	↓asimétrica estriado	↓estriado	↓estriado
SPECT ¹²³ I-IBZM; PET ¹¹ C-raclopride	↓estriado	↓estriado	Normal (también en la EP)	↓estriado	↓estriado

AMS-C: atrofia multisistema cerebelosa; AMS-P: atrofia multisistema parkinsoniana; DCB: degeneración corticobasal; DCL: demencia con cuerpos de Lewy; EP: enfermedad de Parkinson; GPe: globo pálido externo; LC: *locus coeruleus*; PSP: parálisis supranuclear progresiva.

nómica (cardiovascular, urinaria, anorrectal y temperatura cutánea y sudoración) no ha demostrado probablemente ser beneficioso (**evidencia insuficiente**, según EFNS 2013; **nivel de evidencia U**, según AAN 2006).

Otras enfermedades neurodegenerativas que pueden cursar con parkinsonismo y que hay que tener en cuenta en el diagnóstico diferencial se reflejan en la **Tabla III**.

Temblor esencial y otras patologías a considerar en el diagnóstico diferencial

El temblor esencial (TE) es, posiblemente, la entidad con la que más frecuentemente se plantea el diagnóstico diferencial de la EP. Lo característico del TE (**Tabla IX**) será la presencia de antecedentes familiares positivos de temblor, fundamentalmente postural de manos bilateral y relativamente simétrico, de cabeza y voz, y mejoría del temblor con el consumo de alcohol; no esperaríamos encontrar otros datos de parkinsonismo aunque en ocasiones puede asociar temblor de reposo. En casos de duda, un DaTSCAN® podría ser de ayuda en el diagnóstico diferencial con la EP, resultando este normal en caso de TE (**nivel de evidencia A**, según EFNS



2013 y NICE 2006). Algunos estudios han observado que los pacientes con TE tienen más probabilidad de desarrollar EP³⁶, por lo que se deberá tener en cuenta en su seguimiento evolutivo.

El parkinsonismo psicógeno es una causa poco frecuente. En ocasiones puede coexistir un parkinsonismo o EP con componente psicógeno asociado. La utilización com-

Tabla IX. Diferencias entre la enfermedad de Parkinson y el temblor esencial

	Enfermedad de Parkinson	Temblor esencial
Edad de inicio	55-70	10-80
Historia familiar	+/-	++
Frecuencia del temblor (Hz)	4-6	5-10
Características del temblor	Pronación-supinación	Flexión-extensión
Factores de influencia: – Reposo – Acción – Concentración – Escritura – Deambulación o marcha – Alcohol	↑ ↓ ↓ ↓ (micrografía) ↑ -	↓ ↑ ↑ ↑ (escritura temblorosa) ↓ ↓
Temblor postural	Reemergente (latencia)	Sin latencia
Temblor cinético	+/-	+
Temblor de extremidades	Asimétrico	Bastante simétrico
Otras localizaciones	Cara, labios, mentón	Cabeza, voz
Neuroimagen del sistema dopaminérgico	Déficit dopaminérgico moderado-grave	Normal (puede haber leve déficit)
Sonografía cerebral	Hiperecogenicidad de la SN marcada	Leve hiperecogenicidad de la SN
Neuropatología	Degeneración NE y cuerpos de Lewy	Degeneración cerebelosa leve
Tratamiento	LD, AD, IMAO-B, ICOMT, anticolinérgicos, amantadina, ECP	Alcohol, β-bloqueantes, primidona, TPM, GBP, CNZ, toxina botulínica, ECP

AD: agonistas dopaminérgicos; CNZ: clonazepam; ECP: estimulación cerebral profunda; GBP: gabapentina; ICOMT: inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa; IMAO-B: inhibidores de la monoaminoxidasa tipo B; LD: levodopa; NE: nigroestriada; SN: sustancia negra; TPM: topiramato.

binada de la clínica, electrofisiología y neuroimagen funcional (**nivel de evidencia C**, según AAN 2006; **nivel de evidencia B**, según SIGN 2010³⁷) mejora la fiabilidad diagnóstica para distinguir entre formas de parkinsonismo psicógeno puras y combinadas. El parkinsonismo vascular típicamente es de predominio en extremidades inferiores, hay poca respuesta a la levodopa y daño vascular subcortical en los estudios de imagen craneal. Otras patologías que pueden simular un síndrome parkinsoniano y deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial de la EP son por ejemplo un hipotiroidismo, la depresión o la patología osteoarticular.

Conclusiones

- ▶ El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson en la práctica clínica habitual es clínico mediante la utilización de los criterios validados del UK-PDSBB.
- ▶ Ante un caso de parkinsonismo siempre deberemos descartar que el paciente pueda estar recibiendo algún tratamiento antidopaminérgico revisando estrictamente su medicación e interrogándole adecuadamente.
- ▶ Ante la presencia de signos clínicos atípicos deberemos considerar la posibilidad de un parkinsonismo plus (parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistema o degeneración corticobasal), siendo recomendable revisar periódicamente el diagnóstico.

Recomendaciones

- ▶ La realización del estudio funcional presináptico con SPECT ³¹I-β-CIT (DaTSCAN®) puede ayudarnos a distinguir un parkinsonismo heredodegenerativo (enfermedad de Parkinson o un parkinsonismo plus) de un parkinsonismo farmacológico, parkinsonismo psicógeno o del temblor esencial, siendo el estudio normal en estos tres últimos casos (**nivel de evidencia A**).
- ▶ Para distinguir la enfermedad de Parkinson de un parkinsonismo atípico pueden ser de utilidad estudios complementarios con RM craneal (buscando signos característicos de cada parkinsonismo plus), gammagrafía con ¹²³I-MIBG (normal en los parkinsonismos plus y alterada precozmente en la enfermedad de Parkinson), o estudios funcionales de la vía postsináptica. La SPECT ¹²³I-IBZM es inespecífica en la atrofia multisistema y se solapa con la parálisis supranuclear progresiva y la degeneración corticobasal, siendo la PET ¹⁸FDG de mayor utilidad en el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos atípicos.



Bibliografía

1. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism: a prospective study. *Can J Neurol Sci.* 1991;18:275-8.
2. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology.* 2001;57:1497-99.
3. 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;55:181-4.
4. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5:75-86.
5. Calne DB, Snow BJ, Lee C. Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1992;32(Suppl):S125-S127.
6. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1999;56:33-9.
7. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51:745-52.
8. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013;20(1):16-34.
9. Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS Scientific Task Forces - Revised recommendations 2004. *Eur J Neurol.* 2004;11:577-81.
10. Berg D, Postuma R, Bloem B, et al. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Movement Disord.* 2014;29(4):454-62.
11. Berg D, Postuma R, Adler C, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disord.* 2015;30(12):1600-11.
12. Nalls M, McLean C, Rick J, et al. Diagnosis of Parkinson's disease on the basis of clinical and genetic classification: a population-based modelling study. *Lancet Neurology.* 2015;14(10):1002-9.
13. Postuma R, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disord.* 2015;30(12):1591-601.
14. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2005;65:1863-72.
15. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain.* 2011;134:2456-77.
16. Esteguy M, Bonnet AM, Kefalos J, Lhermitte F, Agid Y. Le test à la levodopa dans la maladie de Parkinson. *Rev Neurol (Paris).* 1985;141(Suppl):413-4.
17. Barker R, Duncan J, Lees AJ. Subcutaneous apomorphine as a diagnostic test for dopaminergic responsiveness in parkinsonian syndromes. *Lancet.* 1989;1:675.
18. D'Costa DF, Abbott RJ, Pye IF, Millac PA. The apomorphine test in parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54:870-2.

19. Hughes AJ, Lees AJ, Stern GM. Challenge tests to predict the dopaminergic response in untreated Parkinson's disease. *Neurology*. 1991;41:1723-5.
20. Gasser T, Schwarz J, Arnold G, Trenkwalder C, Oertel WH. Apomorphine test for dopaminergic responsiveness in patients with previously untreated Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1992;49:1131-4.
21. Albanese A, Bonuccelli U, Brefel C, et al. Consensus statement on the role of acute dopaminergic challenge in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2001;16:197-201.
22. Merola A, Rizzi L, Zibetti M, et al. Medical therapy and subthalamic deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease: a different long-term outcome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(5):552-9.
23. Langston JW, Widner H, Goetz CG, et al. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Mov Disord*. 1992;7:2-13.
24. Defer GL, Widner H, Marie RM, Remy P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord*. 1999;14:572-84.
25. Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner WJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66(7):968-75.
26. Merello M, Nouzeilles MI, Arce GP, Leiguarda R. Accuracy of acute levodopa challenge for clinical prediction of sustained long-term levodopa response as a major criterion for idiopathic Parkinson's disease diagnosis. *Mov Disord*. 2002;17:795-8. [cita 14 Practice parameter AAN 2006].
27. Rossi P, Colosimo C, Moro E, Tonali P, Albanese A. Acute challenge with apomorphine and levodopa in Parkinsonism. *Eur Neurol*. 2000;43:95-101.
28. NICE. Parkinson's disease: diagnosis and management in primary and secondary care. January 2006. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg35/documents/parkinsons-disease-nice-guideline-second-consultation2> [último acceso: agosto 2016].
29. SIGN. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline. January 2010. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign113.pdf> [último acceso: agosto 2016].
30. Clarke CE, Davies P. Systematic review of acute levodopa and apomorphine challenge tests in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69:590-4.
31. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Parkinson's Disease: National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care. London: Royal College of Physicians (UK); 2006.
32. NHS Quality Improvement Scotland. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Elliott House, 8-10 Hillside Crescent, Edinburgh, EH7 5EA; 2010.
33. Müller J, Wenning GK, Verny M, et al. Progression of dysarthria and dysphagia in post-mortem-confirmed parkinsonian disorders. *Arch Neurol*. 2001;58(2):259-64.



34. Walter U, Hoeppe J, Prudente-Morrissey L, Horowski S, Herpertz SC, Benecke R. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain*. 2007;130(Pt 7):1799-807.
35. Sakakibara R, Tateno F, Kishi M, Tsuyusaki Y, Terada H, Inaoka T. MIBG myocardial scintigraphy in pre-motor Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(3):267-73.
36. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F; Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(4):423-5.
37. Grimes D, Gordon J, Snelgrove B, et al; Canadian Neurological Sciences Federation. Canadian Guidelines on Parkinson's Disease. *Can J Neurol Sci*. 2012;39(4 Suppl 4):S1-30.

DIAGNÓSTICO POR NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL. NEUROSONOGRAFÍA. NEUROIMAGEN FUNCIONAL

2

COORDINADORA
María Rosario Luquin Piudo

AUTORES
Esther Cubo Delgado, Araceli Alonso Cánovas
y Javier Arbizu Lostao



INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson (EP) es relativamente fácil cuando el paciente presenta los principales signos cardinales (temblor de reposo, bradicinesia y rigidez, trastorno de la marcha y respuesta a la levodopa mantenida), pero puede ser complicado y difícil de diferenciar de otros síndromes parkinsonianos en los primeros estadios de la enfermedad. Diferentes series anatomopatológicas han demostrado que hasta el 24% de los pacientes habían recibido un diagnóstico clínico erróneo de EP, mostrando en cambio signos de parkinsonismo plus al realizar el estudio *posmortem*¹.

Con el fin de poder definir mejor el diagnóstico de la EP y poder diferenciarlo de otros parkinsonismos plus y parkinsonismos secundarios, la neuroimagen puede ser una herramienta diagnóstica importante. No cabe duda de que un mejor diagnóstico permite poder tratar más adecuadamente a nuestros pacientes y poder establecer un pronóstico más fiable.

1. NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL

Resonancia magnética estructural

Aunque hasta hace poco la resonancia magnética (RM) estructural tenía un papel más bien limitado en el diagnóstico de la EP, en los últimos años, gracias a los avances de la técnica, se pueden describir signos y rasgos característicos tanto de la EP como de los parkinsonismos atípicos. No obstante, en la práctica clínica habitual todavía no se pueden usar de rutina muchas de estas técnicas².

Los signos radiológicos que facilitan el diagnóstico de la EP y de los parkinsonismos plus son:

- ▶ En la EP, la existencia de depósitos de hierro en la sustancia negra (SN), visibles en secuencias T2 en la RM cerebral. Diferentes autores han publicado que el depósito de hierro puede incluso ayudarnos a diferenciar la PSP de la EP, al encontrarse en la PSP mayores depósitos de hierro a nivel del tálamo, globo pálido y núcleo rojo. En cambio, en la AMS, a diferencia de la PSP y la EP, existe un mayor depósito de hierro a nivel del putamen³.
- ▶ En la PSP, el signo del colibrí y el signo del ratón Mickey por atrofia del mesencéfalo.
- ▶ En la AMS, una atrofia olivopontocerebelosa y putaminal, hipointensidad en el putamen junto con un realce hiperintenso lateral secundario a astrogliosis reactiva, y el signo de la cruz producido por una degeneración de las fibras pontocerebelosas que puede causar una hiperintensidad en el pedúnculo cerebral medio y protuberancia^{4,5}.



Estas anomalías son altamente específicas, pero su sensibilidad es relativamente baja, limitando su uso como biomarcador diferencial de neuroimagen.

Resonancia magnética morfométrica

La RM por volumetría permite cuantificar la atrofia cerebral. Se realiza de una forma semicuantitativa definiendo a priori regiones de interés (ROI). Para poder diferenciar los diferentes síndromes parkinsonianos se han creado diferentes ROI, y ello ha permitido calcular los ratios de protuberancia, mesencéfalo y pedúnculos cerebelosos medio/superior, originando los índices de parkinsonismo en la RM⁶, muy útiles para el diagnóstico de PSP. Otros autores han destacado una pérdida de volumen pontocerebelar en la AMS⁷. En cambio, los volúmenes regionales suelen estar respetados en la EP.

La atrofia cerebral puede ser también evaluada a nivel global. La morfometría basada en vóxels (VBM) es una técnica totalmente automatizada, independiente del evaluador, que no precisa una delimitación a priori de ROI. Usando esta técnica (VBM), diferentes autores han encontrado atrofia cortical sobre todo en áreas asociativas temporales, límbica, paralímbica, frontal y parietales en la EP⁸. En cambio, en la PSP han mostrado una reducción de la sustancia blanca en protuberancia, mesencéfalo y adyacente a los ganglios basales, y reducción de la sustancia gris en tálamo, mesencéfalo, ganglios basales, corteza frontal e insular. En la AMS se ha descrito pérdida de volumen putaminal sobre todo, pero también en cerebelo, protuberancia, corteza sensorial y motora, premotor, frontal e insular, permitiendo incluso diferenciar los diferentes subtipos parkinsoniano y cerebeloso de la AMS.

Resonancia por difusión

La RM por difusión supone una técnica novedosa que permite valorar la integridad del cerebro a nivel microestructural, al medir el movimiento de las moléculas de agua, lo que posibilita medir la integridad de las fibras de la sustancia blanca. En general, en las enfermedades neurodegenerativas se produce un daño axonal y pérdida de neuronas asociado a un incremento en el movimiento de moléculas y por tanto el coeficiente de difusión. La imagen del tensor de difusión proporciona además información sobre la difusión media en un vóxel y la dirección de difusión (anisotropía fraccional). En general, la RM por difusión, a diferencia de la RM estructural, puede objetivar cambios más precoces estructurales que no son observados en la RM estructural normal.

Diferentes estudios han objetivado que la topografía del coeficiente de difusión, la difusión media y los cambios de anisotropía fraccional en los parkinsonismos plus muestran una alta correlación con los hallazgos histopatológicos. En este sentido, se ha observado un aumento regional de coeficiente de difusión en el pedúnculo cerebral medio que diferencia la AMS de la EP con una sensibilidad y especificidad del

84-100 %⁹. Los pacientes con AMS presentan un aumento medio de la difusión en el putamen comparado con los pacientes con EP y PSP¹⁰. En cambio, los pacientes con PSP presentan una elevación del coeficiente de difusión regional en el mesencéfalo y globo pálido a diferencia de los pacientes con EP y AMS, y un aumento del coeficiente de difusión en el pedúnculo cerebeloso superior y núcleo caudado comparado con los pacientes con AMS^{11,12}.

Resonancia magnética con espectroscopia

La espectroscopia protónica por RM permite la valoración de ciertas moléculas implicadas en la bioenergía cerebral y en integridad neuronal. Particularmente, el ratio de N-acetil aspartato (NAA), como un marcador de integridad neuronal, y la creatina (Cr), como un marcador de metabolismo energético, son los pilares donde se han centrado diferentes estudios realizados en síndromes parkinsonianos. Concretamente en pacientes con EP y deterioro cognitivo, se ha descrito una disminución regional de NAA/Cr^{13,14}. No obstante, el principal factor limitante es que los hallazgos pueden ser equívocos en estadios iniciales de la EP.

Transferencia magnética por imagen

Esta técnica de RM evalúa la energía transferida entre protones que se unen fuertemente a estructuras como la mielina con protones con alta movilidad en el agua. Por tanto, la magnitud del ratio de transferencia de la magnetización es altamente dependiente de la mielinización axonal. Esta técnica puede objetivar alteraciones que se producen en la desmielinización en enfermedades neurodegenerativas. En este sentido se ha observado reducción del ratio de transferencia de la magnetización en el núcleo caudado, putamen, tálamo y en la sustancia blanca periventricular, frontal y parietal en los síndromes parkinsonianos, pero todavía no se tiene la suficiente experiencia como para poder diferenciar los diferentes síndromes parkinsonianos.

Nuevas técnicas en desarrollo: RM 7 teslas

La RM 7 teslas permite visualizar la anatomía de la SN. Usando esta técnica se ha objetivado una hiperintensidad en secuencias T2 de la SN en sujetos normales, y su ausencia en pacientes con EP debido a una pérdida de neuronas con melanina (nigrosomas) en la parte reticulada de la SN, y mayor depósito de hierro. La precisión diagnóstica de la RM 7 teslas para visualizar los nigrosomas tiene una sensibilidad del 100 %, una especificidad del 87-100 %, un valor predictivo positivo del 91-100 %, un valor predictivo negativo del 100 %, con un acuerdo intra e interevaluador alto. No obstante, las principales limitaciones que tiene todavía son la transmisión de campos no homogéneos, altos artefactos por movilidad y la alta intensidad de la señal depositada¹⁵.



Conclusiones y recomendaciones

- El diagnóstico de la EP y otros síndromes parkinsonianos se basa en el examen clínico.
- La principal utilidad que tiene la RM estructural es poder descartar lesiones estructurales que puedan provocar parkinsonismos secundarios (**nivel de evidencia III**).
- La RM por difusión tiene más sensibilidad para poder objetivar cambios sutiles microestructurales y ha mostrado cierta potencialidad para poder diferenciar los diferentes síndromes parkinsonianos (**nivel de evidencia III**).
- En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas de adquisición de imágenes por RM pero su utilidad como herramienta diagnóstica en la EP y otros síndromes parkinsonianos está por definir.

2. NEUROSONOGRAFÍA

Introducción y aspectos técnicos

Se trata de una técnica no invasiva, de bajo coste y de ejecución rápida y cómoda para el sujeto de estudio, lo que ha facilitado que el volumen de sujetos estudiados sea elevado, favoreciendo la calidad y cantidad de la evidencia científica acumulada¹⁶.

La sonografía transcraneal (STC) del parénquima o mesencefálica debe ser realizada por exploradores experimentados de acuerdo a una sistemática estandarizada (**Tabla I**). Se trata de una ecografía en modo dúplex que se realiza con el paciente en decúbito supino, con el cabecero elevado unos 30 grados. La sonda se coloca sobre la escama temporal, en la línea orbitomeatal en ambos lados, con una inclinación variable en los planos de observación mesencefálico (SN, rafe y núcleo rojo) y diencefálico (ventrículos laterales, tercer ventrículo, ganglios basales) (**Figura 1**).

Tabla I. Requisitos técnicos de la sonografía transcraneal para el estudio de parénquima¹³

- Personal entrenado con experiencia (documentados 200 estudios)
- Estudio de población control (mínimo 50, óptimo 100-200) para el equipo ecográfico (específico de fabricante)
- Sonda sectorial de 1,5 a 3,5 Hz (idóneo 2,5 Hz)
- Penetración 14-16 cm
- Rango dinámico de 45 a 55 dB
- Supresión moderada de señales hipoeoicas (posprocesamiento)
- Ajuste manual de brillo y ganancia
- Alta persistencia de imagen

La ausencia de una ventana temporal suficiente puede limitar su aplicación en un 5-15% de los sujetos, en especial mujeres de edad avanzada y sujetos asiáticos (15-60%). Se requiere un entrenamiento específico, asistido por expertos, y experiencia documentada suficiente¹⁷. Bajo estas condiciones, la reproducibilidad y la concordancia intra e interobservador son elevadas.

En el plano axial mesencefálico (**Figura 2**) se visualiza el mesencéfalo en forma de mariposa delimitada por la hiperecogenicidad de las cisternas basales. En la región anterior ipsilateral se observan unas señales hiperecogénicas confluentes: corresponden a la SN mesencefálica, el principal biomarcador detectado por STC. El área de ecogenicidad de la SN sigue una distribución normal en la población, considerándose la SN hiperecogénica (hiperecogenicidad marcada, SN+) cuando su área supera el percentil 90 (P90) de una muestra de sujetos control. No se han observado

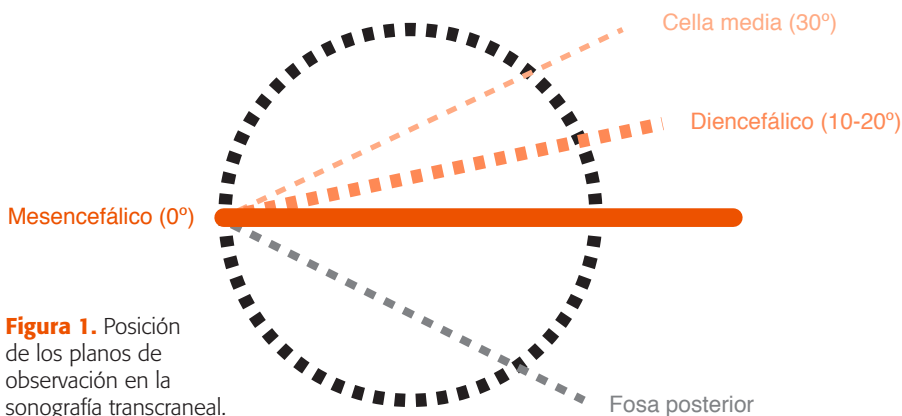


Figura 1. Posición de los planos de observación en la sonografía transcraneal.

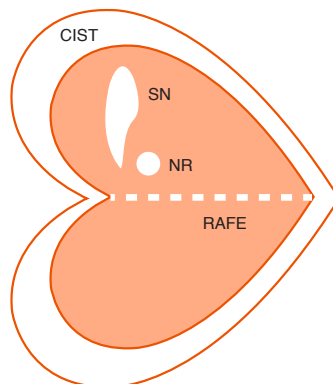


Figura 2. Imagen sonográfica y esquema del plano mesencefálico por sonografía transcraneal. AC: acueducto; CIST: cisterna; NR: núcleo rojo; SN: sustancia negra.



variaciones significativas en la ecogenicidad de la SN según la raza, aunque sí entre ecógrafos de distintos fabricantes. Para los equipos de última generación el punto de corte de hiperecogenicidad marcada está en torno a 0,25-0,30 cm², mientras que está en torno a 0,20 cm² para los más antiguos¹⁷.

Ecografía transcraneal en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson

La hiperecogenicidad de la SN (SN+) es un hallazgo altamente frecuente en la EP. Se considera que no es signo de degeneración neuronal sino de vulnerabilidad del sistema dopaminérgico nigroestriatal. La estabilidad del marcador, sin que se documenten modificaciones en estudios de seguimiento de hasta 10 años, es prueba de ello¹⁸. La causa subyacente a la hiperecogenicidad parece estar relacionada con alteraciones en la distribución de los depósitos tisulares de hierro (aumento de la concentración de ferritina y disminución de la neuromelanina tisular), según han mostrado estudios comparativos de RM y sonográfico-clínico-patológicos en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática (EPI) y controles¹⁹.

¿Cómo interpretar entonces la hiperecogenicidad de la SN en sujetos control? La mayoría de estos individuos (en torno al 80 %) no desarrollará nunca una EPI, pero su riesgo relativo es de 17,37 veces el de la población con SN normal, y de hasta 48,39 si se combina con anosmia o signos motores sutiles²⁰. Diversos autores han comunicado la conversión clínica a EPI de sujetos controles con hiperecogenicidad de la SN. La frecuencia de hiperecogenicidad de la SN es mayor del 10 % en sujetos control con factores de riesgo para EPI, como el sexo masculino, la edad avanzada y los antecedentes familiares de EP, y mayor aún en presencia de hiposmia, trastorno del sueño REM y depresión. La STC se considera el método de elección para el diagnóstico de la EPI en su fase premotora²¹.

La hiperecogenicidad de la SN en pacientes con EPI suele ser unilateral o bilateral asimétrica, sin correlacionarse con la gravedad o duración de la enfermedad. La frecuencia en pacientes con EPI está en torno al 90 %^{22,23}. Aunque puede observarse en otras patologías, en ninguna se ha encontrado una asociación tan fuerte y una rentabilidad diagnóstica tan elevada como en la EP. La sensibilidad se estima en el 88-90 %, la especificidad en el 84-93 %, con un valor predictivo positivo del 86 % y negativo del 83 %²⁴. Con esta evidencia, las guías clínicas internacionales (MDS/EFNS, Movement Disorder Society/European Federation of Neurological Societies) recomiendan la STC para el diagnóstico de la EPI (**nivel de evidencia IA**)²¹.

La hiperecogenicidad de la SN se encuentra presente también en pacientes con EP monogénicas (SCNA, PARKIN, PINK1, DJ1, LRRK2)²⁵, con la excepción de la enfermedad de Kufor-Rakeb. La hiperecogenicidad también está presente en la EP asociada a mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa (enfermedad de Gaucher) y en portadores asintomáticos de las mutaciones²¹. La hiperecogenicidad bilateral simé-

trica es más frecuente en pacientes con deterioro cognitivo asociado a EP. Varios autores han observado áreas de ecogenicidad mayores en el lado contralateral al hemicuerpo más afecto. No hay diferencias claras entre los subtipos rígido acinético y tremórico, ni relación entre la hiperecogenicidad de la SN y la aparición de complicaciones motoras o afectación axial²³. La hipoecogenicidad del rafe se ha asociado a depresión y disfunción urinarias, la dilatación de ventrículos laterales con el deterioro cognitivo, y la hiperecogenicidad del caudado con psicosis dopaminérgica²².

Ecografía transcraneal en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson

Las guías internacionales recomiendan la STC para el diagnóstico diferencial de EPI con el temblor esencial, parkinsonismos secundarios y parkinsonismos atípicos con **nivel de evidencia IA**²¹. Diversos estudios han demostrado que la STC es útil para el diagnóstico diferencial de la EPI con el temblor esencial, en el que la SN es normal por definición. No obstante, la frecuencia de SN+ puede ser algo superior a la población normal, probablemente a expensas de aquellos pacientes en los que el temblor postural es prodrómico de una EPI²⁶.

En el caso de la entidad conocida como SWEDD (*scans without evidence of dopaminergic deficiency*, sujetos sin evidencia de degeneración dopaminérgica) y el parkinsonismo vascular, la proporción de SN+ es similar a la población control²⁷.

Respecto al parkinsonismo inducido por fármacos (PIF) con SN+, lo que probablemente ocurra es que el uso de fármacos ha desenmascarado la EP²⁸. Estudios prospectivos recientes indican que la ecogenicidad normal de la SN se asocia con una alta probabilidad de reversibilidad de los síntomas de PIF, con elevado valor predictivo negativo para descartar EPI subyacente desenmascarada (96%)²⁹.

En el caso de los parkinsonismos atípicos AMS, PSP, degeneración corticobasal (DCB) y demencia por cuerpos de Lewy, la STC tiene especial interés ya que no solo la frecuencia de SN+ es menor que en la EPI (AMS 20 %, PSP 30-39 %), sino que hay otras alteraciones sonográficas más específicas que apoyan el diagnóstico de forma positiva (**Figura 3**). En este sentido destacan la hiperecogenicidad del núcleo lenticular (LN+), la ampliación del tercer ventrículo (IIIV+) y la simetría en la hiperecogenicidad de la SN³⁰. La combinación de SN normal y LN+ tiene una buena rentabilidad diagnóstica para discriminar parkinsonismo atípico frente a EPI (especificidad y valor predictivo positivo cercano al 100 %, sensibilidad del 59 %), mientras que la de SN+ y lenticular normal diagnostica EPI frente a parkinsonismo atípico con valores predictivos sobre el 90 % (positivo 91 %, negativo 96 %).

Es importante especificar que la evidencia de la neurosonología en parkinsonismo atípico proviene de estudios transversales y prospectivos generalmente de pequeño



o mediano tamaño, y son necesarios análisis clínico-sonográfico-patológicos que den consistencia a las asociaciones observadas, puesto que el diagnóstico clínico de estas entidades tiene grandes limitaciones. También debe considerarse la ausencia de marcadores totalmente específicos de cada patología, que obliga a un entrenamiento específico y conocimiento exhaustivo de la materia por el neurosonólogo, así como a una evaluación ponderada de los hallazgos sonográficos.

Conclusiones y recomendaciones

- ▶ La neurosonografía del parénquima cerebral es una técnica no invasiva, de bajo coste, cómoda para el paciente, fiable y reproducible en manos expertas, con amplia experiencia clínica y literatura científica que la respalda.
- ▶ La determinación del área ocupada por la sustancia negra mediante esta técnica permite obtener el biomarcador de su hiperecogenicidad, definida por un área superior al percentil 90 de una población control. Se trata de un parámetro estable que no se modifica en periodos de hasta 10 años de observación, que se relaciona con cambios de la distribución del hierro tisular y no traduce degeneración.
- ▶ Este marcador, sin ser exclusivo, se asocia fuertemente a la enfermedad de Parkinson, así como a sus manifestaciones premotoras y otros factores de riesgo asociados con esta patología (**nivel de evidencia IA**).
- ▶ Las guías internacionales recomiendan con **nivel de evidencia IA** la neurosonografía del parénquima cerebral para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson y su diagnóstico diferencial con otras entidades (temblor esencial, parkinsonismo vascular, parkinsonismos atípicos).
- ▶ En el caso de los parkinsonismos atípicos, existen anomalías específicas (hiperecogenicidad del núcleo lenticular, ampliación del tercer ventrículo) que permiten un diagnóstico positivo de los mismos frente a la enfermedad de Parkinson.

3. NEUROIMAGEN FUNCIONAL

Aspectos técnicos

- ▶ **PET y SPECT.** Los equipos de tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET) son actualmente equipos multimodalidad que incluyen una TC (SPECT/TC o PET/TC) o una RM (PET/RM) y mejoran la visualización de las estructuras cerebrales y la corrección de la atenuación. Asimismo, los equipos de última generación han optimizado las prestaciones de sensibilidad y resolución de la imagen.
- ▶ **Imagen de la vía nigroestriatal dopaminérgica.** El ^{123}I -ioflupano o ^{123}I -N-3-fluoropropil-2b-carbometoxi-3b-(4-iodofenil) nortropano (^{123}I -FP-CIT) es el radio-

EP	III VENTRÍCULO	NÚCLEO LENTICULAR	SUSTANCIA NEGRA	EP-D
	DILATADO	HIPERECOGÉNICO	HIPERECOGÉNICA bilateral	
			HIPERECOGÉNICA unilateral/asimétrico	
	NORMAL	NORMAL	NORMAL	

DCL	III VENTRÍCULO	NÚCLEO LENTICULAR	SUSTANCIA NEGRA	DCB
	DILATADO	HIPERECOGÉNICO	HIPERECOGÉNICA bilateral	
			HIPERECOGÉNICA unilateral/asimétrico	
	NORMAL	NORMAL	NORMAL	

AMS	III VENTRÍCULO	NÚCLEO LENTICULAR	SUSTANCIA NEGRA	PSP
	DILATADO	HIPERECOGÉNICO	HIPERECOGÉNICA bilateral	
			HIPERECOGÉNICA unilateral/asimétrico	
	NORMAL	NORMAL	NORMAL	

Figura 3. Diagnóstico diferencial sonográfico entre la enfermedad de Parkinson y los parkinsonismos atípicos.
AMS: atrofia multisistema; DCB: degeneración corticobasal; DCL: demencia por cuerpos de Lewy; EP-D: enfermedad de Parkinson con demencia; PSP: parálisis supranuclear progresiva.

fármaco SPECT que más se emplea en clínica, mientras que la ¹⁸F-DOPA lo es para PET. La cuantificación de la captación estriatal respecto a la captación occipital resulta útil para detectar las diferencias respecto a sujetos sanos³¹. No obstante, la PET con ¹⁸F-DOPA permite además cuantificar la constante de descarboxilación (Ki).

► **Imagen de la actividad neuronal estriatal y cortical.** La actividad neuronal encefálica se puede evaluar mediante la PET con 2-[¹⁸F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa (¹⁸FDG) o, en su defecto, mediante la SPECT de perfusión con ^{99m}Tc-HMPAO. El análisis de las imágenes en la práctica clínica es habitualmente visual de acuerdo a patrones definidos, siendo recomendable la fusión con el estudio TC o RM (**Tabla II**). No obstante, los tomógrafos actuales vienen equipados con programas de análisis cuantitativo basado en vóxeles que sirven como complemento al análisis visual.

**Tabla II. Resumen de los hallazgos más característicos de las pruebas de neuroimagen funcional en los pacientes con síndromes parkinsonianos**

	EP	AMS-P	AMS-C	DCB	PSP	DCL
PET ¹⁸ F-DG	Normal o ↑ putamen	↓ putamen, pálido, caudado, cerebelo	↓ cerebelo anterior, putamen, pálido, caudado, tálamo	↓ asimétrica frontal, parietal, temporal, tálamo y estriado	↓ mesencéfalo, corteza medial prefrontal, tálamo, caudado, cíngulo anterior	↓ occipital lateral, prefrontal, parietotemporal
SPECT ¹²³ I-FP-CIT PET ¹⁸ F-DOPA	↓ putamen posterior > caudado	↓ putamen posterior > caudado	↓ putamen posterior > caudado	↓ asimétrica estriado	↓ caudado > putamen	↓ estriado
SPECT ¹²³ I-IBZM; PET ¹¹ C-raclopride	Normal o ↑ estriado	↓ estriado	↓ estriado	Normal	↓ estriado	↓ estriado
Gammagrafía ¹²³ I-MIBG	↓ o nula captación cardiaca	↓ o normal	↓ o normal	↓ o normal	↓ o normal	↓ o nula

AMS-P: atrofia multisistema parkinsoniana; AMS-C: atrofia multisistema cerebelosa; DCB: degeneración corticobasal; DCL: demencia por cuerpos de Lewy; EP: enfermedad de Parkinson; PSP: parálisis supranuclear progresiva. Modificado de: Arbizu J *et al.*³⁶

► **Imagen de la innervación simpática.** La imagen de innervación simpática miocárdica se realiza mediante la gammagrafía con ¹²³I-metayodobencilguanidina (¹²³I-MIBG). La valoración visual se encuentra limitada por la heterogeneidad de la captación miocárdica, por lo que se utilizan el índice de captación corazón/mediastino y la tasa de lavado.

► **Medicamentos y drogas de abuso que pueden influir en el análisis visual y/o cuantitativo del (¹²³I-FP-CIT).** Son fármacos, drogas de abuso o anestésicos que pueden influir por su afinidad para los transportadores monoaminérgicos y que deben ser tenidos en cuenta previamente a la realización de la SPECT³² (Tabla III). Otros medicamentos que también pueden influir en el resultado de la SPECT son los antagonistas del canal del calcio, la digoxina y la amiodarona³¹.

Enfermedad de Parkinson

La SPECT o la PET de la vía dopaminérgica presináptica muestran una sensibilidad del 90 % para diferenciar entre pacientes con diagnóstico clínico de EP y controles sanos. Los falsos positivos son poco frecuentes y se relacionan con interferencias

Tabla III. Medicamentos y drogas de abuso que pueden influir en el análisis visual o cuantitativo de SPECT ¹²³I-FP-CIT

- Cocaína^a
- Anfetaminas^a
- Estimulantes del SNC (efedrina)^a
- Modafinilo^a
- Antidepresivos (bupropión, mazindol, radafaxina)^a
- Agonistas adrenérgicos (fenilefrina, norepinefrina)^b
- Anticolinérgicos
- Opioides (fentanilo)^a
- Anestésicos (ketamina, fenciclidina, isoflurano)^a

^aAumentan la captación estriatal de SPECT ¹²³I-FP-CIT

^bDisminuyen la captación estriatal de SPECT ¹²³I-FP-CIT

farmacológicas o artefactos metodológicos. El valor predictivo positivo de la SPECT es superior al 90 %³³. La SPECT con ¹²³I-FP-CIT está incluida en la guía de recomendaciones para el diagnóstico de la EP de la EFNS con un **nivel de recomendación A²¹**. Un 10-15 % de los pacientes con criterios clínicos de EP presentan estudios normales con ¹⁸F-DOPA o ¹²³I-FP-CIT (SWEDD: sujetos sin evidencia de degeneración dopaminérgica)³⁴.

La ¹²³I-MIBG permite distinguir a los pacientes con EP respecto a sujetos controles: sensibilidad del 73,3 % en la EP con menos de 3 años de evolución y del 90,1 % en pacientes con mayor duración (especificidad del 89,8 % y 87,5 % respectivamente). No obstante, resulta más preciso el estudio con ¹²³I-FP-CIT (sensibilidad del 83 %)³⁵. En pacientes con EP de predominio tremórico, la ¹²³I-MIBG se encuentra menos alterada que los rígidos-acinéticos.

Los estudios SPECT o PET de actividad dopaminérgica presináptica en la EP asociada a mutaciones en LRRK2 son más eficaces que la gammagrafía con ¹²³I-MIBG (diagnóstico y estudio de estadios preclínicos), y se corresponden con su fenotipo clínico³⁶.

Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson

El diagnóstico diferencial se puede plantear con el temblor esencial (TE), los parkinsonismos atípicos de origen degenerativo y los parkinsonismos secundarios.

Temblor esencial

En los pacientes con temblor postural aislado la actividad dopaminérgica presináptica es normal²¹. El solapamiento entre la EP y el TE se produce porque la EP es más prevalente en familias con TE y viceversa.



Parkinsonismos atípicos de origen degenerativo

La SPECT o la PET de la vía dopaminérgica presináptica no resultan útiles para el diagnóstico diferencial de pacientes con EP y parkinsonismos atípicos (**Tabla II**)³⁶.

Atrofia multisistema. El patrón de la PET ¹⁸F-DG de la AMS parkinsoniana (AMS-P) tiene una sensibilidad cercana al 95 % y una especificidad del 100 %. El patrón de la AMS cerebelosa permite el diagnóstico diferencial con las ataxias espinocerebelosas y otras enfermedades que cursan con ataxia y síntomas rígido-acinéticos³⁷. El valor predictivo positivo para la AMS-P es del 88 % en los primeros 2 años de enfermedad y del 100 % a los 5 años³⁸. La mayoría de los parkinsonismos atípicos muestran una ¹²³I-MIBG sin alteraciones significativas, aunque puede ser patológica hasta en un 30 % de los casos (especialmente la AMS-P)³⁶. La SPECT ¹²³I-IBZM resulta inespecífica en la AMS y se solapa con la PSP y la DCB (**Tabla II**). La SPECT ¹²³I-IBZM es menos útil que la PET ¹⁸F-DG en el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos atípicos³⁹.

Parálisis supranuclear progresiva. El patrón de la PET ¹⁸F-DG alcanza una sensibilidad del 88 %, una especificidad del 94 % y un valor predictivo positivo del 91 % que aumenta hasta el 100 % en las fases precoces³⁸. En pacientes con seguimiento longitudinal la sensibilidad es del 73 % y la especificidad del 95,2 %³⁹.

Degeneración corticobasal. El patrón de la PET ¹⁸F-DG alcanza una especificidad del 92 % pero se solapa con la PSP en un 24 % de los casos⁴⁰.

Parkinsonismos secundarios

La SPECT o la PET de la vía dopaminérgica presináptica es normal en más del 90 % de los pacientes con parkinsonismo farmacológico (sensibilidad del 100 % y especificidad del 90,6 %)⁴¹. La SPECT con ¹²³I-FP-CIT presenta una sensibilidad del 83,7 % y una especificidad del 99,4 % en la diferenciación entre parkinsonismo vascular y EP⁴².

Conclusiones y recomendaciones

- ▶ La neuroimagen funcional resulta útil como prueba complementaria para el diagnóstico clínico de la enfermedad de Parkinson y su diagnóstico diferencial con otras entidades que cursan con parkinsonismo (**nivel de recomendación A**).
- ▶ La alteración de la vía dopaminérgica presináptica (SPECT con ¹²³I-FP-CIT o PET con ¹⁸F-FDOPA) permite diferenciar los pacientes con enfermedad de Parkinson de controles sanos, parkinsonismo farmacológico y temblor esencial, pero no

resulta útil para el diagnóstico diferencial con los parkinsonismos atípicos degenerativos (**nivel de recomendación A**).

- El rendimiento diagnóstico de la gammagrafía cardiaca con ^{123}I -MIBG resulta inferior a la SPECT con ^{123}I -FP-CIT como prueba complementaria para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson, mientras que los resultados se solapan entre diferentes entidades que cursan con parkinsonismos atípicos (**nivel de recomendación B**).
- La PET ^{18}F FDG es la prueba complementaria más útil en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson con otras entidades neurodegenerativas que cursan con parkinsonismo, especialmente la atrofia multisistema (**nivel de recomendación A**).

Bibliografía

1. 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(3):181-4.
2. Massey LA, Micallef C, Paviour DC, et al. Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2012;27(14):1754-62.
3. Han YH, Lee JH, Kang BM, et al. Topographical differences of brain iron deposition between progressive supranuclear palsy and parkinsonian variant multiple system atrophy. *J Neurol Sci*. 2013;325(1-2):29-35.
4. Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol*. 2004;3(2):93-103.
5. Schwarz J, Weis S, Kraft E, et al. Signal changes on MRI and increases in reactive microgliosis, astrogliosis, and iron in the putamen of two patients with multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60(1):98-101.
6. Quattrone A, Nicoletti G, Messina D, et al. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Radiology*. 2008;246(1):214-21.
7. Paviour DC, Price SL, Jahanshahi M, Lees AJ, Fox NC. Regional brain volumes distinguish PSP, MSA-P, and PD: MRI-based clinico-radiological correlations. *Mov Disord*. 2006;21(7):989-96.
8. Pereira JB, Ibarretxe-Bilbao N, Martí MJ, et al. Assessment of cortical degeneration in patients with Parkinson's disease by voxel-based morphometry, cortical folding, and cortical thickness. *Hum Brain Mapp*. 2012;33(11):2521-34.
9. Nicoletti G, Lodi R, Condino F, et al. Apparent diffusion coefficient measurements of the middle cerebellar peduncle differentiate the Parkinson variant of MSA from Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain*. 2006;129(Pt 10):2679-87.



10. Baudrexel S, Seifried C, Penndorf B, et al. The value of putaminal diffusion imaging versus 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the differential diagnosis of the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2014;29(3):380-7.
11. Tsukamoto K, Matsusue E, Kanasaki Y, et al. Significance of apparent diffusion coefficient measurement for the differential diagnosis of multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and Parkinson's disease: evaluation by 3.0-T MR imaging. *Neuroradiology.* 2012;54(9):947-55.
12. Erbetta A, Mandelli ML, Savoiardo M, et al. Diffusion tensor imaging shows different topographic involvement of the thalamus in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *AJNR.* 2009;30(8):1482-7.
13. Wang Y, Butros SR, Shuai X, et al. Different iron-deposition patterns of multiple system atrophy with predominant parkinsonism and idiopathic Parkinson diseases demonstrated by phase-corrected susceptibility-weighted imaging. *AJNR.* 2012;33(2):266-73.
14. Lewis SJ, Shine JM, Duffy S, Halliday G, Naismith SL. Anterior cingulate integrity: executive and neuropsychiatric features in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27(10):1262-7.
15. Lehericy S, Bardin E, Poupon C, Vidailhet M, Francois C. 7 Tesla magnetic resonance imaging: a closer look at substantia nigra anatomy in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(13):1574-81.
16. Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H, Reiners K. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology.* 1995;45(1):182-4.
17. Walter U. How to measure substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson disease: detailed guide with video. *J Ultrasound Med.* 2013;32(10):1837-43.
18. Behnke S, Runkel A, Kassas HA, et al. Long-term course of substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28(4):455-9.
19. Behnke S, Schroeder U, Dillmann U, et al. Hyperechogenicity of the substantia nigra in healthy controls is related to MRI changes and to neuronal loss as determined by F-Dopa PET. *Neuroimage.* 2009;47(4):1237-43.
20. Berg D, Seppi K, Liepelt I, et al. Enlarged hyperechogenic substantia nigra is related to motor performance and olfaction in the elderly. *Mov Disord.* 2010;25(10):1464-9.
21. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013;20(1):16-34.
22. Walter U, Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, Horowski S, Herpertz SC, Benecke R. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain.* 2007;130(Pt 7):1799-807.
23. Mehnert S, Reuter I, Schepp K, Maaser P, Stolz E, Kaps M. Transcranial sonography for diagnosis of Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 2010;10(9):9.
24. Bor-Seng-Shu E, Pedrosa JL, Andrade DC, et al. Transcranial sonography in Parkinson's disease. *Einstein (Sao Paulo).* 2012;10(2):242-6.
25. Brockmann K, Groger A, Di Santo A, et al. Clinical and brain imaging characteristics in leucine-rich repeat kinase 2-associated PD and asymptomatic mutation carriers. *Mov Disord.* 2011;26(13):2335-42.

26. Lauckaite K, Rastenyte D, Surkiene D, et al. Ultrasonographic (TCS) and clinical findings in overlapping phenotype of essential tremor and Parkinson's disease (ET-PD). *BMC Neurol.* 2014;14(54):54.
27. Venegas-Francke P. Transcranial sonography in the discrimination of Parkinson's disease versus vascular parkinsonism. *Int Rev Neurobiol.* 2010;90:147-56.
28. Skidmore F, Anderson K, Fram D, Weiner W. Psychogenic camptocormia. *Mov Disord.* 2007;22(13):1974-5.
29. López-Sendón Moreno JL, Alonso-Cánovas A, Buisán Catevilla J, et al. Substantia nigra echogenicity predicts response to drug withdrawal in suspected drug-induced parkinsonism. *Mov Disord Clin Pract.* 2016;3:268-74.
30. Behnke S, Berg D, Naumann M, Becker G. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(3):423-5.
31. Darcourt J, Booij J, Tatsch K, et al. EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using (123)I-labelled dopamine transporter ligands, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(2):443-50.
32. Booij J, Kemp P. Dopamine transporter imaging with (123I)FP-CIT SPECT: potential effects of drugs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:424-38.
33. Marshall VL, Reiningner CB, Marquardt M, et al. Parkinson's disease is overdiagnosed clinically at baseline in diagnostically uncertain cases: a 3-year European multicenter study with repeat [123I]FP-CIT SPECT. *Mov Disord.* 2009;24(4):500-8.
34. Marek K, Seibyl J, Eberly S, et al. Longitudinal follow-up of SWEDD subjects in the PRECEPT Study. *Neurology.* 2014;82(20):1791-7.
35. Sawada H, Oeda T, Yamamoto K, et al. Diagnostic accuracy of cardiac metaiodobenzylguanidine scintigraphy in Parkinson disease. *Eur J Neurol.* 2009;16(2):174-82.
36. Arbizu J, Luquin MR, Abella J, et al. Functional neuroimaging in the diagnosis of patients with Parkinsonism: Update and recommendations for clinical use. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2014;33(4):215-26.
37. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology.* 2008;71(9):670-6.
38. Tang CC, Poston KL, Eckert T, et al. Differential diagnosis of parkinsonism: a metabolic imaging study using pattern analysis. *Lancet Neurol.* 2010;9(2):149-58.
39. Hellwig S, Amtage F, Kreft A, et al. [(1)(8)F]FDG-PET is superior to [(1)(2)(3)I]IBZM-SPECT for the differential diagnosis of parkinsonism. *Neurology.* 2012;79(13):1314-22.
40. Niethammer M, Tang CC, Feigin A, et al. A disease-specific metabolic brain network associated with corticobasal degeneration. *Brain.* 2014;137(Pt 11):3036-46.
41. Diaz-Corrales FJ, Sanz-Viedma S, Garcia-Solis D, Escobar-Delgado T, Mir P. Clinical features and 123I-FP-CIT SPECT imaging in drug-induced parkinsonism and Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(3):556-64.
42. Benitez-Rivero S, Marin-Oyaga VA, Garcia-Solis D, et al. Clinical features and 123I-FP-CIT SPECT imaging in vascular parkinsonism and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(2):122-9.

DIAGNÓSTICO POR GENÉTICA

3

COORDINADORAS

Renée Ribacoba Montero y Lydia Vela Desojo

AUTORES

Javier Ruiz Martínez, Jon Infante Ceberio
y Juan Carlos Gómez Esteban



INTRODUCCIÓN

Han pasado casi 20 años desde la descripción de la primera mutación en el gen α -sinucleína (SNCA) asociada a la enfermedad de Parkinson (EP). Desde entonces se han descrito otras 22 mutaciones genéticas asociadas a la EP. De manera global, estas mutaciones podrían explicar cerca del 30% de las formas familiares de EP y el 3-5% de las formas esporádicas.

El sistema de locus asignados a símbolos (DYT, PARK, etc.) utilizado hasta el momento se estableció originalmente para especificar regiones cromosómicas que habían sido ligadas a un trastorno familiar aunque el gen fuera desconocido. Este sistema, más fácil de recordar, se aceptó por los clínicos, pero el avance genético planteó problemas como relaciones inconsistentes entre los miembros afectos y el fenotipo de los trastornos de movimiento, la existencia de más de un símbolo asignado para el mismo trastorno o incluso el hecho de que no se hayan confirmado asociaciones entre un gen o locus y un trastorno del movimiento. En la actualidad se han asignado 21 genes y locus al acrónimo PARK. En los casos previamente denominados como PARK 3, 5, 11, 13, 18 y 21 la relación no está confirmada. Además, las tres entidades previamente conocidas como PARK 10, 12 y 16 han pasado a la categoría de factor de riesgo. Finalmente, el PARK1 y el PARK4 se refieren al gen SNCA y son idénticos. Considerando los avances habidos en genética, que justifican un posible componente hereditario en esta enfermedad, el Task Force on Genetic Nomenclature in Movement Disorders de la Movement Disorder Society (MSD) ha publicado unas recomendaciones en las que se revisa la nomenclatura de la genética de los trastornos de movimiento¹ y se consideran las condiciones necesarias para garantizar la evidencia imprescindible al asociar una alteración genética a una enfermedad determinada. Basándose en estas recomendaciones, el MSD Task Force presentó una nueva lista de parkinsonismos hereditarios, que se presenta a continuación (**Tabla I**).

1. RECOMENDACIONES DEL MDS TASK FORCE

Las recomendaciones del grupo de trabajo son las siguientes:

1. Incluir solo aquellos genes donde es posible realizar una prueba genética diagnóstica.
2. Asignar un prefijo al fenotipo que lo relacione con el mismo. Por ejemplo, cuando el parkinsonismo es lo más llamativo de la clínica, se le asignaría el prefijo PARK, pero si es la distonía el síntoma predominante, se asignaría el prefijo DYT/PARK, como por ejemplo en el caso de DYT/PARK-ATP1A3.
3. Reemplazar el número del sufijo por el nombre del gen. Por ejemplo, no se empleará en lo sucesivo PARK8, sino PARK-LRRK2 (**Tabla I**).

**Tabla I. Proposición del MDS TASK Force para los parkinsonismos hereditarios**

Nueva designación	Fenotipo movimiento menos común	Herencia	Locus symbol
Parkinsonismos clásicos			
PARK-SNCA		AD	PARK1
PARK-LRRK2		AD	PARK8
PARK-VPS35		AD	PARK17
Parkinsonismos de inicio precoz			
PARK-Parkin		AR	PARK2
PARK-PINK1		AR	PARK6
PARK-DJ1		AR	PARK7
Parkinsonismos atípicos con fenotipos complejos			
PARK-ATP13A2		AR	PARK9
NBIA/DYT/PARK-PLA2G6	Ataxia	AR	NBIA2 PARK14
PARK-FBX07		AR	PARK15
PARK-DNAJC6		AR	PARK19
PARK-SYNJ1		AR	PARK20
DYT/PARK-ATP1A3		AD	DYT12
DYT/PARK-TAF1		Ligada a X	DYT3
DYT/PARK-GCH1		AD AR	DYT5a Ninguno
DYT/PARK-TH		AR AR AR	DYT5b Ninguno Ninguno
DYT-PARK-SPR		AR	Ninguno
DYT-PARK-QDPR		AR	Ninguno
DYT-PARK-PTS		AR	Ninguno
DYT/PARK-SLC6A3		AR	Ninguno
DYT/PARK-SLC30A10		AR	Ninguno
DYT-PARK-GLB1		AR	Ninguno

Tabla I. Proposición del MDS TASK Force para los parkinsonismos hereditarios

Nueva designación	Fenotipo movimiento menos común	Herencia	Locus symbol
NBIA/PARK-WDR45	Distonía	Ligada a X	NBIA5
NBIA-PARK-CP	Corea	AR	
Trastornos que habitualmente aparecen con otros fenotipos, pero en los cuales puede predominar parkinsonismo			
PARK-GBA		AR	Ninguno
SCA-ATXN2	Parkinsonismo	AD	SCA2
HSP-KIAA1840	Parkinsonismo	AR	SPG11
HSP-ZFYVE26	Parkinsonismo	AR	SPG15
POLG	Parkinsonismo	AD o AR	Ninguno
NBIA/CHOREA-FTL	Distonía Parkinsonismo	AD	NBIA3
HSP/NBIA-FA2H	Distonía Parkinsonismo Ataxia	AR	SPG35
NBIA/DYT-PANK2	Parkinsonismo Corea	AR	NBIA1
HSP/NBIA-C19orf12	Distonía Parkinsonismo	AR	NBIA4/SPG43

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; HSP: paraplejia espástica hereditaria; NBIA: neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro.

4. Separar las listas de los genes causantes de enfermedad de aquellos genes que constituyen un factor de riesgo. Sería el caso de las mutaciones en heterocigosis en el gen de la glucocerebrosidasa (GBA), que no se consideran una causa monogénica de parkinsonismo porque en sí mismas solo suponen un factor de riesgo para padecer EP, especialmente entre los judíos askenazíes, y que aparece en algunos casos con baja penetrancia.
5. Elegir el umbral de evidencia antes de asignar un *locus symbol*. El cumplimiento de este punto conlleva el nivel de evidencia de la causalidad en una EP de origen hereditario, y exige:
 - a) Presencia de las variantes en múltiples individuos afectados no relacionados.
 - b) Evidencia para la segregación o asociación estadística de una variante con la enfermedad.
 - c) La variante debe conservarse a través de diferentes especies.



- d) La variante debería alterar el efecto bioquímico normal de un producto génico y demostrarlo en pruebas funcionales en el tejido humano ya sea celular, en modelos animales, anomalías bioquímicas o histológicas.

Por tanto, la irrupción de la genética nos ha permitido tener una visión distinta de la enfermedad y aproximarnos a nuevos mecanismos fisiopatológicos. Se ha demostrado que numerosos genes en clara asociación con las formas mendelianas de EP, además de justificar el componente familiar de un número importante de casos, podrían tener un rol principal en dicha EP esporádica², como es el caso de algunas mutaciones de las formas monogénicas (por ejemplo, mutaciones en LRRK2) o de los alelos de susceptibilidad (por ejemplo, mutaciones en el gen GBA). Los resultados de un reciente metaanálisis en estudios de asociación genómica muestran una serie de locus en asociación clínicamente significativa con el riesgo de desarrollar EP³, y se podría hablar de un espectro de la enfermedad que va desde mutaciones altamente patógenas, pasando por variantes de riesgo moderado hasta múltiples locus que confieren bajo riesgo de enfermedad.

A pesar de que la contribución de la genética a la EP podría ser mayor de lo pensado, seguimos sin conocer la etiopatogenia última de la EP –una enfermedad con un origen probablemente multifactorial y una compleja interrelación de factores genéticos y ambientales, interacciones gen-ambiente (influencia de agentes ambientales en la expresión génica)– y su impacto directo en el desarrollo y envejecimiento del cerebro.

Para responder a la pregunta de qué aporta en la actualidad el estudio genético en los pacientes con EP debemos tener en cuenta una serie de consideraciones, que irán cambiando en función del descubrimiento, todavía lejano, de tratamientos específicos y mecanismos de neuroprotección. Hasta la fecha no hay directrices formales aceptadas por las principales sociedades científicas, pero sí se va perfilando una forma habitual de actuación.

2. ¿EN QUÉ PACIENTES ESTÁ INDICADO REALIZAR UN ESTUDIO GENÉTICO?

En la práctica clínica la utilidad de las pruebas genéticas con fines diagnósticos está limitada por la reducida proporción de casos de Parkinson en los que se puede encontrar una mutación genética causal (menos del 5% de los casos, con la excepción de determinadas poblaciones) y por la ausencia de tratamientos específicos para las diferentes formas genéticas de la enfermedad.

Por este motivo, con una perspectiva de coste-eficacia y en el ámbito puramente asistencial, las pruebas genéticas quedarían restringidas a aquellas poblaciones de pacientes con Parkinson en las que es más probable la identificación de una altera-

ción. En este contexto, una prueba genética positiva permite llevar a cabo un asesoramiento genético al paciente y a los familiares en riesgo, y posibilita una mejor orientación terapéutica derivada de la seguridad del diagnóstico.

Cuando se analiza la opinión de los pacientes, se observa que la mayoría de aquellos con EP de inicio temprano están de acuerdo con el estudio genético como una forma de entender mejor su enfermedad y de tomar decisiones en base a estos resultados⁴.

Las probabilidades de identificar mutaciones genéticas causales en pacientes con Parkinson aumentan en dos circunstancias:

- 1. Inicio precoz (menores de 45 años) y cuando existen antecedentes familiares de enfermedad⁵.** En los casos esporádicos de inicio precoz, cuanto más temprano es este inicio, más probable es la existencia de una causa genética, mayor aún si existen casos familiares sugestivos de un patrón de herencia recesivo. En este contexto las mutaciones más frecuentes son las de los genes recesivos PARK-Parkin y con una frecuencia menor PARK-PINK1 y PARK-DJ1. El 15 % de los casos de EP menores de 45 años tienen mutaciones en Parkina. Entre los casos familiares con herencia recesiva la frecuencia de mutaciones en Parkina alcanza el 50 %.
- 2. Parkinson de inicio tardío (mayores de 45 años).** En estos casos estará indicada la realización de una prueba genética solo cuando exista una historia familiar de EP compatible con una transmisión autosómica dominante. En estos casos estaría indicado estudiar las mutaciones causales del gen LRRK2, particularmente la G2019S. En determinadas poblaciones en las que se conoce la existencia de una elevada frecuencia de mutaciones en LRRK2, como sucede en el norte de España, y especialmente en el País Vasco (mutación R1441G), en poblaciones árabes del norte de África y en judíos ashkenazíes (mutación G2019S). También podría estar indicado el estudio de estas mutaciones en los casos no familiares con un inicio tardío en tal contexto con fines de investigación. En las formas de inicio tardío con individuos afectados en múltiples generaciones, una vez descartadas mutaciones en LRRK2, procede estudiar el gen SNCA, aunque sus mutaciones son muy poco frecuentes incluso en este contexto. A la hora de efectuar el consejo genético en los portadores de mutaciones en LRRK2 debe tenerse en cuenta la penetrancia incompleta de algunas de las mutaciones así como la patogenicidad dudosa de algunas variantes⁶.

Según las recomendaciones de la EFNS/MDS-ES de 2013, estaría indicada la realización de estudios genéticos para mutaciones específicas en⁷:

- Pacientes con EP típica e historia familiar positiva sugestiva de herencia dominante (gen LRRK2, mutaciones patogénicas).



- ▶ Pacientes con EP esporádica de inicio tardío, solo en poblaciones con una frecuencia conocida elevada de mutaciones patogénicas (LRRK2-R1441G en País Vasco, LRRK2-G2019S y GBA en judíos ashkenazíes, LRRK2-G2019S en árabes del norte de África).
- ▶ Familias con múltiples individuos afectados en más de una generación, sugestivo de herencia dominante, con edad de inicio precoz o tardía (gen SNCA).
- ▶ EP típica con historia familiar compatible con herencia recesiva, particularmente si la edad de inicio es inferior a 50 años (genes Parkina, PINK1, DJ1).
- ▶ EP esporádica de inicio precoz, particularmente si el inicio es antes de los 40 años y hay signos atípicos como distonía en pie al inicio (genes Parkina, PINK1, DJ1).

Por lo tanto, el estudio genético en la EP no se debe recomendar de manera indiscriminada, o por curiosidad académica. Antes de solicitar una prueba genética debe tenerse siempre en cuenta que sus resultados pueden tener importantes implicaciones en el ámbito psicosocial y profesional del paciente y también de sus familiares. Hay muchas variables que se han de analizar a la hora de pedir un estudio genético en pacientes con EP: la edad, el patrón de herencia, la distribución por género o los factores raciales influyen sin duda alguna a la hora de solicitar un estudio de estas características (**Tablas I, II y III**)⁸. Además, hay que tener en cuenta que un estudio negativo no excluye una causa genética en tanto en cuanto muchas mutaciones genéticas aún se desconocen o solo se han realizado en los genotipos más frecuentes⁵.

Por este motivo, es recomendable que las pruebas genéticas, fuera del ámbito de la investigación y aplicadas en la práctica clínica, sean realizadas en centros especiali-

Tabla II. Probabilidades de identificar mutaciones genéticas

En los casos de inicio precoz (< 45 años)

- En los casos esporádicos de inicio precoz: cuanto más temprano es el inicio de la enfermedad, más probable es la existencia de una causa genética, mayor aún si existen casos familiares sugestivos de un patrón de herencia recesivo. En este contexto las mutaciones más frecuentes son las de los genes recesivos PARK-Parkin y con una frecuencia menor PARK-PINK1 y PARK-DJ1.
- El 15 % de los casos de EP esporádicos < 45 años tienen mutaciones en PARK-Parkin.
- Entre los casos familiares con herencia recesiva la frecuencia de mutaciones en PARK-Parkin alcanza el 50 %.

En los casos de inicio tardío (> 45 años) si existen antecedentes familiares de herencia autosómica dominante

- **PARK-LRRK2 (más frecuente G2019S):** se valora en poblaciones de riesgo, como las del norte de España, País Vasco (R1441G), en poblaciones árabes del norte de África y judíos ashkenazíes (mutación G2019S) podría estar indicado el estudio de estas mutaciones también en los casos no familiares con un inicio tardío.
- **PARK-SNCA:** es más infrecuente. Se valorará tras descartar LRRK2 en fratrías con individuos afectados en varias generaciones.

Tabla III. Probabilidad de que una prueba genética dé un resultado informativo en un paciente con enfermedad de Parkinson en función de los antecedentes familiares y la edad de inicio²

Historia familiar	Edad de inicio	Factor de exposición ambiental	Probabilidad de originarse por una mutación puntual
> 3 incluyendo probando	Al menos 1 < 50 años	No	Muy alta
> 3 incluyendo probando	Cualquier edad	No	Alta
> 2 incluyendo probando	Al menos 1 < 50 años	No	Alta
> 2 incluyendo probando	Cualquier edad	No	Moderada
No	< 50 años	No	Moderada
No	< 50 años	Sí	Baja
No	Cualquier edad	No	Baja

zados. Es preciso obtener un consentimiento informado y realizar un asesoramiento genético antes de realizar la prueba y tras el resultado de la misma. La confidencialidad del resultado debe garantizarse, y en todo caso siempre debemos ponderar detenidamente el beneficio que la prueba pueda proporcionar al paciente más allá de satisfacer la curiosidad del médico que lo trata.

Conclusiones

Como resumen final, antes de plantearse un estudio genético en un paciente con EP hay que analizar el resultado informativo que aportará dicha determinación en función de la edad de inicio y el patrón de herencia. Es recomendable que el estudio genético se realice en un centro especializado con conocimientos y experiencia en consejo genético. En líneas generales, la determinación de mutaciones en los genes LRRK2 y Parkin son las más frecuentes en formas dominantes y recesivas de inicio precoz de manera respectiva. Las pruebas diagnósticas de otras mutaciones estarían indicadas en casos seleccionados, sobre todo teniendo en cuenta el origen étnico de la muestra a estudiar.

Niveles de recomendación

► Solicitar estudio de mutaciones en el gen LRRK2 en todos los casos de EP con antecedentes familiares y patrón autosómico dominante (**nivel de evidencia B**).



En aquellas zonas donde haya aumento de la prevalencia de mutaciones en dicho gen, se recomienda extender el panel a las formas esporádicas.

- ▶ En pacientes con EP menores de 45 años y antecedentes familiares con patrón de herencia autosómica recesiva hay que solicitar estudio genético de parkinsonismos autosómicos recesivos en los genes PARK-Parkin, PARK-PINK1 y PARK-DJ1 (**nivel de evidencia B**)⁹.

Bibliografía

1. Marras C, Lang A, Van de Warrenburg BP, et al. Nomenclature of Genetic Movement Disorders: Recommendations of the International Parkinson and Movement Disorder Society Task Force. *Mov Disord*. 2016;31:436-57.
2. Hamza TH, Payami H. The heritability of risk and age at onset of Parkinson's disease after accounting for known genetic risk factors. *J Hum Genet*. 2010;55:241-3.
3. Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, et al. Large-scale metaanalysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nat Genet*. 2014;46:989-93.
4. Jacobs H, Latza U, Vieregge A, Vieregge P. Attitudes of young patients with Parkinson's disease towards possible presymptomatic and prenatal genetic testing. *Genet Couns*. 2001;12:55-67.
5. Klein C, Schlossmacher MG. The genetics of Parkinson disease: Implications for neurological care. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2:136-46.
6. Buhat DM, Tan EK. Genetic testing of LRRK2 in Parkinson's disease: is there a clinical role? *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20 Suppl 1:S54-6.
7. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES/ENS recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013;20:16-34.
8. McInerney-Leo A, Hadley DW, Gwinn-Hardy K, Hardy J. Genetic testing in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20:1-10.
9. Harbo HF, Finsterer J, Baets J, et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: general issues, Huntington's disease, Parkinson's disease and dystonias. *Eur J Neurol*. 2009;16:777-85.

EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD

4

COORDINADOR
Pablo Martínez Martín

AUTORES
Pablo Martínez Martín y Carmen Rodríguez Blázquez



INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) se caracteriza por manifestaciones motoras (temblor, rigidez, bradicinesia, trastornos de la marcha y del equilibrio) y múltiples síntomas no motores (trastornos cognitivos, del estado de ánimo, gastrointestinales, autonómicos, del sueño, etc.). Además, en el curso de la enfermedad pueden surgir diversas complicaciones (discinesias, fluctuaciones, psicosis) como consecuencia de la interrelación entre su progresión y los efectos del tratamiento. Todo ello deteriora gravemente el estado de salud, la autonomía y la calidad de vida del paciente.

Ante una entidad tan compleja como es la EP, es necesario contar con instrumentos de evaluación que ayuden a identificar la presencia de algunas manifestaciones o complicaciones, cuantifiquen su gravedad e impacto, documenten la evolución del proceso, valoren el efecto de las intervenciones terapéuticas y faciliten el intercambio de información entre clínicos, con otros profesionales y con los propios pacientes y sus familias. Por último, estas evaluaciones pueden suponer la base para la toma de decisiones y la planificación y asignación de recursos en política sanitaria.

Tradicionalmente, la evaluación de la EP se ha centrado en los síntomas motores y en sus consecuencias directas (pérdida de capacidad funcional), así como en los resultados del tratamiento. Algunas de las escalas desarrolladas para estos fines son frecuentemente utilizadas, tales como la clasificación evolutiva de Hoehn y Yahr (HY)¹ o la escala de Schwab y England (SES)². Algunos de estos instrumentos carecen de estudios formales de validación de sus propiedades psicométricas³, aunque en los últimos años diversos estudios han paliado, al menos parcialmente, tal carencia.

La necesidad de evaluaciones multidimensionales que incluyan discapacidad, signos motores, síntomas no motores y complicaciones asociadas al tratamiento han propiciado el diseño de escalas como la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS)⁴ y las *Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Motor* (SCOPA-M)⁵.

En la última década la actividad en este campo se centra en la revisión de escalas ya existentes, como la llevada a cabo por la Movement Disorder Society (MDS) sobre la UPDRS (MDS-UPDRS)⁶, en el desarrollo de instrumentos para aspectos específicos de la EP (deterioro cognitivo, conductas relacionadas con control de impulsos, sueño, etc.) y para la detección y evaluación unificada de síntomas no motores, así como en las revisiones sistemáticas de estos métodos de evaluación. Diversos grupos de trabajo de la International Parkinson and Movement Disorder Society (IPMDS Task Forces), por ejemplo, están llevando a cabo esta tarea desde 2003.

El desarrollo de una escala sigue una metodología que consta de diversas fases: 1) especificación de los objetivos, propósito, formato y modo de aplicación de la escala; 2) selección de los componentes del instrumento (ítems, dominios), el



marco temporal, el formato y redacción de las preguntas y respuestas, y el rango de puntuación; 3) estudios piloto; 4) obtención de la versión definitiva de la escala; y 5) estudios de validación.

Validar una escala consiste en comprobar su calidad como instrumento de diagnóstico o medida aplicando análisis estadísticos de diferentes atributos y siguiendo un conjunto de normas y estándares basados en métodos y teorías científicas de la medida de la salud⁷. Para ello, el instrumento se pone a prueba en un conjunto amplio y representativo de la población a la que va destinado (muestra) y los datos se analizan para determinar una serie de propiedades: 1) viabilidad (hasta qué punto la medida es utilizable en el contexto previsto); 2) aceptabilidad (se refiere a lo admisible que resulta el instrumento para la población diana y a la apropiada distribución de las puntuaciones de la escala); 3) asunciones escalares (correcto agrupamiento de los ítems en la escala); 4) fiabilidad (hasta qué punto la escala está libre de error aleatorio, es decir, hasta qué punto existe una interrelación entre sus componentes y las puntuaciones son estables); 5) validez (establece si la escala mide realmente aquello para lo que fue diseñada); 6) precisión o sensibilidad (capacidad de la escala para detectar pequeñas diferencias); 7) sensibilidad al cambio (capacidad del instrumento para detectar cambios tras una intervención o a lo largo del tiempo); y 8) interpretabilidad (asignación de un significado fácilmente comprensible a las puntuaciones y a sus cambios). En la **Tabla I** se presentan las técnicas de análisis más frecuentemente utilizadas para estimar estos atributos, así como los criterios para establecer su calidad.

A la hora de utilizar una escala es necesario tener en cuenta, además, la carga del instrumento (conjunto de tiempo, esfuerzo y requerimientos necesarios para su uso) relacionada con la viabilidad, así como la necesidad de adaptación transcultural, en el caso de que se vaya a utilizar en un contexto cultural o en una población diferente a la original (por ejemplo, en otro país).

1. ESCALAS BASADAS EN LA EVALUACIÓN DEL CLÍNICO

A continuación se describen brevemente las escalas más utilizadas para evaluación clínica de la EP. Otras escalas, menos utilizadas o que no cuentan con estudios completos de validación, se muestran en la **Tabla II**.

Escalas multidominio

Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS)

La UPDRS es una escala derivada de otras anteriores que consta de 42 ítems agrupados en cuatro subescalas: Sección I (estado mental, conducta y estado de ánimo);

Tabla I. Atributos y estándares métricos para la validación de escalas

Atributo métrico	Criterio estándar
Calidad de los datos (viabilidad)	
Datos perdidos	< 10 %
Aceptabilidad	
Rango de puntuaciones posibles vs. observadas	Coincidentes
Medias vs. medianas	Coincidentes
Efectos suelo y techo	< 15 %
Asimetría (<i>skewness</i>)	-1 a +1
Asunciones escalares	
Media y varianza de los ítems	Similares
Correlación ítem-total (corregida)	$r \geq 0,40$ ($> 0,30$)
Fiabilidad	
Consistencia interna (α de Cronbach)	$\alpha \geq 0,70$
Homogeneidad de los ítems (media de r interítem)	$r \geq 0,30$
Estabilidad (test-retest o interobservadores): - Ítem (o variable ordinal) - Puntuación total (o variable continua)	$\kappa \geq 0,60$ CCI $> 0,70$
Validez	
Validez convergente	$r > 0,60$, alta $r = 0,30-0,59$, moderada
Validez para grupos conocidos (comparación)	Diferencia significativa
Validez interna (interdominios)	$r = 0,30-0,70$
Precisión	
Error estándar de la medida (EEM)	< 1/2 DE
Interpretabilidad	
Tamaño del efecto (varios métodos)	0,20-0,49, pequeño 0,50-0,79, moderado $\geq 0,80$, grande
Mínima diferencia importante (MDI) (como referencia estadística, por distribución)*	$MDI \approx 1 \text{ EEM} \approx 1/2 \text{ DE}$

CCI: coeficiente de correlación intraclase; DE: desviación estándar; r : coeficiente de correlación.

* El método más apropiado es "por anclaje" sobre una medida externa.



Tabla II. Otras escalas de evaluación de la enfermedad de Parkinson

Objetivos	Escalas	Referencia
Síntomas motores y discapacidad	Escala de Schwab y England (<i>Schwab and England Scale</i> , SES)	Schwab & England. Third Symposium on Parkinson's disease. Edinburgh; 1969. p. 152-7
	Escala Intermedia para Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (<i>Intermediate Scale for Assessment of Parkinson's Disease</i> , ISAPD)	Martínez-Martín et al. Parkinsonism Relat Disord. 1995;1:97-102
	Escala Rápida de Evaluación de Discapacidad (<i>Rapid Assessment of Disability Scale</i> , RADS)	Martínez-Martín et al. Gac Sanit. 2005;19(Supl. 1):68; J Neurol. 2013;260:228-36
Marcha	Escala de Evaluación de la Marcha (<i>Rating Scale for Gait Evaluation</i> , RSGE)	Martínez-Martín et al. Clin Neuropharmacol. 1997;20:183-94
Trastornos neuropsiquiátricos	Escala de Psicosis en Parkinson (<i>Parkinson's Psychosis Rating Scale</i> , PPRS)	Friedberg et al. Clin Neuropharmacol. 1998;21:280-4
Discinesias	Escala de Discinesias de Obeso	Obeso et al. Neurology. 1989;39:S11-9
	Escala de Discinesias de Rush (<i>Rush Dyskinesias Rating Scale</i>)	Goetz et al. Mov Disord. 1994;9:390-4
	Escala Clínica de Discinesia (<i>Clinical Dyskinesia Rating Scale</i>)	Hagell & Widner. Mov Disord. 1999;14:448-55
Wearing-off	Cuestionario de Wearing-off, versión 19 ítems (<i>Quick Questionnaire</i> , WOQ-19)	Stacy & Hauser. J Neural Transm. 2007;114:211-7
	Cuestionario de Wearing-off, versión 10 ítems (<i>Wearing-off Questionnaire</i> , Q10)	Martínez-Martín & Hernández. Parkinsonism Relat Disord. 2012;18:382-5
Calidad de vida	Escalas de Resultados de la Enfermedad de Parkinson-Psicosocial (<i>Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Sleep-Psychosocial</i> , SCOPA-PS)	Marinus et al. J Clin Epidemiol. 2003;56:61-7
	<i>Parkinson's Disease Quality of Life Instrument</i> , PDQUALIF	Welsh et al. Mov Disord. 2003;18:637-45.

Sección II (actividades de la vida diaria, AVD); Sección III (exploración del sistema motor); y Sección IV (complicaciones)⁴. Todas las secciones son puntuadas por un evaluador mediante entrevista y exploración física. El rango de puntuaciones de las tres primeras secciones es de 0 (normal) a 4 (grave). En la Sección IV algunos ítems se puntúan de 0 (ausencia) a 1 (presencia) y otros de 0 a 4⁴. La UPDRS se complementa con la clasificación de HY¹ y la SES², formando una batería de evaluación.

La UPDRS muestra unas propiedades psicométricas adecuadas, además de buena precisión y sensibilidad al cambio, habiéndose determinado valores del mínimo cambio importante⁸.

Durante más de dos décadas ha sido la escala más ampliamente utilizada en investigación y en la práctica clínica, así como la escala de referencia para los organismos reguladores internacionales (Food and Drug Administration, FDA; European Medicines Evaluation Agency, EMEA).

Sus limitaciones, principalmente la falta de instrucciones precisas para los evaluadores (sobre todo en la Sección III), la heterogeneidad de las puntuaciones en la Sección IV, el solapamiento y redundancia de algunos ítems (entre las Secciones II y III), la ausencia de algunos síntomas no motores importantes (trastornos del sueño, fatiga, ansiedad, etc.) y el sesgo cultural en la redacción de algunos de los ítems, motivaron su revisión y el desarrollo de una nueva versión (MDS-UPDRS)⁶.

Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson-Movement Disorder Society (Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-UPDRS)

La MDS-UPDRS se compone de cuatro secciones: Parte I. Aspectos no motores de las experiencias de la vida diaria (13 ítems: 6 evaluados por el profesional, 7 por el paciente); Parte II. Aspectos motores de las experiencias de la vida diaria (13 ítems autoevaluados por el paciente); Parte III. Exploración motora (18 ítems evaluados por el profesional, que proporcionan 33 puntuaciones al considerar la distribución en diversas regiones corporales); y Parte IV. Complicaciones motoras (2 ítems para discinesias y 4 para fluctuaciones, puntuados por el evaluador)⁶.

Todos los ítems tienen instrucciones para una aplicación uniforme, dirigidas al paciente, evaluador o ambos. Cada ítem presenta cinco opciones de puntuación, de 0 (normal) a 4 (intenso, grave). La puntuación total para cada sección se obtiene por la suma de las puntuaciones de los ítems correspondientes, pero no hay una puntuación total de la escala.

La MDS-UPDRS muestra unas propiedades psicométricas satisfactorias. Sus puntuaciones diferencian significativamente entre grupos de edad, duración de la enferme-



dad y del tratamiento y entre estadios HY. También muestra una adecuada sensibilidad al cambio.

Existe un programa de entrenamiento para obtener la certificación de competencia en el uso de la escala (<http://mds.movementdisorders.org/updrs/>) y la escala ha sido adaptada transculturalmente y validada en diversos países, incluyendo la versión en español. La IPMDS sustituye a la UPDRS como escala de referencia en investigación y en las agencias reguladoras. Es propiedad de la IPMDS y su uso requiere permiso (<http://www.movementdisorders.org/MDS/Education/Rating-Scales/Rating-Scales.htm>).

Escalas de evaluación global de gravedad de la enfermedad de Parkinson

Clasificación de Hoehn y Yahr

La escala de Hoehn y Yahr fue desarrollada hace más de 40 años para proporcionar una evaluación global del paciente con EP (función motora y progresión de la enfermedad) de manera simple y descriptiva¹. La versión original consta de seis niveles (de estadio 0: no hay signos de enfermedad, a estadio 5: confinado en silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda).

La HY constituye un estándar de referencia para la validación de otras escalas para EP y puede ser utilizada como anclaje externo para analizar la validez discriminativa, sensibilidad al cambio e interpretabilidad de otras escalas. Sus principales limitaciones se deben a su comportamiento no lineal en la valoración del avance de la enfermedad y a ambigüedades en la definición de los estadios, con mezcla de manifestaciones motoras y discapacidad⁹. Sus propiedades psicométricas han sido establecidas solo parcial e indirectamente.

Índice de Impresión Clínica de Gravedad para la Enfermedad de Parkinson (Clinical Impression of Severity Index for Parkinson's Disease, CISI-PD)

El CISI-PD es un instrumento de evaluación global, específico, basado en la impresión clínica de gravedad de la EP. Está compuesto por cuatro ítems-dominio: síntomas motores, discapacidad, complicaciones motoras y estado cognitivo¹⁰. Cada uno de los ítems puntúa de 0 (normal) a 6 (muy grave). La puntuación total, entre 0 y 24, se obtiene sumando las puntuaciones de los ítems. Es aplicado por el evaluador clínico.

El CISI-PD posee unas propiedades psicométricas satisfactorias. Ha mostrado un rendimiento superior a otras evaluaciones globales de la EP¹¹. Proporciona puntos de corte para niveles de gravedad leve, moderado y grave¹², resultando de utilidad tanto en investigación como en la práctica clínica debido a su brevedad y a que aporta más información que otras medidas globales.

Escalas de evaluación de los trastornos motores

Escalas de Resultados de la Enfermedad de Parkinson-Motor (Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Motor, SCOPA-M)

La SCOPA-M se deriva de la *Short Parkinson's Evaluation Scale* (SPES)⁵. Se compone de 21 ítems que se puntúan de 0 (normal) a 3 (grave), divididos en tres secciones: 1) exploración motora (10 ítems); 2) actividades de la vida diaria (7 ítems); y 3) complicaciones motoras (4 ítems)⁵. Su principal ventaja, además de la calidad de sus atributos psicométricos, es su facilidad de administración, aunque falta información sobre su sensibilidad al cambio.

Escala Unificada de Discinesia (Unified Dyskinesia Rating Scale, UDysRS)

La UDysRS¹³ es una escala diseñada para la evaluación global de la discinesia en la EP que combina la exploración objetiva con la percepción del paciente del impacto de la discinesia. Está compuesta por cuatro secciones: 1) discapacidad por discinesia en *on*; 2) discapacidad por distonía en *off*; 3) alteración objetiva (localización y gravedad); y 4) discapacidad objetiva. La puntuación total va de 0 a 104 puntos. Se ha establecido el valor de mínimo cambio clínicamente importante.

Tiene buenas propiedades psicométricas e incluye instrucciones específicas y un programa de entrenamiento para garantizar una administración estandarizada de la escala. Es propiedad de la IPMDS y es una de las escalas recomendadas por esta entidad.

Evaluación global de los síntomas no motores

Escala de Síntomas No Motores (Non-Motor Symptoms Scale, NMSS)

La NMSS es una escala diseñada para evaluar la carga sintomática (frecuencia e intensidad) debida a los síntomas no motores asociados a la EP¹⁴. Está formada por 30 ítems, que se agrupan en nueve dominios: cardiovascular, sueño/fatiga, estado de ánimo/apatía, problemas perceptivos/alucinaciones, atención/memoria, tracto gastrointestinal, función urinaria, función sexual y miscelánea. La intensidad del síntoma se puntúa en una escala de 0 (ninguna) a 3 (grave), y su frecuencia de 1 (raramente) a 4 (muy frecuentemente). La puntuación de cada ítem se obtiene multiplicando frecuencia por intensidad y la de los dominios y total por la suma de las puntuaciones de sus respectivos componentes. Se administra mediante entrevista con el paciente o el cuidador y el marco temporal es el último mes.

La NMSS cuenta con excelentes propiedades psicométricas, ha sido traducida y validada en diversos idiomas y está recomendada por la IPMDS. Facilita la valoración unificada de una amplia variedad de síntomas no motores, incluyendo aquellos



que son graves pero infrecuentes y los menos graves pero persistentes, así como el seguimiento de su progresión y su respuesta al tratamiento. Tras la revisión llevada a cabo por un subcomité de la IPMDS se encuentra en fase de validación una nueva versión (MDS-NMS).

Escalas de evaluación cognitiva y de trastornos neuropsiquiátricos

Escalas de Resultados de la Enfermedad de Parkinson-Estado Cognitivo (Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition, SCOPA-COG)

La SCOPA-COG es una escala específica para evaluar el estado cognitivo de los pacientes con EP¹⁵. Consta de diez ítems agrupados en cuatro dominios: memoria, atención, funciones ejecutivas y función visoespacial. La puntuación máxima es de 43 puntos (a mayor puntuación, mejor estado cognitivo).

Entre sus ventajas destacan la rapidez y facilidad de administración y que ha sido validada utilizando tanto técnicas clásicas como análisis Rasch, con resultados satisfactorios^{15,16}. Un valor de entre 6,5 y 9 puntos en la puntuación total puede representar un cambio real y la mínima diferencia importante (MDI)¹⁷. Evalúa principalmente déficits frontales y subcorticales, por lo que puede no ser apropiada para identificar subgrupos de pacientes con deterioro cognitivo y riesgo de demencia.

Escala de Evaluación Cognitiva para la Enfermedad de Parkinson (Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale, PD-CRS)

La PD-CRS es una escala diseñada para evaluar el conjunto de déficits cognitivos que aparecen durante la evolución de la EP¹⁸. Se compone de siete tareas que evalúan funciones frontales-subcorticales (rango de puntuación: 0-114) y dos que evalúan funciones instrumentales-corticales (rango de puntuación: 0-20). Es una escala rápida y fácil de administrar y cuenta con unas propiedades psicométricas adecuadas. Se ha establecido un punto de corte (≤ 64) para detección de demencia en pacientes con EP, así como el valor del cambio clínicamente significativo en pacientes con deterioro cognitivo leve (entre 10 y 13 puntos)¹⁹.

Inventario Neuropsiquiátrico (Neuropsychiatric Inventory, NPI)

El NPI es una entrevista estructurada puntuada por un evaluador entrenado a partir de las respuestas del paciente o el cuidador²⁰. Está compuesto por 12 ítems que evalúan la frecuencia (de 0, ausente, a 4, muy frecuente) y la gravedad (de 1, leve, a 3, grave) de los siguientes síntomas: delirios, alucinaciones, agitación, depresión/disforia, ansiedad, euforia/júbilo, apatía/indiferencia, desinhibición, irritabilidad/labilidad, conducta motora sin finalidad, sueño y trastornos del apetito. La puntuación de cada ítem se obtiene multiplicando frecuencia por gravedad.

Aunque no ha sido diseñada específicamente para la EP, cuenta con estudios de validación en esta población con resultados satisfactorios, por lo que es una escala recomendada por la IPMDS para evaluar psicosis en la EP.

Escalas de Resultados de la Enfermedad de Parkinson-Complicaciones psiquiátricas (Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Psychiatric complications, SCOPA-PC)

La SCOPA-PC se deriva de la *Parkinson's Psychosis Rating Scale* (PPRS) y evalúa síntomas psiquiátricos frecuentes en la EP²¹. Consta de siete ítems (alucinaciones, delirios, ideación paranoide, alteraciones de la ensoñación, confusión, preocupación sexual y conducta compulsiva), puntuados de 0 (sin síntomas) a 3 (síntomas graves). Cada ítem incluye una guía para la entrevista con el paciente/cuidador. Muestra buenas propiedades psicométricas y sensibilidad al cambio y ha sido traducida a varios idiomas. Resulta de utilidad para detectar y evaluar la gravedad de los trastornos psiquiátricos en la EP aunque se requieren más estudios de validación que completen y confirmen los resultados originales.

Escala para Evaluación de Trastornos Neuropsiquiátricos en la Enfermedad de Parkinson (Scale for Evaluation of Neuropsychiatric Disorders in Parkinson's Disease, SEND-PD)

La SEND-PD se compone de 12 ítems y está diseñada para evaluar la presencia y gravedad de las manifestaciones neuropsiquiátricas en tres dominios: síntomas psicóticos (4 ítems), estado de ánimo/apatía (5 ítems) y trastorno del control de impulsos y conductas relacionadas (3 ítems)²². Cada ítem puntúa de 0 (ausente) a 4 (alteración muy grave). La suma de las puntuaciones de los correspondientes ítems proporciona la puntuación total de las tres dimensiones evaluadas. Es aplicada por el evaluador y contestada por el paciente y/o el cuidador. Las propiedades psicométricas de la escala SEND-PD resultan satisfactorias en conjunto, pero no existen datos sobre su sensibilidad al cambio²².

2. ESCALAS DE RESULTADOS INFORMADOS POR LOS PACIENTES (PATIENT-REPORTED OUTCOMES)

Escalas de evaluación de los síntomas no motores

Cuestionario de Síntomas No Motores (Non-Motor Symptoms Questionnaire, NMSQuest)

El NMSQuest es un cuestionario autoadministrado para la detección de síntomas no motores de la EP²³. Consta de 30 ítems, con opciones de respuesta "Sí/No", que pueden agruparse en nueve dimensiones relativas a alteraciones digestivas, urinarias,



apatía/atención/pérdida de memoria, alucinaciones/delirio, depresión/ansiedad, función sexual, alteraciones cardiovasculares, trastornos del sueño y miscelánea.

La importancia del NMSQuest reside en que constituye el primer instrumento para la detección de síntomas no motores en la EP. Por su brevedad y sencillez resulta útil para la práctica clínica y apto para su uso en diversos contextos socioculturales. Ha sido traducido y validado en varios idiomas, con buenos resultados en relación con sus propiedades psicométricas. Ha sido recomendado por la IPMDS para la evaluación de disfunción autonómica en la EP.

Escala de Sueño de la Enfermedad de Parkinson (Parkinson's Disease Sleep Scale, PDSS)

La PDSS es una escala de evaluación de las alteraciones del sueño nocturno (insomnio, inquietud, nocturia, etc.) y de la hipersomnia diurna, específica para pacientes con EP²⁴. Contiene 15 ítems, cada uno de los cuales se puntúa de 0 (síntoma grave y que se sufre con frecuencia) a 10 (sin síntomas) en una escala visual analógica.

En los diferentes estudios de validación de la PDSS, la escala ha mostrado buenas propiedades psicométricas. Cubre un amplio espectro de problemas causantes de trastorno del sueño e incluye, si bien someramente representada, la hipersomnia diurna (1 ítem). Por su brevedad y sencillez puede utilizarse tanto en investigación como en la práctica clínica. Estas razones han hecho que la PDSS sea una escala recomendada para la evaluación de problemas de sueño por la IPMDS. Sin embargo, no se ha contrastado completamente su validez frente a medidas fisiológicas del sueño y la forma de puntuación a través de escala visual analógica puede presentar sesgos culturales. Por ello, se ha elaborado una versión modificada, la PDSS-2²⁵, que se centra exclusivamente en problemas de sueño nocturno.

La PDSS-2 consta de 15 ítems que se puntúan en una escala de 0 (nunca) a 4 (muy frecuente). La puntuación total máxima, indicativa de más problemas de sueño, es 60. La PDSS-2 ha sido traducida y validada en varios idiomas, cuenta con buenas propiedades psicométricas y muestra sensibilidad al cambio. Se han establecido valores de diferencia clínica mínimamente importante (MCID) para esta escala.

Escalas de Resultados de la Enfermedad de Parkinson-Sueño (Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Sleep, SCOPA-S)

La SCOPA-S es una escala de evaluación de los trastornos del sueño nocturno y de la hipersomnia diurna en la EP²⁶. Consta de dos subescalas: sueño nocturno (5 ítems) e hipersomnia diurna (6 ítems). El rango de puntuaciones va de 0 (nunca) a 3 (con frecuencia). Además, incluye un ítem de evaluación de la calidad del sueño nocturno que no forma parte de la puntuación total.

En los diversos estudios de validación, los datos de calidad psicométrica de la escala han resultado satisfactorios. Se ha propuesto un punto de corte 6/7 en la subescala de sueño nocturno para distinguir entre pacientes que duermen bien y los que duermen mal²⁶.

La escala SCOPA-S resulta de utilidad como medida fiable y válida de los trastornos de sueño y la hipersomnia diurna en los pacientes con EP. Valora la somnolencia diurna más exhaustivamente que la PDSS aunque, a diferencia de esta, no explora posibles causas de las alteraciones del sueño en la EP, y no incluye preguntas sobre algunas alteraciones del sueño frecuentes en la EP como la apnea o el síndrome de piernas inquietas. Ha sido clasificada como escala recomendada por la IPMDS.

Escalas de Resultados de la Enfermedad de Parkinson-Autonómico (Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic, SCOPA-AUT)

La SCOPA-AUT evalúa los síntomas autonómicos en la EP²⁷ mediante 25 ítems que exploran las siguientes áreas: gastrointestinal, urinaria, cardiovascular, termorregulación, pupilomotora y disfunción sexual. Los ítems se puntúan de 0 (nunca) a 3 (con frecuencia), aunque las regiones urinaria y sexual incluyen además las opciones de respuesta "uso de catéter" y "no sexualmente activo", respectivamente. Cuenta con diversos estudios de validación, tanto con técnicas clásicas como con análisis Rasch, que muestran propiedades psicométricas adecuadas en conjunto, aunque algunas subescalas muestran una baja consistencia interna y ausencia de correlación con pruebas electrofisiológicas de síntomas autonómicos. Ha sido recomendada por la IPMDS para la evaluación de disautonomía en la EP.

Escala de Apatía (Apathy Scale, AS)

La AS es una escala específica para EP²⁸. Está compuesta por 14 ítems que evalúan los síntomas emocionales, cognitivos y conductuales de la apatía. Los ítems se puntúan en una escala de 0 a 3, y la puntuación total se calcula a partir de la suma de los mismos. Las puntuaciones más altas indican mayor gravedad de la apatía. Se ha establecido un punto de corte ≥ 14 para apatía en la EP. Los estudios de validación de la escala muestran excelentes resultados, por lo que es una escala recomendada por la IPMDS.

Escala de Depresión de Hamilton (Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D)

La HAM-D es una escala genérica compuesta por 21 ítems, aunque sólo los 17 primeros forman parte de la puntuación total²⁹. Se administra en forma de entrevista estructurada al paciente por parte de un evaluador entrenado. Ha sido validada en EP y es muy frecuentemente utilizada en esta población, por lo que forma parte de las escalas recomendadas por la IPMDS para evaluación de la depresión en pacientes con EP.



Escales de Depresión de Montgomery-Asberg (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS)

La MADRS es una escala genérica de evaluación de la depresión específicamente diseñada para detectar los efectos del tratamiento³⁰. Está compuesta por diez ítems que se puntúan de 0 (normal) a 6 (muy grave) y se administra mediante entrevista al paciente por parte de un evaluador con experiencia clínica en depresión. Cuenta con estudios de validación en EP, en los que se ha sugerido como puntos de corte 14/15 para cribado y 17/18 para diagnóstico de depresión. Se ha clasificado como escala recomendada para diagnóstico de depresión por parte de la IPMDS.

Escales de Fatiga para Parkinson (Parkinson Fatigue Scale, PFS)

La PFS es una escala de 16 ítems que evalúa los aspectos físicos de la fatiga en pacientes con EP y su impacto en las actividades de la vida diaria³¹. Los ítems se puntúan en una escala de 1 (completamente en desacuerdo) a 5 (completamente de acuerdo) y la puntuación total se obtiene mediante la suma de los ítems (rango de 16 a 80 puntos), mediante la media de los ítems o mediante la suma de las respuestas positivas ("de acuerdo"). Es una escala fiable y válida, corta y sencilla de utilizar, por lo que ha sido recomendada para su uso por parte de la IPMDS.

Escalas de calidad de vida relacionada con la salud

Para determinar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes con EP se pueden utilizar medidas genéricas y medidas específicas.

Las primeras informan sobre aspectos de salud general, se pueden aplicar a individuos sanos y a pacientes con diferentes patologías, y permiten comparaciones entre distintas enfermedades y situaciones de salud. Como desventaja, su contenido puede estar poco relacionado con las manifestaciones presentes en el paciente con EP y, por tanto, su sensibilidad al cambio puede ser baja. Estos inconvenientes no se dan en las medidas específicas, pero estas no informan sobre aspectos de salud general y no se pueden usar en poblaciones diferentes a aquella para la que fueron diseñadas.

La IPMDS ha publicado una revisión sobre los instrumentos de CVRS en EP. Las escalas de evaluación de CVRS más utilizadas en EP se exponen a continuación.

Parkinson's Disease Questionnaire (versiones de 39 ítems, PDQ-39, y de 8 ítems, PDQ-8)

El PDQ-39 está compuesto por 39 ítems que se agrupan en 8 dimensiones: movilidad (10 ítems), actividades de la vida diaria (6 ítems), bienestar emocional (6 ítems),

estigma (4 ítems), apoyo social (3 ítems), estado cognitivo (4 ítems), comunicación (3 ítems) y dolor (3 ítems)³². El PDQ-8 se compone de 8 ítems que representan cada una de las dimensiones del PDQ-39³³.

En ambas versiones, el marco temporal explorado es el mes pasado y cada ítem presenta cinco opciones de respuesta (de 0, nunca, a 4, siempre o incapaz de hacerlo). La puntuación para cada dominio se calcula dividiendo la suma de las puntuaciones de los ítems por la máxima puntuación posible para esa dimensión y se expresa en porcentaje. El índice sumarial del PDQ-39 y del PDQ-8^{32,33} se calcula como la media de las puntuaciones de las 8 dimensiones o de los 8 ítems, respectivamente.

El PDQ-39 es el más estudiado de los cuestionarios específicos para EP desde el punto de vista de características métricas y adaptación transcultural. Las dos versiones han sido aplicadas a multitud de estudios sobre el efecto de diversas terapias, mostrando sensibilidad al cambio, y están clasificadas como recomendadas por la IPMDS.

Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire (PDQL)

El PDQL es una escala de evaluación de la CVRS específica para EP. Consta de 37 ítems agrupados en cuatro dimensiones: síntomas parkinsonianos (14 ítems), síntomas sistémicos (7 ítems), función social (7 ítems) y función emocional (9 ítems)³⁴. La puntuación de cada ítem varía de 1 (todo el tiempo, continuamente) a 5 (nunca). La puntuación total se obtiene sumando directamente la de los ítems. Ha demostrado poseer adecuadas propiedades psicométricas y sensibilidad al cambio, por lo que es una de las escalas recomendadas por la IPMDS.

EuroQol-5D (EQ-5D)

Se trata de una escala genérica de evaluación del estado de salud y de la CVRS que ha sido ampliamente utilizada y validada en EP³⁵. Consta de una parte descriptiva que evalúa cinco dimensiones (movilidad, autocuidado, actividades de la vida diaria, dolor/malestar y ansiedad/depresión), cada una con tres posibles opciones de respuesta (1: sin problemas, 2: problemas moderados, 3: problemas graves), que se convierten en un índice de 0 a 1 mediante una fórmula. Además, incluye una escala visual analógica que evalúa el estado de salud actual en un rango de 0 (el peor estado de salud imaginable) a 100 (el mejor estado de salud imaginable). Ha sido validada y ampliamente utilizada en pacientes con EP, con buenas propiedades psicométricas y sensibilidad al cambio, por lo que ha sido clasificada como recomendada por la IPMDS.



Conclusiones

Existe una amplia variedad de medidas específicas para evaluación de los pacientes con EP. Para seleccionar los instrumentos más adecuados para los objetivos de cada estudio o para la práctica diaria, así como para la lectura crítica de artículos relacionados con EP, se recomienda conocer los instrumentos de medida más habituales (e informarse suficientemente sobre los más recientes). Este conocimiento debe comprender, aparte de las características de contenido y estructurales, la calidad de la medida en lo referente a sus principales propiedades psicométricas.

La IPMDS está llevando a cabo revisiones sistemáticas de los instrumentos utilizados en áreas de especial interés en EP y otros trastornos del movimiento. Se recomienda la consulta y lectura de sus publicaciones, disponibles en la web: <http://www.movementdisorders.org/MDS/About/Committees--Other-Groups/MDS-Committees/Committee-on-Rating-Scales-Development.htm>

Bibliografía

1. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17:427-42.
2. Schwab R, England A. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. En: Gillingham FJ, Donaldson IML, editores. Third symposium on Parkinson's disease. Edimburgo: Livingstone; 1969. p. 152-7.
3. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002;17:867-76.
4. Fahn S, Elton R, UPDRS program members. Unified Parkinson's disease rating scale. En: Fahn S, Marsden C, Goldstein M, Calne D, editores. Recent developments in Parkinson's disease. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987. p. 153-63.
5. 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 Psychiatr*. 2004;75:388-95.
6. 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;23:2129-70.
7. Nunnally JC, Bernstein IH. Psychometric theory. New York: McGraw Hill; 1994.
8. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord*. 2003;18:738-50.
9. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord*. 2004;19:1020-8.

10. Martínez-Martín P, Forjaz MJ, Cubo E, Frades B, de Pedro Cuesta J. Global versus factor-related impression of severity in Parkinson's disease: A new clinimetric index (CISI-PD). *Mov Disord.* 2006;21:208-14.
11. Martínez-Martín P, Rojo-Abuin JM, Rodríguez-Violante M, et al. Analysis of four scales for global severity evaluation in Parkinson's disease. *npj Parkinson's Disease.* 2016;2:16007.
12. Martínez-Martín P, Rodríguez-Blázquez C, Forjaz MJ, de Pedro J. The Clinical Impression of Severity Index for Parkinson's Disease: international validation study. *Mov Disord.* 2009;24:211-7.
13. Goetz CG, Nutt JG, Stebbins GT. The Unified Dyskinesia Rating Scale: presentation and clinimetric profile. *Mov Disord.* 2008;23:2398-403.
14. Martínez-Martín P, Rodríguez-Blázquez C, Abe K, et al. International study on the psychometric attributes of the non-motor symptoms scale in Parkinson disease. *Neurology.* 2009;73:1584-91.
15. Marinus J, Visser M, Verwey NA, et al. Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology.* 2003;61:1222-8.
16. Forjaz MJ, Frades-Payo B, Rodríguez-Blázquez C, Ayala A, Martínez-Martín P. Should the SCOPA-COG be modified? A Rasch analysis perspective. *Eur J Neurol.* 2010;17:202-7.
17. Carod-Artal FJ, Martínez-Martín P, Kummer W, Ribeiro L da S. Psychometric attributes of the SCOPA-COG Brazilian version. *Mov Disord.* 2008;23:81-7.
18. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A. Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23:998-1005.
19. Fernández de Bobadilla R, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Kulisevsky J. Parkinson's disease-cognitive rating scale: psychometrics for mild cognitive impairment. *Mov Disord.* 2013;28:1376-83.
20. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.* 1994;44:2308-14.
21. Visser M, Verbaan D, van Rooden SM, Stiggelbout AM, Marinus J, van Hilten JJ. Assessment of psychiatric complications in Parkinson's disease: The SCOPA-PC. *Mov Disord.* 2007;22:2221-8.
22. Martínez-Martín P, Frades-Payo B, Agüera-Ortiz L, Ayuga-Martínez A. A short scale for evaluation of neuropsychiatric disorders in Parkinson's disease: first psychometric approach. *J Neurol.* 2012;259:2299-308.
23. Chaudhuri KR, Martínez-Martín P, Schapira AHV, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord.* 2006;21:916-23.
24. Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2002;73:629-35.
25. Trenkwalder C, Kohnen R, Högl B, et al. Parkinson's disease sleep scale-validation of the revised version PDSS-2. *Mov Disord.* 2011;26:644-52.



26. Marinus J, Visser M, van Hilten JJ, Lammers GJ, Stiggelbout AM. Assessment of sleep and sleepiness in Parkinson disease. *Sleep*. 2003;26:1049-54.
27. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord*. 2004;19:1306-12.
28. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1992;4:134-9.
29. Hamilton M. A Rating Scale for Depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
30. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-9.
31. Brown RG, Dittner A, Findley L, Wessely SC. The Parkinson fatigue scale. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005;11:49-55.
32. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing*. 1997;26:353-7.
33. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The PDQ-8: Development and validation of a short-form parkinson's disease questionnaire. *Psychology & Health*. 1997;12:805-14.
34. De Boer AG, Wijker W, Speelman JD, de Haes JC. Quality of life in patients with Parkinson's disease: development of a questionnaire. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1996;61:70-4.
35. EuroQol Group. EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group. *Health Policy*. 1990;16:199-208.

PARTE 2

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

NEUROFARMACOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. UPDATE 2018

5

COORDINADOR
Pedro José García Ruiz

AUTORES
Inés Legarda Ramírez, Juan García Caldentey,
Rocío Malo de Molina, Rocío García Ramos,
Verónica Giménez de Béjar, Elena Bellosta Diago,
María José Martí, José Matías Arbelo González y
Pedro J. García Ruiz



Revisión de ensayos clínicos, preferentemente publicados en los últimos 5 años, pero también previos si el trabajo es de interés (MEDLINE, COCHRANE), así como guías terapéuticas (AAN y EFNS). Los niveles de evidencia son los de la American Academy of Neurology (AAN). Se han excluido recomendaciones no basadas en ensayos clínicos.

1. LEVODOPA

La levodopa (LD) es un profármaco de dopamina; actúa a nivel central tras ser transportada en el intestino delgado con mecanismo activo. Es necesario evitar su transformación periférica por la enzima descarboxilasa (ubicua en múltiples tejidos) mediante carbidopa o benserazida. La LD alcanza la barrera hematoencefálica y es introducida por otro transportador de aminoácidos neutros al interior cerebral. Allí será convertida en dopamina por la descarboxilasa cerebral¹. La LD posee un mecanismo de acción complejo y controvertido. Además de su acción sintomática, la LD (y otros fármacos dopaminérgicos) es capaz de modificar la plasticidad del estriado denervado y estimular la liberación de factores tróficos en modelos experimentales^{2,3}. Por otra parte, la supuesta toxicidad de la LD, tan en boga en los años noventa⁴, no se ha confirmado; de hecho, clínicamente parece que no es lesiva tras largos años de uso⁴⁻⁶.

La LD es el fármaco antiparkinsoniano más eficaz disponible, aunque su uso precoz influye en la presencia de complicaciones motoras, especialmente en la aparición de discinesias y fluctuaciones motoras⁷⁻⁹. Sin embargo, otros factores, tanto o más importantes que influyen en la presencia de complicaciones motoras son el grado de denervación estriatal y la edad^{9,10}. Aquellos pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) avanzada (sin tratamiento previo) que comienzan con LD pueden manifestar muy pronto complicaciones motoras¹⁰. El papel de la LD en el discontrol de impulsos es marginal, los agonistas dopaminérgicos intervienen de forma mucho más contundente¹¹.

En cuanto a la comparación con otros fármacos antiparkinsonianos, la LD es sin duda el más potente (con la posible excepción de la apomorfina) y el mejor tolerado^{7,8,12}; es claramente superior a los agonistas y al resto de fármacos auxiliares¹².

Las formulaciones de LD de liberación prolongada o retardada son eficaces en la EP pero no suponen ventaja relevante frente a la LD estándar ni evitan la aparición de complicaciones motoras¹³⁻¹⁵. La disponibilidad de estos preparados es menor; su absorción es más lenta y el pico plasmático está retrasado en comparación a la estándar¹³⁻¹⁵. Estos preparados son especialmente útiles para la acinesia nocturna y la acinesia matutina pero no suponen una ventaja en el resto de situaciones¹³⁻¹⁵.

Seguramente pronto estarán disponibles formulaciones de liberación dual¹⁶⁻¹⁸. Esta formulación ha mostrado disminución del tiempo *off*, aumento del tiempo *on* sin



discinesias, mejoría de la puntuación en la UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) y disminución de la frecuencia de dosificación sin diferencias en la tolerabilidad¹⁶⁻¹⁸. Sin embargo, el impacto práctico aún está por demostrar.

El excelente trabajo ELLDOPA, hoy ya clásico, mostró que la LD era eficaz en la EP inicial¹⁹, que existe una clara relación dosis-respuesta y que el efecto a largo plazo sintomático se prolonga hasta la segunda semana como mínimo¹⁹. No obstante, la administración de LD en EP inicial puede asociarse a la presencia más precoz de complicaciones motoras, especialmente en pacientes jóvenes^{9,19}.

La LD sigue siendo eficaz en pacientes con EP avanzada con fluctuaciones motoras y no motoras^{10,19}. Ante la presencia de fluctuaciones motoras es razonable aumentar la frecuencia o la dosis, administrarla antes de las comidas o incrementar su absorción con domperidona²⁰. En algunos pacientes podría ser útil restringir las proteínas de la dieta durante el día²¹.

Niveles de recomendación

- ▶ **A (2016).** La levodopa es el fármaco sintomático antiparkinsoniano más eficaz disponible para la enfermedad de Parkinson.
- ▶ **B (2016).** Existe una relación dependiente de dosis en la reducción de escalas clínicas.
- ▶ **A (2009-2016).** No hay evidencias de que la levodopa retard prevenga el desarrollo de las complicaciones motoras.
- ▶ **B (2016).** Si bien la levodopa es el fármaco antiparkinsoniano más eficaz, su uso precoz se asocia a más frecuencia de discinesias y fluctuaciones motoras.

2. AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Los agonistas dopaminérgicos (AD) son fármacos antiparkinsonianos eficaces tanto en monoterapia como asociados a LD. Los primeros AD fueron derivados ergóticos (bromocriptina, lisurida, pergolida y cabergolina) pero actualmente su uso está restringido por el riesgo de fibrosis valvular cardíaca. Actualmente se usan los AD no ergóticos por vía oral, tanto de liberación inmediata como retardada (pramipexol y ropinirol) y por vía transdérmica (rotigotina).

Todos los AD ergóticos y no ergóticos han demostrado un alto nivel de evidencia para el tratamiento de la EP precoz en monoterapia²² y avanzada en asociación con LD²³. Además, su uso en monoterapia como tratamiento inicial ha demostrado reducir la presencia de fluctuaciones motoras y discinesias comparados con LD^{24,25}.

Los AD ergóticos, usados con profusión en décadas pasadas, han caído en desuso. Aunque su efectividad antiparkinsoniana era comparable a los modernos AD, sus efectos secundarios, incluyendo fibrosis pleuropulmonar y cardiaca, han limitado su empleo (especialmente cabergolina) a una terapia marginal solo en casos muy seleccionados²².

Los AD no ergóticos son útiles fármacos antiparkinsonianos. Todos ellos son eficaces en monoterapia en EP inicial y reducen complicaciones motoras incluyendo las discinesias (frente a LD) en estudios controlados^{24,25}. Algunos estudios posteriores han puesto en tela de juicio este hecho; probablemente tanto la edad como el grado de denervación estriatal intervienen, aun más que la medicación inicial, en la presencia de estas complicaciones⁵⁻²⁶.

Los AD no ergóticos (los orales pramipexol, ropinirol y el transdérmico rotigotina) son eficaces en la EP con fluctuaciones motoras, y reducen en términos generales el tiempo *off* aproximadamente 1,5-2 horas y la dosis de LD en unos 150 mg²⁷.

El *pramipexol* posee alta afinidad para los subreceptores D3 > D2, tiene una excelente biodisponibilidad (> 90%) por vía oral; alcanza su concentración máxima al cabo de 1,5-2 horas. Se excreta fundamentalmente por vía renal, en su mayor parte sin metabolizar (75 %), por lo que no se debe emplear en pacientes con insuficiencia renal avanzada y la dosis debe ajustarse en caso de insuficiencia renal leve y moderada^{28,29}. En los últimos años, se ha introducido la presentación oral de liberación prolongada (LP) que permite una única administración al día. La formulación se basa en un comprimido matricial con carbómero que favorece una liberación lenta y constante del fármaco por difusión y erosión. La concentración máxima se alcanza a las 6 horas de su administración y las fluctuaciones de los niveles plasmáticos del fármaco son discretas (de 1 a 0,5 ng/ml), en comparación con la administración tres veces al día de la formulación de liberación inmediata (LI)^{29,30}.

Existe evidencia científica sólida que avala el uso de pramipexol tanto en EP inicial como en EP avanzada. El estudio CALM-PD demostró que el inicio del tratamiento con pramipexol de LI reducía significativamente la incidencia de discinesias y fluctuaciones motoras respecto a la LD en los primeros 2 años^{31,32}. El 32 % de los pacientes pudo mantener el tratamiento con pramipexol en monoterapia al finalizar el periodo de estudio²⁴.

En la EP avanzada diversos estudios controlados confirmaron que el pramipexol reduce significativamente las puntuaciones motoras, disminuye el tiempo *off* y reduce la dosis de LD³³.

La formulación de LP comercializada en los últimos años es bioequivalente a pramipexol de LI, pero se administra en una toma al día. Varios estudios aleatorizados



en EP inicial y avanzada compararon el pramipexol de LI frente al pramipexol de LP. Desde el punto de vista de eficacia se demostró la no inferioridad frente a la formulación de LI clásica tanto en mejoría de escalas como en la reducción de horas *off*^{34,35}. El 94% de los pacientes con EP inicial y el 89% de los pacientes con EP avanzada manifestaron su preferencia por la única toma al día³⁵.

El *ropinirol* es un agonista dopaminérgico no ergótico con alta afinidad por los receptores D2 y D3 (afinidad D3 < D2). En la formulación de LI, la absorción es rápida (concentración máxima en 1-2 horas, se retrasa 1-2 horas si se toma con alimentos) y la biodisponibilidad es del 50%. Su unión a proteínas es escasa y sin relevancia clínica. El metabolismo es hepático, a través del citocromo P-450 y se elimina por la orina³⁶⁻³⁸. La formulación de LP se basa en una matriz recubierta de una barrera de dos capas y permite una liberación y absorción continua del fármaco a lo largo de 24 horas e independiente de las comidas. Estudios comparativos han demostrado concentraciones plasmáticas del fármaco más estables y con menores oscilaciones que las conseguidas con dosis similares de la LI administrada tres veces al día³⁶⁻³⁸.

Los ensayos clínicos han demostrado que el ropinirol de LI es eficaz tanto en monoterapia como en terapia añadida a la LD. En estadios iniciales, el ropinirol se asocia a una menor tasa de discinesias respecto a LD, aunque el control de síntomas es menor. Al finalizar el estudio (5 años), el 30% de los pacientes se mantenían en monoterapia con ropinirol^{39,40}. En la EP avanzada, varios estudios demostraron la eficacia de ropinirol de LI frente a placebo, así como su potencial para la reducción de dosis total de LD y del tiempo en *off* (del 20 frente a 11%) a los 6 meses de tratamiento^{41,42}. A su vez, los ensayos realizados con la formulación de LP demostraron eficacia y seguridad del tratamiento en monoterapia en EP precoz y en combinación con LD en la EP avanzada. El ropinirol de LP no es inferior frente a LI en la EP inicial⁴³ y avanzada⁴⁴ y es claramente superior al placebo en la EP avanzada (2,1 horas de reducción *off* frente a 0,3 horas con placebo)⁴⁵.

La *rotigotina* es el primer y único (hasta ahora) agonista dopaminérgico de uso transdérmico para todos los estadios de la EP. Las potenciales ventajas de su modo de administración incluyen el rápido efecto, la liberación constante y la facilidad de uso que supone utilizar un parche una vez al día^{46,47}. Es además una buena alternativa en pacientes con disfagia o que requieran dieta absoluta, que posean alteración de la motilidad intestinal y en precirugía y poscirugía. Las desventajas del parche incluyen las irritaciones dérmicas y la dificultad de adherencia por el sudor^{38,48}.

La rotigotina es un agonista dopaminérgico no ergótico con alta afinidad por los receptores D3 y en menor medida por los D2, D1, D4 y D5⁴⁹. Tiene bajo peso molecular y es muy lipofílico, lo que permite su difusión transcutánea. Se dispensa en una matriz autoadhesiva de silicona revestida de una película de poliéster que contiene aluminio. La biodisponibilidad del fármaco por vía transdérmica es reducida, solo el

46% del principio activo se absorbe en 24 horas. Los niveles plasmáticos se estabilizan tras 2-3 días de aplicación y se mantienen casi constantes a lo largo de 24 horas. El metabolismo de la rotigotina es hepático (citocromo P-450 y glucuronidación) y sus metabolitos se eliminan por la orina. La tasa de unión a proteínas es mayor del 90%. No se han descrito interacciones farmacológicas relevantes⁴⁹.

Como el resto de los AD no ergóticos, la rotigotina ha demostrado alto nivel de evidencia para el tratamiento de la EP inicial en monoterapia y de la EP avanzada en asociación con LD³⁸. En la EP avanzada (estudio PREFER) se confirmó la eficacia de rotigotina frente a placebo en combinación con LD en la mejoría de escalas clínicas y una reducción del tiempo en *off* para la dosis de 8 mg (2,7 horas frente a 2,1 con 12 mg y 0,9 con placebo)⁵⁰. La rotigotina se ha comparado con pramipexol en estudios de no inferioridad; añadidos a la LD, ambos fármacos fueron similares en reducción de tiempo *off* y tasa de respondedores⁵¹.

Se ha postulado que los AD como grupo podrían tener un efecto neuroprotector al menos en modelos experimentales⁵². Sin embargo, el supuesto efecto neuroprotector aún no se ha demostrado clínicamente; el ensayo PROUD (basado en tratamiento precoz *versus* diferido del pramipexol) no demostró efecto modificador de la enfermedad con el fármaco⁵³.

Los tres AD disponibles son similares en potencia antiparkinsoniana aunque poseen peculiaridades que pueden decidir su uso en determinados supuestos. El pramipexol, al ser de eliminación renal, puede ser un fármaco conveniente en politerapia aunque debe ajustarse en caso de insuficiencia renal leve y moderada. El ropinirol de LP presenta un escalado de dosis sencillo aunque requiere precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave. Finalmente, la rotigotina es una buena alternativa en pacientes con disfagia o que requieran dieta absoluta, que posean alteración de la motilidad intestinal y ofrece la ventaja adicional de no necesitar suspensión en caso de cirugía⁵⁴. Además, la rotigotina podría ser de especial utilidad en pacientes con síntomas nocturnos y matutinos⁵⁵. El estudio RECOVER confirmó con contundencia la eficacia de un agonista dopaminérgico (rotigotina) en relación al sueño y síntomas no motores (incluyendo dolor). La rotigotina mejoró la calidad del sueño y el dolor además de la acinesia matutina⁵⁵. Por último, un estudio multicéntrico reciente ha demostrado una menor asociación de la rotigotina en parche con trastornos del control de impulsos (TCI) en comparación con los AD orales, por lo que posiblemente es la mejor opción en paciente con riesgo de TCI⁵⁶.

Respecto a la posología se recomienda introducir los AD a dosis bajas y hacer un escalado lento hasta alcanzar dosis eficaces (**Tabla I**)³⁸. Cabe destacar que la dosis mínima práctica de rotigotina para reducir el tiempo en *off* es de 8 mg al día⁵⁷. Es evidente que la curva-respuesta de diversos AD es muy diferente y que el cociente dosis mínima eficaz/dosis máxima tolerada varía entre AD.

**Tabla I. Posología de los agonistas dopaminérgicos**

Semanas	Pramipexol LR (comprimidos de 0,18 y 0,7 mg)	Pramipexol LR (comprimidos de 0,26/1,05/2,1 mg)	Ropinirol LI (comprimidos de 0,25/0,5/1/2/5 mg)	Ropinirol LR (comprimidos de 2/4/8 mg)	Rotigotina (parches de 1/2/3/4/6/8 mg)
1	1/2 0,18 mg/8 h	0,26 mg	0,5 mg /8 h	2 mg	2 mg
2	0,18 mg/8 h	2 x 0,26 mg	(0,5 + 1/2 0,5) mg/8 h	4 mg	4 mg
3	(2 x 0,18) mg/8 h	3 x 0,26 mg	1 mg/8 h	2 + 4 mg	6 mg
4	1/2 0,7 mg/8 h	1,05 mg	1,5-2 mg/8 h	8 mg	8 mg
5	(1/2 0,7 + 0,18) mg/8 h	1,05 + (2 x 0,26) mg	3-4 mg/8 h	8 + 4 mg	8 + 2 mg
6	0,7 mg/8 h	2,1 mg	5-6 mg/8 h	8 + 8 mg	8 + 4 mg
7	(0,7 + 0,18) mg/8 h	2,1 + (2 x 0,26) mg	7 mg /8 h	8 + 8 + 4 mg	8 + 6 mg
8	(0,7 + 1/2 0,7) mg/8 h	3,2 mg	8 mg /8 h	8 + 8 + 8 mg	8 + 8 mg

Fuente: Cánovas A. Neurología. 2014; 2984(17): 230-41.

En cuanto a la retirada de los AD, es preciso hacerlo de forma gradual para evitar la aparición de un síndrome de privación dopaminérgica (apatía, síndrome de piernas inquietas, etc.). En el caso de pramipexol se recomienda una reducción diaria de 0,52 mg (2 comprimidos de 0,26 mg), y al alcanzar la dosis de 0,52 mg al día, reducir 0,26 mg diarios hasta suspenderlo. El ropinirol se reduce 4 mg al día hasta llegar a la dosis de 8 mg diarios, momento en el que se reducirán 2 mg al día hasta suspenderlo. En el caso de rotigotina, la dosis se reduce 2 mg cada día hasta su suspensión^{36,49,58}.

Los efectos secundarios de los AD son similares a los de la LD en cuanto a síntomas dopaminérgicos periféricos (náuseas, vómitos o hipotensión ortostática)⁵⁹. También se asocian a efectos secundarios dopaminérgicos motores, incluyendo discinesias. Sin embargo, comparados con LD, los AD se han relacionado con tasas más altas de efectos secundarios dopaminérgicos centrales incluyendo alucinaciones, psicosis, somnolencia, ataques de sueño y TCI⁶⁰. También hay que reseñar el edema periférico en miembros inferiores, síndrome de la cabeza caída con todos los AD (efecto muy raro pero llamativo) y las graves reacciones fibróticas con los AD ergóticos.

Por su frecuencia, cabe destacar la **somnolencia**⁶¹ y los ocasionales ataques de sueño, a veces con efectos dramáticos⁶².

Finalmente, el **TCI** es un fenómeno frecuente, puramente iatrógeno, con una prevalencia variable pero más elevada en jóvenes. El TCI se asocia a cualquier fármaco dopaminérgico pero especialmente a los AD⁶³. Las manifestaciones más relevantes incluyen el juego patológico, hipersexualidad, compra e ingesta compulsivas y abuso de internet. Un reciente estudio transversal ha calculado una *odds ratio* de 2,72 para todos los AD, sin diferencias significativas entre pramipexol (17,7%) y ropinirol (15,5%)⁴³. Sin embargo, un estudio transversal multicéntrico ha demostrado una menor asociación de la rotigotina en parche con TCI en comparación con los AD orales (19% *versus* 42%)³⁵⁻⁵⁶. Por su frecuencia y gravedad, la aparición de TCI debe ser vigilada estrechamente, muy especialmente en los jóvenes. El tratamiento del TCI incluye la reducción o suspensión del fármaco AD responsable^{63,64}. En general, es un efecto secundario de pronóstico variable que puede persistir a pesar de la retirada del fármaco³⁸.

Niveles de recomendación

- ▶ **A (2009 y 2016).** Los agonistas no ergóticos pramipexol, ropinirol y rotigotina son eficaces en la enfermedad de Parkinson inicial en monoterapia y en la enfermedad de Parkinson avanzada asociados a levodopa.
- ▶ **A (2016).** Los agonistas, incluyendo pramipexol, ropinirol y rotigotina (especialmente los orales), se asocian a trastorno de control de impulsos; es necesario avisar a los pacientes de este potencial efecto secundario.
- ▶ **A (2016).** El empleo precoz de agonistas reduce la incidencia de complicaciones motoras comparado con levodopa, a costa de menor eficacia terapéutica y mayores efectos secundarios (alucinaciones, somnolencia y edemas).
- ▶ **A (2016).** La rotigotina mejora la calidad del sueño y el dolor, además de la acinesia matutina.
- ▶ **A (2016).** La rotigotina y el pramipexol exhiben una discreta acción antidepresiva.

3. INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA B

La enzima monoaminoxidasa (MAO) es clave en el catabolismo de aminas incluyendo la dopamina^{65,66}. Hay dos tipos de MAO: la MAO-A predomina en hígado y sistema gastrointestinal, y la MAO-B predomina en plaquetas y en el sistema nervioso central, especialmente en la glía^{65,66}.

Desde hace cuatro décadas se conoce el efecto antiparkinsoniano de los inhibidores de MAO; inicialmente se emplearon IMAO poco selectivos y posteriormente se usaron la selegilina y la rasagilina, fármacos muy selectivos para la MAO-B⁶⁵⁻⁶⁷.



Los inhibidores de la monoaminoxidasa tipo B (IMAO-B) reducen el catabolismo de la dopamina e incrementan los niveles de dopamina a nivel cerebral. Se utilizan dos IMAO-B irreversibles en la práctica clínica: la selegilina y la rasagilina^{66,67}. Recientemente se dispone de un nuevo fármaco, la safinamida, fármaco con distintos mecanismos de acción incluyendo la inhibición reversible de la MAO-B.

La *selegilina* es un inhibidor selectivo (a dosis inferior a 20 mg/día) e irreversible de la MAO-B. Inicialmente se empleó asociada a LD en EP con fluctuaciones⁶⁸, y posteriormente, después del ya clásico DATATOP, en monoterapia⁶⁹. La selegilina fue una gran herramienta en modelos experimentales y ayudó a desentrañar el mecanismo de acción del MPTP⁷⁰. Durante dos décadas se supuso, dado su perfil farmacológico y trabajos experimentales, una acción neuroprotectora que no llegó a confirmarse clínicamente.

La selegilina es eficaz en la EP avanzada, aunque se ha usado especialmente en EP inicial^{67,69,71}. El fármaco tiene efecto sintomático discreto, es bien tolerado, reduce la discapacidad y retrasa la necesidad de la introducción de LD⁶⁷⁻⁷¹. La selegilina es un fármaco eficaz en la EP inicial y reduce modestamente las fluctuaciones motoras en la EP con fluctuaciones⁶⁷⁻⁷¹.

La *rasagilina* es un inhibidor selectivo e irreversible de la MAO-B. A diferencia de la selegilina no se metaboliza a derivados anfetamínicos y es mucho más selectivo para la MAO-B^{66,67}. Como la selegilina, es también neuroprotector en múltiples modelos experimentales⁷². La rasagilina es eficaz en la EP con fluctuaciones y reduce en 1 hora el tiempo *off*^{73,74}; de hecho, la rasagilina es tan eficaz como la entacapona en la reducción de tiempo *off*⁷⁴. Posteriormente se comprobó que la rasagilina parecía “modificar” la evolución de la EP administrada de forma precoz; los pacientes tratados con 1 mg de rasagilina estaban mejor que aquellos que comenzaron con rasagilina 6 meses después, y esta diferencia se mantenía tras un periodo de lavado⁷⁵. Estos datos, muy prometedores, sugerían que el fármaco parecía tener capacidad neuroprotectora clínicamente. Sin embargo, hubo importante controversia (que se mantiene en la actualidad) ya que estos resultados se limitaban a la dosis de 1 mg y no se confirmaban con 2 mg^{75,76}. En la actualidad, la capacidad neuroprotectora de la rasagilina aún se debate⁷⁷.

En resumen, la rasagilina es un fármaco inhibidor MAO-B muy selectivo, de cómoda posología y en general bien tolerado, con efecto bien demostrado en EP inicial y avanzada, y de rápido comienzo de acción^{78,79}. Finalmente, la rasagilina es uno de los pocos fármacos antiparkinsonianos con efecto no motor demostrado en áreas cognitivas (incluyendo efecto sobre la atención)⁸⁰.

La eficacia de rasagilina y selegilina en la EP está bien establecida pero no hay ensayos clínicos controlados que comparen directamente ambos fármacos en la EP. Un metaanálisis sugiere que la rasagilina es más eficaz que la selegilina⁸¹, pero una revisión reciente sugiere que son similares clínicamente⁸².

Niveles de recomendación

- ▶ **A:** Los inhibidores de la MAO-B selectivos selegilina y rasagilina son fármacos antiparkinsonianos eficaces.
- ▶ **A:** La rasagilina es eficaz en monoterapia en pacientes *de novo*.
- ▶ **A:** La rasagilina es eficaz en la enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras en terapia combinada con levodopa. Su eficacia es comparable a la de la entacapona.
- ▶ **B:** Se considera que la rasagilina tiene efecto modificador del curso de la enfermedad de Parkinson en estadios iniciales (dosis de 1 mg).

4. INHIBIDORES DE LA CATECOL-O-METILTRANSFERASA (ICOMT)

La combinación de LD con un inhibidor de la dopa-decarboxilasa contribuye a mejorar la biodisponibilidad de la primera, sin embargo, la mayor parte de la LD sigue siendo metabolizada en el intestino por la COMT (catecol-O-metiltransferasa), enzima muy ubicua. La inhibición funcional de esta enzima mediante inhibidores de la COMT (ICOMT) es una estrategia racional para incrementar la cantidad de LD absorbida, aumentar sus niveles plasmáticos y permitir unos niveles más estables⁸³. A su vez, la estabilidad plasmática de la LD contribuye al alivio de fluctuaciones motoras^{83,84}.

Los tres ICOMT disponibles actualmente en el mercado son la **tolcapona**, la **entacapona** y recientemente, desde 2017, la **opicapona**.

La **tolcapona** (inhibidor central y periférico) es un fármaco potente que, asociado a LD, reduce el tiempo *off* en unas 2 horas y permite disminuir de forma notable la dosis de LD (probablemente por su inhibición enzimática tanto a nivel central como periférico)⁸⁴⁻⁸⁶. Sin embargo, debido a su potencial riesgo de hepatotoxicidad, la tolcapona es actualmente un fármaco restringido, indicado solo para pacientes que no responden a entacapona, y se recomienda el control periódico de la función hepática, inicialmente a intervalos de 2 semanas durante el primer año^{87,88}.

La **entacapona** (inhibidor solo periférico) asociado a LD es eficaz en el alivio de la EP con fluctuaciones motoras; disminuye el tiempo *off* de forma discreta (aproximadamente 1 hora)^{88,89} en general sin los efectos secundarios hepáticos de la tolcapona. La entacapona habitualmente se asocia a la LD-carbidopa en un preparado (Stalevo®) que simplifica la posología, y el efecto sintomático es similar a la asociación de entacapona y LD-carbidopa por separado⁹⁰.

Con la hipótesis de que la asociación precoz de entacapona con LD-carbidopa disminuiría la tasa de complicaciones motoras se realizó el ambicioso estudio STRIDE-PD.



La hipótesis (racional y sustentada además en modelos experimentales) no se cumplió; es más, aquellos pacientes tratados inicialmente con la combinación entacapona-LD-carbidopa presentaron mayor tasa de discinesias frente a aquellos únicamente tratados con LD-carbidopa⁹¹. En cualquier caso, la combinación (Stalevo[®]) sigue siendo un fármaco cómodo y moderadamente eficaz para la EP con fluctuaciones^{84,92}.

En los últimos años la farmacogenética ha aportado datos interesantes; Corvol *et al.*⁹³ demostraron que el efecto de entacapona variaba considerablemente en relación a la actividad enzimática individual de la COMT; esta a su vez depende de un polimorfismo genético⁹³. Estos datos explican la variabilidad de los efectos que se observan tras la administración de entacapona.

La opicapona es un nuevo inhibidor de la COMT aprobado por la Agencia Europea del Medicamento en junio del 2016 y disponible en nuestras farmacias desde el primer semestre del 2017. Se utiliza en el tratamiento de las fluctuaciones motoras en pacientes tratados con LD.

El plan de desarrollo clínico de la opicapona se ha basado en diferentes estudios fase I, dos estudios de fase II con el objetivo de evaluar la farmacocinética y eficacia de diferentes dosis del fármaco (incluyendo: Bial - Portela CSA. A study to investigate the tolerability and effect of three single-dose regimens of BIA 9-1067. ClinicalTrials.gov, FDA, USA; 2010) y en dos estudios de fase III de eficacia y seguridad^{94,95} [Clase I]. Estos ensayos han demostrado que opicapona es segura y bien tolerada a corto y largo plazo, incluso en pacientes mayores de 70 años⁹⁶, y que reduce el tiempo *off*, incrementando el tiempo *on* sin discinesias molestas. La dosis de 50 mg, una sola vez al día, produce prácticamente una hora de reducción del tiempo *off* respecto al placebo. La comparación con entacapona en el estudio BIPARK-I⁹⁴ sugiere un efecto de mayor magnitud con el uso de opicapona, pero estos resultados deberían ser replicados en un ensayo de comparación directa. La mejoría en la función motora también se observa en pacientes con levodopa y uso concomitante de AD o inhibidores de la MAO⁹⁷. El efecto adverso más frecuente son discinesias, y no se ha observado asociación con disfunción hepática ni decoloración de orina.

Recientemente se ha publicado la extensión abierta del estudio BIPARK, se estudió a pacientes parkinsonianos con fluctuaciones tratados previamente con entacapona, este fármaco fue sustituido por opicapona y los pacientes seguidos por 52 semanas. El cambio fue beneficioso durante el tiempo de seguimiento⁹⁸.

La posología es sencilla. Se recomienda tomar una cápsula de 50 mg día de opicapona, una hora después de la última dosis del preparado de LD (LD/inhibidor de la DOPA-decarboxilasa) para evitar interferencias de absorción.

Niveles de recomendación

- ▶ **A (2009-2016).** La asociación levodopa/entacapona es eficaz en la enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras.
- ▶ **A (2016).** La asociación levodopa-entacapona administrada con levodopa en enfermedad de Parkinson inicial no previene la presencia de discinesias.
- ▶ **A (2009-2016).** La tolcapona es eficaz en la enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras y es capaz de disminuir la dosis de levodopa diaria. Sin embargo, hay que considerar la toxicidad hepática, por lo que la tolcapona debe ser valorada sólo en pacientes con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones que no responden, o no son candidatos a otros tratamientos adyuvantes.
- ▶ **A (2017).** La opicapona (50 mg al día) asociada a levodopa es eficaz en la enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras, disminuyó significativamente el tiempo off frente placebo y se objetivó no inferioridad respecto a entacapona.

5. AMANTADINA

La amantadina (o clorhidrato de amantadina) es un fármaco clásico antiparkinsoniano de múltiples aplicaciones y mecanismos de acción; inicialmente conocido por sus propiedades antivirales, su efecto antiparkinsoniano fue hallado de forma casual⁹⁹ y confirmado posteriormente una y otra vez durante décadas¹⁰⁰⁻¹⁰². Sus múltiples mecanismos de acción incluyen efecto antiglutamatérgico (mediante antagonismo del canal del receptor NMDA), acción anticolinérgica, incremento de receptores estriatales D2 e incluso incremento de expresión de GDNF (factor neurotrófico derivado de la glía)¹⁰³⁻¹⁰⁶. La amantadina se consideró durante décadas un fármaco secundario en el tratamiento de la EP, con evidencia científica marginal, en buena parte por basarse en trabajos muy antiguos o de escasa calidad. En 2009, Burguera y Cubo revisaron la evidencia disponible de este fármaco en las últimas guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Neurología¹⁰⁷.

En los últimos años han aparecido nuevas evidencias sobre algunos aspectos antiparkinsonianos de este fármaco clásico.

Desde 1998 ya se había observado que la amantadina poseía una singular potencia antidiscinética; a observaciones aisladas y reportes anecdóticos en modelos experimentales y humanos^{102,108} siguieron estudios controlados que han confirmado el efecto antidiscinético marcado de este fármaco^{103,109-111}. La amantadina reduce las discinesias relacionadas con medicación antiparkinsoniana; de hecho, en la actualidad se considera el fármaco antidiscinético de elección en la EP¹⁰³. Recientemente un compuesto de amantadina de liberación sostenida se ha mostrado eficaz en reducir de forma significativa las discinesias inducidas por LD¹¹².



También se ha considerado el efecto de la amantadina sobre otros aspectos motores, incluyendo los bloqueos de la marcha y otros fenómenos axiales. La amantadina, según algunas publicaciones, una de ellas controlada con amantadina parenteral, es capaz de mejorar los bloqueos en pacientes parkinsonianos^{113,114}, aunque por el momento no hay confirmación científica suficiente.

Niveles de recomendación

- ▶ **A (2009-2016).** La amantadina es eficaz en la enfermedad de Parkinson tanto en monoterapia como coadyuvante. No obstante, la mayor parte de los trabajos son de escasa calidad, en buena parte por ser muy antiguos (la mayoría anteriores a 1980).
- ▶ **A (2016).** La amantadina es eficaz en la reducción de discinesias relacionadas con la levodopa.

6. SAFINAMIDA

El tratamiento actual de la EP se basa fundamentalmente en fármacos dopaminérgicos. Esta estrategia, claramente eficaz, sin embargo no da respuesta a múltiples problemas; la EP no consiste solo en un déficit del sistema dopaminérgico^{115,116}. La EP se caracteriza por múltiples síntomas tanto motores como no motores y no todos obedecen a un déficit dopaminérgico, especialmente con el paso del tiempo^{115,116}. Desde hace décadas se ha intentado “romper” algún frente que permita aproximaciones “no dopaminérgicas” en la EP; hasta hace muy poco, y a pesar de múltiples esfuerzos, solo la amantadina representó la única opción “no dopaminérgica”¹¹⁶.

En los últimos años, al reducido arsenal no dopaminérgico se ha añadido la safinamida^{2,3-116,117}. La safinamida, diseñada inicialmente como fármaco antiepiléptico, mostró efectos *in vitro* e *in vivo* de interés para la EP^{116,118-120}. La safinamida posee varios mecanismos de acción incluyendo la inhibición de canales de sodio (Na) (con más afinidad por el receptor que la fenitoína) y de calcio; es además un inhibidor de la liberación de glutamato en modelos *in vitro* e *in vivo*^{116,118-121} y un inhibidor de la MAO-B potente y reversible^{116,118-121}. Algunos estudios preliminares ya sugirieron la aplicación de la safinamida a la práctica clínica¹²², en buena parte confirmados muy recientemente^{123,124}. El primer estudio (en realidad se considera el estudio original y la extensión del mismo) objetivó una mejoría de las fluctuaciones motoras en pacientes con EP ya tratados con LD. A la semana 24, el grupo tratado con safinamida (50 o 100 mg) disminuyó el tiempo *off* en 1,3 horas frente a las 0,7 horas del grupo placebo¹²³. También se observó mejoría frente a placebo en impresión clínica global (GCI), puntuaciones de UPDRS III y actividades de la vida diaria medidas con

el *Parkinson's Disease Questionnaire* (PDQ)¹²³. En el estudio inicial no se objetivó una mejoría significativa en discinesias pero la extensión del estudio previo y varios análisis *ad hoc* y *post hoc* comprobaron que el grupo de pacientes con más discinesias basales sí se benefició del fármaco¹²⁴⁻¹²⁶ y confirmaron la mejoría en tiempo *on*, calidad de vida y síntomas depresivos¹²⁴⁻¹²⁶. Sin embargo, no se demostró que la safinamida fuera útil en EP inicial solo tratada con AD¹²⁷.

En cualquier caso, se confirma que la safinamida es capaz de reducir las fluctuaciones motoras asociadas a la LD¹²³. Dado su perfil farmacológico es más que probable que la safinamida sea especialmente útil en discinesias y en síntomas no motores, incluyendo dolor y depresión¹²⁴⁻¹²⁶, aunque es evidente que se requieren nuevos estudios para perfilar todas las posibilidades terapéuticas de un fármaco tan reciente.

Niveles de recomendación

- **A (2016).** La safinamida, en combinación con levodopa, es eficaz en la reducción de fluctuaciones motoras, reduce el tiempo *off* y mejora los parámetros motores.

7. APOMORFINA

La apomorfina fue el primer agonista dopaminérgico usado en la EP. La apomorfina es un agonista D1-D2, su metabolismo es fundamentalmente hepático y su catabolismo muy rápido explica su corta vida media plasmática¹²⁸. La apomorfina muestra una elevada potencia antiparkinsoniana, es el único agonista con una potencia similar a la de la LD¹²⁹. En la actualidad, la apomorfina se usa tanto en inyección subcutánea intermitente (ISI) como en infusión subcutánea continua (ISC) para el control de EP avanzada^{130,131}. Además, la apomorfina se utiliza como test diagnóstico rápido para verificar la respuesta a una estimulación dopaminérgica máxima¹³¹.

La efectividad de la apomorfina en ISI se ha confirmado en varios estudios controlados, hoy ya clásicos¹³²⁻¹³⁴. Esta técnica puede emplearse durante largo tiempo, en general sin problemas serios. Algunos efectos secundarios, especialmente las náuseas, remitían con el tiempo. La apomorfina en ISI es eficaz en rescatar los episodios *off* predecibles y súbitos, y permite cierta independencia a pacientes con fluctuaciones graves, con episodios *off* frecuentemente impredecibles¹³¹⁻¹³⁴.

Antes de emplear apomorfina en ISI se ha de realizar un estudio agudo para determinar su eficacia y objetivar la dosis mínima eficaz. No hay un procedimiento estándar para esta prueba, generalmente se aconseja comenzar con 2-3 mg hasta determinar la dosis mínima eficaz; la mayoría de pacientes responden a 4-5 mg¹³¹.



La apomorfina en ISI generalmente no permite una reducción significativa en las dosis habituales de dopa, pero sí reduce significativamente la duración de episodios *off*.

La ISC ha sido empleada en la EP avanzada durante más de 20 años. Esta técnica se ha estudiado en estudios retrospectivos y abiertos prospectivos muy extensos^{130,135-137}. Recientemente se ha concluido el primer estudio multicéntrico controlado con esta técnica¹³⁸. El estudio, muy complejo por la dificultad de enmascaramiento del placebo, se ha prolongado varios años. En resumen, se administró ISC de apomorfina o placebo a un grupo de pacientes con EP avanzada; el estudio confirmó que la ISC es eficaz; se objetivó una mejoría de tiempo *off* claramente significativa respecto placebo (reducción ISC apomorfina: 2,47 horas frente 0,58 horas en el grupo placebo; $p < 0,0025$). El porcentaje de pacientes con reducción > 2 horas fue superior en la rama activa respecto a la rama placebo (62 % *versus* 29 % $p < 0,0008$) y la dosis equivalente de levodopa se redujo respecto al placebo (492 mg *versus* 163 mg, $p < 0,0015$). La dosis media de apomorfina se situó en 4,68 mg/hora. Este estudio, largamente esperado, confirma definitivamente la eficacia de esta modalidad terapéutica¹³⁸. En cualquier caso, existen ya series con un seguimiento prolongado¹³⁵⁻¹³⁷. Esta técnica, en resumen, reduce el tiempo *off* de manera muy notable y permite una disminución moderada de fármacos pero las discinesias no se abaten de forma contundente. Existen algunos estudios recientes comparativos no controlados con infusión de duodopa y con estimulación profunda (EP). Las tres técnicas son eficaces en la reducción del tiempo *off* aunque la estimulación profunda permite mayor reducción de medicación y discinesias. La ISC no está exenta de efectos secundarios y la mayoría de los pacientes tarde o temprano presentan alguno; los más frecuentes incluyen problemas dérmicos (especialmente nódulos subcutáneos) y alteraciones psiquiátricas (en buena parte, empeoramiento de la situación previa)^{131,135-137}. También hay que notar que un cierto porcentaje de pacientes no tolera el procedimiento por distintas causas o no llega a dominar los problemas inherentes a la inserción de aguja en tejido subcutáneo o a la manipulación del sistema¹³¹. Existe un porcentaje nada despreciable de pacientes que por un motivo u otro abandonan el procedimiento, pero para aquellos que lo toleran los beneficios son claros.

La técnica es sencilla pero requiere supervisión estrecha los primeros días a cargo del neurólogo; es imprescindible realizar primero una estimación de la dosis mínima eficaz, lo que se consigue con una prueba aguda con apomorfina en inyección intermitente; una vez establecida la dosis mínima eficaz, se procede a insertar el dispositivo y aumentar la dosis hasta llegar a un razonable control de los síntomas¹³¹. A la vez, se reduce hasta suprimir la medicación no imprescindible (AD orales, inhibidores de la MAO, amantadina). El objetivo razonable es mantener al paciente con la mínima cantidad de LD posible (asociada o no a inhibidores de la COMT) y con apomorfina ISC. La apomorfina se ha usado por diversas vías de administración incluyendo la vía intranasal, rectal, transdérmica y sublingual¹³⁹⁻¹⁴¹, pero todas estas vías, aunque eficaces, se han asociado a irritación local. Hasta el momento solo la ISI y la ISC han alcanzado práctica clínica extensa.

Niveles de recomendación

- **A (2016).** La apomorfina en inyección subcutánea es eficaz para disminuir la duración de episodios *off* de pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada.
- **A (2018).** La apomorfina en infusión subcutánea continua es eficaz para el control de las fluctuaciones motoras en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada.

Bibliografía

1. Mercuri NB, Bernardi G. The 'magic' of L-dopa: why is it the gold standard Parkinson's disease therapy? *Trends Pharmacol. Sci.* 2005; 26: 341-4.
2. O'Keeffe GC, Tyersa P, Aarsland D, Dalley JW, Barker RA, Maeve A. Dopamine-induced proliferation of adult neural precursor cells in the mammalian subventricular zone is mediated through EGF *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2009; 21; 8754-9
3. Chiu WH, Depboylu C, Hermanns G, Maurer L, Windolph A, Oertel WH, et al. Long-term treatment with L-DOPA or pramipexole affects adult neurogenesis and corresponding non-motor behavior in a mouse model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology.* 2015; 95: 367-76
4. Blin J, Bonnet AM, Agid Y. Does levodopa aggravate Parkinson's disease? *Neurology.* 1988; 38: 1410-6.
5. Parkkinen L, O'Sullivan SS, Kuoppamäki M, Collins C, Kallis C, Holton JL, et al. Does levodopa accelerate the pathologic process in Parkinson disease brain? *Neurology.* 2011; 77: 1420-6.
6. Rajput AH, Rajput ML, Robinson CA, Rajput A. Normal substantia nigra patients treated with levodopa - Clinical, therapeutic and pathological observations. *Parkinsonism and related disorders.* 2015; 21: 1232-7.
7. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1484-91.
8. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *Parkinson Study Group. JAMA.* 2000; 284: 1931-8.
9. Cabo IC, Garcia PJ, Del Pozo SV, Bernardos VS. Motor complications in Parkinson's disease: ten year follow-up study. *Mov Disord.* 2010; 25: 2735-9.
10. Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, Cham M, Amboni M, Cereda E, et al. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain.* 2014; 137(Pt 10): 2731-42. doi: 10.1093/brain/awu195. Epub 2014 Jul 17.
11. Perez-Lloret S, Rey MV, Fabre N, Ory F, Spampinato U, Brefel-Courbon C, et al. Prevalence and pharmacological factors associated with impulse-control disorder symptoms in patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol.* 2012; 35: 261-5.



12. Xie CL, Zhang YY, Wang XD, Chen J, Chen YH, Pa JL, et al. Levodopa alone compared with levodopa-sparing therapy as initial treatment for Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurol Sci.* 2015; 36: 1319-29.
13. Hammerstad JP, Woodward WR, Nutt JG, Gancher ST, Block GA, Cyhan G. Controlled release levodopa/carbidopa 25/100 (Sinemet CR 25/100): pharmacokinetics and clinical efficacy in untreated parkinsonian patients. *Clin Neuropharmacol.* 1994; 17: 429-34.
14. Block G, Liss C, Reines S, Irr J, Nibbelink D. Comparison of immediate release and controlled release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. A multicenter 5-year study. The CR First Study Group. *Eur Neurol.* 1997; 37: 23-7.
15. Koller WC, Hutton JT, Tolosa E, Capildeo R. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year-randomized multicenter study. Carbidopa/Levodopa Study Group. *Neurology.* 1999; 53: 1012-9.
16. Ngwuluka N, Pillay V, Du Toit LC, Ndesendo V, Choonara Y, Modi G, et al. Levodopa delivery systems: advancements in delivery of the gold standard. *Expert Opin Drug Deliv.* 2010; 7: 203-24
17. Hauser RA, Hsu A, Kell S, Espay AJ, Sethi K, Stacy M, et al. Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomised, double-blind trial. *The Lancet. Neurology.* 2013; 12: 346-56.
18. LeWitt PA. New levodopa therapeutic strategies. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016; 22(Suppl 1): S37-40.
19. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2498-508.
20. Baruzzi A, Contin M, Riva R, Procaccianti G, Albani F, Tonello C, et al. Influence of meal ingestion time on pharmacokinetics of orally administered levodopa in parkinsonian patients. *Clin Neuropharmacol.* 1987; 10: 527-37.
21. Pincus JH, Barry K. Protein redistribution diet restores motor function in patients with dopa-resistant "off" periods. *Neurology.* 1988; 38: 481-3.
22. Baker WL, Silver D, White CM, Kluger J, Aberle J, Patel AA, et al. Dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15(4): 287-94.
23. Talati R, Baker WL, Patel AA, Reinhart K, Coleman CI. Adding a dopamine agonist to preexisting levodopa therapy vs. levodopa therapy alone in advanced Parkinson's disease: a meta analysis. *Int J Clin Pract.* 2009; 63(4): 613-23.
24. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2009; 66(5): 563-70.
25. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, Davis M, Reske S, Nahmias C, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol.* 2003; 54(1): 93-101.
26. Antonini A, Tolosa E, Mizuno Y, Yamamoto M, Poewe WH. A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 929-37.

27. Stowe R, Ives N, Clarke CE, Deane K, Wheatley K, Gray R, et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. *Cochrane database Syst Rev.* 2010;(7):CD007166.
28. Bennett JP, Piercey MF. Pramipexole—a new dopamine agonist for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 1999; 163: 25-31.
29. Antonini A, Calandrella D. Pharmacokinetic evaluation of pramipexole. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011; 7: 1307-14.
30. Frampton JE. Pramipexole extended-release: a review of its use in patients with Parkinson's disease. *Drugs.* 2014; 74: 2175-90.
31. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. Parkinson Study Group. *JAMA.* 2000; 284: 1931-8.
32. Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, Kieburtz K, Lang A, Marek K, et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol.* 2004; 6: 1044-53.
33. Lieberman A, Ranhosky A, Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology.* 1997; 49(1): 162-8.
34. Poewe W, Rascol O, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Haaksma M, et al. Extended-release pramipexole in early Parkinson disease: a 33-week randomized controlled trial. *Neurology.* 2011; 77(8): 759-66.
35. Schapira AH V, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Rascol O, Busse M, et al. Extended-release pramipexole in advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2011; 77(8): 767-74.
36. Tulloch IF. Pharmacologic profile of ropinirole: a nonergoline dopamine agonist. *Neurology.* 1997; 49(1 Suppl 1): S58-62.
37. Shill HA, Stacy M. Update on ropinirole in the treatment of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2009; 5: 33-6.
38. Alonso A, Luquin R, García-Ruiz- P, Burguera JA, Campos V, Castro A, et al. Dopaminergic agonists in Parkinson's disease. *Neurologia.* 2014; 29(4): 230-41.
39. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med.* 2000; 342(20): 1484-91.
40. Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, Jon Stoessel A, Watts RL, Poewe W, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord.* 2007; 22(16): 2409-17.
41. Lieberman A, Olanow CW, Sethi K, Swanson P, Waters CH, Fahn S, et al. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. Ropinirole Study Group. *Neurology.* 1998; 51(4): 1057-62.
42. Rascol O, Lees AJ, Senard JM, Pirtosek Z, Montastruc JL, Fuell D. Ropinirole in the treatment of levodopa-induced motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1996; 19(3): 234-45.
43. Stocchi F, Hersh BP, Scott BL, Nausieda PA, Giorgi L. Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson's disease: a randomi-



- zed, double-blind, non-inferiority crossover study. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24(10): 2883-95.
44. Stocchi F, Giorgi L, Hunter B, Schapira AH V. PREPARED: Comparison of prolonged and immediate release ropinirole in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011; 26(7): 1259-65.
 45. Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, Lyons KE, Stocchi F, Hersh BP, et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology.* 2007; 68(14): 1108-15.
 46. Reichmann H. Transdermal delivery of dopamine receptor agonists. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15(Suppl 4): S93-6.
 47. Stocchi F. The concept of continuous dopaminergic stimulation: what we should consider when starting Parkinson's disease treatment. *Neurodegener Dis.* 2010; 7(1-3): 213-5.
 48. Wüllner U, Kassubek J, Odin P, Schwarz M, Naumann M, Häck H-J, et al. Transdermal rotigotine for the perioperative management of Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2010; 117(7): 855-9.
 49. Chen JJ, Swope DM, Dashtipour K, Lyons KE. Transdermal rotigotine: a clinically innovative dopamine-receptor agonist for the management of Parkinson's disease. *Pharmacotherapy.* 2009; 29(12): 1452-67.
 50. LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. *Neurology.* 2007; 68(16): 1262-7.
 51. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, Tolosa E, Oertel WH, Martignoni E, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007; 6(6): 513-20.
 52. Herrero MT, Pagonabarraga J, Linazasoro G. Neuroprotective role of dopamine agonists: evidence from animal models and clinical studies. *Neurologist.* 2011; 17(6 Suppl 1): S54-66.
 53. Schapira AH, McDermott MP, Barone P, Comella CL, Albrecht S, Hsu HH, et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial. *Lancet Neurol.* 2013; 12(8): 747-55.
 54. Mariscal A, Medrano IH, Cánovas AA, Lobo E, Loinaz C, Vela L, et al. [Perioperative management of Parkinson's disease]. *Neurologia.* 2012; 27(1): 46-50.
 55. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, Fine J, Nikl J, Honczarenko K, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord.* 2011; 26(1): 90-9.
 56. Garcia-Ruiz PJ, Martinez JC, Alonso-Canovas A, Herranz A, Vela L, Sanchez P, et al. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014; 85(8): 840-4.
 57. Nicholas AP, Borgohain R, Chaná P, Surmann E, Thompson EL, Bauer L, et al. A randomized study of rotigotine dose response on "off" time in advanced Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2014; 4(3): 361-73.

58. Piercey MF. Pharmacology of pramipexole, a dopamine D3-preferring agonist useful in treating Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1998; 21(3): 141-51.
59. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord.* 2005; 20(5): 523-39.
60. Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, van Hilten J, Ferreira J, Hawker RJ, et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane database Syst Rev.* 2008;(2):CD006564.
61. Miyasaki JM. Evidence-based initiation of dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2010; 257(Suppl 2): S309-13.
62. Möller JC, Eggert KM, Unger M, Odin P, Chaudhuri KR, Oertel WH. Clinical risk-benefit assessment of dopamine agonists. *Eur J Neurol.* 2008; 15(Suppl 2): 15-23.
63. Ceravolo R, Frosini D, Rossi C, Bonuccelli U. Impulse control disorders in Parkinson's disease: definition, epidemiology, risk factors, neurobiology and management. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15(Suppl 4): S111-5.
64. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol.* 2010; 67(5): 589-95.
65. Hall TR, Urueña G. Pharmacology and physiology of monoamine oxidase activity in vertebrates, a comparative study. *Comp Biochem Physiol B.* 1983; 76: 393-7.
66. Chen JJ, Swope DM. Clinical pharmacology of rasagiline: a novel, second-generation propargylamine for the treatment of Parkinson disease. *J Clin Pharmacol.* 2005; 45: 878-94.
67. Fernandez HH, Chen JJ. Monamine oxidase inhibitors: current and emerging agents for Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol.* 2007; 30: 150-68.
68. Schachter M, Marsden CD, Parkes JD, Jenner P, Testa B. Deprenyl in the management of response fluctuations in patients with Parkinson's disease on levodopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1980; 43: 1016-21.
69. Parkinson Study Group. DATATOP: a multicenter controlled clinical trial in early Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1989; 46: 1052-60.
70. Bradbury AJ, Costall B, Jenner PG, Kelly ME, Marsden CD, Naylor RJ. The effect of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) on striatal and limbic catecholamine neurones in white and black mice. Antagonism by monoamine oxidase inhibitors. *Neuropharmacology.* 1986; 25: 897-904.
71. Fabbrini G, Abbruzzese G, Marconi S, Zappia M. Selegiline: a reappraisal of its role in Parkinson disease. *Clin Neuropharm.* 2012; 35: 134-40.
72. Kupsch A, Sautter J, Götz ME, Breithaupt W, Schwarz J, Youdim MB, et al. Monoamine oxidase-inhibition and MPTP-induced neurotoxicity in the non-human primate: comparison of rasagiline (TVP 1012) with selegiline. *Neural Transm.* 2001; 108: 985-1009.
73. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol.* 2005; 62: 241-8.
74. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, et al.; LARGO study group. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and



- motor fluctuations (LARGO), Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*. 2005; 365: 947-54.
75. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1268-78.
 76. Rascol O, Fitzer-Attas CJ, Hauser R, Jankovic J, Lang A, Langston JW, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. *Lancet Neurol*. 2011; 10: 415-23.
 77. Ahlskog JE, Uitti RJ. Rasagiline, Parkinson neuroprotection, and delayed-start trials: still no satisfaction? *Neurology*. 2010; 74: 1143-8.
 78. Zambito S, Vitaliani R, Volpe D, Capozzoli F, Baroni L, Belgrado E, et al. Rapid onset of efficacy of rasagiline in early Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2013; 34: 2007-13.
 79. McCormack P. Rasagiline: a review of its use in the treatment of idiopathic Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2014; 28: 1083-97.
 80. Hanagasi HA, Gurvit H, Unsalan P, Horozoglu H, Tuncer N, Feyzioglu A, et al. The effects of rasagiline on cognitive deficits in Parkinson's disease patients without dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Mov Disord*. 2011; 26: 1851-8.
 81. Jost WH, Friede M, Schnitker J. Indirect meta-analysis of randomised placebo-controlled clinical trial on rasagiline and selegiline in the symptomatic treatment of Parkinson's disease. *Basal Ganglia*. 2012; 2: S17-S26.
 82. Marconi S, Zwingers T. Comparative efficacy of selegiline versus rasagiline in the treatment of early Parkinson's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18: 1879-82.
 83. Gershanik OS. Improving L-dopa therapy: the development of enzyme inhibitors. *Mov Disord*. 2015; 30(1): 103-13.
 84. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015; 386(9996): 896-912.
 85. Baas H, Beiske AG, Ghika J, Jackson M, Oertel WH, Poewe W, et al. Catechol-O-methyltransferase inhibition with tolcapone reduces the "wearing off" phenomenon and levodopa requirements in fluctuating parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; 63(4): 421-8.
 86. Adler CH, Singer C, O'Brien C, Hauser RA, Lew MF, Marek KL, et al. Randomized, placebo-controlled study of tolcapone in patients with fluctuating Parkinson disease treated with levodopa-carbidopa. Tolcapone Fluctuator Study Group III. *Arch Neurol*. 1998; 55(8): 1089-95.
 87. Olanow CW. Tolcapone and hepatotoxic effects. Tasmar Advisory Panel. *Arch Neurol*. 2000; 57(2): 263-7.
 88. Parkinson Study Group. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol*. 1997; 42(5): 747-55.
 89. Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kultalahti ER, Leinonen M; Celomen Study Group. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). *Acta Neurol Scand*. 2002; 105(4): 245-55.

90. Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kultalahti ER, Leinonen M; Celomen Study Group. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). *Acta Neurol Scand.* 2002; 105(4): 245-55.
91. Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E, et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol.* 2010; 68(1): 18-27.
92. Marsala SZ, Gioulis M, Ceravolo R, Tinazzi M. A systematic review of catechol-O-methyltransferase inhibitors: efficacy and safety in clinical practice. *Clin Neuropharmacol.* 2012; 35(4): 185-90.
93. Corvol JC, Bonnet C, Charbonnier-Beaupel F, Bonnet AM, Fiévet MH, Bellanger A, et al. The COMT Val158Met polymorphism affects the response to entacapone in Parkinson's disease: a randomized crossover clinical trial. *Ann Neurol.* 2011; 69(1): 111-8.
94. Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P; Bi-Park 1 investigators. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015; 15: 154-65. Epub 2016/01/05.
95. Lees AJ, Ferreira J, Rascol O, Poewe W, Rocha JF, McCrory M, et al. Opicapone as adjunct to levodopa therapy in patients with parkinson disease and motor fluctuations: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2016; 74: 197-206. Epub 2016/12/28.
96. Lees A, Ferreira J, Lopes N, et al. Efficacy and safety of opicapone in patients over 70 years with Parkinson's disease and motor fluctuations. *Mov Disord.* 2015; 30: S99.
97. Lopes N, Ferreira J, Lees A, et al. Exploratory efficacy of opicapone in combination with dopamine agonists or MAO-B inhibitors on the treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30: S101
98. Ferreira JJ, Lees AJ, Poewe W, Rascol O, Rocha JF, Keller B, et al. Effectiveness of opicapone and switching from entacapone in fluctuating Parkinson disease. *Neurology.* 2018; 90: e1849-e1857.
99. Schwad RS, England AC, Poskanzer DC, Young RR. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA.* 1969; 208: 1168-70.
100. Dallos V, Heathfield K, Stone P, Allen FAD. Use of amantadine in Parkinson's disease. Result of a double-blind trial. *Br Med J.* 1970; 4: 24-6.
101. Butzer J, Silver D, Sahs AL. Amantadine in Parkinson's disease. A double-blind, placebo-controlled crossover study with long-term follow-up. *Neurology.* 1975; 25: 603-6.
102. Metman LV, del Dotto P, van der Munckhof P, Fang J, Mouradian MM, Chase TN. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology.* 1998; 50: 1323-6.
103. Elahi B, Phielipp N, Chen R. N-Methyl-D-Aspartate antagonists in levodopa induced dyskinesia: a meta-analysis. *Can J Neurol Sci.* 2012; 39: 465-72.
104. Kornhuber J, Bormann J, Hubers M, Rusche K, Riederer P. Effects of the 1-amino-adamantanes at the MK-801-binding site of the NMDA-receptor gated ion channel: a human postmortem brain study. *Eur J Pharmacol.* 1991; 206: 297-300.



105. Danyasz W, Parsons, CG, Kornhuber J, Schmidt WJ, Quack G. Aminoadamantanes as NMDA receptor antagonists and antiparkinsonian agents preclinical studies. *Neurosci. Biobehav.* 1997; 21: 455-68.
106. Ossola B, Schendzielorz N, Chen SH, Bird GS, Tuominen RK, Männistö PT, et al. Amantadine protects dopamine neurons by a dual action: reducing activation of microglia and inducing expression of GDNF in astroglia. *Neuropharmacology.* 2011; 61: 574-82.
107. Burguera JA, Cubo E. Amantadina en: Guías Oficiales de la Sociedad Española de Neurología. García PJ, Martínez JC (Eds.). Guía Oficial de Práctica Clínica en la Enfermedad de Parkinson. Toronto: Thomson Reuters; 2009. p 103-9.
108. Blanchet PJ, Konitsiotis S, Chase TN. Amantadine reduces levodopa-induced dyskinesias in parkinsonian monkeys. *Mov Disord.* 1998; 13: 798-802.
109. Silva-Júnior FP, Braga-Nieto P, Suali F, Sales M, de Bruin V. Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005; 11: 449-52.
110. Sawada H, Oeda T, Kuno S, Nomoto M, Yamamoto K, Yamamoto M, et al; Amantadine Study Group. Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2010; 5: e15298.
111. Ory-Magne F, Corvol JC, Azulay JP, Bonnet AM, Brefel-Courbon C, Damier P, et al; NS-Park CIC Network. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease: the AMANDYSK trial. *Neurology.* 2014; 82: 300-7.
112. Pahwa R, Tanner CM, Hauser RA, Sethi K, Isaacson S, Truong D, et al. Amantadine extended release for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease (EASED Study). *Mov Disord.* 2015; 30: 788-95.
113. Lee JY, Oh S, Kim JM, Kim JS, Oh E, Kim HT, et al. Intravenous amantadine on freezing of gait in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *J Neurol.* 2013; 260: 3030-8.
114. Chan HF, Kukkle PL, Merello M, Lim SY, Poon YY, Moro E. Amantadine improves gait in PD patients with STN stimulation. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013; 19: 316-9.
115. Langston JW The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol.* 2006; 59: 591-6
116. Stayte S, Vissel B. Advances in non-dopaminergic treatments for Parkinson's disease. *Front Neurosci.* 2014; 8: 113.
117. Deeks ED Safinamide: first global approval. *Drugs.* 2015; 75: 705-11.
118. Salvati P1, Maj R, Caccia C, Cervini MA, Fornaretto MG, Lamberti E, et al. Biochemical and electrophysiological studies on the mechanism of action of PNU-151774E, a novel antiepileptic compound. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999; 288: 1151-9.
119. Caccia C, Maj R, Calabresi M, Maestroni S, Faravelli L, Curatolo L, et al. Safinamide: from molecular targets to a new anti-Parkinson drug. *Neurology.* 2006; 67(7 Suppl 2): S18-23
120. Grégoire L, Jourdain VA, Townsend M, Roach A, Di Paolo T. Safinamide reduces dyskinesias and prolongs L-DOPA antiparkinsonian effect in parkinsonian monkeys. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013; 19: 508-14-6

121. Binda C, Wang J, Pisani L, Caccia C, Carotti A, Salvati P, et al. Structures of human monoamine oxidase B complexes with selective noncovalent inhibitors: safinamide and coumarin analogs. *J Med Chem.* 2007; 50(23): 5848-52.
122. Stocchi F, Arnold G, Onofrj M, Kwiecinski H, Szczudlik A, Thomas A, et al.; Safinamide Parkinson's Study Group. Improvement of motor function in early Parkinson disease by safinamide. *Neurology.* 2004; 63: 746-8.
123. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt M, Chirilineau D, et al.; Study O16 Investigators Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord.* 2014; 29: 229-37
124. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt MH, Chirilineau D, et al.; Study O18 Investigators. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014; 29: 1273-80.
125. Cattaneo C, Ferla RL, Bonizzoni E, Sardina M. Long-Term Effects of Safinamide on Dyskinesia in Mid- to Late-Stage Parkinson's Disease: A Post-Hoc Analysis. *J Parkinsons Dis.* 2015; 5(3): 475-81.
126. Bonuccelli U. Effects of safinamide on motor complications and pain in advancing Parkinson disease-Post Hoc analyses of pivotal trials. *European Neurological Review.* 2015; 10(2): ePub ahead of print.
127. Stocchi F, Borgohain R, Onofrj M, Schapira AH, Bhatt M, Lucini V, et al.; Study O15 Investigators A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of safinamide as add-on therapy in early Parkinson's disease patients. *Mov Disord.* 2012; 27(1): 106-12.
128. Deleu D, Hanssens Y, Northway MG. Subcutaneous apomorphine: an evidence-based review of its use in Parkinson's disease. *Drugs Aging.* 2004; 21: 687-709.
129. Rossi P, Colosimo C, Moro E, Tonali P, Albanese A. Acute challenge with apomorphine and levodopa in Parkinsonism. *Eur Neurol.* 2000; 43: 95-101.
130. Frankel JP, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990; 53: 96-101.
131. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, García PJ, LeWitt P, Katzenschlager R, Sixel-Döring F, et al. Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease--Clinical practice recommendations. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015; 21: 1023-30
132. Van Laar T, Jansen EN, Essink AW, Neef C, Oosterloo S, Roos RA. A double-blind study of the efficacy of apomorphine and its assessment in 'off'-periods in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 1993; 95: 231-5.
133. Ostergaard L, Werdelin L, Odin P, Lindvall O, Dupont E, Christensen PB, et al. Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995; 58: 681-7.
134. Dewey RB, Hutton JT, LeWitt PA, Factor SA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch Neurol.* 2001; 58: 1385-92.
135. Stocchi F, Vacca L, De Pandis MF, Barbato L, Valente M, Ruggieri S. Subcutaneous continuous apomorphine infusion in fluctuating patients with Parkinson's disease: long-term results. *Neurol Sci.* 2001; 22: 93-4.



136. García PJ, Sesar A, Ares B, Castro A, Alonso F, Alvarez M, et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord.* 2008; 23: 1130-6.
137. Borgemeester RW, Drent M, van Laar T. Motor and non-motor outcomes of continuous apomorphine infusion in 125 Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016; 23: 17-22.
138. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurology.* 2018. Published online July 25, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30239-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30239-4)
139. Dewey RB Jr, Maraganore DM, Ahlskog JE, Matsumoto JY. Intranasal apomorphine rescue therapy for parkinsonian "off" periods. *Clin Neuropharmacol.* 1996; 19: 193-201.
140. Montastruc JL, Rascol O, Senard JM, Houin G, Rascol A. Sublingual apomorphine: a new pharmacological approach in Parkinson's disease?. *J Neural Transm Suppl.* 1995; 45: 157-61
141. Gancher ST, Nutt JG, Woodward WR. Absorption of apomorphine by various routes in parkinsonism. *Mov Disord.* 1991; 6: 212-6.

TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS MOTORES EN LA FASE PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD

6

COORDINADORES

Ernest Balaguer Martínez y Víctor Manuel Campos Arillo

AUTORES

Berta Pascual Sedano, Caridad Valero Merino
e Ignacio Javier Posada Rodríguez



1. TERAPIAS NO FARMACOLÓGICAS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON INICIAL

Educación y apoyo psicológico

Es importante educar al paciente y a su familia en las características de la enfermedad y su repercusión social y laboral, siempre de manera individualizada. La información proporcionada por las asociaciones de pacientes a través de publicaciones específicas o reuniones informativas suele ser útil, así como el apoyo de una enfermería especializada.

Ejercicio físico y fisioterapia

Son numerosos los estudios que avalan el beneficio del ejercicio físico en los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) durante todos los estadios de la enfermedad. Un estudio observacional basado en un registro de 4.866 pacientes ha demostrado la importancia de la actividad física regular en la EP. Se clasificó a los pacientes en tres grupos: sedentarios, poco deportistas (menos de 2 horas y media de ejercicio semanal) y deportistas habituales (más de 2 horas y media a la semana), y se les siguió durante 1 año. Los deportistas habituales puntuaban mejor en el PDQ-39 (*Parkinson's Disease Questionnaire*, versión de 39 ítems), en la escala TUG ("*timed up and go*") y en la sobrecarga del cuidador¹. Asimismo, el ejercicio aeróbico ha mostrado efectos beneficiosos en diversos estudios. Un ensayo evaluó la puntuación en la UPDRS-III (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, Sección III) en *off* en pacientes que realizaron un entrenamiento supervisado de fuerza y estiramientos con resistencia progresiva, demostrando una reducción significativa en las puntuaciones motoras de los pacientes participantes².

La terapia con pistas sensoriales, auditivas o visuales, se utiliza para entrenar actividades específicas, como mejorar la longitud del paso, la velocidad de la marcha y reducir el *freezing*. Un ensayo aleatorizado en 195 pacientes con EP leve-moderada comparó el taichí con otras dos intervenciones (entrenamiento de resistencia y estiramientos) durante 24 semanas. El grupo de taichí mostró mejorías significativas en la evaluación motora y en el número de caídas, que se mantuvieron 3 meses después de la intervención³. Por último, un reciente metaanálisis de 43 trabajos ha concluido que no hay evidencias suficientes para recomendar o desestimar una técnica sobre otras⁴.

Terapia ocupacional

Solo un estudio aleatorizado se ha centrado en la terapia ocupacional: se reclutaron pacientes y cuidadores para impartir unas pautas desarrolladas por terapeutas

Se especifican al final de cada apartado las recomendaciones y los niveles de evidencia utilizados y en vigor de la American Academy of Neurology (AAN, 2006 y 2010).



ocupacionales expertos en EP. El estudio concluyó que la terapia ocupacional es útil en la mejoría de las actividades de vida diaria, reduciendo los costes de cuidados relacionados con la salud y la institucionalización⁵.

Acupuntura

La acupuntura debe considerarse una técnica en investigación como terapia sintomática, con evidencia insuficiente para apoyarla o refutarla.

Alimentación y suplementos nutricionales

No hay dietas específicas que influyan en el curso de la EP. Debe aconsejarse una dieta equilibrada, rica en fibra y abundante en líquidos dada la frecuencia de estreñimiento desde estadios precoces. No hay evidencia de que dosis altas de vitamina E o coenzima Q10 sean eficaces. La *Mucuna pruriens* o grano de terciopelo y la ingesta de habas pueden aportar una mejoría motora por su contenido de levodopa.

Conclusiones y recomendaciones

- ▶ La psicoeducación puede proporcionar al paciente y a sus familiares herramientas para la comprensión de la enfermedad (**grado de recomendación C**).
- ▶ El ejercicio físico es beneficioso desde etapas iniciales. El taichí puede ser de utilidad (**grado de recomendación B**).
- ▶ La terapia ocupacional puede ser beneficiosa en la enfermedad de Parkinson inicial (**grado de recomendación C**).

2. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO MOTOR EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON INICIAL

En la EP inicial existe un amplio grupo de fármacos: levodopa, agonistas de la dopamina, inhibidores de la monoaminoxidasa B (IMAO-B), inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT), amantadina y anticolinérgicos. Estos fármacos han sido evaluados previamente en el capítulo de neurofarmacología.

Levodopa

En general, se acepta que la levodopa es el fármaco fundamental en el tratamiento de los síntomas motores, sin efecto neuroprotector ni neurotóxico⁶. Pese a ello, la mayoría de los pacientes desarrollarán a largo plazo fluctuaciones motoras y discinesias. Las formulaciones de liberación prolongada no evitan el desarrollo de estas

complicaciones motoras⁷. Es razonable iniciar el tratamiento con levodopa en pacientes de edad avanzada (70 años), o en aquellos con una incapacidad funcional manifiesta (**nivel de evidencia I**).

Agonistas dopaminérgicos

El pramipexol, el ropinirol y la rotigotina transdérmica son agonistas dopaminérgicos no ergóticos eficaces como monoterapia en fases iniciales de la enfermedad, sin diferencias farmacológicas destacables entre ellos y sin un efecto neuroprotector. Su uso precoz reduce la dosis acumulativa de levodopa y la incidencia de complicaciones motoras. Sin embargo, tienen efectos adversos que pueden llevar a la interrupción del tratamiento, como el trastorno del control de impulsos, somnolencia, edemas o reacciones cutáneas en caso de administración transdérmica⁸. El ropinirol y el pramipexol de liberación prolongada no son menos eficaces que los de liberación inmediata (**nivel de evidencia I**).

En condiciones excepcionales los agonistas dopaminérgicos ergóticos, principalmente bromocriptina, pergolida y cabergolina, podrían ser usados con estrecha vigilancia cardiológica por su relación con la producción de fibrosis valvular⁹ (**nivel de evidencia II**).

Inhibidores de la monoaminoxidasa B

La selegilina y la rasagilina en monoterapia tienen un efecto sintomático leve y su uso puede retrasar en varios meses la necesidad de tratamiento dopaminérgico¹⁰. La combinación de agonistas dopaminérgicos y rasagilina puede ofrecer un mejor control de los síntomas que la monoterapia con agonistas¹¹ (**nivel de evidencia I**).

Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa

En pacientes con EP inicial, no hay datos concluyentes sobre el beneficio motor de levodopa/entacapona en comparación con levodopa¹² (**nivel de evidencia II**).

Amantadina

Es eficaz tanto en monoterapia en la EP inicial, como en el control de las discinesias inducidas por levodopa, con un efecto sintomático leve (**nivel de evidencia II**).

Fármacos anticolinérgicos

Pueden tener un efecto leve sobre el temblor. El trihexifenidilo es el más usado, aunque su posible eficacia se ve limitada por sus efectos secundarios de tipo cognitivo y psiquiátrico¹³ (**nivel de evidencia III**).



Domperidona

Aunque no es estrictamente un fármaco antiparkinsoniano, se usa con frecuencia desde el inicio y su adición a los fármacos dopaminérgicos parece mejorar su tolerancia gastrointestinal. Sin embargo, la evidencia es insuficiente¹⁴ (**nivel de evidencia IV**).

Conclusiones y recomendaciones

- ▶ No hay un fármaco de primera elección para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson inicial. No se justifica retrasar el inicio de los fármacos dopaminérgicos. No existe una justificación teórica de evitar la levodopa. Cualquiera de los grupos de IMAO-B, los agonistas dopaminérgicos y la levodopa puede estar indicado (**grado de recomendación A**).
- ▶ En pacientes con enfermedad de Parkinson de reciente comienzo y con leve afectación funcional se puede iniciar el tratamiento sintomático con selegilina o rasagilina (**grado de recomendación A**).
- ▶ Si se requiere una eficacia mayor, se pueden emplear agonistas dopaminérgicos en los casos leves-moderados en pacientes menores de 70 años y levodopa en los casos de edad avanzada o con especial repercusión funcional.
- ▶ Los agonistas dopaminérgicos son útiles en monoterapia durante periodos variables de tiempo (meses o años) antes de iniciar el tratamiento con levodopa, dependiendo de la incapacidad motora del paciente.

Bibliografía

1. Oguh O, Eisesten A, Kwasny M, et al. Back to the basics: regular exercise matters in Parkinson's disease: results from the national Parkinson QII Registry study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(11):1221-5.
2. Uc EY, Doerschug KC, Magnotta V, et al. Phase I/II randomized trial of aerobic exercise in Parkinson disease in a community setting. *Neurology.* 2014;83(5):423-5.
3. Bloem BR, de Vries NM, Ebersbach G. Nonpharmacological treatments for patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(11):1504-20.
4. Ghaffari BD, Kluger B. Mechanisms for alternative treatments in Parkinson's disease: acupuncture, Tai Chi, and other treatments. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14:451.
5. Sturkenboom IH, Graff MJ, Hendriks JC, et al. Efficacy of occupational therapy for patients with Parkinson's disease: a randomised control trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):557-66.
6. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004;351:2498-508.

7. Xie CL, Zhang YY, Wang XD, et al. Levodopa alone compared with levodopa-sparing therapy as initial treatment for Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurol Sci.* 2015;36(8):1319-29.
8. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson's disease: a review. *JAMA.* 2014;311:1670-83.
9. Schade R, Andersohn F, Suissa S, et al. Dopamine agonist and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med.* 2007;356:29-38.
10. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2009;361:1268-78.
11. Hauser RA, Silver D, Choudhry A, et al. ANDANTE study investigators. Randomized, controlled trial of rasagiline as an add-on to dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(8):1028-34.
12. Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol.* 2010;68(1):18-27.
13. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013;20:5-15.
14. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26 Suppl 3:S42-80.

MANEJO Y TRATAMIENTO DE LAS PRIMERAS COMPLICACIONES MOTORAS CON TERAPIA CONVENCIONAL: FLUCTUACIONES Y DISCINESIAS. UPDATE 2018

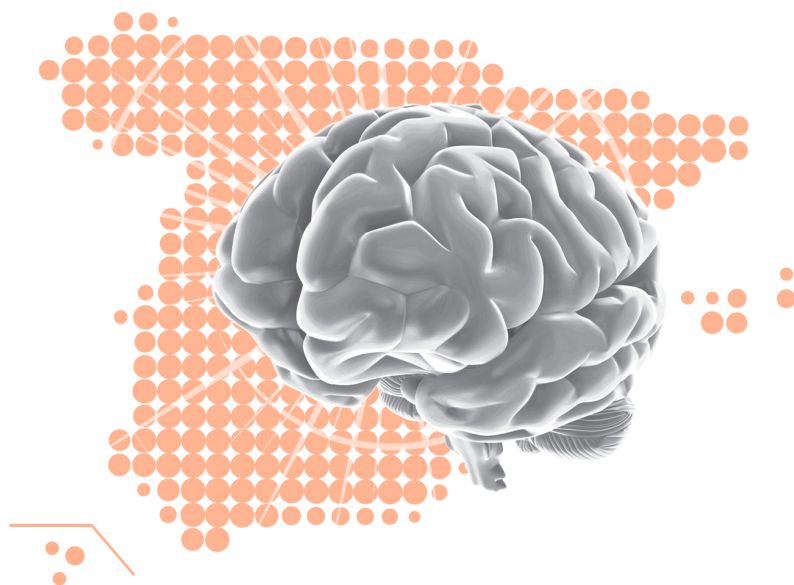


COORDINADORAS

María José Catalán Alonso y María José Martí Domènech

AUTORAS

**Matilde Calopa Garriga, Irene Martínez Torres
y Lydia López Manzanares**



1. DEFINICIÓN DE FLUCTUACIONES MOTORAS Y DISCINESIAS

Con la progresión de la enfermedad de Parkinson (EP) los pacientes experimentan una pérdida progresiva de la eficacia sintomática del tratamiento dopaminérgico y la aparición de las complicaciones motoras, generalmente relacionadas con la levodopa: fluctuaciones y discinesias. Son las complicaciones más frecuentes del tratamiento con fármacos dopaminérgicos y siguen siendo el reto terapéutico más complejo. La probabilidad de sufrir dichas complicaciones es del 40% tras 4-6 años de tratamiento con levodopa¹.

Los factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones incluyen:

- ▶ Gravedad de la enfermedad y tiempo de evolución.
- ▶ Tratamiento crónico con levodopa: después de iniciar el tratamiento con levodopa desarrollan complicaciones motoras un 10% de pacientes por año. Influyen negativamente diferentes factores:
 - Dosis elevadas de levodopa en etapas iniciales.
 - Forma de administración del fármaco: estimulación crónica pulsátil de los receptores dopaminérgicos postsinápticos frente a estimulación continua
- ▶ Edad de inicio de la EP (inicio joven).
- ▶ Fenotipo clínico de la EP (forma tremórica).
- ▶ Factores farmacogenéticos: existen polimorfismos genéticos de los receptores dopaminérgicos que favorecen el desarrollo de complicaciones.
- ▶ Mujeres y pacientes con bajo peso se han relacionado con mayor incidencia de discinesias.

2. FISIOPATOLOGÍA DE LAS COMPLICACIONES MOTORAS

En la génesis de las complicaciones motoras participan numerosos factores:

- ▶ Pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra compacta con la consiguiente denervación dopaminérgica y reducción de dopamina estriatal.
- ▶ Factores farmacocinéticos centrales como:
 - Reducción de la síntesis de dopamina a partir de levodopa.
 - Conservación del metabolismo de dopamina por los enzimas monoaminoxidasa (MAO) y catecol-O-metiltransferasa (COMT).
 - Disminución de la capacidad para almacenar dopamina presináptica.
 - Dependencia directa del aporte externo de levodopa.
- ▶ Factores farmacodinámicos de la levodopa que provocan una estimulación anormal pulsátil de los receptores y cambios postsinápticos. La vida media de los fármacos influye en la forma de estimulación de los receptores y se considera importante un sistema de estimulación dopaminérgica continuada.



- Factores farmacocinéticos de la levodopa periféricos que modifican los niveles plasmáticos y su disponibilidad cerebral (absorción gastrointestinal).

En las discinesias, además de los mecanismos ya referidos, se debe considerar:

- Hipersensibilidad de los receptores D1 por estimulación pulsátil postsináptica.
- Mecanismos no dopaminérgicos serotoninérgicos que transforman la levodopa exógena a dopamina pero sin mecanismos de control.
- Respuesta anormal estriatal de las neuronas medianas espinosas gabaérgicas con estimulación de la vía directa con hipoactividad del pálido interno y núcleo subtalámico y activación talamocortical.
- Aumento de la actividad glutamatérgica al estriado desde el córtex cerebral.

3. CLASIFICACIÓN DE LAS COMPLICACIONES MOTORAS

Las fluctuaciones motoras se definen como la presencia de variaciones, falta de respuesta adecuada, poca duración del beneficio y en ocasiones respuesta clínica impredecible a una dosis de levodopa. El paciente presenta periodos con menor beneficio farmacológico a la levodopa y reaparición de los síntomas parkinsonianos, que son los denominados periodos *off*. Estos se suelen alternar con fases de mejoría de los síntomas después de la administración de una dosis de levodopa, descritos como estado *on*, y en los que se pueden presentar movimientos involuntarios denominados discinesias. Pueden asociarse a síntomas no motores (fluctuaciones no motoras)².

La respuesta a la levodopa se suele dividir en tres franjas de tiempo: 1) "inicio de beneficio de dosis" ("*beginning of dose*"), que es cuando el paciente nota el primer beneficio y el paso a estado *on*; 2) "pico de dosis" ("*peak dose*") o máximo beneficio de los síntomas; 3) "fin de dosis" ("*end of dose*"), cuando reaparecen los síntomas parkinsonianos.

Fluctuaciones motoras

Los diferentes tipos de fluctuaciones motoras (**Tabla I**) son:

- **Deterioro de "fin de dosis" predecible (*wearing-off*):** es la reaparición gradual de los síntomas parkinsonianos al final de cada dosis de levodopa. La duración del beneficio de la levodopa es igual o inferior a 4 horas y se produce un declive regular y previsible de su efecto. Cuanto más corto es el periodo de beneficio, más grave es el fenómeno de *wearing-off*. Se relaciona con los niveles plasmáticos de levodopa.
- **Acinesia matutina:** presencia de los síntomas parkinsonianos, efecto de la última dosis del día anterior; suele ser la primera manifestación de fluctuación motora.

Tabla I. Tipos de fluctuaciones

Síntomas	Características
Fluctuaciones motoras	
• Deterioro de fin de dosis o <i>wearing-off</i> • Acinesia matinal	Habitualmente predecibles y generalmente relacionados con los niveles plasmáticos de levodopa
• <i>Off</i> súbito impredecible	No relacionado con la toma de levodopa. Aparición aguda de síntomas parkinsonianos
• Fallo de dosis (<i>delayed on, partial on, dose failure</i>) • Empeoramiento de inicio de dosis o <i>beginning of dose worsening</i>	Empeoramiento de síntomas tras la dosis de levodopa y posterior mejoría
• Rebote de final de dosis o <i>end of dose rebound</i>	Rebote de síntomas más intensos al final de dosis
• Fluctuaciones <i>on-off/yo-yoing</i>	Oscilaciones al azar. Cambios bruscos de síntomas durante el curso de una dosis de levodopa
Fluctuaciones no motoras	
• Neuropsiquiátricas • Autonómicas • Sensoriales • Otras: euforia, agitación	Pueden fluctuar en relación con las tomas de levodopa y sin estar necesariamente asociadas a las fluctuaciones motoras

- Off súbito impredecible:** aparición aguda de los síntomas parkinsonianos, no relacionado con la toma de levodopa. Los síntomas suelen aparecer en pocos segundos (*sudden off*), son muy intensos y en forma de acinesia muy incapacitante. Se presenta en una fase más avanzada de la enfermedad.
- Fallo de dosis, respuesta parcial o retrasada:** una dosis de levodopa no consigue el beneficio esperado en un paciente que responde a la levodopa. El beneficio puede retrasarse minutos u horas (*delayed on*), no ser óptimo (*partial on*) o estar ausente (*dose failure* o *no on*). Esta falta de eficacia suele producirse por la tarde-noche y en pacientes con fluctuaciones graves que requieren gran número de tomas al día.
- Empeoramiento de inicio de dosis (*beginning of dose worsening*):** empeoramiento transitorio de los síntomas, principalmente del temblor, en los primeros minutos después de la dosis de levodopa, antes del inicio del beneficio.
- Rebote de final de dosis (*end of dose rebound*):** exacerbación o rebote de los síntomas parkinsonianos que son más intensos que los del estado basal sin tratamiento y aparecen al final de la dosis. Es muy infrecuente.



- **Fluctuaciones *on-off*/*yo-yoing*:** también denominadas “oscilaciones al azar” o “*on-off* verdadero”. El término se utiliza para describir cambios rápidos u oscilaciones predecibles o impredecibles entre el estado *on* y el estado *off* durante el curso de una dosis de levodopa o a lo largo del día.

Discinesias

Son movimientos involuntarios debido al tratamiento crónico con agentes dopamínicos. Su expresión clínica más frecuente es la corea y la distonía, y más raro el balismo y el mioclono.

Se deben considerar tres aspectos en el manejo de las discinesias:

- Fenomenología del movimiento: tipo (corea, distonía o balismo) y distribución (piernas o parte superior del cuerpo).
- Momento de aparición en relación con la dosis de levodopa (discinesias de dosis alta y discinesias de dosis baja).
- Percepción de la discinesia por el paciente.

Los diferentes tipos se pueden clasificar en discinesias de dosis alta y discinesias de dosis baja (**Tabla II**):

► Discinesias de dosis alta:

- “Discinesias de pico de dosis” y, con menor frecuencia, las “discinesias en meseta” a lo largo de todo el periodo *on*: se producen en el estado *on*, 1-2 horas después de la dosis de levodopa. Se manifiestan con movimientos coreicos, inicialmente en el cuello y la cara, que en fases posteriores se extienden al tronco y extremidades, junto con posturas distónicas de extremidades y cuello (distonía *on*). En casos más graves se pueden producir movimientos balísticos. Muchos pacientes solo las presentan en las tomas de la tarde o la noche, lo que se debe a la dosis de levodopa acumulada durante el día. Pueden mejorar reduciendo la dosis de los fármacos, aunque a veces a costa de disminuir su eficacia antiparkinsoniana. Muchos pacientes no las reconocen o no les molestan y, por tanto, no se recomienda reducir la medicación excepto cuando son molestas o se quiere evitar el empeoramiento.
- Discinesia ocular: suele acompañar a las discinesias de pico de dosis. Existen dos patrones: desviación de la mirada hacia arriba (crisis oculógiras) y movimientos lentos en vaivén.
- Discinesia respiratoria: ritmo respiratorio irregular y profundo por afectación de la musculatura respiratoria en la discinesia de pico de dosis.
- Mioclono: es poco frecuente, se suele producir en los primeros 10-20 minutos de la dosis de levodopa y desaparecer en el estado *on* pleno. Suele aparecer en pacientes con demencia.

Tabla II. Tipos de discinesias

Síntomas	Características
Discinesias de dosis altas de levodopa Se expresan como corea, distonía, balismo, mioclonías: • Discinesias de pico de dosis • Discinesias en meseta • Discinesia ocular • Discinesia respiratoria • Mioclonos	Se producen en el estado <i>on</i> 1-2 horas después de la dosis de levodopa Suele acompañar a las discinesias de pico de dosis. Pueden ser oculóginas o movimiento de vaivén Ritmo respiratorio irregular en los picos de dosis Se puede presentar a los 10-20 minutos de la dosis de levodopa
Discinesias de dosis bajas de levodopa • Distonía precoz matutina • Blefaroespasmos • Distonía de apertura mandibular • Distonía de extremidades • Distonía cervical • Estridor laríngeo	Se presentan durante el periodo <i>off</i> coincidiendo con niveles plasmáticos de levodopa bajos Afectan con más frecuencia a piernas y pies
Discinesias bifásicas (D-I-D)	Se producen al inicio o al final del beneficio de una dosis de levodopa Afectan principalmente a las extremidades inferiores

- **Discinesias de dosis baja:** son distonías *off*; la discinesia se produce durante el periodo *off* y *wearing-off*, es predominantemente distónica y tiende a afectar piernas y pies (inversión del tobillo y extensión o flexión del dedo gordo del pie). Puede ser dolorosa, provocar deformidad, dificulta la marcha y es molesta para el paciente. La forma más frecuente es la que se presenta por la mañana antes de la primera dosis de levodopa (distonía precoz matutina o *early morning dystonia*). Otras formas más raras de distonía *off* son: blefaroespasmos, distonía de apertura mandibular, de la mano o pierna, cervical o estridor laríngeo. La distonía *off* se correlaciona con niveles plasmáticos bajos de levodopa.
- **Discinesia bifásica:** también denominada fenómeno D-I-D o "*dystonic-improvement-dystonic*". Se produce al inicio o al final del beneficio de una dosis, que corresponde respectivamente cuando los niveles plasmáticos de levodopa están aumentando o disminuyendo. Dura varios minutos y crea importante discapacidad al paciente. Tiende a afectar principalmente las piernas, se combinan movimientos distónicos y coreicos, manifestándose con movimientos lentos estereotipados, rápidos y alternando las piernas, y en ocasiones patadas balísticas.



Fluctuaciones no motoras

Son fluctuaciones de síntomas no motores que pueden coincidir en ambos periodos *on* y *off*. Los síntomas pueden fluctuar en respuesta a la levodopa, y aunque son más frecuentes en *off*, pueden presentarse también en *on*, mejorando con un buen estado dopaminérgico. Pueden ser: neuropsiquiátricos (ansiedad, depresión, apatía, fatiga); autonómicos (disfagia, molestias abdominales) y sensoriales (dolor, parestesias, acatisia). En otros casos se presentan en la fase *on* como euforia, agitación o psicosis.

4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS COMPLICACIONES MOTORAS

Metodología. Revisión de ensayos clínicos, preferentemente publicados en los últimos 5 años, pero también previos si el trabajo es de interés (Medline, Cochrane) así como guías terapéuticas, tanto de la American Academy of Neurology (AAN) como de la European Federation of Neurological Societies (EFNS). Los niveles de evidencia son los establecidos por la AAN.

Preparados de levodopa con un inhibidor de la dopa-decarboxilasa

Levodopa estándar

Es el fármaco más importante en la EP avanzada. Es práctica común modificar la frecuencia y la dosis de levodopa para mejorar las fluctuaciones y/o discinesias. Sin embargo, no existen estudios de nivel I que evalúen estas estrategias.

En los periodos de “fin de dosis” es útil acortar el intervalo entre dosis de levodopa. En ocasiones es preciso también disminuir la cantidad de levodopa en cada toma, estrategia que también mejora las discinesias. Al realizar estos ajustes hay que tener en cuenta que: 1) dosis frecuentes pueden empeorar las discinesias vespertinas debido a los niveles mantenidos de levodopa; 2) dosis bajas pueden inducir discinesias bifásicas.

Levodopa de liberación prolongada

Numerosos estudios (**clase III**) han comparado la levodopa de liberación prolongada con la levodopa estándar. La reducción del *off* fue variable (20-70%) y se precisó un aumento de la dosis de levodopa (20%) con reducción del número de tomas de solo el 30%.

Aunque los resultados de los ensayos clínicos no sean concluyentes parece que: 1) La levodopa de liberación prolongada permite un pequeño aumento del tiempo *on* (menos de 1 hora al día). 2) Puede ser útil cuando se utiliza en combinación con la levodopa estándar para el tratamiento de los episodios de “fin de dosis”. Esta com-

binación es especialmente útil con la primera dosis de la mañana si existe retraso en el *on*. 3) Una dosis nocturna de levodopa de liberación prolongada es útil para mejorar la acinesia nocturna y matutina (aunque hay dudas de que sea más eficaz que la levodopa estándar; **nivel de evidencia IV**).

Dado que la farmacocinética es poco predecible, existe riesgo de empeoramiento de las discinesias (especialmente vespertinas y bifásicas).

Levodopa en solución

Estos preparados permiten una absorción más rápida de la levodopa y por tanto de su inicio de acción. En un estudio piloto con cuatro pacientes, la levodopa líquida demostró aumentar la duración del *on* sin aumentar las discinesias, permitiendo una respuesta más rápida a los periodos *off*³.

La *melevodopa* es una formulación líquida de levodopa. Un estudio evaluó su eficacia en acortar el inicio del *on* en la primera dosis de levodopa de la tarde. La *melevodopa* fue superior a la levodopa estándar, sin aumentar la duración del tiempo en *on* ni las discinesias. Otro estudio evaluó la eficacia de *melevodopa* frente a levodopa estándar en pacientes con fluctuaciones motoras y al menos 2 horas de *off* al día. No se encontraron diferencias en la reducción del tiempo en *off* (objetivo primario) ni en otras variables secundarias⁴.

Las soluciones de levodopa pueden ser de utilidad en pacientes con un retraso importante del *on* (vaciamiento gástrico enlentecido), ya que la levodopa líquida pasa más fácilmente el píloro y por tanto se facilita su absorción. Puede darse una dosis única para retrasos en el *on* puntuales (matutina, después de comer). Para ello basta con disolver el comprimido de levodopa en agua y vitamina C.

Infusión duodenal de levodopa-carbidopa

La infusión continua intraduodenal de levodopa-carbidopa es eficaz (en un estudio de **clase I**) y clínicamente útil en el tratamiento de las complicaciones motoras⁵. Este tratamiento se tratará en otro capítulo de la guía.

Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa

Los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (ICOMT) actualmente disponibles son la tolcapona, la entacapona y la opicapona. Estos inhibidores aumentan la biodisponibilidad de la levodopa un 40-80%, consiguiendo una reducción significativa del tiempo *off* frente a placebo (1,3-1,8 horas para entacapona y 2,3-3,2 horas para tolcapona). La tolcapona presenta riesgo bajo de hepatotoxicidad fulminante, lo que restringe notablemente su uso.



Tolcapona

Estudios de **clase I** han demostrado que la tolcapona (frente a placebo) es eficaz reduciendo el tiempo *off* y es más potente que la entacapona⁶.

Antes del inicio del tratamiento con tolcapona se debe descartar que el paciente presente alguna hepatopatía. Generalmente es necesario reducir entre un 25-30% la dosis de levodopa para evitar discinesias. Es necesaria la monitorización de transaminasas (cada 2-4 semanas durante los primeros 6 meses y posteriormente según criterio médico).

Entacapona

Diversos estudios (**clase I**) comparados con placebo han demostrado que la entacapona reduce el tiempo en *off*. La reducción del tiempo *off* es comparable a la obtenida con rasagilina. Esta mejoría se mantiene en el tiempo, tal y como demostró un metaanálisis de estudios de **clase I** y sus extensiones abiertas. En cuanto a la dosis útil de entacapona un estudio no encontró diferencias entre 100 y 200 mg en cada toma⁶.

La entacapona, asociada a levodopa o en un mismo comprimido de levodopa-carbidopa-entacapona (Stalevo[®]), es especialmente útil para el tratamiento del fenómeno de fin de dosis, sin necesidad de acortar el tiempo entre dosis. Un efecto adverso frecuente es el empeoramiento de las discinesias, que puede mejorar reduciendo la dosis de levodopa en cada toma.

Opicapona

La opicapona es un nuevo inhibidor de la COMT aprobado por la Agencia Europea del Medicamento en junio del 2016 y disponible en nuestras farmacias desde el primer semestre del 2017. Se utiliza en el tratamiento de las fluctuaciones motoras en pacientes tratados con levodopa.

Estudios de **clase I** han demostrado que la opicapona es eficaz en el control de las fluctuaciones motoras, produciendo una disminución del tiempo *off* y no inferioridad a entacapona.

El plan de desarrollo clínico de la opicapona se ha basado en diferentes estudios fase I, dos estudios de fase II con el objetivo de evaluar la farmacocinética y eficacia de diferentes dosis del fármaco^{7,8} y en dos estudios de fase III de eficacia y seguridad^{9,10} (clase I). Estos ensayos han demostrado que opicapona es segura y bien tolerada a corto y largo plazo, incluso en pacientes mayores de 70 años¹¹, y que reduce el tiempo *off*, incrementando el tiempo *on* sin discinesias molestas. La dosis de 50 mg. una sola vez al día, produce prácticamente una hora de reducción

del tiempo *off* respecto al placebo. La comparación con entacapona en el estudio BIPARK-I⁹ sugiere un efecto de mayor magnitud con el uso de opicapona, pero estos resultados deberían ser replicados en un ensayo de comparación directa. La mejoría en la función motora también se observa en pacientes con levodopa y uso concomitante de agonistas dopaminérgicos o inhibidores de la MAO¹². El efecto adverso más frecuente son discinesias, y no se ha observado asociación con disfunción hepática ni en el cambio de coloración de la orina.

Se recomienda tomar una cápsula de 50 mg día, una hora después de la última dosis del preparado de levodopa (levodopa/inhibidor de la DOPA-descarboxilasa).

Inhibidores de la monoaminoxidasa B

Actualmente existen dos inhibidores de la monoaminoxidasa B (IMAO-B) comercializados en nuestro país, selegilina y rasagilina. Con los IMAO se ha descrito el llamado “efecto queso” (IMAO-A y selegilina a dosis altas): hipertensión paroxística por ingesta de alimentos ricos en tiramina (queso, vino, cerveza). La asociación con inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) puede producir un síndrome serotoninérgico. Recientemente se ha comercializado un nuevo IMAO-B, safinamida.

Rasagilina

Dos estudios **clase I** han demostrado que rasagilina es eficaz en disminuir el tiempo *off*. El estudio PRESTO comparó rasagilina (0,5 y 1 mg) con placebo. Ambas dosis fueron superiores a placebo en la reducción del tiempo en *off*. Rasagilina 1 mg produjo discinesias molestas (no con 0,5 mg) y los efectos secundarios leves fueron más frecuentes. Sin embargo, no se encontraron diferencias en las tasas de abandono entre ambas dosis. Otro estudio comparó rasagilina (1 mg) con entacapona y placebo. Se encontró un aumento del tiempo *on*, sin aparición de discinesias molestas respecto a placebo⁶.

Es un fármaco de fácil administración y bien tolerado, exento del “efecto queso”. En algunos estudios se ha utilizado con antidepresivos ISRS sin que se haya descrito ningún efecto adverso. No obstante, en la ficha técnica se recomienda evitar el uso concomitante con fluoxetina o fluvoxamina y vigilancia con el resto de ISRS y otros antidepresivos. No se debe asociar a simpaticomiméticos (descongestionantes nasales). Más allá de su utilidad para las complicaciones motoras, la rasagilina también se ha mostrado eficaz en mejorar los episodios de congelación de la marcha.

Selegilina

Estudios de corta duración (**clases I y II**) no mostraron efecto consistente en la reducción del tiempo *off*. Una nueva formulación de selegilina bucodispersable ha mostrado resultados contradictorios en la reducción del tiempo en *off*⁶.



La dosis recomendada de selegilina es 10 mg, en una o dos tomas. Con esta dosis no hay riesgo de “efecto queso”. No se recomienda su uso con antidepresivos ISRS, ISRS y noradrenalina, tricíclicos, otros IMAO (por ejemplo, el antibiótico linezolid), petidina ni simpaticomiméticos.

Safinamida

Comercializada recientemente, tiene un mecanismo de acción dual: inhibidor reversible de la MAO-B y bloqueante de canales de sodio voltaje-sensitivos, modulando la liberación excesiva de glutamato, a lo que se atribuye la mejoría de los periodos *off*, sin inducir discinesias.

En un estudio **clase I** safinamida (50 y 100 mg) aumentó el tiempo *on* sin producir discinesias molestas (24 semanas de seguimiento). A largo plazo (24 meses) las discinesias no empeoraron y se observó una reducción de las discinesias moderadas-graves con 100 mg. Las mejorías sobre la función motora, actividades de la vida diaria, síntomas depresivos, estado clínico y calidad de vida se mantuvieron a los 24 meses¹³. La safinamida fue bien tolerada y la frecuencia de efectos adversos fue similar a la del grupo placebo.

Con safinamida no hay riesgo de “efecto queso” y su gran especificidad por la MAO-B hace posible que se pueda administrar junto con ISRS (fluoxetina y fluvoxatina a dosis bajas) sin riesgo de síndrome serotoninérgico.

Agonistas dopaminérgicos

El uso de agonistas dopaminérgicos de forma precoz en el tratamiento de la EP permite la prevención y retardo en el tiempo de las fluctuaciones y discinesias, como está demostrado en la literatura.

Agonistas dopaminérgicos de liberación inmediata

Dados los efectos cardiopulmonares graves, como la fibrosis valvular, los agonistas dopaminérgicos ergóticos se usan sólo en situaciones excepcionales.

Dentro de los agonistas dopaminérgicos no ergóticos orales, se manejan en nuestro medio el ropinirol y el pramipexol:

- **Ropinirol:** en fases avanzadas de la enfermedad, asociado a tratamiento con levodopa, mejora las fluctuaciones motoras y permite reducir la dosis de levodopa¹⁴. Los estudios prospectivos, aleatorizados, doble ciego, dan un **grado de recomendación A** a ropinirol como tratamiento eficaz en la EP avanzada reduciendo las fluctuaciones motoras.

- **Pramipexol:** en la enfermedad avanzada es efectivo en el tratamiento de las fluctuaciones motoras, reduciendo el tiempo *off*. En un ensayo con 363 pacientes a 6 meses, comparado con placebo en tratamiento asociado a levodopa, la reducción del tiempo *off* al día fue de 2,5 horas con pramipexol frente a 10 minutos con placebo¹⁵. El pramipexol en EP avanzada es eficaz en la disminución de la aparición de fluctuaciones motoras (**grado de recomendación A**).

Cuando empeoran las discinesias como efecto adverso al asociar un agonista dopaminérgico a levodopa, se recomienda primero reducir las dosis de levodopa.

Agonistas dopaminérgicos de liberación prolongada

- **Ropinirol:** en pacientes con enfermedad de moderada a avanzada se ha visto una rápida mejoría incluso en las 2 primeras semanas, en probable relación con la más rápida y sencilla titulación de la formulación prolongada. En la enfermedad avanzada, en el tratamiento asociado a levodopa, se ha demostrado frente a placebo una reducción del tiempo en *off* y reducción de la dosis de levodopa mayor o igual al 20%. La última revisión centrada en la medicina basada en la evidencia concluye que ropinirol de liberación prolongada es eficaz en el tratamiento de las fluctuaciones motoras, pero no hay suficiente evidencia en el manejo de las discinesias⁶.
- **Pramipexol:** la última revisión centrada en la medicina basada en la evidencia concluye que para pramipexol de liberación prolongada no hay suficiente evidencia en el manejo de las complicaciones motoras⁶.

Agonistas dopaminérgicos de liberación transdérmica

- **Rotigotina:** es el único agonista dopaminérgico transdérmico comercializado en nuestro medio. Respecto a las complicaciones motoras, en un ensayo clínico a 28 semanas frente a placebo con dos dosis de rotigotina de 8 y 12 mg/día, en 351 pacientes con fluctuaciones motoras y más de 2,5 horas de *off* al día, hubo una reducción del tiempo en *off* al día significativa (56%) en ambos brazos de rotigotina¹⁶. En otro estudio que comparaba rotigotina (dosis media 12,95 mg/día), pramipexol (media 3,1 mg/día) y placebo, en 506 pacientes con más de 2,5 horas de *off* al día, hubo una reducción significativa del tiempo *off* de -1,58 horas en el brazo de rotigotina, con un aumento del tiempo *on* sin discinesias problemáticas de +2,8 horas comparado con +1,4 horas en el brazo placebo¹⁷. Basándose en la evidencia de los estudios disponibles, la rotigotina es eficaz en el tratamiento de las fluctuaciones motoras⁶, con un **grado de recomendación A**.

Apomorfina intermitente

Las inyecciones subcutáneas de apomorfina mediante un inyector de pluma permiten el tratamiento agudo de los episodios *off*. Su eficacia ha sido evaluada en tres estu-



dios pivotaes, con un diseño prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo. Un estudio (APO202)¹⁸ fue realizado en pacientes que nunca habían recibido apomorfina y los otros dos en pacientes tratados como mínimo durante 3 meses antes de ser incluidos (APO301, APO302)^{19,20}. En el estudio APO202, inicialmente se evaluaba al paciente ingresado y en un *off* inducido al no recibir tratamiento antiparkinsoniano oral, con dosis progresivas de apomorfina o placebo. Esta fase iba seguida de 1 mes de tratamiento con apomorfina o placebo para tratar episodios *off* espontáneos según necesidad, en un máximo de cinco al día. En los estudios APO301 y APO302 se valoraba la respuesta a una dosis única de apomorfina o placebo, administrada al inicio de un episodio *off* espontáneo. En los tres ensayos, aproximadamente a los 20 minutos, la mejoría en la puntuación media en la escala UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) respecto a la puntuación basal fue significativamente mejor con apomorfina que con placebo. La mejoría media también fue significativa respecto a placebo a los 10 (APO301 y APO302) y 60 minutos (APO302) pero no a los 90 minutos (APO302). En el estudio APO202, la apomorfina revertió con éxito el 90% de los *off* (en comparación al 23% con placebo) y redujo el número de horas *off* en 2 horas al día (en comparación con la no reducción del tiempo *off* con placebo). El tiempo en el que se alcanzaba la mejoría fue significativamente más corto con apomorfina que con placebo, en los tres estudios. En los tres estudios los efectos secundarios experimentados con apomorfina fueron de intensidad leve e incluían bostezos, somnolencia, mareos, rinorrea y náuseas. Los problemas en el sitio de inyección como hematomas, dolor, reacciones cutáneas o nódulos fueron similares en ambas ramas de tratamiento.

La eficacia de la apomorfina subcutánea intermitente ha sido evaluada en otros dos pequeños estudios controlados con placebo^{21,22}. En ambos hubo una reducción significativa del tiempo *off* y de su intensidad, respecto al placebo.

Aunque la apomorfina subcutánea es muy efectiva para tratar los episodios *off*, esta ruta de administración puede no ser aceptada en todos los pacientes. La eficacia de apomorfina en spray intranasal ha sido evaluada en un pequeño estudio (n = 9) doble ciego, controlado con placebo y cruzado²³. De acuerdo con los diarios de los pacientes, el inicio de acción medio fue de 11 minutos y la duración media del efecto de 50 minutos. La puntuación de las escalas de Western y UPDRS mejoró significativamente con apomorfina pero no con placebo. Los efectos secundarios reportados fueron náuseas, discinecias e irritación nasal.

Otras vías como la sublingual o rectal, aunque efectivas, presentan un inicio del efecto más lento que la vía subcutánea.

Amantadina

Es un antagonista no selectivo de los receptores NMDA del glutamato, con propiedades antiparkinsonianas descritas el año 1969. Posteriormente, en los años noventa

diversos estudios demostraron que era beneficioso en el tratamiento de las complicaciones motoras con disminución del tiempo en *off* y se demostró un efecto antidiscinético en ensayos clínicos aleatorizados pero con pocos pacientes. No obstante, la duración de dicha eficacia está en debate.

Dos estudios aleatorizados, controlados con placebo, tipo “*wash-out*”, reportaron la eficacia del tratamiento con amantadina y que esta se mantenía a largo plazo. En un estudio²⁴ se aleatorizaron 32 pacientes que estaban en tratamiento con amantadina para controlar las discinesias durante un mínimo de 1 año y con dosis promedio de 298 mg/día. Fueron aleatorizados de forma ciega, y un grupo continuó con el mismo tratamiento y en el otro grupo se cambió la amantadina por placebo, presentando un empeoramiento significativo de las discinesias a las 3 semanas y un aumento de las discinesias incapacitantes en tiempo *on*. El segundo estudio, *AMANDYSK trial*²⁵, fue realizado con un diseño similar pero con mayor seguimiento (3 meses). Se aleatorizaron 57 pacientes que recibían amantadina entre 6 meses y 3 años. Los resultados también mostraron que el grupo que cambió a placebo presentaba un empeoramiento de las discinesias. El efecto antidiscinético era significativamente superior en el grupo que continuaba con amantadina, el efecto se mantenía después de varios años de administración y la dosis media era 250 mg/día. Se demostró con un **nivel de evidencia II** que la retirada de amantadina comportaba un empeoramiento significativo de las discinesias en 7 días.

La *amantadina de liberación prolongada* (ADS-5102) (*EASED Study*) está en fase de ensayo clínico y se ha demostrado una reducción significativa de las discinesias y un aumento del tiempo *on* sin discinesias²⁶. La reducción del tiempo *off* no llegó a ser significativa. Dicho beneficio es dependiente de dosis y con buena tolerancia. La dosis de 340 mg/día en una toma al acostarse ha demostrado el mejor equilibrio entre eficacia y seguridad.

Conclusiones y recomendaciones

Los factores de riesgo más consistentes para el desarrollo de fluctuaciones y discinesias están asociados a la gravedad y progresión de la enfermedad y a la dosis diaria de levodopa.

Las complicaciones motoras se deben fundamentalmente a la combinación de la degeneración nigroestriatal con la terapia crónica dopaminérgica de administración pulsátil.

Levodopa

- Evidencia científica insuficiente que demuestre la pauta más adecuada en diferentes situaciones clínicas.



- Estrategias para mejorar el control de las fluctuaciones motoras y discinesias (aumentar la frecuencia/reducir la dosis de cada toma). Formulaciones de levodopa de liberación controlada: evidencia insuficiente para concluir que la levodopa de liberación prolongada es eficaz para el tratamiento de las fluctuaciones motoras. Puede ser útil su administración antes de acostarse para mejorar la acinesia nocturna y matutina.
- Formulaciones líquidas: presentan absorción más rápida, por lo que son útiles para “adelantar el *on*”. La evidencia clínica es insuficiente para el uso de levodopa líquida y melevodopa.
- La infusión continua de levodopa duodenal es eficaz en el control de las fluctuaciones motoras y las discinesias.

ICOMT

- Tolcapona: es más eficaz que la entacapona reduciendo el tiempo *off*; sin embargo, el riesgo de hepatopatía fulminante, aunque bajo, limita enormemente su uso (**grado de recomendación A**).
- Entacapona: la asociación de levodopa-entacapona reduce el tiempo en *off*, siendo especialmente útil para el tratamiento del fenómeno de fin de dosis (**grado de recomendación A**).
- Opicapona: asociada a levodopa es eficaz en el control de las fluctuaciones motoras reduciendo el tiempo *off* (**grado de recomendación A**).

IMAO-B

- Rasagilina: eficaz y clínicamente útil en reducir el tiempo en *off* (**grado de recomendación A**).
- Selegilina: evidencia clínica insuficiente para el tratamiento de las complicaciones motoras.
- Safinamida: evidencia insuficiente (**grado de recomendación B**).

Agonistas dopaminérgicos

- Tienen un doble papel en el manejo de las complicaciones motoras:
 - Su administración precoz en el curso de la enfermedad previene la aparición de complicaciones motoras, permitiendo retrasar el inicio del tratamiento con levodopa.
 - Mejorar las complicaciones motoras, reduciendo el tiempo *off* en pacientes con fluctuaciones y permitiendo reducciones de hasta un 30% de la dosis de levodopa.
- Se recomienda el uso de agonistas de liberación prolongada y no ergóticos.
- La rotigotina es el único agonista en formulación transdérmica que produce una liberación sostenida 24 horas.

- La inyección subcutánea intermitente de apomorfina es actualmente el único tratamiento que de forma rápida y efectiva revierte los periodos *off*.

Amantadina

- Fármaco eficaz en el tratamiento de las discinesias inducidas por levodopa en la enfermedad de Parkinson avanzada. El efecto antidiscinético se mantiene a largo plazo.
- La amantadina de liberación prolongada es bien tolerada y eficaz en el control de las discinesias. Está pendiente de resultados de ensayos clínicos.

Bibliografía

1. Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*. 2001;16:448-58.
2. Aquino CC, Fox SH. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Mov Disorders*. 2015;30:80-9.
3. Kurth MC, Tetrud JW, Irwin I, Lyness WH, Langston JW. Oral levodopa-carbidopa solution versus tablets in Parkinson's patients with severe fluctuations - A pilot study. *Neurology*. 1993;43:1036-9.
4. Stocchi F, Zappia M, Dall'Armi V, Kulisevsky J, Lamberti P, Obeso JA. Melevodopa/carbidopa effervescent formulation in the treatment of motor fluctuations in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25:1881-7.
5. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al. Double-blind, double-dummy, randomized study of continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2014;13:141-9.
6. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatment for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(Suppl 3):S2-S41.
7. Bial-Portela CSA. A study to investigate the tolerability and effect of three single-dose regimens of BIA 9-1067. *ClinicalTrials.gov*, FDA, USA; 2010.
8. Ferreira JJ, Rocha JF, Falcão A, Santos A, Pinto R, Nunes T, et al. Effect of opicapone on levodopa pharmacokinetics, catechol-O-methyltransferase activity and motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2015; 22(815-25): e56.
9. Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P; et al. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015; 15: 154-65. Epub 2016/01/05.
10. Lees AJ, Ferreira J, Rascol O, Poewe W, Rocha JF, McCrory M, et al. Opicapone as adjunct to levodopa therapy in patients with parkinson disease and motor fluctuations: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2016; 74: 197-206. Epub 2016/12/28.



11. Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P, et al. Efficacy and safety of opicapone in patients over 70 years with Parkinson's disease and motor fluctuations. *Mov Disord.* 2015; 30: S99.
12. Lopes N, Ferreira J, Lees A, et al. Exploratory efficacy of opicapone in combination with dopamine agonists or MAO-B inhibitors on the treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30: S10.
13. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord.* 2014;29:229-37.
14. Rascol O, Lees AJ, Senard JM, Pirtosek Z, Montastruc JL, Fuell D. Ropinirole in the treatment of levodopa-induced motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1996;19(3):234-45.
15. Möller JC, Oertel WH, Köster J, Pezzoli G, Provinciali L. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Mov Disord.* 2005;20(5):602-10.
16. LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R; SP 650 Study Group. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. *Neurology.* 2007;68(16):1262-7.
17. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, et al.; SP 515 Investigators. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007;6(6):513-20.
18. Dewey Jr. RB, Hutton JT, LeWitt PA, Factor SA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch Neurol.* 2001;58:1385-92.
19. Data on file. Vernalis Pharmaceuticals Inc. Study APO301.
20. Pfeiffer RF, Gutmann L, Hull Jr KL, Bottini PB, Sherry JH; and The APO302 Study Investigators. Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13(2):93-100.
21. Van Laar T, Jansen EN, Essink AW, Neef C, Oosterloo S, Roos RA. A double-blind study of the efficacy of apomorphine and its assessment in 'off'-periods in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 1993;95:231-5.
22. Ostergaard L, Werdelin L, Odin P, et al. Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;58:681-7.
23. Dewey Jr RB, Maraganore DM, Ahlskog JE, Matsumoto JY. A double-blind, placebo-controlled study of intranasal apomorphine spray as a rescue agent for off-states in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1998;13:782-7.
24. Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R, et al. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25:1357-63.
25. The AMANDYSK trial: Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease. *Neurology.* 2014;82:300-7.
26. Pahwa R, Tanner CM, Hauser RA, et al. Amantadine Extended Release for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease (EASED Study). *Mov Disord.* 2015;30(6):788-95.

MANEJO Y TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES NO MOTORAS

8

COORDINADORES

María Cruz Rodríguez Oroz y Pablo Mir Rivera

AUTORES

Carles Gaig Ventura, Begoña Ares Pensado,
Javier Pagonabarraga Mora, Àngels Bayés Rusiñol,
Oriol de Fabregues Nebot, Eva López Valdés y
María Pilar Sanz Cartagena



INTRODUCCIÓN

Los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson (EP) son una parte importante de su clínica, llegando a ser tan incapacitantes como los signos motores. Se incluyen, entre otros, los síntomas neuropsiquiátricos como depresión, apatía, ansiedad, trastorno del control de impulsos, síntomas psicóticos, déficits cognitivos y demencia, y también las alteraciones del sueño, hiposmia, trastornos autonómicos y sensitivos. Afectan a la calidad de vida del paciente y de sus cuidadores, incluso cuando el control motor es bueno.

1. TRASTORNOS DEL SUEÑO

Los trastornos del sueño incluyen la somnolencia diurna excesiva (SDE), las alteraciones del sueño nocturno con el insomnio y el trastorno de conducta durante el sueño REM (TCSR) (**Tabla I**). Estos trastornos del sueño son especialmente frecuentes en la EP avanzada, probablemente debido a la combinación de diversos factores, como por ejemplo el incremento en el tratamiento dopaminérgico y el uso de otros fármacos, el empeoramiento de los síntomas motores de la enfermedad y quizás la neurodegeneración de las áreas encefálicas que regulan la vigilia y el sueño. Una excepción sería el TCSR, que con frecuencia antecede a los síntomas motores de la enfermedad o puede estar ya presente en el momento del diagnóstico de la EP.

Somnolencia diurna excesiva

Puede afectar a entre un 12 % y un 84 % de los pacientes. En un 0,5-20 % de ellos, la SDE se puede presentar en la forma de episodios súbitos de sueño irresistible o ataques de sueño.

Las causas de somnolencia en la EP pueden ser diversas. La SDE puede ser un efecto secundario de los fármacos dopaminérgicos, incluyendo la levodopa, pero en especial de todos los agonistas dopaminérgicos. En algunos pacientes la relación entre la SDE y los fármacos dopaminérgicos es clara, pues la somnolencia aparece al introducir o incrementar la dosis del fármaco. Otra causa de SDE en la EP puede ser la administración como consecuencia de comorbilidades neuropsiquiátricas de otros fármacos con efecto sedante, como por ejemplo neurolepticos, antidepresivos o hipnóticos. Un insomnio y un sueño nocturno insuficiente por los problemas asociados a un mal control de los síntomas motores o sensitivos por la noche también pueden dar lugar a SDE. La SDE en la EP también puede estar en relación con la presencia de una depresión, otro síntoma no motor frecuente en la EP. Si bien el síndrome de apneas obstructivas del sueño (SAOS) no ocurre con más frecuencia en la EP que en la población general, un SAOS coincidental también puede ser la causa de una SDE en un paciente con EP. Finalmente, la SDE puede ser un síntoma propio de la EP, causado por la

**Tabla I. Trastornos del sueño en la enfermedad de Parkinson****Somnolencia diurna excesiva**

Causa	Tratamiento
Fármacos dopaminérgicos (agonistas dopaminérgicos > levodopa)	Reducir la dosis, suspender o sustituir el fármaco dopaminérgico
Fármacos sedantes no dopaminérgicos (p. ej. neurolepticos, antidepresivos o hipnóticos)	Reducir la dosis o suspender el fármaco sedante
Mala calidad del sueño nocturno por mal control de los síntomas motores o sensitivos	Incrementar el tratamiento dopaminérgico nocturno con fármacos de vida media larga (p. ej. rotigotina o ropirinol de liberación prolongada)
Síndrome depresivo	Antidepresivos
Síndrome de apneas obstructivas del sueño	CPAP
Hipersomnia central	Modafinilo (100-400 mg/día) Metilfenidato (10-30 mg/día)

Alteraciones del sueño nocturno - Insomnio

Causa	Tratamiento
Mal control de los síntomas motores durante la noche (acinesia o rigidez nocturnas, o fluctuaciones y discinesias)	Incrementar el tratamiento dopaminérgico nocturno con fármacos de vida media larga (p. ej. rotigotina o ropirinol de liberación prolongada)
Síntomas sensitivos nocturnos (dolor, periodos <i>off</i> , síndrome de piernas inquietas)	Incrementar el tratamiento dopaminérgico nocturno con fármacos de vida media larga (p. ej. rotigotina o ropirinol de liberación prolongada)
Disfunción autonómica (nicturia)	Medidas higiénicas (p. ej. reducir la ingesta de líquidos por la noche)
Síndrome ansioso-depresivo	Fármacos antidepresivos y ansiolíticos
Fármacos antiparkinsonianos con efecto estimulante (p. ej. selegilina o amantadina)	Retrasar la toma del fármaco a primera hora del día o suspenderlo
Síndrome de apneas obstructivas del sueño	CPAP
Trastorno del ritmo circadiano (adelanto de fase)	Melatonina, exposición a la luz solar y actividad física por la tarde
Insomnio central	Hipnóticos, sedantes

Trastorno de la conducta del sueño REM

Causa	Tratamiento
Disfunción de las áreas encefálicas que regulan el sueño REM	Clonazepam (0,25-2 mg/noche) Melatonina (4 mg/noche)

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea.

degeneración de las estructuras encefálicas que promueven la vigilia, incluyendo el hipotálamo y estructuras del tronco como el *locus coeruleus*, el área dopaminérgica ventral-tegmental mesencefálica, el núcleo pedunculopontino o los núcleos del rafe. Así pues, el tratamiento de la somnolencia en la EP dependerá de la causa, y es importante considerar que en un mismo paciente pueden coexistir varias de ellas.

En cuanto al tratamiento, el primer paso será alertar al paciente sobre la peligrosidad de conducir o realizar otras actividades de riesgo hasta que la somnolencia no se resuelva. El siguiente paso será evaluar si la somnolencia puede tener una causa farmacológica. Si está en relación con algún fármaco dopaminérgico, se puede considerar reducir la dosis o incluso suspender el fármaco, o bien cambiar a otro medicamento dopaminérgico (**nivel de evidencia IV**), si bien todo ello puede comportar un empeoramiento de los síntomas motores. Si existe alguna medicación no dopaminérgica sedante, se debe valorar la posibilidad de suprimirla o disminuir la dosis (**nivel de evidencia IV**). Si no existe una causa farmacológica, se deberá considerar si hay un mal control de los síntomas motores o sensitivos nocturnos que puedan causar un sueño nocturno insuficiente, y si es preciso optimizar el tratamiento antiparkinsoniano por la noche (**nivel de evidencia IV**). Si existe una depresión, se deberá tratar adecuadamente (**nivel de evidencia IV**). Por otro lado, se debe preguntar, sobre todo al cónyuge o al cuidador del paciente, por la presencia de ronquidos y apneas, y si se sospecha un SAOS, realizar un polisomnograma. Si se confirma un índice elevado de apneas obstructivas, estará indicado realizar una prueba terapéutica con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) (**nivel de evidencia IV**). Cuando no exista ninguna causa evidente y se considere que la SDE puede ser un síntoma propio de la EP, se puede valorar realizar una prueba con fármacos estimulantes como el modafinilo (entre 100 y 400 mg al día) (existen tres estudios con **evidencia nivel I**: en dos se sugiere que es un tratamiento eficaz para la somnolencia en la EP y en el otro que es ineficaz)¹⁻³ o el metilfenidato (de 10 a 30 mg al día) (**nivel de evidencia IV**).

Alteraciones del sueño nocturno

Hasta un 55% de los pacientes con EP presentan sueño fragmentado y despertar precoz, que son los tipos de insomnio más frecuentes. El insomnio en la EP también puede tener diferentes causas, pudiendo estar en relación con los síntomas motores y no motores de la enfermedad u otros factores. Un mal control de los síntomas motores durante la noche, como la presencia de acinesia o rigidez, así como de fluctuaciones o discinesias, podría despertar al paciente y causar un sueño fragmentado. Por otro lado, la existencia de síntomas sensitivos nocturnos, como dolor por la rigidez, por la imposibilidad de cambiar de postura, o dolor en relación con los periodos *off*, o bien la presencia de un síndrome de piernas inquietas, también pueden fragmentar el sueño. Una disfunción autonómica como la nicturia, o la depresión y la ansiedad, son otras causas de una mala calidad y fragmentación del sueño. Ade-



más, fármacos antiparkinsonianos como la selegilina o la amantadina pueden alertar excesivamente al paciente durante la noche. Por otro lado, en los pacientes con EP pueden coexistir otros trastornos del sueño que son frecuentes en las personas de edad avanzada y que pueden fragmentar el sueño y causar un despertar precoz, como serían el SAOS o un trastorno del ritmo circadiano en la forma de un adelanto de fase. Finalmente, el insomnio también podría ser un síntoma propio de la EP, causado por la degeneración de las estructuras encefálicas que regulan la vigilia y el sueño. Establecer cuál de todos estos factores es el responsable de la alteración del sueño nocturno en un paciente con EP puede ser difícil.

Medidas específicas (dependerá de las causas) para tratar el insomnio en la EP incluyen la supresión de la selegilina o la amantadina cuando se administran por la tarde o noche (**nivel de evidencia IV**) o, cuando hay síntomas motores o sensitivos nocturnos significativos, optimizar el tratamiento antiparkinsoniano con la administración de agentes dopaminérgicos de vida media larga o de liberación sostenida como rotigotina o ropirinol de liberación prologada, que pueden ser útiles para evitar los periodos *off* durante la noche (**nivel de evidencia I**)^{4,5}. Si el paciente presenta un síndrome de piernas inquietas asociado, el uso de agentes dopaminérgicos de larga duración o en su caso fármacos como la gabapentina podría ser de utilidad (**nivel de evidencia IV**). En el caso de existir una depresión o un síndrome ansioso, deben ser tratados de forma correcta (**nivel de evidencia IV**), y finalmente el uso de algún fármaco hipnótico puede ser una opción (**nivel de evidencia IV**).

Trastorno de la conducta del sueño REM

Caracterizado por la presencia de pesadillas y conductas violentas durante el sueño REM, está presente entre un 46% y un 58% de los pacientes con EP. La fisiopatología de esta parasomnia en la EP está en relación con la degeneración de las áreas del tronco encefálico que modulan el sueño REM. El clonazepam de 0,25 a 2 mg en una única dosis antes de acostarse es el tratamiento de elección (**nivel de evidencia IV**). Si bien no existe ningún ensayo clínico aleatorizado y doble ciego controlado con placebo que demuestre su eficacia, la experiencia clínica indica la utilidad de este fármaco en reducir la intensidad y la frecuencia de las pesadillas, así como de las conductas violentas, y probablemente disminuye el riesgo de lesiones traumáticas. Cuando el clonazepam no es eficaz, una posible alternativa sería la melatonina 4 mg 2 horas antes de acostarse (**nivel de evidencia IV**). Siempre es importante considerar la posibilidad de otro trastorno de sueño diferente al TCSR como la causa de las conductas anormales durante el sueño, como por ejemplo un SAOS, sobre todo si el clonazepam se muestra ineficaz y agrava las conductas anormales, y en especial si hay antecedentes de ronquidos y apneas observadas. En tal caso estaría indicado realizar un videopolisomnograma para confirmar el diagnóstico de un TCSR o descartar un SAOS, que por otro lado podría ser agravado por el tratamiento con clonazepam.

2. TRASTORNOS AFECTIVOS: DEPRESIÓN, APATÍA Y ANSIEDAD

Los trastornos afectivos son frecuentes desde las fases iniciales de la EP. Dentro de ellos debe diferenciarse la presencia de depresión, ansiedad y apatía. Si bien coexisten con frecuencia en un mismo paciente, su diferenciación implica el uso de fármacos específicos para cada problema. El desarrollo de apatía sin depresión, además, se asocia con un mayor riesgo de progresión hacia la demencia. Debe tenerse en cuenta que los trastornos de ansiedad representan el síntoma afectivo más frecuente, y se manifiestan desde fases muy iniciales de la enfermedad⁶.

Diagnóstico

Se basa fundamentalmente en una entrevista adecuada que reconozca los síntomas propios de cada problema. Los pacientes con trastorno depresivo manifiestan síntomas apáticos, mientras que aquellos con apatía aislada o predominante (15-25 %) solo manifiestan síntomas de desmotivación. Ciertos síntomas como la anhedonia, la anergia y el enlentecimiento psicomotor son comunes a la apatía y la depresión⁷. La ansiedad se manifiesta mediante trastorno por ansiedad generalizada, crisis de pánico e irritabilidad. Es importante diferenciar si estos síntomas se presentan de manera continua durante el día, o bien si son una manifestación de las fluctuaciones no motoras de la EP.

Una dificultad añadida en el diagnóstico de la *depresión* en la EP es la limitación para utilizar los criterios diagnósticos de depresión del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM), dado el solapamiento entre síntomas físicos y cognitivos presentes tanto en la depresión primaria como en la EP⁸. Como alternativa, varios estudios han intentado describir las notas de corte de escalas de depresión aceptadas para su uso en la EP. Teniendo en cuenta la limitación que supone que aún no se haya diseñado ninguna escala de depresión específica para la EP, el grupo de trabajo de la Movement Disorder Society (MDS Task Force) para el diagnóstico de depresión en la EP determinó qué escalas son las más útiles en esta enfermedad⁹. Entre las escalas aconsejadas destacan la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*, MADRS) y la Escala de Depresión Geriátrica (*Geriatric Depression Scale*, GDS), útiles tanto para el cribado como para el seguimiento de la clínica depresiva; la subescala para la depresión de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS-D) es útil para el cribado de la depresión al tener pocos ítems somáticos, si bien tiene menor validez para el seguimiento o valorar la respuesta a los fármacos. Las notas de corte para el diagnóstico de depresión con estas tres escalas son: MADRS ≥ 15 , GDS-15 ≥ 6 y HADS-D ≥ 11 . La Escala de Depresión de Hamilton (*Hamilton Rating Scale for Depression*, HAM-D) y el Inventario de Depresión de Beck (*Beck Depression Inventory*, BDI) son escalas muy bien validadas en la depresión primaria, pero incluyen muchos ítems somáticos que se solapan con la EP. Aun así, se han establecido notas de



corte para el cribado de la depresión en poblaciones de EP (HAM-D ≥ 16 ; BDI ≥ 14), y varios estudios las han utilizado también para el seguimiento y la respuesta terapéutica.

Para el diagnóstico de la *apatía*, tres escalas han mostrado una buena validez de constructo y han sido validadas para su uso en la EP¹⁰. La Escala de Apatía (*Apathy Scale*, AS), con nota de corte ≥ 14 , y la Escala de Apatía de Lille (*Lille Apathy Rating Scale*, LARS), con nota de corte ≥ 17 , son útiles para el cribado, seguimiento y respuesta al tratamiento, mientras que el ítem 7 del Inventario Neuropsiquiátrico (*Neuropsychiatric Inventory*, NPI), con nota de corte ≥ 4 , puede ser útil para el cribado pero no para el seguimiento ni la valoración de cambio del síntoma en el tiempo.

Hasta el momento actual, la mayoría de estudios que han evaluado la *ansiedad* en la EP han utilizado la subescala para la ansiedad de la HADS (HADS-A), la Escala de Ansiedad de Hamilton (*Hamilton Anxiety Rating Scale*, HAM-A) o el Inventario de Ansiedad de Beck (*Beck Anxiety Inventory*, BAI). Para estas escalas, sin embargo, no hay notas de corte para la EP y tampoco se han evaluado correctamente sus propiedades psicométricas en esta enfermedad. Mejor comportamiento en la EP parece tener el Inventario de Ansiedad Geriátrica (*Geriatric Anxiety Inventory*, GAI), y recientemente se ha diseñado una escala específica, la Escala de Ansiedad en Parkinson (*Parkinson's Anxiety Scale*, PAS), que parece tener mayor validez de constructo y presenta buenas propiedades psicométricas¹¹.

Tratamiento

Múltiples estudios abiertos, cruzados o doble ciego comparados con placebo han intentado comprobar cuáles son los mejores fármacos para el tratamiento de la *depresión* en la EP. El solapamiento con síntomas propios de la enfermedad, los factores psicosociales que acompañan a un paciente con una enfermedad degenerativa crónica y el desarrollo de depresión en diferentes momentos evolutivos de la EP dificultan dar una respuesta unívoca a esta pregunta. Basándonos en la evidencia aportada por ensayos a doble ciego, aleatorizados y comparados con placebo, así como en revisiones y metaanálisis recientes¹², los fármacos antidepresivos con mayor respaldo de la literatura son citalopram 10-20 mg/día, paroxetina 10-20 mg/día, venlafaxina 75-150 mg/día, nortriptilina 50 mg/día y desipramina 50-75 mg/día (**nivel de evidencia I**). En la práctica clínica habitual, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (sertralina 50-100 mg/día, escitalopram 10-15 mg/día) y los inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina (duloxetina 60 mg/día) son los fármacos antidepresivos más utilizados. Su uso generalizado se basa en una menor tasa de efectos secundarios y en la eficacia contrastada de estas familias de fármacos en estudios naturalísticos sobre muestras amplias de pacientes seguidas durante periodos prolongados de tiempo¹³. Finalmente, un ensayo doble ciego y controlado con placebo también demostró la eficacia de pramipexol 2,1 mg/día para el tratamiento de la depresión en la EP¹⁴.

Menor evidencia existe para el tratamiento de la *apatía*. Este síntoma depende de diferentes sustratos neuroquímicos (déficits colinérgico y dopaminérgico). En pacientes con mayor deterioro cognitivo el déficit colinérgico parece de mayor relevancia, mientras que en pacientes sin demencia el déficit dopaminérgico a nivel del estriado ventral aparece como el factor causal más importante. Aun así, y en función de los estudios publicados, la rivastigmina 9,5 mg/día se ha mostrado igualmente eficaz para la mejoría de la clínica apática en pacientes con y sin demencia^{7,15} (**nivel de recomendación B**). En un estudio a doble ciego controlado con placebo, el uso de piribedil ha mostrado mejorías estadísticamente significativas¹⁶ (**nivel de recomendación B**), y en series abiertas de pacientes el uso de pramipexol y rotigotina también ha mostrado mejorías en la puntuación de las escalas de apatía (**nivel de recomendación C**, un estudio clase II, dos estudios clase III). Igualmente, el uso de metilfenidato 40 mg/día en una muestra pequeña de pacientes tras estimulación cerebral profunda (ECP) también mostró mejorías significativas (**nivel de recomendación U**).

No existen estudios específicos para el tratamiento de la *ansiedad* en la EP y las opciones terapéuticas aconsejadas se basan en la eficacia demostrada de las benzodiacepinas en pacientes de edad avanzada con ansiedad primaria o asociada a otras enfermedades degenerativas. Se considera preferible el uso de benzodiacepinas de vida corta, como el alprazolam, y benzodiacepinas que se metabolizan más fácilmente, como el lorazepam. Para el manejo a largo plazo de la ansiedad generalizada es aconsejable el uso de antidepresivos (sertralina, citalopram)¹⁷. Sin duda se requieren estudios bien dirigidos y diseñados para determinar el tratamiento de la ansiedad en la EP.

3. CONDUCTAS IMPULSIVAS Y COMPULSIVAS

Las conductas impulsivas y compulsivas (CIC) comprenden los trastornos del control de impulsos (TCI), el trastorno por dependencia de fármacos dopaminérgicos o síndrome de disregulación dopaminérgica (SDD) y distintos trastornos compulsivos. Se trata de trastornos complejos de la conducta caracterizados por un incremento de la impulsividad, con respuestas rápidas, repetitivas y poco planificadas ante estímulos internos y externos, desinhibidas y con poca valoración de las consecuencias negativas tanto para el propio sujeto como para los demás¹⁸. Entre los trastornos compulsivos, el *punding*, por ejemplo, se caracteriza por conductas repetitivas y estereotipadas con detrimento de la normal actividad diaria (por ejemplo, limpiar, ordenar cosas, etc.), el *hobbysmo* es un *punding* más elaborado (como tocar un instrumento musical, escribir, etc.), el *walkabout* consiste en vagar sin rumbo en exceso y el *hoarding* es un acaparamiento excesivo que conlleva el acopio de gran número de elementos de poco o ningún valor objetivo. El SDD se caracteriza por un uso compulsivo de la medicación dopaminérgica asemejándose a la adicción a drogas de recreo. Entre los TCI, los más frecuentemente observados en la EP son la



ludopatía, la ingesta impulsiva, la compra compulsiva y la hipersexualidad, si bien se han descrito casos de piromanía y cleptomanía. Estos trastornos agravan de forma marcada el deterioro funcional de la EP y dañan la calidad de vida del paciente y de sus familiares y cuidadores.

Frecuencia

Las CIC se caracterizan por ser una comorbilidad sorprendentemente frecuente tanto en la EP sin tratar como en controles sanos¹⁸ y se observan en un 13-35 % de los pacientes tratados¹⁹, aunque solo lo manifiesten espontáneamente un 12 %. Su prevalencia oscila entre un 13 % de los primeros estudios usando como criterio diagnóstico el DSM-IV²⁰ y el 40 % de las últimas series cuando el criterio diagnóstico empleado es el Cuestionario para Trastornos Impulsivos-Compulsivos en la Enfermedad de Parkinson (*Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease - Rating Scale* (QUIP-RS))²¹.

Causas

El principal factor de riesgo es el uso de agonistas dopaminérgicos. Otros factores de riesgo que contribuyen a su aparición son la vulnerabilidad psicobiológica personal (antecedentes impulsividad, ansiedad y personalidad con búsqueda de novedad), los antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos (depresión, trastorno bipolar, adicciones), el sexo masculino, la edad de inicio precoz de la EP y una mayor duración de la enfermedad. Entre los diferentes subtipos de TCI, el juego patológico y la hipersexualidad encuentran mayor relación con el sexo masculino, y la ingesta y la compra compulsivas con el sexo femenino. Existen también factores socioculturales; en nuestro medio son más frecuentes la hipersexualidad y la ingesta compulsiva²².

Aunque todavía no está aclarada su fisiopatología en la EP, están implicados los circuitos mesolímbicos, el estriado ventral y el córtex prefrontal²³.

Tratamiento

No existen guías ni método establecido basado en la evidencia sobre el tratamiento y corrección de estos trastornos. Una revisión reciente sobre el manejo clínico de las CIC²⁴ resume las principales acciones que se han de considerar en estos pacientes.

Medidas preventivas-correctivas

Típicamente la primera estrategia es la disminución de la dosis o retirada del agonista dopaminérgico, que suele ser una medida efectiva para solucionar el problema^{25,26} en un 75 % de los casos aproximadamente. Sin embargo, en un importante número de casos conlleva el agravamiento de los signos motores de la enfermedad y las

fluctuaciones motoras, que puede ser compensado con un aumento de dosis de levodopa (a veces con agravamiento de discinesias) o adición de inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (ICOMT). La asociación de inhibidores de la monoaminooxidasa B (IMAO-B) es más controvertida puesto que en algunos estudios la rasagilina se ha asociado con la presencia de TCI²¹. Otros tratamientos complejos, como la ECP o la infusión de gel intestinal de levodopa-carbidopa (GILC), que pueden permitir la supresión de agonistas dopaminérgicos, se han mostrado eficaces en casos concretos. Aunque, por otra parte, la ECP se ha asociado al desarrollo de CIC. Una revisión²⁷ confirma que la relación entre ECP y CIC no está clara. En cambio, recientemente tres estudios abiertos prospectivos de 6 meses²⁸, 3 años²⁹ y 8 años³⁰ de seguimiento informan de un manejo satisfactorio de las CIC con el tratamiento de infusión de GILC (**nivel de evidencia III**).

El segundo problema secundario a la supresión de agonistas dopaminérgicos es el síndrome de retirada de agonistas dopaminérgicos, que puede ocurrir en un 15-20% o hasta en un tercio de estos pacientes. Este síndrome consiste en depresión, angustia, fatiga, dolor, hipotensión ortostática y necesidad de tomar el agonista (*craving*). No existe ningún tratamiento eficaz del síndrome, no se resuelve con un aumento de dosis de levodopa, puede mejorar con el transcurso del tiempo o bien puede persistir y necesitar la reintroducción del agonista, aunque a dosis mínima.

Tratamientos farmacológicos y psicológicos

Aunque se han usado varios tratamientos farmacológicos y psicológicos para controlar las CIC, en la actualidad ninguno ha resultado eficaz de forma suficientemente contrastada.

Un estudio con naltrexona (**nivel de evidencia I**)³¹ mostró resultados positivos en la escala QUIP aunque no mejoró la impresión clínica global, si bien no existen más datos al respecto. Estudios con amantadina (**nivel de evidencia I**)³², atomoxetina (**nivel de evidencia I**)³³ y terapia cognitiva conductual (**nivel de evidencia II**)³⁴ mostraron resultados positivos. Sin embargo, estudios retrospectivos abiertos con un elevado número de pacientes han mostrado una asociación del uso de amantadina con TCI^{20,21}. En estudios aislados y abiertos con pocos casos, la zonisamida³⁵, el topiramato, el valproato, la clozapina y la finasterida han mostrado una cierta eficacia en reducir la gravedad de los TCI refractarios a la disminución de dosis de los agonistas dopaminérgicos (**nivel de evidencia IV**)³⁶.

En el manejo del SDD, que conlleva una paulatina disminución de levodopa, el valproato ha sido particularmente útil (**nivel evidencia IV**)³⁷.

No parece indicado el tratamiento con otros neurolépticos por su limitada evidencia en eficacia y su asociación con el deterioro del parkinsonismo motor²⁴.



El trabajo conjunto con médicos especialistas en conductas adictivas puede ser necesario en muchos casos. En este sentido, el uso de antidepresivos y ansiolíticos puede ser útil para el manejo de la comorbilidad psiquiátrica que estos pacientes presentan con frecuencia.

4. ALUCINACIONES Y PSICOSIS

La psicosis, con una prevalencia de más del 50 %, es una de las principales causas de ingreso de los pacientes con EP en centros asistidos. El principal factor de riesgo es la demencia asociada a la enfermedad seguido por edad avanzada, larga evolución, clínica motora grave, trastornos del sueño, trastorno autonómico y depresión.

El diagnóstico se basa en la presencia de al menos uno de los siguientes síntomas: alucinaciones, delirio, ilusiones o sensaciones falsas de presencia, que deben aparecer sin alteración del nivel de conciencia y con curso crónico (al menos 1 mes), de forma continua o recurrente³⁸.

Las *alucinaciones* son el síntoma psicótico más frecuente. Suelen aparecer por la noche, cuando disminuyen los estímulos ambientales externos. En los primeros años de la enfermedad son típicas las alucinaciones menores ("*alucinaciones minor*"), que son breves y con autocrítica conservada. Incluyen tres fenómenos: alucinaciones visuales transitorias o de pasaje (el paciente ve sombras en la periferia de su campo visual, que desaparecen cuando se gira para verlas); alucinaciones de presencia (el paciente siente que hay alguien detrás pero no lo ve); e ilusiones ópticas (objetos reales que se transforman en otros; por ejemplo, flores que parecen caras, bocas de riego que parecen perros, etc.).

Con el tiempo las alucinaciones se vuelven más complejas: visión de personas, animales, partes del cuerpo aisladas u objetos móviles. No generan miedo ni preocupación, por lo que el paciente no suele darles importancia y no lo cuenta, pudiendo pasar fácilmente inadvertidas en la anamnesis. En fases más avanzadas las alucinaciones son más estructuradas, se pierde la autocrítica y el paciente presenta ante ellas irritación, agitación e incluso agresividad. Pueden asociar delirio, que suele ser paranoide o de celotipia. Con menos frecuencia se han descrito también alucinaciones auditivas, táctiles, olfatorias o gustativas³⁹.

Fisiopatología

La fisiopatología de la psicosis en la EP no está clara. Se cree debida a una interacción complicada entre fenómenos fisiopatológicos intrínsecos y variables extrínsecas⁴⁰. Los procesos intrínsecos incluyen cambios neuroquímicos que afectan a dopamina, serotonina y acetilcolina, patrones de activación aberrantes en corteza y

tronco, daño visual primario y alteración atencional, cognitiva y visuoespacial. Entre las variables extrínsecas el uso de fármacos dopaminérgicos y anticolinérgicos es el más habitual⁴¹.

Tratamiento

El tratamiento de la psicosis y las alucinaciones en la EP supone un reto complicado, ya que la mejoría de la clínica neuropsiquiátrica suele conllevar un empeoramiento del control motor, lo que no siempre es bien aceptado por el paciente y sus cuidadores.

En primer lugar debemos descartar otras causas posibles del cuadro, sobre todo cuando el comienzo es brusco y agudo, entre otras: delirio, infecciones y trastornos toxicometabólicos. El siguiente paso consistirá en suspender la medicación no antiparkinsoniana que no sea imprescindible para el paciente y que pueda contribuir a la aparición de psicosis como: antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas, anticolinérgicos y opioides. En tercer lugar hay que disminuir o incluso suspender la medicación antiparkinsoniana. Primero los IMAO-B (selegilina, rasagilina), luego la amantadina, después los agonistas dopaminérgicos (pramipexol, ropinirol y rotigotina), después los ICOMT (tolcapona, entacapona) y finalmente, si es necesario, se reducirá la dosis de levodopa.

Si con estos pasos no conseguimos una respuesta adecuada, debemos considerar añadir al tratamiento fármacos antipsicóticos, con neurolépticos o inhibidores de la acetilcolinesterasa. Los neurolépticos típicos producen un agravamiento del parkinsonismo e incluso un síndrome neuroléptico maligno, por lo que están contraindicados en la EP, usándose solo los atípicos, que tienen menor riesgo de estas complicaciones. La Food and Drug Administration (FDA) advierte de que diversos estudios han demostrado un aumento del riesgo de morbilidad y mortalidad por patología cerebrovascular en pacientes mayores de 75 años tratados con neurolépticos, sobre todo si se asocia deterioro cognitivo. En la actualidad, no hay ningún fármaco con indicación aprobada por la FDA para psicosis en la EP, los utilizamos “fuera de guía” y por uso compasivo.

Los neurolépticos atípicos más utilizados para tratar las alucinaciones y la psicosis en general en la EP son la clozapina y la quetiapina^{40,41}.

Clozapina

Es el más eficaz en el tratamiento de la psicosis sin empeorar la clínica motora (**nivel de evidencia II**).

Se ha descrito, asociado a su uso, un riesgo menor del 1 % de producir agranulocitosis, no relacionado con la dosis del fármaco, por lo que debe monitorizarse el tratamiento con un hemograma semanal durante los primeros 6 meses, a semanas



alternas los siguientes 6 meses y posteriormente una vez al mes durante todo el tratamiento. La dosis indicada varía según los casos (6,25-50 mg/día). Otros efectos secundarios descritos de la clozapina son somnolencia, sedación, hipotensión ortostática y sialorrea^{40,41}.

Quetiapina

A pesar de que varios estudios abiertos han demostrado la buena tolerancia, la eficacia y la seguridad del uso de quetiapina en la psicosis de la EP, es cierto que varios ensayos controlados doble ciego mostraron datos contradictorios sobre su eficacia. Se considera por ello que tiene un **nivel de evidencia III**, es decir, insuficiente evidencia pero aceptable seguridad. Su uso es seguro, el manejo sencillo y no se necesita realizar monitorización del hemograma durante el tratamiento, por eso es el más utilizado en la práctica clínica diaria. La dosis media suele variar entre 50 y 150 mg/día. Los efectos secundarios incluyen somnolencia, sedación e hipotensión ortostática^{40,41}.

Otros fármacos

Entre los *inhibidores de la acetilcolinesterasa*, la rivastigmina y el donepezilo se han valorado como tratamiento crónico de síntomas psicóticos leves-moderados en la EP. No se han realizado estudios largos, doble ciego, controlados frente a placebo, con psicosis en EP como objetivo primario, pero varios pequeños estudios de series de casos abiertos han visto de forma secundaria cómo mejoran las alucinaciones y el delirio⁴¹.

Estudios recientes sugieren que la *pimavanserina* es una prometedora opción de tratamiento de la psicosis asociada a la EP. Actúa como agonista inverso de los receptores 5-HT_{2A} sin que tenga efecto antidopaminérgico. Es un fármaco seguro que controla los síntomas psicóticos con dosis 100 veces menores que la dosis que produce efectos secundarios, por lo que es bien tolerado y tiene un perfil de seguridad similar al placebo. Un ensayo clínico fase III ha mostrado que una dosis de 40 mg al día mejora los síntomas positivos, la carga del cuidador, la calidad de sueño y la somnolencia diurna. La FDA está en vías de aprobarlo como tratamiento de la psicosis en la EP^{40,41}.

5. SÍNTOMAS DISAUTONÓMICOS

Sialorrea

La sialorrea, definida como la hiperproducción o aumento del flujo de la saliva en la boca, sería probablemente un término menos ajustado a la EP que el babeo, que se

define como la acumulación de saliva y alteración de su manejo dentro de la boca conduciendo a su caída o aspiración, síntoma frecuente en la EP.

La fisiopatología del babeo no está completamente establecida. La producción de saliva está reducida en los pacientes, pero parece que la velocidad de excreción ante un estímulo concreto está aumentada. La disfagia orofaríngea, en este caso también condicionada por la bradicinesia lingual, las alteraciones del esfínter esofágico superior, la hipomimia o incluso por la postura en flexión del cuello, contribuyen al babeo⁴².

No disponemos de criterios diagnósticos, aunque sí de múltiples herramientas que pretenden objetivarlo (UPDRS-II, SCOPA-AUT, PD-NMSQuest), por lo que en diferentes estudios la prevalencia varía entre el 10% y el 84%.

En cuanto al tratamiento, se aconseja retirar todos los fármacos que puedan aumentarlo, como los inhibidores de la acetilcolinesterasa o los antipsicóticos, y corregir el tratamiento dopaminérgico a criterio del clínico.

Los *anticolinérgicos*, por su efecto bloqueador de los receptores M3, reducen la producción de saliva, pero estos fármacos no son antagonistas selectivos M3, por lo que son frecuentes los efectos secundarios como confusión, alucinaciones, estreñimiento, retención urinaria y mareo. Se han realizado estudios con atropina, bromuro de ipratropio, tropicamida y glicopirrolato, siendo este último el único que demostró, en un estudio aleatorizado, a doble ciego y cruzado (1 mg oral tres veces al día), un efecto beneficioso⁴³ (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**), si bien no se dispone de evidencia para tratamientos de más de 1 semana de duración. El glicopirrolato oral no está disponible en nuestro país, pudiendo obtenerse para fórmulas magistrales aplicadas para hiperhidrosis axilar.

La utilización de *agonistas adrenérgicos* se basa en la posible reducción de la salivación inducida por la activación de los receptores α_2 -adrenérgicos. Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con clonidina en 32 pacientes con sialorrea, demostró reducción significativa del número de veces que los pacientes debían limpiarse la saliva en 5 minutos tanto al mes como a los 3 meses de tratamiento⁴⁴. Aunque se ha propuesto el modafinilo (agonista α_1) a 100 mg al día como reductor de la sialorrea, es más probable que actúe sobre la disfagia (**nivel de evidencia IV**).

Numerosos estudios avalan el tratamiento con *toxina botulínica* tanto A como B, preferiblemente guiada por ecografía y aplicada en las parótidas en la mayoría de los estudios, con dosis variables de entre 15 y 50 U de onabotulina en cada parótida (a la dosis mayor se observó algún caso de disfagia) con o sin 5 U en submandibulares (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**). Las dosis eficaces de abobotulina fueron entre 75 y 145 U en parótidas y 78,7 U en submandibulares, y las de rimabotulina 100-1.500 U por parótida y 250 U en submandibulares.



Hipotensión ortostática

Se define como la reducción en la presión arterial sistólica en más de 20 mm Hg o diastólica en más de 10 mm Hg tras pasar del decúbito a la bipedestación durante 3 minutos. Es, probablemente, consecuencia de la denervación simpática vascular a la que pueden contribuir otros factores como los fármacos antihipertensivos o antipsicóticos concomitantes, en su caso, o la amantadina y agonistas dopaminérgicos, así como del efecto vasodilatador, diurético e inotrópico negativo de la dopamina secundaria a la metabolización periférica de la levodopa. Puede estar presente en más del 52 % de los pacientes con EP y con mayor frecuencia en otros parkinsonismos⁴⁵.

Su manejo precisa de una primera fase en la que se reduzcan y controlen los posibles precipitantes: fragmentación de las comidas evitando las ingestas copiosas de carbohidratos, aumento del consumo de agua y sal (> 8 g/día), uso de calcetines de presión o maniobras para recuperar la tensión ante los primeros síntomas, como ponerse en cuclillas, inclinarse hacia delante o cruzar las piernas haciendo presión en los muslos y pantorrillas.

Cuando estas maniobras no son suficientes, se pueden emplear fármacos. No disponemos de evidencia de la eficacia de la fludrocortisona o la domperidona 10 mg/8 horas (**nivel de evidencia IV**), mientras que la droxidopa (L-treo-dihidroxi-fenilserina, convertida a norepinefrina por la dopa-descarboxilasa) está aprobada por la FDA a dosis de 100-300 mg/8 horas y pendiente de completar un estudio fase III en Europa. La midodrina, un agonista de los adrenorreceptores α_1 , también está pendiente del resultado de un ensayo clínico en marcha, y otros como la yohimbina (antagonista adrenérgico α_2) están aún bajo estudio en fase III en Estados Unidos. Un estudio parece sugerir que aumenta su acción con la administración combinada de atomoxetina, un inhibidor del transportador de norepinefrina (yohimbina 5,4 mg y atomoxetina 18,0 mg)⁴⁶. La piridostigmina, que aumenta la acetilcolina ganglionar en la vía eferente simpática, cuenta con escasa evidencia a favor de su uso en pacientes con EP (**nivel de evidencia IV**).

Disfunción vesical y sexual

Disfunción vesical

Se manifiesta clínicamente en forma de urgencia miccional, aumento de la frecuencia con más de siete micciones al día, nicturia, con más de 3-4 micciones por la noche, o urge-incontinencia. En la mayor parte de los casos, se relaciona con la hiperactividad del músculo detrusor secundaria a la alteración del sistema dopaminérgico mesolímbico implicado en la inhibición parasimpática de dicho músculo. Está presente en un 30-60 % de los pacientes con EP, y puede verse potenciada por otros factores como la edad.

A pesar de la frecuencia del síntoma, no disponemos de estudios cuyo diseño establezca evidencia de los tratamientos aplicados, por lo que el tratamiento⁴⁷ se enfoca atendiendo a los conocimientos generales. Los pacientes con disfunción vesical deben someterse a una valoración urológica antes de plantear la mejor opción terapéutica. No es infrecuente la asociación en pacientes varones de hiperplasia benigna de próstata que facilita la hiperactividad del detrusor y cuyo tratamiento quirúrgico se asocia con mayor frecuencia que en la población general a incontinencia posterior. Se recomienda la cateterización intermitente en los pacientes con residuo miccional superior a los 100 ml. En caso de hipertonía del detrusor sin presentar residuo, puede plantearse el uso de los anticolinérgicos, preferiblemente los selectivos de los receptores muscarínicos M3, responsables de la contracción del detrusor, para reducir el riesgo de efectos secundarios cognitivos y el estreñimiento. Entre ellos, el trospio a 20-40 mg es el de mejor perfil de seguridad de los no específicos por no pasar la barrera hematoencefálica (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**) y la fesoteridona 4-8 mg de los específicos (**nivel de evidencia IV**). Los agonistas adrenérgicos β_3 como el mirabegrón relajan el detrusor durante el llenado vesical y podrían plantearse como una opción en estos pacientes (**nivel de evidencia IV**). También los antagonistas α_1 (tamsulosina, doxazosina) relajan el cuello vesical y facilitan la micción (**nivel de evidencia IV**). Existen sugerencias de que algunos pacientes pueden mejorar tras el tratamiento con ECP. En la actualidad, la toxina botulínica se considera el tratamiento de elección en los pacientes que no responden a los tratamientos orales (**nivel de evidencia IV**).

Disfunción sexual

Es más frecuente en la EP que en la población general, aunque no es fácil establecer hasta qué punto está relacionada directa y exclusivamente con la fisiopatología o clínica de la enfermedad ya que, al menos en hombres, su frecuencia es similar a otras enfermedades crónicas no neurológicas. La disfunción eréctil, en más del 60% de los pacientes y la dificultad para eyacular y conseguir un orgasmo son frecuentes en varones, mientras la tensión vaginal, falta de lubricación, incontinencia urinaria, ansiedad e inhibición son predominantes en las mujeres. Los pacientes varones, pero no las mujeres, parecen mejorar la percepción de su vida sexual tras la ECP. Puede estar implicada la comorbilidad en forma de depresión, disautonomía o hipotestosteronemia, así como los fármacos hipotensores o antidepresivos.

La *disfunción eréctil* es el único aspecto de la disfunción sexual en la EP que tiene un tratamiento farmacológico basado en la evidencia, los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5-inh). El sildenafil dispone de una **evidencia clase A** para su utilización en pacientes con EP, y vardenafilo y tadalafilo pueden considerarse probablemente efectivos en base a los estudios disponibles. Los PDE5-inh están contraindicados en pacientes con hipotensiones previas (90/50 documentadas), en tratamiento con vasodilatadores derivados de la nitroglicerina (podría plantearse el cambio a su cardiólogo), con retinitis pigmentaria o historia de priapismo. En pacientes con EP debe



hacerse un mayor control de la aparición de hipotensión ortostática en pacientes que no la presentaran previamente. Con frecuencia debe recurrirse a dosis máximas (50-100 mg en sildenafil, 20 mg en vardenafil y tadalafilo), y el inicio del efecto puede retrasarse por los problemas de absorción, lo que debería avisarse al inicio del tratamiento. En los casos en que no se obtuviera respuesta satisfactoria, podrían plantearse otras opciones de tratamiento como los parches transdérmicos de testosterona, la apomorfina sublingual, en dosis de 2-4 mg (inicio: 10-15 minutos) (**nivel de evidencia IV**) para esta indicación presentando como efecto secundario más frecuente las náuseas, las inyecciones intracavernosas de prostaglandina E₁ (alprostadil), o los dispositivos de vacío tras valoración urológica, pero no se dispone de resultados específicos de estos dos últimos tratamientos en pacientes con EP. En casos refractarios o que deseen una solución permanente, se puede optar por una prótesis quirúrgica, que tiene unos altos índices de eficacia en la población general no específicamente afecta de EP (entre el 92-100%) (**nivel de evidencia IV**).

Estreñimiento

El estreñimiento en la EP es secundario a la neurodegeneración en los plexos mientéricos y centros autonómicos, pero también a la disinergia del suelo pélvico, indicación esta última para la que tanto la apomorfina subcutánea como la toxina botulínica en el músculo puborrectal o en el esfínter anal externo han mostrado eficacia (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**)

Es el trastorno autonómico más frecuente entre los pacientes EP, afectando hasta al 80% de ellos⁴⁸. Puede preceder en años la aparición de los síntomas motores. A pesar de su frecuencia, pocos tratamientos distintos de los hábitos dietéticos, incluyendo la hidratación o la actividad física, han demostrado su eficacia en estos pacientes. El macrogol, un laxante osmótico, resultó eficaz en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de grupos paralelos en el que no se describieron efectos secundarios (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**)⁴⁵. Aunque no hay estudios específicos en la EP, se utilizan con frecuencia reguladores del tránsito intestinal, sobre todo aumentadores del volumen del bolo como metilcelulosa o *Plantago ovata*.

Hiperhidrosis

Los pacientes con EP pueden presentar tanto aumento como descenso o normalidad de la sudoración. La hiperhidrosis en forma de crisis de sudoración excesiva suele presentarse durante el *off* y con menos frecuencia durante el *on*, en el contexto de las fluctuaciones motoras, pero también puede ser una fluctuación no motora. Es posible la hiperhidrosis cefálica con reducción de la sudoración en el resto del cuerpo. Para su tratamiento, controladas las fluctuaciones en la medida de lo posible, no se dispone de medidas específicas⁴⁸.

6. TRASTORNOS SENSITIVOS Y OTROS

Fatiga

La fatiga en la EP se caracteriza por falta de energía o necesidad de aumentar el esfuerzo de manera desproporcionada para realizar las actividades básicas de la vida diaria, que no mejora con el descanso y que aparece impredeciblemente sin relación con un esfuerzo excesivo o desproporcionado y se mantiene crónicamente⁴⁹. En ocasiones está relacionada con depresión o somnolencia diurna, y en otras es un síntoma independiente.

La fatiga es un síntoma común, que presentan alrededor del 50% de los pacientes que sufren EP, aunque a menudo es un síntoma poco reconocido. Debe identificarse si existe depresión, somnolencia u otras causas y tratarlas adecuadamente (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación U**). Cuando no está relacionada con ninguno de estos factores, su tratamiento es más difícil.

Existen 11 estudios aleatorizados y controlados, nueve de ellos evalúan fármacos, controlados con placebo y los otros dos evalúan el efecto del ejercicio. Los fármacos que se han evaluado son levodopa-carbidopa, memantina, rasagilina, cafeína, metilfenidato, modafinilo y doxepina. De todos estos fármacos, el único que ha mostrado una reducción significativa de la fatiga es la rasagilina^{50,51} (**nivel de evidencia III, grado de recomendación U**). De los dos estudios que evalúan el efecto del ejercicio, ninguno ha demostrado eficacia en reducir la intensidad de la fatiga ni su impacto en la calidad de vida.

Estudios abiertos con terapias avanzadas no evalúan el efecto sobre la fatiga sino en subdominios de escalas globales como el dominio sueño/fatiga o en el total de síntomas no motores. La levodopa intrayeyunal⁵² y la ECP⁵³ mejoraron los síntomas no motores en conjunto y el dominio sueño/fatiga.

En resumen, actualmente no existe evidencia suficiente para recomendar un tratamiento para la fatiga en la EP. Serían necesarios más estudios que evalúen la fatiga como variable principal.

Dolor y otros trastornos sensitivos

Durante tiempo el dolor se ha considerado como parte de la reaparición de los síntomas motores (rigidez sobre todo) en los periodos *off*, pero se ha visto que puede aparecer en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, tanto precediendo al diagnóstico de la EP como asociado a complicaciones motoras en fases avanzadas, ya sea en los periodos *on* como *off* o independientemente de estas fluctuaciones. El dolor en la EP se presenta en una variedad de localizaciones



y tipos (musculoesquelético, central, visceral, neuropático, etc.). Se ha atribuido tanto a causas centrales en el procesamiento del dolor, como periféricas, relacionadas con el sistema dopaminérgico y con otros sistemas de neurotransmisión⁵⁴. Aproximadamente el 60% de los pacientes con EP tienen en algún momento quejas de dolor.

Se han publicado pocos estudios específicos sobre el dolor en la EP, con lo que el conocimiento de la fisiopatología y de los efectos de los diversos tratamientos aplicados en la clínica es escaso. En su tratamiento, en primer lugar hay que identificar si el dolor se debe a otra patología concomitante, la cual debe ser tratada de modo independiente. Si el dolor está *relacionado con fluctuaciones motoras o no motoras*, lo primordial será optimizar el tratamiento dopaminérgico. En el análisis *post-hoc* del estudio RECOVER se sugiere que la rotigotina reduce significativamente el dolor⁵⁵. La ECP también ha mostrado en varios estudios ser efectiva en aumentar el umbral del dolor en la EP y que el efecto es mantenido a 8 años⁵⁶. Los estudios realizados con levodopa intrayeyunal⁵² y apomorfina²⁹, que evalúan la mejoría en los síntomas no motores, no estudian el dolor por separado sino dentro del dominio miscelánea (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación U**).

En cuanto al *tratamiento del dolor crónico* no relacionado con las fluctuaciones motoras ni con las no motoras propiamente, solo existe un estudio específico de Fase II recientemente publicado, aleatorizado y controlado⁵⁷, que evalúa el efecto de la naloxona-oxicodona de liberación prolongada. En este estudio el objetivo principal, que era demostrar la mejoría del dolor en una escala a la semana 16, no se alcanza, pero el análisis perprotocolo sí demuestra que la oxicodona prolongada es más eficaz que el placebo. De manera empírica se han utilizado neuromoduladores y opiáceos. En este momento no existe estudios con evidencia clase I en el manejo del dolor en la EP⁴⁶.

Los pacientes con EP pueden presentar otros trastornos sensoriales como alteraciones visuales, disfunción olfatoria y del gusto, parestesias, calambres, sensación de quemazón, dolor genital o sensación de boca quemante, que pueden llevar a intervenciones agresivas innecesarias. La mayoría de estos síntomas se relacionan también con las fluctuaciones motoras. No existen ensayos aleatorizados que evalúen el efecto de otros tratamientos en estos síntomas.

Pérdida de peso

Los pacientes con EP muestran un índice de masa corporal menor que la población general. Las causas son multifactoriales. El inicio de la pérdida de peso no se relaciona con el estadio de la enfermedad y puede incluso aparecer tanto en la fase premotora como en fases avanzadas. No existen ensayos que evalúen el tratamiento de la pérdida de peso en la EP.

7. DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIAS

Los trastornos cognitivos en la EP son frecuentes y ocasionan un fuerte impacto en pacientes y cuidadores, por lo que su detección, diagnóstico y tratamiento es esencial para un buen manejo de la enfermedad. Actualmente existen dos entidades nosológicas en referencia a los trastornos cognitivos asociados a la EP: la demencia (D-EP) y el deterioro cognitivo leve (DCL-EP).

Demencia-enfermedad de Parkinson

Se define como una alteración cognitiva progresiva, en más de un dominio, que se desarrolla en el contexto de una EP establecida y que se asocia a ella, y que es lo suficientemente grave como para producir alteraciones funcionales en las actividades instrumentales de la vida diaria de forma significativa. Existen unos criterios específicos⁵⁸ y una guía sistematizada para su diagnóstico⁵⁹ (**Tablas II y III**).

Su prevalencia es de aproximadamente un 30% y su incidencia es cercana al 10% al año. La prevalencia acumulativa es muy alta, alcanzando el 75-80% a los 10-20 años de enfermedad. El riesgo de demencia en la EP es 4-6 veces superior al de la población general, aunque puede ser inferior en los primeros años de la enfermedad. Los factores de riesgo para el desarrollo de demencia asociada a la EP más consistentes son la edad, la presencia de deterioro cognitivo leve (DCL) o alucinaciones visuales, y parkinsonismo grave, especialmente si se presenta inestabilidad postural y trastorno de la marcha. Los estudios clínico-patológicos asocian la D-EP con la acumulación de cuerpos de Lewy en el neocórtex y el sistema límbico. Aunque frecuentemente coexiste patología de tipo Alzheimer, normalmente no alcanza suficiente gravedad como para hacer un diagnóstico de las ambas enfermedades. Por otra parte, hay una fuerte evidencia de disfunción colinérgica en los trastornos cognitivos asociados a la EP.

A nivel farmacológico solo la rivastigmina, a dosis de 6-12 mg/día, ha demostrado de manera clara una mejoría de la función cognitiva global, las funciones ejecutivas, la memoria y las funciones visuoespaciales en la D-EP⁶⁰ (**nivel de evidencia III**). La rivastigmina es asimismo un fármaco seguro. Dos estudios que han analizado el efecto de la memantina en la EP con demencia no han encontrado mejorías en la función cognitiva global ni en los dominios cognitivos más específicos^{61,62}. El tratamiento con donepezilo, mantenido durante 52 semanas, mostró una mejoría modesta aunque significativa en el Mini-Examen del Estado Mental (*Mini-Mental State Examination*, MMSE), el NPI y las fluctuaciones de la cognición⁶³ (**nivel de evidencia III**).

Deterioro cognitivo leve-enfermedad de Parkinson

Se define como un declive del rendimiento cognitivo que aparece en el contexto de una EP establecida y que se asocia a ella, pero que no es suficientemente grave



Tabla II. Características de la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson según los criterios clínicos del Movement Disorders Society Task Force (Emre *et al.*, 2007)⁵⁸

I. Características principales

- Diagnóstico de EP según los criterios *Queen Square Brain Bank*
- Presentar síndrome demencial progresivo en el contexto de la EP diagnosticado por historia y examen clínico y mental definido como:
 - Alteración en más de un dominio cognitivo
 - Declive respecto a su funcionamiento previo
 - Alteración del funcionamiento diario del paciente por los trastornos cognitivos

II. Características clínicas asociadas

- Cognitivas:
 - Atención: pobre rendimiento en tareas atencionales. Puede fluctuar durante una jornada o según el día
 - Funciones ejecutivas: alteración en tareas que requieren iniciativa, planificación, formación de conceptos, etc. Enlentecimiento mental
 - Funciones visuoespaciales: alteración en tareas que requieran orientación visuoespacial, percepción o construcción
 - Memoria: alteración en el aprendizaje de nuevo material que mejora con pistas y en el reconocimiento
 - Lenguaje: mayormente preservado. Puede haber dificultades en la búsqueda de palabras o comprensión de frases complejas
- Conductuales:
 - Apatía
 - Cambios en la personalidad o estado de ánimo
 - Alucinaciones
 - Delirios
 - Somnolencia diurna

III. Características que hacen incierto el diagnóstico

- Coexistencia de otras enfermedades que puedan causar alteración cognitiva, no son consideradas como la causa de demencia
- Intervalo de tiempo desconocido entre la aparición de los síntomas motores y cognitivos

IV. Características que excluyen el diagnóstico

- Los trastornos cognitivos aparecen solamente en el contexto de otras condiciones como:
 - Síndrome confusional debido a:
 - Anormalidades sistémicas
 - Intoxicación por fármacos o drogas
 - Depresión mayor según el DSM-IV
- Cúmple con los criterios NINDS-AIREN para "Probable demencia vascular"

DSM-IV: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª edición.

Tabla III. Hoja para el diagnóstico operacionalizado de demencia asociada a la enfermedad de Parkinson probable recomendada por el Movement Disorders Society Task Force (Dubois et al. 2007)⁵⁹

	SÍ	NO
1. Diagnóstico de enfermedad de Parkinson según criterios <i>Queen Square Brain Bank</i>	☐	☐
2. Desarrollo de la enfermedad de Parkinson antes de la demencia (> 1 año)	☐	☐
3. MMSE < 26	☐	☐
4. La demencia impacta en las actividades de la vida diaria (valorar a través de entrevista con cuidador o <i>Pill Questionnaire</i>)	☐	☐
5. Tener alteración cognitiva (alteración en al menos dos de los cuatro pruebas siguientes: • Meses inversos o Resta -7 del MMSE • Fluencia verbal fonética o en la Prueba del Dibujo del Reloj • Copia de los pentágonos del MMSE • Evocación demorada de las tres palabras del MMSE	☐ ☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐ ☐
6. Ausencia de depresión mayor (GDS < 5)	☐	☐
7. Ausencia de síndrome confusional	☐	☐
8. Ausencia de otras anomalías que oscurezcan el diagnóstico	☐	☐

Para el diagnóstico de D-EP probable, TODOS los ítems tienen que ser SÍ

GDS: *Geriatric Depression Scale*; MMSE: *Mini-Mental State Examination*.

como para interferir de forma significativa en el desarrollo de las actividades instrumentales de la vida diaria. Los estudios sugieren que el DCL-EP es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia y puede representar un estadio intermedio entre la normalidad y la demencia, por lo que detectar el DCL en la EP podría tener múltiples ventajas con relación al manejo clínico y pronóstico de los pacientes. Es por ello que se están realizando esfuerzos para caracterizar el DCL-EP y desarrollar estrategias terapéuticas. En 2012 se publicaron los criterios específicos de DCL-EP⁶⁴, que han permitido avanzar mucho en este sentido (**Tabla IV**). Sin embargo, cabe señalar que los criterios diagnósticos de DCL-EP están todavía pendientes de una validación completa. Los datos actuales indican que los trastornos cognitivos en la EP son heterogéneos y los estudios longitudinales en marcha intentan caracterizar la existencia de perfiles de riesgo acorde a los subdominios afectados. Un estudio longitudinal ha mostrado cómo los déficits de características frontosubcorticales pueden permanecer durante años estables mientras que las alteraciones más corticales posteriores (déficits en memoria, fluencia verbal semántica, funciones visuoespaciales y visuoespaciales) sí se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar D-EP⁶⁵.



Algunos estudios muestran la dificultad de definir subgrupos de riesgo acorde a los criterios de subdominios afectados, ya que la mayoría de los pacientes con DCL-EP presentan una afectación de múltiples dominios⁶⁶.

La prevalencia de DCL-EP en estudios transversales se sitúa alrededor de un 30% de los pacientes. Un estudio longitudinal reciente mostró que la mayoría de pacientes diagnosticados de DCL-EP progresaron hacia D-EP en 6 años⁶⁶.

Con relación al tratamiento farmacológico, a pesar de que en los últimos años se han llevado a cabo diversos estudios con agentes colinérgicos, dopaminérgicos y noradrenérgicos, no hay una evidencia clara de beneficio de ninguno de los tratamientos ensayados⁶⁶. Los IMAO, como la rasagilina o la safinamida, los agonistas dopaminérgicos o la levodopa, pueden mejorar las funciones ejecutivas y la atención⁶⁷ (**nivel de evidencia I**). Un estudio controlado doble ciego reciente, con rivastigmina en parches de 9,5 mg/día, administrados durante 24 semanas, no ha mostrado cambios significativos⁶⁸ (**nivel de evidencia I**). Puesto que las alteraciones en el estado de ánimo afectan el rendimiento cognitivo, deberá valorarse individualmente el posible uso de antidepresivos y ansiolíticos.

Con relación a las terapias no farmacológicas, actualmente todavía existen pocos estudios de calidad que evalúen la eficacia de dichas intervenciones en los trastornos cognitivos asociados a la EP. Sin embargo, varias terapias se han mostrado prometedoras y existe evidencia creciente de su efecto positivo en la cognición de personas afectadas por la EP. Los datos actuales indican que el ejercicio físico, especialmente el aeróbico, es un gran inductor de neuroplasticidad y tiene efectos beneficiosos en el funcionamiento cerebral y sobre la cognición⁶⁹⁻⁷³. Existen todavía pocos ensayos aleatorizados que demuestren una mejora de la cognición en personas con EP⁷⁴. Un metaanálisis reciente ha mostrado que las intervenciones con ejercicio físico aeróbico tienen un efecto positivo en la función cognitiva de pacientes con demencia, independientemente del diagnóstico clínico y la frecuencia de la intervención⁶⁹. Respecto a las intervenciones mediante entrenamiento cognitivo basadas en la repetición de unas tareas estandarizadas⁷⁵, un metaanálisis reciente ha concluido que, aunque todavía hay pocos ensayos controlados y aleatorizados, el entrenamiento cognitivo es seguro y moderadamente efectivo para mejorar la cognición de pacientes con EP leve y moderada⁷⁶.

Tabla IV. Criterios de deterioro cognitivo leve asociado a la enfermedad de Parkinson del Movement Disorders Society Task Force (Litvan *et al.*, 2012)⁶⁴

I. Criterios de inclusión

- Diagnóstico de enfermedad de Parkinson según criterios *Queen Square Brain Bank*
- En el contexto de enfermedad de Parkinson, declive gradual de la cognición referida por el paciente, un informante u observada por el clínico
- Detectar trastornos cognitivos en una exploración neuropsicológica o en una escala global de evaluación cognitiva (*ver guías específicas abajo*).
- Los trastornos cognitivos no interfieren significativamente en la independencia funcional del paciente, aunque pueden existir dificultades sutiles en tareas complejas

II. Criterios de exclusión

- Diagnóstico de demencia asociada a la enfermedad de Parkinson basada en los criterios del MDS Task Force (**Tabla I**)
- Presentar otras causas primarias que puedan explicar el deterioro cognitivo (p. ej. síndrome confusional, depresión mayor, anormalidades metabólicas, etc.)
- Presentar otras condiciones comórbidas asociadas a la EP que, en opinión del clínico, puedan haber interferido de manera significativa en los resultados de la exploración (p. ej. alteraciones motoras, ansiedad intensa, depresión, somnolencia, etc.)

Guías específicas para el diagnóstico de DCL-EP, niveles I y II

A. Nivel I (exploración abreviada)

- Detectar alteración en una escala global de habilidades cognitivas validada para el uso en la enfermedad de Parkinson
- Detectar alteración cognitiva en al menos dos pruebas cuando es utilizada una batería neuropsicológica limitada

B. Nivel II (exploración exhaustiva)

- Realizar una exploración neuropsicológica que incluya al menos dos pruebas neuropsicológicas que evalúen cinco dominios cognitivos (p. ej. atención y memoria de trabajo, función ejecutiva, lenguaje, memoria y capacidades visuoespaciales)
- Presentar alteración cognitiva en al menos dos pruebas neuropsicológicas
La alteración cognitiva en las pruebas neuropsicológicas puede ser demostrada por:
 - Presentar un rendimiento inferior entre 1 y 2 desviaciones por debajo de la normalidad
 - Presentar un declive demostrado respecto a una exploración anterior
 - Presentar un declive significativo respecto a su nivel premórbido

Clasificación de DCL-EP por subtipos (opcional, requiere evaluación del nivel II) Evaluado y altamente recomendado para investigación

- DCL-EP de único dominio: se objetivan anormalidades en dos pruebas dentro de un mismo dominio cognitivo (especificar dominio). Otros dominios preservados
- DCL-EP de múltiple dominio: se objetiva alteración en al menos una prueba en dos o más dominios cognitivos (especificar el dominio)



Bibliografía

1. Adler CH, Caviness JN, Hentz JG, Lind M, Tiede J. Randomized trial of modafinil for treating subjective daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003;18:287-93.
2. Högl B, Saletu M, Brandauer E, et al. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial. *Sleep.* 2002;25:905-9.
3. Ondo WG, Fayle R, Atassi F, Jankovic J. Modafinil for daytime somnolence in Parkinson's disease: double blind, placebo controlled parallel trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:1636-9.
4. Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology.* 2007;68:1108-15.
5. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord.* 2011;26:90-9.
6. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24:2175-86.
7. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, Krack P. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2015;14:518-31.
8. Marsh L, McDonald WM, Cummings J, Ravina B; NINDS/NIMH Work Group on Depression and Parkinson's Disease. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord.* 2006;21(2):148-58.
9. Schrag A, Barone P, Brown RG, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2007;22(8):1077-92.
10. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, et al. Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2008;23:2004-14.
11. Dissanayaka NN, Torbey E, Pachana NA. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: a critical review updating recent literature. *Int Psychogeriatr.* 2015;27:1777-84.
12. Weintraub D, Morales KH, Moberg PJ, et al. Antidepressant studies in Parkinson's disease: a review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2005;20(9):1161-9.
13. Leentjens AF, Vreeling FW, Luijckx GJ, Verhey FR. SSRIs in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2003;18:552-4.
14. Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010;9:573-80.
15. Devos D, Moreau C, Maltête D, et al. Rivastigmine in apathetic but dementia and depression-free patients with Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(6):668-74.
16. Thobois S, Lhommée E, Klinger H, et al. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil. *Brain.* 2013;136(Pt 5):1568-77.

17. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2005;6:567-96.
18. Weintraub D, David AS, Evans AH, Grant JE, Stacy M. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(2):121-7.
19. Lee JY, Jeon BS. Maladaptive reward-learning and impulse control disorders in patients with Parkinson's disease: a clinical overview and pathophysiology update. *J Mov Disord*. 2014;7(2):67-76.
20. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*. 2010;67(5):589-95.
21. García-Ruiz PJ, Martínez Castrillo JC, Alonso-Cánovas A, et al. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(8):840-4.
22. Sáez-Francàs N, Martí Andrés G, Ramírez N, et al. Clinical and psychopathological factors associated with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Neurologia*. 2015 Jun 18. pii: S0213-4853(15)00113-9.
23. Jiménez-Urbieta H, Gago B, De la Riva P, Delgado-Alvarado M, Marín C, Rodríguez-Oroz MC. Dyskinesias and impulse control disorders in Parkinson's disease: From pathogenesis to potential therapeutic approaches. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;56:294-314.
24. Samuel M, Rodríguez-Oroz M, Antonini A, et al. Management of impulse control disorders in Parkinson's disease: Controversies and future approaches. *Mov Disord*. 2015;30(2):150-9.
25. Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, et al. Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23:75-80.
26. Bastiaens J, Dorfman BJ, Christos PJ, Nirenberg MJ. Prospective cohort study of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(3):327-33.
27. Demetriades P, Rickards H, Cavanna AE. Impulse control disorders following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: clinical aspects. *Parkinsons Dis*. 2011;2011:658415.
28. Catalán MJ, De Pablo-Fernández E, Villanueva C, et al. Levodopa infusion improves impulsivity and dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(14):2007-10.
29. Todorova A, Ray Chaudhuri K. Subcutaneous apomorphine and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(12):1073-8.
30. De Fabregues O, Dot Bach J, Abu-Suboh Abadia M, et al. Eight years' experience with continuous intraduodenal levodopa infusion in Parkinson's disease. 19th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders. San Diego, EEUU, 14-18 Jun 2015. Poster. *Mov Disord*. 2015;30 Suppl 1:S78-19.
31. Papay K, Xie SX, Stern M, et al. Naltrexone for impulse control disorders in Parkinson disease: a placebo-controlled study. *Neurology*. 2014;83(9):826-33.
32. Thomas A, Bonanni L, Gambi F, Dilorio A, Onofrj M. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol*. 2010;68:400-4.



33. Kehagia AA, Housden CR, Regenthal R, et al. Targeting impulsivity in Parkinson's disease using atomoxetine. *Brain*. 2014;137(Pt 7):1986-97.
34. Okai D, Askey-Jones S, Samuel M, et al. Trial of CBT for impulse control behaviors affecting Parkinson patients and their caregivers. *Neurology*. 2013;80:792-9.
35. Bermejo PE, Ruiz-Huete C, Anciones B. Zonisamide in managing impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2010;257(10):1682-5.
36. Tanwani P, Fernie BA, Nikcević AV, Spada MM. A systematic review of treatments for Impulse Control Disorders and related behaviours in Parkinson's disease. *Psychiatry Res*. 2015;225(3): 402-6.
37. Sriram A, Ward HE, Hassan A, et al. Valproate as a treatment for dopamine dysregulation syndrome (DDS) in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2013;260:521-7.
38. Ravina B, Marder K, Fernández HH, et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: Report of an NINDS, NIMH Work Group. *Mov Disord*. 2007;22:1061-68.
39. Feneleon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease. Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*. 2000;123:733-45.
40. Friedman JH. Parkinson disease psychosis: Update. *Behav Neurol*. 2013;27(4):469-77.
41. Goldman JG, Holden S. Treatment of psychosis and dementia in Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2014;16(3):281.
42. Srivannichapoom P, Pandey S, Hallet M. Drooling in Parkinson's disease: A review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:1109-18.
43. Arbow ME, Moving KI, Koopmann M, et al. Glycopyrrolate for sialorrhea in Parkinson disease: a randomized, double-blind, crossover trial. *Neurology*. 2010;74:1203-7.
44. Chou KL, Evatt M, Hinson V, Kompoliti K. Sialorrhea in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord*. 2007;22:2306-13.
45. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(3):S42-S80.
46. Schrag A, Sauerbier A, Chaudhuri KR. New clinical trials for non-motor manifestations of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(11):1490-504.
47. Sakakibara R, Panicker J, Finazzi-Agro E, Iacovelli V, Bruschini H; and The Parkinson's Disease Subcommittee, The Neurourology Promotion Committee in The International Continence Society. A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders. *NeuroUrol Uradyn*. 2015;35(5):551-63.
48. Kaufmann H, Goldstein DS. Autonomic dysfunction in Parkinson disease. En: Buijs RM, Swaab DF, editores. *Autonomic Nervous System. Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 117 (3rd series). Elsevier; 2013.
49. Kluger BM, Herlofson K, Chou KL, et al. Parkinson's disease-related fatigue: A case definition and recommendations for clinical research. *Mov Disord*. 2016;31(5):625-31.
50. Lim TT, Kluger BM, Rodriguez RL, et al. Rasagiline for the symptomatic treatment of fatigue in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(13):1825-30.
51. Elbers RG, Verhoef J, Van Wegen EE, Berendse HW, Kwakkel G. Interventions for fatigue in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD010925.

52. Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, et al. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on non-motor symptoms and quality of life. *Mov Disord.* 2009;24(10):1468-74.
53. Dafsari HS, Reddy P, Herchenbach C, et al.; IPMDS Non-Motor Symptoms Study Group. Beneficial effects of bilateral subthalamic stimulation on non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Brain Stimul.* 2016;9(1):78-85.
54. Wasner G, Deuschl G. Pains in Parkinson disease: many syndromes under one umbrella. *Nat Rev Neurol.* 2012;8:284-94.
55. Kassubek J, Chaudhuri KR, Zesiewicz T, et al. Rotigotine transdermal system and evaluation of pain in patients with Parkinson's disease: a post hoc analysis of the RECOVER study. *BMC Neurol.* 2014;14:42.
56. Jung YJ, Kim HJ, Jeon BS, Park H, Lee WW, Paek SH. An 8-year follow-up on the effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on pain in Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2015;72(5):504-10.
57. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, et al. Prolonged-release oxycodone-naloxone for treatment of severe pain in patients with Parkinson's disease (PANDA): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015;(14)1161-70.
58. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(12):1689-707.
59. Dubois B, Burn D, Goetz C, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord.* 2007;22(16):2314-24.
60. Emre M, Poewe W, De Deyn PP, et al. Long-term safety of rivastigmine in Parkinson disease dementia: an open-label, randomized study. *Clin Neuropharmacol.* 2014;37(1):9-16.
61. Stubendorff K, Larsson V, Ballard C, Minthon L, Aarsland D, Londos E. Treatment effect of memantine on survival in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: a prospective study. *BMJ Open.* 2014;4(7):e005158.
62. Wesnes KA, Aarsland D, Ballard C, Londos E. Memantine improves attention and episodic memory in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2015;30(1):46-54.
63. Ikeda M, Mori E, Kosaka K, et al.; Donepezil-DLB Study Investigators. Long-term safety and efficacy of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies: results from a 52-week, open-label, multicenter extension study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2013;36(3-4):229-41.
64. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord.* 2012;27(3):349-56.
65. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain.* 2009;132(Pt 11):2958-69.
66. Pigott K, Rick J, Xie SX, et al. Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. *Neurology.* 2015;85(15):1276-82.



67. Frakey L, Friedman J. The effects of rasagiline on cognition in mild to moderate stage Parkinson's disease, a double-blind placebo controlled study. *Arch Clin Neuropsychol*. 2014;6:514.
68. Mamikonyan E, Xie SX, Melvin E, Weintraub D. Rivastigmine for mild cognitive impairment in Parkinson disease: a placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2015;30:912-8.
69. Groot C, Hooghiemstra AM, Raijmakers PG, et al. The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: A meta-analysis of randomized control trials. *Ageing Res Rev*. 2016;25:13-23.
70. Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *J Psychiatr Res*. 2015;60:56-64.
71. Wang C, Yu JT, Wang HF, Tan CC, Meng XF, Tan L. Non-pharmacological interventions for patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials of cognition-based and exercise interventions. *J Alzheimers Dis*. 2014;42(2):663-78.
72. Erickson KI, Leckie RL, Weinstein AM. Physical activity, fitness, and gray matter volume. *Neurobiol Aging*. 2014;35 Suppl 2:S20-8.
73. Kelly ME, Loughrey D, Lawlor BA, et al. The impact of exercise on the cognitive functioning of healthy older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2014;16:12-31.
74. Kalron A, Zeilig G. Efficacy of exercise intervention programs on cognition in people suffering from multiple sclerosis, stroke and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of current evidence. *NeuroRehabilitation*. 2015;37(2):273-89.
75. Peña J, Ibarretxe-Bilbao N, García-Gorostiaga I, Gomez-Beldarrain MA, Díez-Cirarda M, Ojeda N. Improving functional disability and cognition in Parkinson disease: randomized controlled trial. *Neurology*. 2014;83(23):2167-74.
76. Leung IH, Walton CC, Hallock H, Lewis SJ, Valenzuela M, Lampit A. Cognitive training in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2015;85(21):1843-51.

CONCEPTO DE ENFERMEDAD DE PARKINSON AVANZADA. TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES MOTORAS NO RESPONDEDORAS AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL: TERAPIAS DE SEGUNDA LÍNEA. UPDATE 2018

COORDINADORES

Adolfo Mínguez Castellanos y Francesc Valdeoriola Serra

AUTORES

Ángel Sesar Ignacio, Víctor Manuel Puente Periz,
Ossama Morsi Hassan y José Matías Arbelo González



1. CONCEPTO DE ENFERMEDAD DE PARKINSON AVANZADA

El término “enfermedad de Parkinson avanzada” (EPA, o en inglés “*advanced Parkinson’s disease*”) se viene utilizando desde hace décadas en la literatura médica para hacer referencia a sus fases más tardías, en oposición a la enfermedad inicial o en fases más tempranas (“*early Parkinson’s disease*”). Hoehn y Yahr publicaron en 1967 su conocida clasificación de la EP que refleja la progresión en pacientes no tratados¹: los estadios 4 y 5 se corresponden con la enfermedad más avanzada, cuando los pacientes ya presentan incapacidad funcional grave. La disponibilidad de tratamientos farmacológicos eficaces modificó la historia natural de la enfermedad, y el término “avanzado” comenzó a utilizarse en referencia a aquellos pacientes tratados con fármacos dopaminérgicos que al cabo de un tiempo dejan de obtener beneficio satisfactorio, generalmente por el desarrollo de complicaciones motoras invalidantes o de efectos adversos. En numerosos estudios sobre terapias neuroquirúrgicas (trasplantes, palidotomía, estimulación cerebral profunda) se ha utilizado ampliamente este término en el sentido indicado, puesto que el fracaso de los tratamientos convencionales es un requisito ético obligado para estas terapias. Con este mismo sentido, la indicación de otra terapia invasiva, como es el caso de la perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa, se ha restringido formalmente en su ficha técnica a pacientes “en estado avanzado”.

Sin embargo, a pesar de su amplia difusión, no ha existido una definición explícita del término EPA. El diccionario de la Real Academia Española señala que una enfermedad “avanzada” es aquella que ha alcanzado un cierto grado de irreversibilidad². De esta forma, si tuviera interés establecer una definición nosológica más precisa, sería necesario seleccionar un determinado biomarcador de progresión (sea clínico, paraclínico o anatomopatológico) y establecer un determinado punto de corte. No obstante, el interés clínico sobre esta cuestión no es en realidad definir un momento concreto en la progresión del proceso, sino su aplicabilidad práctica para identificar aquellos pacientes subsidiarios de terapias no convencionales. En este sentido, en el estudio CEPA (*Consenso sobre la definición de Enfermedad de Parkinson Avanzada*), el 92 % de 149 neurólogos españoles encuestados estuvo “bastante” o “totalmente de acuerdo” con la siguiente definición: “Fase de la enfermedad en la que están presentes determinados síntomas y complicaciones que repercuten de forma importante sobre el estado de salud del paciente y responden de forma insuficiente al tratamiento convencional” (**Tabla I**). Por tanto, en nuestro entorno también se acepta mayoritariamente el término EPA para designar a aquellos pacientes que ya no obtienen un beneficio satisfactorio con las distintas estrategias farmacológicas de administración más sencilla (por vía oral, transdérmica o incluso subcutánea intermitente).

En este contexto, y con el objetivo de obtener un mejor control de las complicaciones motoras, es cuando se contemplan otras terapias, basadas en el uso de dispositivos, y que implican cierto grado de agresividad terapéutica (de menor a mayor):



Tabla I. Clasificación de síntomas determinantes para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson avanzada
(Consenso sobre la definición de la Enfermedad de Parkinson Avanzada. Estudio CEPA)

Nivel de relevancia	Características generales	Discapacidad	Síntomas motores relacionados con el tratamiento	Síntomas motores relacionados con la enfermedad	Síntomas no motores relacionados con la enfermedad	Trastornos neuropsiquiátricos y cognitivos
Síntomas definitivos (un solo síntoma es determinante para el diagnóstico de EPA)		Requerimiento de ayuda para las actividades de la vida diaria	Presenta fluctuaciones motoras con un tiempo de vigilia en <i>off</i> del 25% con limitación para realizar actividades básicas, aunque no requiera ayuda	Disfagia grave		Demencia
				Caídas recurrentes		
Síntomas probables (la asociación de dos síntomas* lo convierte en definitivo)	Tiempo de evolución de la EP de 10 años o más	Limitación para actividades básicas, aunque no requiera ayuda	Discapacidad funcional por discinesia con un tiempo de vigilia <i>on</i> del 25%	Disfagia moderada		Alucinaciones con falta de <i>insight</i> mantenida
				Bloqueos de la marcha		
				Disartria moderada/grave		
Síntomas posibles (la asociación de dos síntomas* lo convierte en probable)				Alteración de reflejos posturales y equilibrio	Disautonomía sintomática incluyendo hipotensión ortostática sintomática	Apatía moderada/grave
						Somnolencia diurna excesiva

*Síntomas de diferentes áreas (características generales, discapacidad, síntomas motores relacionados con el tratamiento, etc.).

la perfusión subcutánea continua de apomorfina, la perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa y la estimulación cerebral profunda (ECP), que se abordarán en este capítulo. Estas terapias suponen un nuevo reto para los pacientes y sus cuidadores, ya que deben asumir nuevos riesgos, e inconvenientes en la vida cotidiana, con el objetivo de mejorar globalmente su calidad de vida.

Aunque las tres terapias son eficaces en cuanto a mejorar las complicaciones motoras (y también aspectos no motores) de la EP, son diferentes en cuanto a sus objetivos, perfiles beneficio/riesgo y aspectos prácticos relacionados, de tal forma que una buena selección del candidato para cada uno de los tratamientos es un factor determinante para el éxito del mismo. Es importante señalar que, si bien el diagnóstico de EPA (en el sentido antes expresado) es un requisito para considerar estas terapias, en ocasiones están contraindicadas precisamente por la existencia de datos clínicos de enfermedad más avanzada: demencia/psicosis grave, o periodos *on* subóptimos (con síntomas motores refractarios y/o afectación axial grave). Es necesario, por tanto, añadir también el concepto de “EP en fase paliativa”³, como último periodo en el que ya no sería apropiado iniciar estas terapias.

Por último, debemos alertar sobre la extensión del uso en español del término “terapias avanzadas” para referirnos a las infusiones continuas de fármacos y la ECP. Por una parte, se enfrenta al uso oficial, que denomina así a aquellas terapias experimentales basadas en células o genes, tal como se viene regulado en diferentes normativas europeas⁴. Por otra parte, la asociación de conceptos “enfermedad avanzada-terapia avanzada” pudiera generar, en entornos no especializados, mayor confusión que beneficio puesto que, como se ha indicado, muchos pacientes con EPA no serán candidatos a estas terapias y, por otro lado, pudieran ser circunstancialmente útiles en algunos pacientes menos avanzados.

2. APOMORFINA EN PERFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA

La apomorfina es un fármaco agonista dopaminérgico derivado de la morfina. Debido a su estructura similar a la de la dopamina, actúa sobre los receptores D1 y D2 y es muy lipofílica, lo que le permite cruzar muy rápidamente la barrera hematoencefálica. Esto explica la rapidez del inicio de su acción. Su vida media plasmática es de 33 minutos, por lo que su acción farmacológica es de 45 minutos a 1 hora, lo que la convierte en el agonista dopaminérgico más potente. Aunque se han probado otras vías (oral, intranasal, sublingual, transdérmica, rectal), la vía eficiente de administración del fármaco es la subcutánea⁵.

Desde el punto de vista terapéutico se aplica de dos maneras: inyecciones subcutáneas intermitentes para el tratamiento de fenómenos *off* tanto previsibles como no previsibles (véase capítulo 7) o en infusión subcutánea continua en pacientes con EPA.



El tratamiento con apomorfina en perfusión subcutánea continua (APMic) se ha aplicado para la EPA desde hace más de 25 años. En la actualidad existen numerosos estudios prospectivos y retrospectivos que evalúan la respuesta a este fármaco tanto de los síntomas motores como de los no motores, los posibles efectos secundarios y las indicaciones y contraindicaciones. Algunos estudios, con tamaños muestrales pequeños, han comparado la APMic con la cirugía de ECP^{6,7}. Otro estudio reciente ha comparado APMic con la levodopa intraduodenal⁸. Recientemente ha sido publicado el estudio TOLEDO, fase III multicéntrico, de grupos paralelos, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de la infusión subcutánea de apomorfina en pacientes con EP que presentan complicaciones motoras no controladas eficazmente con el tratamiento farmacológico⁹.

La APMic se administra generalmente durante las horas de vigilia a dosis variables entre 4-7 mg/hora (0,8-1,4 ml/hora). La titulación del fármaco ha de hacerse de forma lenta para evitar efectos secundarios. En estos casos debe hacerse una prueba de apomorfina antes de iniciar el tratamiento en infusión continua; en el caso de que resulte positiva, la colocación del dispositivo y el inicio de la infusión pueden realizarse de forma ambulatoria. Es muy importante que el paciente o la familia comprendan el manejo básico del infusor, lo que pueden esperar del tratamiento y los posibles efectos adversos. Se recomienda tratar al paciente con domperidona 10 mg tres veces al día durante 5 días antes del inicio de la apomorfina. Se comienza con un ritmo de infusión bajo (1 mg/hora) y en los días siguientes se va incrementando hasta obtener una respuesta adecuada.

No se ha establecido una pauta de descenso/supresión de la medicación antiparkinsoniana. Se puede suspender la medicación distinta a la levodopa previamente al inicio de la apomorfina o se puede ir retirando conforme se vaya alcanzando respuesta con la infusión. Hay que tener en cuenta que el objetivo del tratamiento es proporcionar al paciente el mejor control posible de sus síntomas, no dejarlo en monoterapia. Por tanto, la reducción e incluso la supresión de la levodopa son deseables siempre que se mantenga una buena respuesta global.

Eficacia

Desde que se utiliza la APMic para la EPA se han publicado numerosos estudios abiertos que han mostrado una importante reducción del tiempo de mal control motor y una notable reducción de la cantidad diaria de levodopa necesaria. En los últimos años también se ha constatado una mejoría global de los síntomas no motores. En cuanto a las discinesias, la mayoría de los estudios indican que tienden a mejorar, probablemente por la reducción de la levodopa y el efecto de una estimulación dopaminérgica continua.

Ha sido observado que la APMic, en monoterapia, mejora el tiempo de buen control motor, disminuye las discinesias y reduce el tiempo *off*^{10,11} sin producir variaciones

en el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) ni en el *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). En cambio, el humor (Escala de Beck) mejoró significativamente en los pacientes tratados con apomorfina¹¹. Otros estudios han mostrado los mismos resultados y, además, reducción de las dosis de medicación dopaminérgica para mantener el buen control motor¹². También ha sido estudiado el efecto de APMic sobre los síntomas no motores. En un estudio comparativo entre un grupo de 17 pacientes con EPA tratados con APMic y un grupo de otros 17 pacientes de características similares tratados con la mejor terapia oral, los pacientes del primer grupo mostraron una mejoría significativa tanto en la UPDRS III y IV (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), en el PDQ-8 (*Parkinson's Disease Questionnaire*, versión de 8 ítems) como en la Escala de Síntomas no Motores (*Non-Motor Symptoms Scale*, NMSS)¹³.

En otros estudios la APMic ha sido comparada con los otros tratamientos indicados en la EPA. Comparando grupos de pacientes con APMic y con ECP y seguimiento de 12 meses⁶, se observó que ambos grupos mostraron una importante reducción en el tiempo de mal control motor, si bien en el grupo de la ECP la reducción fue mayor. En ambos grupos hubo una importante reducción de la levodopa, mayor en el grupo de la ECP. En el grupo de la ECP se observó una notable mejoría de las discinesias, mientras que en el grupo de la apomorfina la intensidad y duración de las discinesias no se modificaron. No hubo cambios en las escalas MMSE ni en la Escala de Depresión de Hamilton en ambos grupos. En cuanto al Inventario Neuropsiquiátrico (*Neuropsychiatric Inventory*, NPI) no varió en el grupo de la apomorfina y empeoró en el grupo de la ECP, especialmente la apatía, la ansiedad y la depresión. Los mismos autores publicaron el seguimiento 5 años después: 12 de los 13 pacientes tratados con apomorfina habían abandonado la terapia. Tomando como referencia la última fecha de seguimiento de los pacientes del grupo de la apomorfina y comparándolos con el grupo de la ECP, se mantenía el empeoramiento en el NPI de este último grupo⁷.

Otro estudio comparativo de síntomas no motores en pacientes con características clínicas similares, tratados con APMic y levodopa intraduodenal⁸, en el que se hizo un seguimiento de 6 meses y donde la demencia fue criterio de exclusión, mostró como resultado la mejoría del estado motor (UPDRS III y IV), globalmente de los síntomas no motores (NMSS) y de la calidad de vida (PDQ-8) de forma similar en ambos grupos. Sin embargo, al considerar los dominios de la NMSS por separado, la mejoría de los pacientes en el grupo de levodopa intraduodenal fue significativamente mayor en los síntomas genitourinarios, gastrointestinales, sueño y fatiga. La depresión y la apatía mejoraron significativamente más en los pacientes del grupo de apomorfina.

En 2015 un grupo internacional de neurólogos expertos en la administración de APMic en el tratamiento de la EPA publicó una serie de recomendaciones para la utilización de este fármaco¹⁴. En general proponen su uso en los siguientes casos: 1) excesivas dosis de rescate con la pluma de apomorfina; 2) discinesias que impiden la optimización del tratamiento con la terapia convencional; 3) síntomas no motores disca-



pacitantes asociados con el *off*; 4) regímenes terapéuticos muy complejos que dificultan su cumplimiento; 5) como alternativa a la ECP por incumplimiento de criterios o preferencia del paciente, y 6) absorción gástrica de la levodopa enlentecida por gastroparesia.

Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes son los dopaminérgicos (mareos, náuseas, vómitos, discinesias, alucinaciones, delirio) y los nódulos subcutáneos en el lugar de la inyección. Las reacciones alérgicas son menos frecuentes. Rara vez puede verse anemia hemolítica o síndrome eosinofílico. Los nódulos eran el motivo más común de abandono del tratamiento en los primeros tiempos de su utilización. Con los años de uso se han conseguido minimizar los problemas con los nódulos por mejoría de la higiene, rotación de los lugares de infusión, agujas Teflon® insertadas con ángulo de 45-90 grados, masajes en la zona de infusión o parches de silicona. En caso de que los nódulos sean muy numerosos la aplicación de ultrasonidos puede ser una solución¹⁴.

Conclusiones

- ▶ La apomorfina está indicada en la enfermedad de Parkinson avanzada.
- ▶ Los criterios para su aplicación no están definidos como en el caso de la estimulación cerebral profunda.
- ▶ Los estudios recientes indican que hay una mejoría significativa de las horas de buen control motor y reducción del tiempo *off*.
- ▶ Las discinesias mejoran en casi todos los estudios.
- ▶ También mejoran los síntomas no motores, especialmente el humor.
- ▶ La función cognitiva no empeora, por lo que parece razonable emplear la apomorfina en casos de deterioro cognitivo no grave.

Recomendaciones

La apomorfina en infusión continua para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson avanzada es efectiva para el tratamiento de los síntomas dopaminérgicos tanto motores como no motores, de modo que incrementa significativamente el tiempo de buen control de la enfermedad (**grado de recomendación A**).

3. LEVODOPA/CARBIDOPA EN PERFUSIÓN ENTERAL CONTINUA

El tratamiento con levodopa en perfusión enteral continua (LPEC) consiste un sistema de infusión externo con una gastrostomía que permite la administración con-

tinua de levodopa en el intestino delgado. LPEC® es una fórmula galénica de levodopa (suspensión de levodopa micronizada en gel espesante de caramelo sódica) para su administración mediante infusión enteral. Se presenta en contenedores de 100 ml (levodopa 2.000 mg/carbidopa 500 mg) que se ajustan a un sistema portátil para su infusión intraduodenal a través de un tubo de gastrostomía.

Eficacia

Dos estudios aleatorizados con evaluaciones ciegas compararon la LPEC con levodopa oral^{15,16}. Ambos mostraron un aumento significativo del tiempo *on* diario del 16% y 19%, con reducción del tiempo *off* del 13% y 17% respectivamente. Las discinesias disminuían en el primer trabajo y se mantenían estables en el segundo. En un estudio reciente¹⁷, multicéntrico prospectivo, controlado con placebo, con doble ciego y enmascaramiento, de 12 semanas de duración, que incluyó 71 pacientes, se comparó la LPEC con el mejor tratamiento convencional optimizado. Dicho estudio muestra una reducción del tiempo *off* diario de los pacientes tratados con LPEC de 2 horas respecto del tratamiento convencional y de 4 horas respecto de la situación basal. A su vez, el tiempo *on* sin discinesias y el tiempo *on* sin discinesias molestas mejoraba cerca de 2 horas y 2,3 horas respectivamente. Estos resultados son similares a los publicados en otros estudios prospectivos observacionales que comparaban la LPEC con la situación basal con tratamiento convencional. Así, Fernández *et al.*¹⁸ publicaron un estudio prospectivo a 54 semanas en el que participaron 354 pacientes que mostraba que los pacientes reducían el tiempo *off* 4,4 horas al día (equivalente a un 65,6%), aumentaban el tiempo *on* diario sin discinesias molestas 4,8 horas al día y se reducía el tiempo con discinesias graves casi 30 minutos (equivalente a un 22,5%). Estos resultados se replican en otro reciente estudio multicéntrico prospectivo abierto de 375 pacientes en seguimiento durante 12 meses, que evalúa la efectividad del tratamiento a largo plazo¹⁹, con reducción del tiempo *off* diario y del tiempo *on* con discinesias de 4,7 y 1,7 horas respectivamente. A pesar de los diferentes métodos usados para cuantificar las fluctuaciones, la mayoría de los trabajos muestran una reducción del tiempo *off* diario en torno a unas 4 horas²⁰⁻²³. En algunos casos conlleva la desaparición de momentos *off* durante el día. De forma consecuente, el tiempo *on* diario también aumenta entre 4 a 6 horas en casi todos los trabajos publicados. La mayoría de los estudios observacionales también muestran reducción de discinesias a lo largo del tiempo respecto a la situación basal con tratamiento convencional.

Varios trabajos han evaluado el efecto de la LPEC en los síntomas no motores de la EP. Existen tres estudios observacionales prospectivos que utilizan una escala específica de evaluación de síntomas no motores (NMSS). Estos estudios muestran una mejora significativa en síntomas no motores de forma generalizada y más específicamente en ítems como fatiga/sueño, atención/memoria, dolor, sudoración y síntomas urinarios en pacientes tratados con LPEC^{19,22,24}. En otros estudios retrospectivos también se muestran mejoras en síntomas no motores más específicos como dolor,



disfagia y disartria²⁵. Algunos autores han descrito el uso de LPEC durante 24 horas al día para controlar la sintomatología nocturna en casos seleccionados²⁶.

Estudios sobre calidad de vida¹⁶ han mostrado una mejora de 18 puntos en la escala de calidad de vida PDQ-39, mientras que otros más recientes¹⁷ muestran una mejora de calidad de vida de 7 puntos medidos con la misma escala. Algunos estudios muestran mejoras en la calidad de vida bastante similares, con mejoras de entre 10 y 18 puntos en escalas específicas de calidad de vida como la PDQ-39^{21,27,28}. Dos estudios observacionales prospectivos de gran tamaño (que incluyen a 324 y 375 pacientes seguidos durante al menos 12 meses) han replicado recientemente los mismos datos respecto a calidad de vida^{18,19}. La mayoría de los pacientes que inician tratamiento con LPEC se mantienen en monoterapia de levodopa. Hasta un 76,5 % de los pacientes, según Fernández *et al.*¹⁸, al año de iniciar el tratamiento y un 63 % a los 3,7 años de tratamiento²⁹. Tras un periodo de tratamiento de más de 3 años, la cantidad de levodopa usada a lo largo del tiempo no muestra cambios significativos según algunos trabajos^{17,18,29}, mientras que otros muestran un pequeño aumento estadísticamente significativo^{25,28}. La práctica clínica recomendada y habitualmente seguida es usar la LPEC durante las horas del día y discontinuar el tratamiento durante la noche. Sin embargo, existen trabajos retrospectivos que relatan el uso seguro de infusión durante 24 horas durante un tiempo medio de 33 meses, sin aumento de tolerancia o de efectos adversos²⁶.

Efectos adversos

Los efectos adversos son frecuentes aunque la mayoría la mayoría son de tipo local y reversibles. En un reciente estudio prospectivo realizado durante un largo periodo de tiempo con 321 pacientes, cuya variable principal fue la seguridad medida a través de efectos adversos, complicaciones del dispositivo y número de pacientes que discontinuaron, se concluye que la mayoría de los pacientes (92 %) sufrieron algún tipo de evento adverso. Los más frecuentes fueron aquellos derivados fundamentalmente del dispositivo de inserción, dolor abdominal, procedimiento doloroso, granuloma e infección¹⁸. La mayoría de los efectos adversos fueron leves/moderados y transitorios, siendo reducido el porcentaje de pacientes que discontinuaron (7,6 %). La mayor incidencia de estos efectos adversos se presentó en la primera semana posgastrostomía percutánea (65 %), para disminuir a partir de la cuarta semana a un 17 %.

Otras de las complicaciones observadas fue la disminución de peso y la aparición de polineuropatía en un 3 % de los pacientes tratados con LPEC^{18,19}. Esta complicación se ha descrito en pacientes que reciben levodopa a largo plazo en altas dosis por vía oral y puede estar asociada con niveles aumentados de homocisteína y disminución del metabolismo de la cobalamina³⁰. En publicaciones recientes, se ha encontrado una reducción de la vitamina B₁₂ y un aumento de los niveles de homocisteína en pacientes en tratamiento con LPEC^{31,32}. Algunos autores sugieren que la formulación en gel podría causar malabsorción de nutrientes. Se recomienda realizar controles

de vitamina B₁₂ y homocisteína antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento con LPEC[®], así como vigilancia del peso corporal³³.

Conclusiones

- ▶ La levodopa en infusión enteral continua produce un importante control de las fluctuaciones motoras incrementando el tiempo *on* sin discinesias o discinesias poco molestas, mejora también de forma significativa los síntomas no motores y la calidad de vida, que se mantienen en el tiempo.
- ▶ La mayoría de los efectos adversos, aunque frecuentes y locales, son controlables y de fácil solución.

Recomendaciones

- ▶ La infusión continua intraduodenal de levodopa en gel es un tratamiento eficaz para controlar las fluctuaciones motoras en pacientes con enfermedad de Parkinson que no tengan una respuesta satisfactoria con la terapia convencional (**grado de recomendación A**). En este tipo de pacientes, reduce el porcentaje de tiempo *off*, aumenta el tiempo *on* diario de forma significativa sin aumentar las discinesias invalidantes y mejora la calidad de vida (**grado de recomendación A**).
- ▶ La infusión continua intraduodenal de levodopa en gel puede tener efecto beneficioso en algunos casos seleccionados de pacientes con enfermedad de Parkinson que presenten síntomas no motores mal controlados con el tratamiento convencional (**grado de recomendación B**).

4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

El tratamiento quirúrgico en la EP con ECP se contempla en la práctica clínica actual como opción terapéutica en algunos pacientes con síntomas motores que no se controlan adecuadamente con un tratamiento médico optimizado. La técnica de ECP ha desplazado en general a las técnicas ablativas por su mejor perfil beneficio/riesgo y al permitir que el procedimiento pueda realizarse bilateralmente³⁴⁻³⁶.

Estimulación cerebral profunda del núcleo subtálmico

Eficacia

Los factores que influyen en el resultado clínico de la ECP fundamentalmente son la correcta indicación clínica y la conjunta adecuada selección del candidato, la preci-



sión en la colocación de los electrodos en la diana y el manejo postoperatorio con la programación de la estimulación eléctrica y los ajustes farmacológicos.

Dos estudios aleatorizados multicéntricos comparativos, clase II, demostraron la superioridad de la ECP del núcleo subtálmico (ECP-NST) sobre el principal tratamiento médico en mejorar las fluctuaciones motoras, las discinesias y la calidad de vida a los 6 meses tras la operación^{37,38}. La dosis total equivalente de levodopa (DELD) se pudo reducir en distintos trabajos un 24-40% a los 6-12 meses tras la operación^{39,40}.

En otros estudios a largo plazo^{41,42}, los síntomas y signos con respuesta a levodopa mejoraron con la ECP-NST de forma significativa. Se observó una mejoría media del 50% en las puntuaciones de la subescala motora de la UPDRS y de las actividades de la vida diaria (AVD), comparando la situación *off*-medicación/*on*-estimulación postoperatoria con la de *off*-medicación preoperatoria. Las discinesias se redujeron en un 69% de media.

La eficacia a más largo plazo se ha demostrado en estudios con un seguimiento a 5 y 10 años^{41,42}. En un estudio a 5 años, sin grupo control, de clase IV, que comparó la UPDRS motora postoperatoria *off*-medicación/*on*-estimulación con la preoperatoria *off*-medicación, el beneficio motor obtenido al año fue mantenido al cabo de 5 años para el temblor y la rigidez. Sin embargo, la bradicinesia, aunque mejoró al año, no mantuvo esta mejoría completamente al cabo de 5 años. La distonía en *off* desapareció en la mayoría de los pacientes y se mantuvo a lo largo de 5 años⁴¹. Las discinesias se redujeron un 71% en duración y un 58% en discapacidad asociada al cabo de 1 año y no variaron hasta los 5 años. La DELD se redujo una media del 65% al cabo de 1 año de la cirugía y no varió al cabo de 5. Las valoraciones de UPDRS en *on*-medicación postoperatorias demostraron un empeoramiento progresivo a lo largo de los 5 años de los rasgos parkinsonianos axiales, como el habla, la marcha y los reflejos posturales, empeorando así la función motora en el mencionado estado. Sin embargo, con la Escala Schwab & England, las AVD no variaron en *on*-medicación.

En otro estudio a 10 años, clase III, sin grupo control, pero con evaluaciones ciegas, el beneficio motor de la ECP-NST se demostró globalmente mantenido a lo largo de 10 años tras la operación, incluyendo el temblor y la bradicinesia. Los mismos hallazgos se encontraron en las discinesias, las fluctuaciones motoras, las AVD y la reducción de la DELD. Sin embargo, el beneficio sobre los síntomas axiales empeoró significativamente a lo largo del tiempo⁴².

Esta tendencia al empeoramiento de los rasgos axiales a largo plazo se suele atribuir a la propia evolución natural de la enfermedad. Sin embargo, faltan estudios controlados para demostrarlo.

Un estudio multicéntrico, aleatorizado a doble ciego, a 2 años, comparó la eficacia de la terapia combinada en un grupo de pacientes con ECP-NST más tratamiento médico

(grupo A) con otro grupo que únicamente recibió tratamiento médico (grupo B). Las características de los pacientes incluidos en este estudio fueron diferentes a las de los incluidos en los clásicos estudios controlados previos. Eran más jóvenes (52 *versus* 59-62 años), con menor duración de la enfermedad (7,5 *versus* 12 años) y tenían menor tiempo de evolución de las complicaciones motoras (fluctuaciones y discinesias), solo 1,5 años. Los del grupo A tuvieron una mejoría significativa en la calidad de vida (26% en el PDQ-39), mientras que los del grupo B empeoraron un 1%. La diferencia entre ambos grupos al cabo de 2 años fue atribuida fundamentalmente a la mejoría obtenida por la ECP-NST. La evaluación ciega en estado *on*-medicación/*on*-estimulación del grupo A y *off*-medicación del grupo B demostró una mejoría del 53% en la UPDRS-III de los del grupo A. Las fluctuaciones motoras y las discinesias fueron un 61% mejor en el grupo A. La DELD se redujo en el grupo A un 39% mientras aumentó un 21% en el grupo B⁴³.

El beneficio sobre calidad de vida y ECP-STN también se ha observado en otros estudios que sugieren que la ECP-NST es altamente eficaz a corto plazo tras la cirugía (1 año), mientras que a largo plazo (5 años) se produce un empeoramiento, regresando a niveles prequirúrgicos excepto en algunos dominios específicos de calidad de vida como estigma, bienestar emocional y malestar corporal, en los que muestra significativa mejoría. Por el contrario, se observa un empeoramiento de la comunicación. También confirman resultados previos que concluían que los pacientes que tienen mejor calidad de vida precirugía y menor grado de empeoramiento *off*-medicación mejoran muy significativamente al año después de la cirugía, mejoría que se mantiene a largo plazo⁴⁴.

Todo ello demuestra un posible beneficio de la ECP-NST en una fase menos avanzada de la enfermedad en la que las complicaciones motoras se hayan presentado, sin que hayan progresado hasta alcanzar su máxima magnitud.

Efectos adversos

Las complicaciones más graves están relacionadas directamente con el procedimiento quirúrgico, en general poco frecuentes: la hemorragia cerebral (1,3%), observándose el mayor riesgo hemorrágico en los pacientes de mayor edad, las infecciones del sistema implantado o, *más excepcional*, la rotura del electrodo. Sin embargo, las complicaciones más frecuentes son la apraxia de la apertura ocular (1,8-30%), disartria e hipofonía (4-17%), alteración de la marcha (14%), inestabilidad postural (12,5%), aumento de peso (8,4%) y reducción de la fluencia verbal⁴⁵.

En un metaanálisis de estudios publicados sobre efectos adversos neuropsiquiátricos en pacientes con temblor esencial, distonía y EP tratados con ECP del tálamo, del globo pálido interno (GPi) y del NST, se concluye que la proporción de suicidios podría ser elevada: 0,3-0,7% de pacientes con ideación suicida o intentos de suicidio y 0,16-0,32% de suicidios consumados en pacientes tratados con ECP, particularmente talámica y del GPi. En este mismo estudio se encontró una mortalidad



global baja, del 0,02 %⁴⁶. Sin embargo, en un estudio aleatorizado, controlado y prospectivo, no se demostró asociación entre ECP-NST o ECP-GPi y aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicidas⁴⁷.

En un estudio aleatorizado sobre ECP-NST frente a tratamiento farmacológico, se encontró que el estado cognitivo global de los pacientes no empeora significativamente tras la ECP en la mayoría de los casos, aunque se observaron algunas disfunciones cognitivas de tipo frontal. Además, comparado con el tratamiento farmacológico, la afectividad no empeora; la ansiedad y la calidad de vida mejoran más⁴⁸.

Se ha descrito que el delirio o confusión postoperatoria fue el efecto adverso más frecuente, seguido de la depresión, manía o hipomanía⁴⁶. Hay resultados contradictorios sobre algunos aspectos como la depresión, la apatía y la hipomanía, probablemente debido a la variedad de metodologías en los diversos trabajos.

Globalmente la ECP-NST no empeora aspectos cognitivos excepto un deterioro en la fluencia verbal. La ansiedad y la depresión presentan una tendencia a mejorar mientras que diversos estudios sugieren un empeoramiento de la apatía que, sin embargo, estaría más en relación con el descenso de fármacos dopaminérgicos que con los efectos de la estimulación *per se*⁴⁹⁻⁵¹.

Factores predictivos

En base a dos estudios de evidencia clase II, la respuesta preoperatoria a levodopa es probablemente predictiva de la mejoría postoperatoria^{52,53}. Asimismo, una edad menos avanzada y una duración más corta de la enfermedad posiblemente predicen una mejoría más notable tras la ECP-NST⁵².

Coste-beneficio

La ECP-NST supone un gasto adicional de 34.389 euros por año de vida ajustado por la calidad de esta (QALY) en comparación con el mejor tratamiento médico, lo que se considera una relación de coste-eficacia aceptable, según un estudio español⁵⁴. Un análisis económico alemán concluyó que la ECP-NST resulta rentable a partir del segundo año tras la cirugía⁵⁵. En Estados Unidos esta terapia tiene un coste adicional de 49.194 dólares por QALY⁵⁶.

Estimulación cerebral profunda del globo pálido interno

Durante la era de cambio del tratamiento ablativo a la ECP, la palidotomía fue sustituida por la ECP-GPi, por las ventajas ya mencionadas de la estimulación eléctrica sobre la ablación. Pocos años después, los resultados de los estudios con ECP-NST establecieron esta diana como la preferida por la mayoría de los centros implantado-

res en la actualidad. Sin embargo, la específica cuestión de si una diana es superior a otra todavía no está completamente resuelta. La ECP-GPi en la actualidad se practica con menor frecuencia que la ECP-NST en Europa y en Estados Unidos.

Eficacia

Se dispone de un número menor de estudios controlados de la ECP-GPi, la mayoría con evidencia de clase IV, solo dos de clase III y un estudio de clase II.

Un estudio de clase III, aleatorizado y multicéntrico, demostró una eficacia similar entre la ECP-GPi y la ECP-NST a los 3 años. El beneficio de ambas terapias se mantuvo estable a lo largo de los 36 meses. En ambos grupos se observó una mejoría de la calidad de vida similar a los 6 meses, aunque se redujo levemente a lo largo de los 3 años. Ambos grupos tuvieron un empeoramiento de la función neurocognitiva a los 3 años, que se atribuyó a la propia progresión de la enfermedad⁵⁷.

Un estudio reciente, con evidencia clase II, aleatorizado, ha comparado el beneficio de la ECP-GPi (grupo A) con el de la ECP-NST (grupo B) a 3 años, en pacientes con EPA. Ambos grupos mejoraron de forma significativa en la escala UPDRS en situación de *off*-medicación/*on*-estimulación. El grupo B obtuvo una mejoría levemente mayor, con una diferencia significativa a favor de la ECP-NST⁵⁸. Una escala compuesta de cognición, humor y conducta no demostró diferencias significativas a los 36 meses. La DELD se redujo más significativamente en el grupo B que en el grupo A. No se encontraron diferencias en efectos adversos, aparte de un mayor número de reintervenciones a una diana diferente tras la ECP-GPi debido a la pérdida de eficacia de la estimulación a largo plazo⁵⁹.

Un metaanálisis comparativo entre ECP-GPi y ECP-NST concluyó que no hubo diferencias entre ambas terapias en cuanto a la mejoría en la función motora y las AVD. La ECP-NST permitió una reducción significativa de la DELD⁶⁰.

En base a la evidencia acumulada, el beneficio motor obtenido con la ECP-GPi es similar o levemente inferior al de ECP-NST, al menos hasta los 3 años tras la operación, y con un perfil de efectos adversos parecido.

Conclusiones

- La evidencia acumulada disponible en la actualidad apoya la eficacia de esta terapia para reducir el tiempo en *off*, las discinesias y la dosis de medicación dopaminérgica. De igual modo, demostró ser eficaz en mejorar las limitaciones motoras, la discapacidad y la calidad de vida.



- ▶ Estudios aleatorizados controlados con el mejor tratamiento médico demuestran resultados comparables en cuanto a beneficio en la calidad de vida y el estado motor.
- ▶ Estudios a largo plazo, de 5 a 10 años, han demostrado una conservación del beneficio motor global, con tendencia al empeoramiento de los síntomas axiales, que se atribuye fundamentalmente a la progresión natural de la enfermedad.
- ▶ El relativamente pequeño, aunque significativo, riesgo quirúrgico de discapacidad neurológica permanente secundaria a hemorragia o infarto cerebral, o de fallecimiento en un pequeño número de pacientes, representa la mayor preocupación de los clínicos y de los pacientes. La gran mayoría de los otros efectos adversos son transitorios.
- ▶ El efecto de la ECP sobre síntomas neuropsiquiátricos no es concluyente en los trabajos publicados, debido a la falta de grupos control en muchos estudios y a distintas metodologías, entre otros factores. Algunos de estos efectos adversos, especialmente la apatía y la depresión, pueden resultar limitantes en el beneficio final de la terapia en la calidad de vida del paciente.
- ▶ Un equipo multidisciplinar con experiencia y entrenamiento adecuado es un requerimiento fundamental para conseguir el éxito de esta terapia.
- ▶ La gran diferencia, demostrada de forma fehaciente en numerosos estudios, entre ambas terapias, y que posiblemente favorezca a la ECP-NST, es que la DELD en la ECP-GPi no se reduce significativamente postoperatoriamente, al contrario que en la ECP-NST.

Recomendaciones

La estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico podría considerarse una opción terapéutica en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática cuyos síntomas motores no se controlen con el tratamiento médico convencional, con el objetivo de reducir los periodos *off* motores y las discinesias, además de la dosis total de fármacos dopaminérgicos. El paciente candidato debe conservar un beneficio clínico con la levodopa, que podría considerarse un factor predictivo de la respuesta a la ECP-NST. Además, debe tener un estado de salud general adecuado, sin comorbilidades significativas, y no debe presentar una enfermedad mental clínicamente significativa como demencia o depresión. Los pacientes deben ser provistos de una información detallada acerca del procedimiento, sus posibles riesgos y beneficios (**grado de recomendación A**).

Bibliografía

1. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427-42.
2. Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española. Disponible en: <http://dle.rae.es/?id=FHA3D3L> [último acceso: 03-09-16].
3. NICE. Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2006. p. 147-50.
4. European Medicines Agency. Human Regulatory Advanced Therapies. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000294.jsp&mid=WC0b01ac05800241e0 [último acceso: 03-09-16].
5. Grandas F. Subcutaneous infusions of apomorphine: a reappraisal of its therapeutic efficacy in advanced Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*. 2013;13:1343-53.
6. De Gaspari D, Siri C, Landi A, et al. Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:450-3.
7. Antonini A, Isaías IU, Rodolfi G, Landi A, Natuzzi F, Siri C, Pezzoli G. A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. *J Neurol*. 2011;258:579-85.
8. Martínez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R, et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30:510-6.
9. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurology* 2018. Published online July 25, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30239-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30239-4)
10. Manson AJ, Turner K, Lees AJ. Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: long-term follow-up study of 64 patients. *Mov Disord*. 2002;17:1235-41.
11. Morgante L, Basile G, Epifanio A, et al. Continuous apomorphine infusion (CAI) and neuropsychiatric disorders in patients with advanced Parkinson's disease: a follow-up of two years. *Arch Gerontol Geriatr Suppl*. 2004;9:291-6.
12. García Ruiz PJ, Sesar Ignacio A, Ares Pensado B, et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord*. 2008;23:1130-6.
13. Martínez-Martin P, Reddy P, Antonini A, et al. Chronic subcutaneous infusion therapy with apomorphine in advanced Parkinson's disease compared to conventional therapy: a real life study of non-motor effect. *J Parkinson's Dis*. 2011;1:197-203.
14. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, García Ruiz PJ, et al. Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. Clinical practice recommendations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21:1023-30.



15. Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, et al. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol*. 2003;26:156-63.
16. Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology*. 2005;64:216-23.
17. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol*. 2014;13(2):141-9.
18. Fernandez HH, Standaert DG, Hauser RA, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: Final 12-month, open-label results. *Mov Disord*. 2015;30(4):500-9.
19. Antonini A, Yegin A, Preda C, et al. Global long-term study on motor and non-motor symptoms and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients; 12-month interim outcomes. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21:231-5.
20. Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease-long-term experience. *Acta Neurol Scand*. 2001;104:343-8.
21. Puente V, De Fabregues O, Oliveras C, et al. Eighteen month study of continuous intraduodenal levodopa infusion in patients with advanced Parkinson's disease: Impact on control of fluctuations and quality of life. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16:218-21.
22. Cáceres-Redondo MT, Carrillo F, Lama MJ, et al. Long-term levodopa/carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *J Neurol*. 2014;261:561-9.
23. Buongiorno M, Antonelli F, Cámara A, et al. Long-term response to continuous duodenal infusion of levodopa/carbidopa gel in patients with advanced Parkinson disease: The Barcelona registry. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(8):871-6.
24. Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, et al. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov Disord*. 2009;24:1468-74.
25. Devos D. Patient profile indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24:993-1000.
26. Busk K, Nyholm D. Long-term 24-h levodopa/carbidopa gel infusion in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(8):1000-1.
27. Santos-Garcia D, Sanjurjo LF, Macias M, Llana M, Carpintero P, De la Fuente-Fernandez R. Long-term exposure to duodenal levodopa/carbidopa infusion therapy improves quality of life in relation especially to mobility, activities of daily living, and emotional well-being. *Acta Neurol Scand*. 2012;125:187-91.
28. Zibetti M, Merola A, Artusi CA, et al. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: a 7-year experience. *Eur J Neurol*. 2014;21:312-8.
29. Nyholm D, Klangemo K, Johansson A. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy in advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2012; 19:1079-85.
30. Toth C, Brown MS, Furtado S, Suchowersky O, Zochodne D. Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23:1850-9.

31. Muller T, Jugel C, Ehret R, et al. Elevation of total homocysteine levels in patients with Parkinson's disease treated with duodenal levodopa/carbidopa gel. *J Neural Transm.* 2011;118:1329-33.
32. Santos-García D, Macías M, Llana M, Grande M, de la Fuente-Fernández R. Serum vitamin B(12) and folate levels in Parkinson's disease patients treated with duodenal levodopa infusion. *Mov Disord.* 2011;26:558-9.
33. Klostermann F, Jugel C, Müller T, Marzink F. Malnutritional neuropathy under intestinal levodopa infusion. *J Neural Transm.* 2012;119:369-72.
34. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions: Parkinson's disease: National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London, UK: Royal College of Physicians; 2006.
35. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, et al. Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006;66(7):983-95.
36. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013;20(1):5-15.
37. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. The German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section. *N Engl J Med.* 2006;355:896-908.
38. 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.
39. Rodríguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain.* 2005;128(Pt 10):2240-9.
40. Mínguez-Castellanos A, Escamilla-Sevilla F, Katati MJ, et al. Different patterns of medication change after subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease: target related effect or selection bias? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:34-9.
41. 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;349:1925-34.
42. Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, et al. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Arch Neurol.* 2011;68(12):1550-6.
43. Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 2013;368(7):610-22.
44. Lezcano E, Gómez-Esteban JC, Tijero B, et al. Long-term impact on quality of life of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2016;263:895-905.
45. Hariz MI, Rehncrona S, Quinn NP, Speelman JD, Wensing C. Multicenter study on deep brain stimulation in Parkinson's disease: an independent assessment of reported adverse events at 4 years. *Mov Disord.* 2008;23(3):416-21.
46. Appleby BS, Duggan PS, Regenberg A, Rabins PV. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: a metaanalysis of ten years' experience. *Mov Disord.* 2007;22:1722-8.



47. Weintraub D, Duda JE, Carlson K, et al. Suicide ideation and behaviours after STN and GPi DBS surgery for Parkinson's disease: results from a randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:1113-8.
48. Witt K, Daniels C, Reiff J, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2008;7:605-14.
49. Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, et al. Does bilateral stimulation of the subthalamic nucleus aggravate apathy in Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:775-9.
50. Drapier D, Drapier S, Sauleau P, et al. Does subthalamic nucleus stimulation induce apathy in Parkinson's disease? *J Neurol*. 2006;253:1083-91.
51. Castrioto A, Lhommée E, Moro E, Krack P. Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2014;13:287-305.
52. Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain*. 2002;125:575-83.
53. Kleiner-Fisman G, Fisman DN, Sime E, Saint-Cyr JA, Lozano AM, Lang AE. Long-term follow up of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson disease. *J Neurosurg*. 2003;99:489-95.
54. Valdeorola F, Morsi O, Tolosa E, Rumia J, Marti MJ, Martinez-Martin P. Prospective comparative study on cost-effectiveness of subthalamic stimulation and best medical treatment in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22:2183-91.
55. Meissner W, Schreier D, Volkmann J, et al. Deep brain stimulation in late stage Parkinson's disease: a retrospective cost analysis in Germany. *J Neurol*. 2005;252:218-23.
56. Tomaszewski KJ, Holloway RG. Deep brain stimulation in the treatment of Parkinson's disease: a cost-effectiveness analysis. *Neurology*. 2001;57:663-71.
57. Weaver FM, Follett KA, Stern M, et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology*. 2012;79(1):55-65.
58. Odekerken VJ, Boel JA, Schmand BA; NSTAPS study group. GPi vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease: Three-year follow-up. *Neurology*. 2016;86(8):755-61.
59. Volkmann J, Allert N, Voges J, et al. Long-term results of bilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2004;55(6):871-5.
60. Liu Y, Li W, Tan C, et al. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. *J Neurosurg*. 2014;121(3):709-18.

IDENTIFICACIÓN Y MANEJO DE LAS COMPLICACIONES MOTORAS REFRACTARIAS

10

COORDINADOR

Francisco Grandas Pérez

AUTORAS

**Marina Mata Álvarez-Santullano, Rocío García Ramos
y Ana Rojo Sebastián**



1. ALTERACIONES DEL EQUILIBRIO Y DE LA MARCHA

Bloqueos de la marcha

Los bloqueos en la marcha (FOG, *freezing of gait*)¹ son uno de los retos terapéuticos más importantes en la enfermedad de Parkinson (EP). Los bloqueos pueden aparecer en *off* y responder al tratamiento dopaminérgico, pueden ser parcial o totalmente resistentes a la terapia dopaminérgica y también pueden ser originados por el tratamiento, tanto médico como quirúrgico, de la EP (**Tabla I**).

Los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), tanto rasagilina como selegilina, redujeron el riesgo de padecer bloqueos en la marcha en dos ensayos clínicos (**nivel de evidencia A2**). Este beneficio se observó tanto en pacientes sin tratamiento como en pacientes tratados con fármacos dopaminérgicos, si bien en ninguno de los estudios era el objetivo principal, por lo que no puede descartarse que se trate de un hallazgo incidental.

Bloqueos sensibles a dopamina

Es el tipo de bloqueos más frecuente. Suelen ser más intensos y prolongados en *off*. El tratamiento de elección es la levodopa (**nivel de evidencia B**). Un estudio observó incidentalmente menor riesgo de bloqueos en un grupo de pacientes tratados con levodopa respecto al grupo de pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos (**nivel de evidencia A2**). Este estudio prospectivo de 5 años de duración comparó la incidencia de discinesias en dos grupos de pacientes tratados con levodopa o con ropinirol. El grupo tratado con ropinirol presentó menos discinesias, pero el tiempo hasta que el 25 % de los pacientes incrementó los bloqueos en la marcha fue de 207 semanas en el grupo de levodopa frente a 166 semanas en el grupo de ropinirol, y se produjo un aumento del FOG en el 25 % de los pacientes del grupo levodopa frente al 32 % en el grupo de ropinirol. Dado que la potencia de la levodopa como medicación antiparkinsoniana es mayor que la del ropinirol, no se puede descartar que los bloqueos en el grupo tratado con agonistas se originen porque los pacientes en este grupo estaban hipotratados, pero, según la opinión de algunos expertos¹, todos los agonistas pueden inducir bloqueos en la marcha que no tienen por qué reaparecer cuando se introduce en su lugar la levodopa.

En un paciente sin tratamiento que presente bloqueos en la marcha, por tanto, la primera opción terapéutica sería introducir levodopa. En pacientes ya tratados puede ser necesario aumentar la dosis de medicación dopaminérgica para que remitan por completo, aun a expensas de producir discinesias.

Los resultados de la amantadina no son concluyentes (**nivel de evidencia C**). Un estudio mostró menor riesgo de bloqueos en la marcha en pacientes tratados

**Tabla I. Terapias farmacológicas y no farmacológicas en los bloqueos en la marcha**

	Estudios, N.º de pacientes	Niveles de evidencia/Grados de recomendación	Efecto
IMAO-B	2 estudios	A2	Reducción del riesgo (no puede descartarse relación incidental)
Levodopa	1 estudio	A2	Reducción del riesgo comparado con AD
Bloqueos sensibles a dopamina			
Levodopa	3 estudios	B	Mejoría
Amantadina	2 estudios	C	No concluyente
ECP-NST	1 estudio a 1 año 20 pacientes	C	Mejoría
Duodopa	1 estudio retrospectivo 76 pacientes	C	Mejoría
Bloqueos en pacientes tratados con ECP-NST			
Ajuste de parámetros de estimulación /aumento de levodopa		Opinión de expertos	
Metilfenidato	1 estudio 8 semanas 23 pacientes	B	Mejoría
Estimulación a baja frecuencia	1 estudio clase IV 7 pacientes		Mejoría
Toxina botulínica	1 estudio	B	No eficaz
Bloqueos total o parcialmente resistentes a dopamina			
Entacapona + droxidopa	5 pacientes	D	Datos insuficientes
ECP-PPN	2 estudios (6 y 7 pacientes)	C	Datos inconsistentes
Duodopa 24 horas	5 pacientes	D	Mejoría
Amantadina i.v.	1 estudio 8 pacientes	B	No eficaz
TEC	6 pacientes, 8 sesiones de TEC	D	Datos insuficientes
EMT	10 pacientes 1 mes	D	Datos insuficientes
Toxina botulínica	3 estudios controlados	B	No eficaz
ECP-NST	2 estudios	C	No eficaz

Tabla I. Terapias farmacológicas y no farmacológicas en los bloqueos en la marcha

	Estudios, N.º de pacientes	Niveles de evidencia/Grados de recomendación	Efecto
Bloqueos inducidos por dopamina			
Reducción de levodopa		D	Mejoría
Terapias no farmacológicas		B	
Estrategias basadas en pistas visuales y auditivas	1 estudio clase II		Eficaz
Pistas + entrenamiento en cinta	1 estudio clase II		Eficacia adicional

AD: agonistas dopaminérgicos; ECP-NST: estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico; ECP-NPP: estimulación cerebral profunda del núcleo pedunculopontino; EMT: estimulación magnética transcortical; IMAO-B: inhibidores de la monoaminoxidasa B; TEC: terapia electroconvulsiva.

crónicamente con amantadina, a diferencia de los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, que presentaban mayor riesgo², mientras que en otras series de pacientes no se objetivó el mismo efecto. En un estudio retrospectivo en 11 pacientes tratados con amantadina por bloqueos en la marcha se observó un efecto beneficioso, pero en algunos pacientes transitorio. Un estudio ha valorado formalmente el efecto de la infusión intraduoneal de levodopa (duodopa) en los trastornos de la marcha, mostrando mejoría con un **nivel de evidencia C**³. En este estudio, 46 de 74 pacientes (61,4%) mejoraron en la marcha, incluyendo como tal los bloqueos, la festinación y la inestabilidad postural; 28 se mantuvieron sin cambios y uno empeoró.

No hay estudios con apomorfina en infusión continua.

La estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico (ECP-NST) puede mejorar los bloqueos en la marcha sensibles a levodopa (**nivel de evidencia C**), basándose en una evidencia limitada, de un máximo 20 pacientes y seguimiento a 1 año. La mejoría sería esperable en el grupo de pacientes en los que no se puede optimizar el tratamiento a consecuencia de efectos adversos de la medicación dopaminérgica. El tratamiento adicional con terapia dopaminérgica parece mejorar más los parámetros de la marcha respecto a la estimulación aislada. No debe olvidarse que la ECP-NST no mejora, e incluso puede empeorar, los bloqueos no sensibles a levodopa, y que puede inducir bloqueos en la marcha en pacientes que no los tenían.

No se ha valorado específicamente el efecto de la estimulación del globo pálido sobre la marcha y los bloqueos en pacientes parkinsonianos.



Una situación particular es la de los bloqueos que aparecen en ECP-NST. En este subgrupo de pacientes, la administración de metilfenidato a dosis de 1 mg/kg/día ha mostrado efectos beneficiosos en un estudio (**nivel de evidencia B**). No obstante, el metilfenidato no es efectivo para los bloqueos en la marcha en pacientes parkinsonianos no tratados con ECP-NST, basándose en un estudio doble ciego controlado con placebo en 23 pacientes⁴.

En los bloqueos en pacientes tratados con ECP-NST se recomienda ajustar los parámetros de estimulación: reducir voltajes, reducir frecuencia a 60 Hz, minimizar las diferencias izquierda-derecha en los electrodos, o aumentar la dosis de levodopa (**opinión de expertos**).

Un primer estudio doble ciego realizado en 2008 en 13 pacientes parkinsonianos tratados con ECP-NST que desarrollaron bloqueos 2,5 años después de la cirugía, mostró que la frecuencia de 60 Hz producía menos bloqueos en la marcha⁵. En el seguimiento a 8 meses, 11 pacientes mantenían la mejoría, aunque precisaron aumentar la dosis de levodopa, y dos pacientes volvieron a la frecuencia de 130 Hz por incapacidad para controlar los síntomas segmentarios a pesar del incremento de levodopa. Un estudio posterior realizado en 11 pacientes con una frecuencia de 80 Hz mostró una mejoría inmediata de la marcha por la prueba de *Sit-Walk-Sit* (SWS), que se perdió en el seguimiento a los 1, 5 y 15 meses; tres pacientes volvieron a los parámetros de 130 Hz por mal control de los síntomas motores.

En un estudio reciente, doble ciego, realizado en siete pacientes parkinsonianos tratados con ECP-NST que presentaban síntomas axiales y bloqueos en la marcha, estos mejoraron significativamente en la escala de FOG y en SWS respecto a la estimulación con 130 Hz y a la situación de desconexión del estimulador⁶. La mejoría se mantuvo en el seguimiento a 3-8 semanas en todos los pacientes excepto en uno, que volvió a la frecuencia anterior por aumento del temblor. Este estudio⁶ proporciona una **evidencia de clase IV** sobre el efecto de la estimulación a baja frecuencia en los bloqueos en la marcha, si bien son necesarios más estudios para evaluar la respuesta a largo plazo y sopesar el efecto de la estimulación a baja frecuencia sobre los restantes síntomas parkinsonianos.

Bloqueos resistentes a dopamina

No hay estudios aleatorizados ni metaanálisis sobre tratamientos no dopaminérgicos en bloqueos parcial o totalmente resistentes a levodopa.

Se ha utilizado la combinación de droxidopa y entacapona para intentar corregir el déficit en los circuitos adrenérgicos que interviene en los síntomas parkinsonianos. En un pequeño estudio realizado en cinco pacientes, la administración de 3,4-dihidroxifenilserina (L-DOPS) junto con entacapona mejoró los bloqueos resistentes a levodopa.

Otra aproximación es la corrección del déficit colinérgico que parece contribuir a los bloqueos resistentes a dopamina. Se han utilizado los inhibidores de la acetilcolinesterasa para intentar reducir las caídas en pacientes parkinsonianos, pero no se ha valorado específicamente su efecto sobre los bloqueos en la marcha.

La estimulación cerebral profunda del núcleo pedunculopontino en bloqueos resistentes a dopamina ha mostrado resultados inconsistentes (**nivel de evidencia C**), con mejorías en un estudio y falta de respuesta en otro.

Cinco pacientes con bloqueos resistentes a dopamina mejoraron con infusión intraduodenal de levodopa durante 24 horas, con tasa nocturna al 50-80% de la diurna.

Otras terapias han mostrado resultados insuficientes: algunos pacientes tratados con estimulación magnética transcortical en un estudio (**nivel de evidencia D**) y en otro con terapia electroconvulsiva (**nivel de evidencia D**) mejoraron.

Un estudio controlado con amantadina intravenosa en bloqueos resistentes a dopamina no ha mostrado efectividad (**nivel de evidencia B**). Tampoco la inyección de toxina botulínica en músculos de las pantorrillas (**nivel de evidencia B**).

Bloqueos inducidos por dopamina

Los bloqueos inducidos por medicación dopaminérgica son raros (5%). Pueden producirse por levodopa y, más frecuentemente, por agonistas dopaminérgicos. El tratamiento de elección es la reducción de la medicación, primero de los agonistas dopaminérgicos y después de la levodopa; no es efectivo sustituir un agonista por otro (**opinión de expertos**). En casos aislados se ha objetivado mejoría con la ECP-NST al reducir la dosis de medicación dopaminérgica.

Terapias no farmacológicas

Las terapias basadas en estrategias de pistas visuales o auditivas son efectivas para el tratamiento de los bloqueos en la marcha (**nivel de evidencia B**). Según las recomendaciones de la European Federation of Neurological Societies (EFNS) para el tratamiento de la EP⁷, el entrenamiento basado en pistas es probablemente efectivo en los bloqueos en la marcha (estudio clase II). La asociación de pistas visuales o auditivas con entrenamiento en cinta proporciona mayores beneficios (estudio clase II).

Acinesia de la marcha

La acinesia de la marcha es uno de los principales síntomas de la EP, y un importante determinante de la calidad de vida en estadios iniciales y moderados. El control de la



cadencia se mantiene a lo largo de la enfermedad, por lo que el trastorno de la marcha se atribuye a la incapacidad interna para generar pasos suficientemente amplios.

Entre los sistemas más utilizados en los últimos años para la mejoría de la marcha destacan el entrenamiento en cinta y los dispositivos con descarga de peso. Este sistema de entrenamiento de la marcha consiste en una suspensión con arnés, que reduce un porcentaje del peso de forma simétrica sobre ambas extremidades, mientras se camina en una cinta.

Una revisión reciente del efecto del entrenamiento con cinta con o sin descarga de peso en pacientes parkinsonianos incluyó ocho estudios con un total de 203 pacientes en estadios leve-moderado⁸. De ellos, en siete estudios controlados con un total de 153 pacientes se observaron mejorías en la velocidad de la marcha; cinco estudios con un total de 95 pacientes observaron mejoría en la longitud del paso; dos estudios con un total de 41 pacientes observaron aumento de la distancia recorrida; y cuatro estudios con 78 pacientes no objetivaron mejoría de la cadencia. En ninguno de los estudios se detectaron efectos adversos.

Conclusiones y recomendaciones

Las técnicas de entrenamiento con cinta son útiles para aumentar la velocidad de la marcha, longitud del paso y distancia recorrida en la acinesia de la marcha en la pacientes parkinsonianos en estadios I-III, si bien el número de estudios controlados es pequeño. Está por determinar su efecto a largo plazo y la duración de los efectos beneficiosos una vez terminado el tratamiento. No obstante, dada la seguridad del procedimiento, parece razonable recomendarlo como tratamiento adyuvante en pacientes en estadios I-III con acinesia de la marcha.

Caídas

Las caídas en la EP se asocian a peor pronóstico, mayor riesgo de inmovilización y fracturas y mayor mortalidad. El origen de las caídas es multifactorial; no solo están relacionadas con síntomas de la enfermedad (bloqueos, inestabilidad, hipotensión ortostática, disfunción cognitiva, rigidez axial, discinesias), sino con otros factores como son edad, sexo, presencia de déficit visual, ingesta de fármacos sedantes, ingesta de alcohol, artrosis o sedentarismo. Es recomendable identificar y corregir los factores causales para prevenir su aparición, ya que una vez establecida es difícil de tratar.

Dentro de los factores causales de caídas en la EP se ha destacado el papel de la situación cognitiva en los pacientes. Un reciente estudio fase II, doble ciego y contro-

lado con placebo ha puesto de manifiesto una reducción significativa en la frecuencia de caídas en pacientes con EP tratados con rivastigmina⁹.

Terapias no farmacológicas

Taichí

Se conoce desde hace tiempo que esta práctica milenaria favorece el equilibrio a través de movimientos de cambio de peso, desplazamiento del centro de gravedad en los límites del equilibrio y movimientos de pasos en dirección anteroposterior y lateral.

La recomendación de la práctica del taichí en la EP se ha generalizado tras publicarse los resultados de un ensayo clínico en el que participaron 176 pacientes con EP, comparando el taichí con entrenamiento con resistencia y con estiramientos de baja intensidad¹⁰. El taichí demostró superioridad respecto al entrenamiento con resistencia y a los estiramientos de baja intensidad: menos caídas, más longitud del paso y velocidad de la marcha y mejores parámetros de equilibrio. Los beneficios se mantuvieron 3 meses después de terminar el estudio.

Desde entonces, varias revisiones y metaanálisis han intentado evaluar los resultados reales del taichí en la EP. En el último metaanálisis publicado en 2014¹¹ se incluyeron siete estudios aleatorizados y controlados, y un estudio no controlado, llegando a la conclusión de que el taichí es efectivo en pacientes parkinsonianos para mejorar el equilibrio (Escala de Equilibrio de Berg, *Berg Balance Scale*), función motora (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, UPDRS-III) y movilidad funcional (*Timed Up and Go Test*) en pacientes con EP. Comparado con otras terapias activas, el taichí aporta mejores resultados únicamente sobre el equilibrio. No hay evidencia suficiente para confirmar o refutar el efecto de taichí sobre la velocidad y resistencia de la marcha, o la longitud del paso. Los resultados a largo plazo deben ser evaluados en más estudios, ya que la evidencia actual es insuficiente.

En resumen, las evidencias indican que la práctica del taichí puede recomendarse para mejorar el equilibrio y la función motora en pacientes parkinsonianos, y, en especial, es superior a otras terapias activas en la mejoría del equilibrio.

Terapias basadas en la música

La música rítmica proporciona pistas externas auditivas, incorpora movimientos de *stepping*, cambio de peso y rotación, y permite y facilita la sincronización precisa de los movimientos. La música además induce respuestas emocionales y mejora el cumplimiento con tratamientos prolongados. Moverse al ritmo de la música libera endorfinas y puede promover patrones de satisfacción que distraigan de la fatiga.



En el metaanálisis publicado en 2014 sobre el efecto del baile en pacientes parkinsonianos¹² se analizaron los resultados de cinco estudios controlados en los que el baile se comparaba con otro tipo de ejercicio o con la no intervención. Los resultados indican mejorías significativas a corto plazo en la UPDRS-III, Escala de Equilibrio de Berg y velocidad en la marcha, comparando con la no intervención. Cuando se compara con otros tipos de ejercicio físico, se observan mejorías significativas en el equilibrio y calidad de vida. Las limitaciones son de nuevo el escaso número de pacientes y efectividad de las terapias a largo plazo.

Basándose en dos estudios con 100 pacientes, la terapia con baile mejora más la función motora medida por la UPDRS respecto a la no intervención, y no muestra diferencias respecto al ejercicio físico. En el equilibrio medido por la Escala de Equilibrio de Berg, y basándose en dos estudios con 43 pacientes, el baile es efectivo respecto a la no intervención, y es más efectivo comparando con el ejercicio físico. Respecto a los bloqueos en la marcha, no se observaron mejorías.

En resumen, el baile contribuye a mejorar la función motora de forma comparable al ejercicio físico y muestra eficacia para mejorar el equilibrio, pero no mejora los bloqueos de la marcha.

2. ANTECOLIS, CAMPTOCORMIA E INCLINACIÓN LATERAL DEL TRONCO (SÍNDROME DE PISA)

Antecolis

El antecolis en la EP se define como la flexión anterior de la cabeza y cuello de al menos 45 grados, con posible corrección transitoria voluntaria completa o casi completa y/o con capacidad de ejercer fuerza con los músculos extensores del cuello ante un examinador. Aparece en el 5-6% de los pacientes. De inicio subagudo y curso progresivo, es más frecuente su aparición a lo largo del curso de la enfermedad pero puede aparecer de forma aguda tras el inicio del tratamiento con agonistas dopaminérgicos y amantadina. Los pacientes con antecolis pueden presentar dolor cervical, disfagia, sialorrea, alteración visual y pérdida de equilibrio. En la exploración puede aparecer hipertrofia de la musculatura extensora y flexora, espasmos de la musculatura flexora, debilidad de músculos extensores, rigidez cervical y no mejora con gesto antagonista.

Fisiopatológicamente se barajan dos hipótesis: a) en los pacientes con hipertrofia muscular, con algún grado de tortícolis o laterocolis y sin debilidad, se sugiere una etiología distónica; b) en los pacientes con debilidad de los extensores y leve atrofia de los flexores, hay que considerar una miopatía. En todos los casos puede haber rigidez asociada. En los casos en los que la postura no se corrige hay que descartar una patología ortopédica subyacente¹³.

Antes de iniciar un tratamiento se debe realizar una prueba de imagen cervical y un electromiograma (EMG). En los casos en que haya datos de miopatía inflamatoria en el EMG se puede plantear una biopsia muscular.

En cuanto a su manejo, en los *casos en que predomina la distonía* se puede realizar:

► **Tratamiento farmacológico:**

- Ajustar el tratamiento dopaminérgico si existe modificación de la postura en función de las fluctuaciones motoras del paciente. Retirar los agonistas si ha existido relación temporal con el inicio de agonistas dopaminérgicos.
- Toxina botulínica: no hay evidencias de resultados con toxina botulínica en la musculatura flexora superficial del cuello. Se puede utilizar una guía con EMG, ecografía y PET-FDG para inyectar la musculatura flexora profunda del cuello¹⁴ (**nivel de evidencia 4, grado de recomendación C**).

- **Tratamiento quirúrgico con ECP:** no hay evidencia para el tratamiento de antecolis de pacientes con EP con ECP de forma aislada, a no ser que se considere como parte del tratamiento de otros síntomas.

En los *casos en que predomina la miopatía* se puede intentar tratamiento con corticoides o inmunosupresores en los pacientes en los que hay datos de miopatía inflamatoria (**nivel de evidencia 4, grado de recomendación C**)¹⁵.

Camptocormia

Se define como una flexión anormal (más de 45 grados) de la región toracolumbar mientras el paciente está sentado o caminando y que desaparece casi por completo en decúbito supino. Se puede clasificar en camptocormia superior, cuando la flexión del tronco se produce entre la zona torácica baja y lumbar alta (implica bilateralmente a los músculos oblicuos externos e internos así como rectos abdominales), y camptocormia inferior, cuando la flexión es a nivel de la cadera (implica al iliopsoas y rectos abdominales). La prevalencia de este síndrome en la EP varía entre 3% y el 17,7%. Los pacientes con EP que desarrollan camptocormia suelen ser mujeres de edad avanzada con una EP más grave y con más síntomas no motores. Los pacientes presentan inestabilidad y tensión de la musculatura abdominal. En la exploración asocian rigidez axial importante, espasmo de rectos abdominales y dolor de espalda.

La camptocormia en la EP se produce por varios factores: progresión de la enfermedad, distonía asociada a la EP y miopatía secundaria a la propia enfermedad o concurrente con los fármacos usados en su tratamiento (agonistas dopaminérgicos o neurolépticos). El diagnóstico diferencial hay que plantearlo principalmente con problemas espondiloartrósicos (aplastamientos vertebrales, osteoporosis, fracturas); en este caso, la falta de corrección de la postura en decúbito supino es el principal factor diferenciador¹⁶.



El manejo de la camptocormia consiste en:

- ▶ **Tratamiento no farmacológico:** se puede valorar el empleo de corsés y terapias de rehabilitación (**nivel de evidencia 4, grado de recomendación C**).
- ▶ **Tratamiento farmacológico:**
 - La camptocormia se considera un signo que no responde a levodopa pero se puede ajustar el tratamiento dopaminérgico si se observa fluctuación de la postura según el estado motor. En casos seleccionados y jóvenes en los que puede predominar el cuadro distónico se puede intentar el tratamiento con anticolinérgicos.
 - Toxina botulínica: no hay estudios con resultados positivos. Se recomienda inyectar los músculos oblicuos externos en los casos en que no se encuentre beneficio inyectado solo los rectos anteriores¹⁷ (**nivel de evidencia 4, grado de recomendación C**).
 - Inyección de lidocaína en los músculos oblicuos externos¹⁸ (**nivel de evidencia 4, grado de recomendación C**).
- ▶ **Tratamiento quirúrgico:**
 - ECP: los estudios realizados con ECP tanto en el NST como en el globo pálido interno en series pequeñas de casos han mostrado resultados variables. La indicación de ECP en camptocormia asociada a EP no debe considerarse aislada sino dentro de la valoración global de la indicación de esta técnica, por sus complicaciones motoras¹⁹ (**nivel de evidencia 4, grado de recomendación C**).
 - Cirugía ortopédica: se debe considerar la corrección de deformidades solo en casos graves seleccionados, así como cirugía local descompresiva en pacientes con fracturas y/o aplastamientos vertebrales que condicionen radiculopatía y/o mielopatía asociada.

Síndrome de Pisa o inclinación lateral del tronco

Se define como la inclinación lateral del tronco (más de 10 grados) que se corrige de forma pasiva o en decúbito supino. Hay que diferenciarla de la escoliosis, que es un término ortopédico con rotación vertebral. El síndrome de Pisa puede tener o no asociada una escoliosis. La fisiopatología es compleja y multifactorial: se ha relacionado con fármacos (neurolepticos e inhibidores de la acetilcolinesterasa), distonía y, sobre todo, con un desequilibrio en el funcionamiento de los ganglios basales y una alteración de la integración sensitivomotora que favorecerían la postura anormal. En la mayoría de los pacientes con EP la curvatura suele ser hacia el lado contralateral al inicio de los síntomas²⁰. El inicio es crónico y curso progresivo. Los pacientes pueden tener desequilibrio, disnea y dolor.

El manejo del síndrome de Pisa se basa en:

- ▶ **Tratamiento no farmacológico:** ortesis y rehabilitación (**nivel de evidencia 4, grado de recomendación C**).

► Tratamiento farmacológico:

- Se debe comprobar si se ha añadido algún fármaco que pueda causar el síndrome y retirarlo. Ajustar el tratamiento dopaminérgico si se observa cambio de la postura según la situación motora del paciente. Se pueden usar clozapina y anticolinérgicos (**nivel de evidencia 4, grado de recomendación C**).
- Toxina botulínica: inyectar en la musculatura paravertebral, cuadrado lumbar e ileopsoas²¹ (**nivel de evidencia 4, grado de recomendación C**).

► Tratamiento quirúrgico:

- ECP: en el NST ha mostrado resultados contradictorios y hay publicados casos aislados que han mejorado con estimulación del núcleo pedunculo-pontino (**nivel de evidencia 4, grado de recomendación C**).
- Cirugía ortopédica: se debe considerar la corrección de deformidades solo en casos graves seleccionados, así como la cirugía local descompresiva en pacientes con fracturas y/o aplastamientos vertebrales que condicionen radiculopatía y/o mielopatía asociada.

3. DISARTRIA Y DISFAGIA**Disartria**

En la EP son frecuentes los trastornos de la voz y del habla, más aún con la progresión de la enfermedad, pudiendo llegar a ser muy limitantes y mermar de forma muy significativa la calidad de vida. Los más frecuentes son: bajo volumen (hipofonía) y monotonía en el tono de la voz (disprosodia), articulación imprecisa, repetición de palabras, aceleración del ritmo (palilalia, taquilalia), voz entrecortada y temblor vocal. Algunos de ellos pueden deberse a la hipocinesia y a la rigidez (y por ello pueden mejorar con la terapia dopaminérgica). También existe una mala coordinación entre habla y respiración, y defectos en la percepción acústica con alteración de la autopercepción.

A nivel farmacológico se debe optimizar la medicación dopaminérgica, aunque la respuesta sea parcial. También se han comunicado mejorías en parámetros del habla tras descensos en la medicación dopaminérgica. El tratamiento mediante estimulación subtalámica en ocasiones provoca empeoramiento en la articulación (aunque también se han descrito mejorías en pacientes disártricos). El empeoramiento posquirúrgico puede ser reversible, y se ha hipotetizado que puede variar por los cambios en la medicación o de los parámetros eléctricos.

La logopedia emplea ejercicios respiratorios, de fonación, articulación, prosodia y entonación. Hay dispositivos de retroalimentación auditiva retardada (RAR) que, por ejemplo, emiten una vibración cuando la señal acústica es menor que un umbral



fijado de forma individual. En fases avanzadas de la enfermedad puede ser necesario emplear aparatos de comunicación (amplificadores de voz, tableros alfabeto, sistemas de salida de voz digitalizada, mensajes de voz grabados)^{22,23}.

Existen dos revisiones sistemáticas de la literatura sobre tratamiento de la disartrrofía en la EP realizadas por el movimiento Cochrane en 2012. Valoran estudios realizados en un total de 159 pacientes. Concluyen que el Lee Silverman Voice Treatment (LSVT) mejora más que los ejercicios respiratorios en diversos parámetros objetivos (nivel de presión sonora y variabilidad de frecuencia en lectura y en monólogo, comunicación y volumen del habla)²⁴.

El LSVT es un método en el que se instruye al paciente a incrementar el volumen y la inteligibilidad. Es el que, según los estudios publicados, es más eficaz en la EP. Al comparar distintas modalidades de LSVT, en la EP es más eficaz el LSVT-LOUD que el LSVT-ARTIC (en inteligibilidad del habla y nivel de presión sonora de lectura). El LSVT-LOUD incluye ejercicios de intensidad de voz, entonación y movilidad facial que mejoran las funciones respiratorias, laríngeas y articulatorias; se aplican 16 sesiones de 60 minutos durante 1 mes. Se ha objetivado que en ocasiones la mejoría puede mantenerse hasta 2 años. Emplea un sonómetro para calibrar el nivel de volumen de la voz y hacer reconocer que deben aumentarlo para ser entendido (retroalimentación visual). Es un tratamiento también eficaz en la disfagia. Al comparar la aplicación de la terapia LSVT-LOUD de manera presencial con el modo *online* no hay diferencias significativas salvo la presión y la aspereza en la fonación vocal sostenida a favor de la modalidad presencial.

Al comparar la eficacia de la RAR frente a la terapia tradicional, hay parte de resultados a favor de la RAR (articulación y tasa de conversación en lectura) y otros a favor de la terapia tradicional (inteligibilidad de lectura).

En otra revisión en la que se agrupan resultados de un total de 41 participantes en los que se compara el LSVT con la retroalimentación visual, comparados también con la no intervención o el placebo, se encuentran algunas mejoras (algo mayores para la retroalimentación visual que para el LSVT) pero concluyen que la evidencia es insuficiente²⁵.

Hay un ensayo en marcha que pretende reclutar más de 60 pacientes con un seguimiento hasta el año para comparar el LSVT con un tratamiento estándar y con un control (PD COMM *Pilot*).

No se encuentran publicaciones que traten de la repercusión sobre las actividades de la vida o calidad de vida, el impacto en el cuidador ni estudios sobre el impacto económico. El resultado clínicamente más relevante sería la inteligibilidad pero casi ningún resultado en estos estudios es estadísticamente significativo.

Conclusiones y recomendaciones

- ▶ La logoterapia en pacientes con enfermedad de Parkinson puede ser de ayuda para mejorar el volumen de la voz y otros parámetros del habla (**grado de recomendación C**).
- ▶ Considerando el pequeño número de pacientes en los estudios, los resultados heterogéneos y las dificultades metodológicas, la evidencia es insuficiente para indicar o refutar de forma tajante una forma de terapia sobre otra en un paciente concreto. Tampoco hay evidencia suficiente para avalar o refutar la logopeterapia frente a la no intervención o placebo.
- ▶ El LSVT, con un **grado de recomendación B**, es el único tratamiento con una efectividad relevante a corto plazo que puede mantenerse 24 meses.
- ▶ Existe evidencia limitada en favor del LSVT-LOUD sobre el LSVT-ARTIC y los ejercicios respiratorios, y una no inferioridad de la versión *online* del LSVT comparada con la técnica presencial. Se obtienen resultados de inteligibilidad a favor de la terapia tradicional al compararla con la RAR. La RAR mejora más que la terapia tradicional la articulación.

Disfagia

Los trastornos de la deglución son un problema muy relevante en la EP aunque muchas veces infradiagnosticado. Incluso en fases iniciales de la enfermedad, si se realizan estudios instrumentales se evidencian alteraciones hasta en un 80% de los pacientes. Género masculino, edad, tiempo de evolución de la enfermedad y demencia son factores que de forma independiente incrementan el riesgo de disfagia. En fases avanzadas puede provocar dificultades en la administración del tratamiento oral y aumenta el riesgo de desnutrición y deshidratación así como de asfixias, neumonía por aspiración y muerte.

En la EP se pueden afectar todas las fases de la deglución: elaboración del bolo, interferencias por movimientos anormales de la lengua (*lingual pumping*, *lingual rocking*), acúmulos de comida en la valécula y el seno piriforme, alteración de la relajación y menor apertura cricofaríngea, poca elevación del complejo hipolaríngeo, retraso en el cierre glótico, hipoestesia en estructuras laríngeas con menos reflejos protectores o alteraciones de la peristalsis esofágica²⁶.

Su fisiopatología es compleja, relacionándose tanto con mecanismos dopaminérgicos como no dopaminérgicos (por ejemplo, asociados a la degeneración de núcleos colinérgicos del tronco). Recientes estudios necrópsicos en enfermos con disfagia han demostrado depósitos de sinucleína en axones sensitivos en la mucosa del tracto digestivo alto.



Existen dos cuestionarios para la detección precoz de disfagia que han sido validados específicamente en la EP: el *Swallowing Disturbance Questionnaire* y el *Munich Dysphagia Test-Parkinson's Disease*. El SWAL-QoL valora la calidad de vida relativa a la deglución (duración de las comidas, fatiga, miedo a la asfixia, sueño, etc.).

Se están evaluando pruebas sencillas y sensibles para determinar los pacientes que deben ser estudiados más en profundidad (flujo espiratorio durante la tos voluntaria, inducción de tos por aerosoles, etc.). La prueba de volumen-viscosidad no ha sido validada específicamente para la EP.

Dentro del algoritmo de valoración de la disfagia orofaríngea se cuenta con diferentes pruebas instrumentales:

- ▶ **Fibroendoscopia de la deglución (FEES):** permite la visualización directa de toda la superficie mucosa de la faringe y vestíbulo laríngeo, objetivando el posible residuo de secreciones o de alimentos y el riesgo de penetración/aspiración. No provoca radiación pero no permite la valoración de la fase oral.
- ▶ **Videofluoroscopia (VFS):** proporciona un registro funcional de todas las fases de la deglución. Se utiliza material de contraste en diferentes volúmenes y consistencia. Permite valorar la eficacia de las modificaciones compensatorias de la dieta, posturas y maniobras deglutorias. Es la prueba más sensible para la detección de aspiración.

Debe tenerse en cuenta el estado motor del paciente en el momento de aplicación de las pruebas, para poder interpretar adecuadamente los resultados.

En cuanto al tratamiento de la disfagia, a nivel farmacológico se debe optimizar la medicación dopaminérgica, aunque la respuesta sea parcial. Levodopa, apomorfina y rotigotina han demostrado su eficacia en algunos pacientes. Pequeños estudios han demostrado efectos beneficiosos de la estimulación magnética transcraneal.

El diseño del plan de tratamiento debe ser individualizado, en función de las alteraciones objetivadas en las pruebas, de los hábitos alimenticios, de la presencia o no de deterioro cognitivo y del soporte familiar.

Existen revisiones sistemáticas que analizan la literatura disponible sobre las prácticas compensatorias o rehabilitadoras en el manejo de la disfagia orofaríngea en la EP^{27,28}.

Hay que hacer conocer al paciente y a la familia normas para una adecuada deglución, como realizar la ingesta de los alimentos en situación *on*, no forzarla y de modo atento, sin distractores, comer lentamente y en pequeñas cantidades, y asegurarse de vaciar la boca antes de ingerir de nuevo.

Como tratamientos rehabilitadores se recomiendan ejercicios de motricidad oral, ejercicios para potenciar la musculatura espiratoria, maniobras de protección, corrección postural o estimulación termotáctil.

Las revisiones analizan la eficacia de diversos tratamientos compensatorios (consistencias y espesores diferentes, estimulación termotáctil, postura con el mentón abajo) y tratamientos rehabilitadores (ejercicios de deglución, el LSVT), deglución forzada con biorretroalimentación, fortalecimiento de la musculatura espiratoria, aplicación de estimuladores cutáneos y ayuda de vídeos. Como conclusiones exponen que las aproximaciones compensatorias pueden producir alivio inmediato de los síntomas de disfagia, pero estos métodos pueden hacer poco por mejorar la calidad de vida a largo plazo. El bajar la barbilla hacia el pecho, postura frecuentemente recomendada, solo protegió de aspiración a un 41 % de los pacientes con EP. El uso de la postura de bajar la barbilla hacia el pecho con líquidos poco espesos es menos eficaz en la prevención de la aspiración en comparación con utilizar líquidos espesos solos y no reduce eficazmente la incidencia de neumonía en las poblaciones con EP y demencia. Respecto a la modificación de consistencias del bolo se necesita más investigación sobre el uso de espesantes de líquidos en relación con su efectividad en algunos tipos de disfagia. Los tratamientos rehabilitadores tienen el potencial de reducir o resolver la disfagia en sí misma, lo que puede mejorar la seguridad y calidad de vida pero con una ganancia más lenta. El LSVT mejora los trastornos de la movilidad y disminuye los residuos. También la terapia de fortalecimiento de la musculatura espiratoria ha demostrado eficacia, así como algún estudio con estimulación eléctrica de la zona submental.

En un ensayo controlado prospectivo aleatorizado doble ciego²⁹ se evaluaron los efectos de la terapia de deglución asistida por vídeo (VAST) frente al tratamiento convencional (ejercicios de deglución y estrategias compensadoras) en 42 pacientes con EP sin demencia, donde cada grupo recibió seis sesiones de 30 minutos de terapia durante 6 semanas. A las 6 semanas, el grupo VAST presentaba menos residuos en la faringe. También mejoraron algunos parámetros de calidad de vida, disfrute de la comida y calidad del cuidado.

En otro estudio³⁰ no se encontraron diferencias entre pacientes sometidos a tratamiento convencional frente a tratamiento convencional más estimulación eléctrica superficial.

La realización de ejercicios de disminución de la velocidad y de entonación mejora los parámetros de inteligibilidad³¹.

En ocasiones puede ser requerida la sonda nasogástrica provisional no solo para asegurar la nutrición sino para permitir la administración de fármacos. En fases avanzadas, cuando la disfagia es grave, se debe recomendar la gastrostomía.



Conclusiones y recomendaciones

- ▶ La disfagia debe ser identificada precozmente y tratada de forma individualizada (**grado de recomendación C**).
- ▶ Las aproximaciones compensatorias (espesor de tipo pudín o néctar, postura de barbilla hacia abajo, estimulación termotáctil) pueden aliviar los síntomas de disfagia en pacientes con EP pero no mejoran en sí el problema de la deglución. Los tratamientos rehabilitadores (ejercicios de deglución, LSVT, deglución con biorretroalimentación, entrenamiento de la musculatura espiratoria) tienen el potencial de reducir la disfagia en sí misma pero con una ganancia más lenta (**grado de recomendación C**).
- ▶ Se recomienda valorar la utilización de las técnicas LSVT y VAST para el manejo de los problemas de deglución en personas con EP. El tratamiento de fortalecimiento de la musculatura espiratoria y el VAST pueden ser eficaces solos o en combinación con terapia dopaminérgica (**grado de recomendación B**).
- ▶ Se recomienda no considerar como primera línea la utilización de la técnica de bajar la barbilla junto con líquidos poco espesos para disminuir la incidencia de neumonía por aspiración.
- ▶ Las propuestas de intervención son muy heterogéneas, con poca consistencia y no concluyentes, por lo que no se puede establecer la relevancia e impacto clínico de forma global. Hay que tener en cuenta que muchos de los pacientes no se benefician de ninguna de las intervenciones estudiadas. Deberían realizarse estudios controlados con un seguimiento mayor de los pacientes para comprobar verdaderamente si la eficacia es mantenida. Se recomienda abordar de manera multidisciplinar los trastornos de la deglución formando equipos de trabajo coordinados que incluyan especialistas en endocrinología y nutrición, rehabilitación, logopedas, enfermeras y terapeutas ocupacionales (**grado de recomendación D**).

Bibliografía

1. Nonnekes J, Snijders AH, Nutt JG, Deuschl G, Giladi N, Bloem BR. Freezing of gait: a practical approach to management. *Lancet Neurol.* 2015;14:768-78.
2. Giladi N, Treves TA, Simon ES, et al. Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2001;108:53-61.
3. Devos D; French DUODOPA Study Group. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(7):993-1000.
4. Espay AJ, Dwivedi AK, Payne M, et al. Methylphenidate for gait impairment in Parkinson disease: a randomized clinical trial. *Neurology.* 2011;76:1256-62.

5. Xie T, Vigil J, MacCracken E, et al. Low-frequency stimulation of STN-DBS reduces aspiration and freezing of gait in patients with PD. *Neurology*. 2015;84:415-20.
6. Moreau C, Defebvre L, Destee A, et al. STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. *Neurology*. 2008;71:80-4.
7. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013;20:5-15.
8. Mehrholz J, Friis R, Kugler J, Twork S, Storch A, Pohl M. Treadmill training for patients with Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD007830.
9. Henderson E, Lord SR, Brodie MA, et al. Rivastigmine for gait stability in patients with Parkinson's disease (ResPonD): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(3):249-58.
10. Li F, Harmer P, Fitzgerald K, et al. Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2012;366(6):511-9.
11. Yang Y, Li XY, Gong L, Zhu YL, Hao YL. Tai chi for improvement of motor function, balance and gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(7):e102942.
12. Sharp K, Hewitt J. Dance as an intervention for people with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;47:445-56.
13. Doherty KM, Van de Warrenburg BP, Peralta MC, et al. Postural deformities in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2011;10:538-49.
14. Revuelta GJ, Montilla J, Benatar M, et al. An ¹⁸F-FDG PET study of cervical muscle in parkinsonian anterocollis. *J Neurol Sci*. 2014;340(1-2):174-7.
15. Savica R, Kumar N, Ahlskog JE, Josephs KA, Matsumoto JY, McKeon A. Parkinsonism and dropped head: dystonia, myopathy or both? *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(1):30-4.
16. Srivarnitchapoom P, Hallett M. Camptocormia in Parkinson's disease: definition, epidemiology, pathogenesis and treatment modalities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(1):75-85.
17. Wijemanne S, Jimenez-Shahed J. Improvement in dystonic camptocormia following botulinum toxin injection to the external oblique muscle. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(10):1106-7.
18. Furusawa Y, Mukai Y, Kawazoe T, et al. Long-term effect of repeated lidocaine injections into the external oblique for upper camptocormia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(3):350-4.
19. Umemura A, Oka Y, Ohkita K, Yamawaki T, Yamada K. Effect of subthalamic deep brain stimulation on postural abnormality in Parkinson disease. *J Neurosurg*. 2010;112:1283-8.
20. Castrioto A, Piscicelli C, Perennou D, Krack P, Debu B. The pathogenesis of Pisa syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014;29(9):1100-7.
21. Dupeyron A, Viollet E, Coroian F, Gagnard C, Renard D, Castelnovo G. Botulinum Toxin-A for treatment of Pisa syndrome: A new target muscle. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(6):669-70.



22. Bloem BR, De Vries NM, Ebersbach G. Non pharmacological treatments for patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30:1504-20.
23. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Enfermedad de Parkinson. Guías de práctica clínica en el SNS. Edita: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2014. NIPO: 680-14-162-9.
24. Herd CP, Tomlinson CL, Deane KH, et al. Comparison of speech and language therapy techniques for speech problems in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD002814.
25. Herd CP, Tomlinson CL, Deane KH, et al. Speech and language therapy versus placebo or no intervention for speech problems in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD002812.
26. Kim YH, Oh BM, Jung IY, Lee JC, Lee GJ, Han TR. Spatiotemporal characteristics of swallowing in Parkinson's disease. *Laryngoscope*. 2015;125(2):389-95.
27. Suttrup I, Warnecke T. Dysphagia in Parkinson's disease. *Dysphagia*. 2016;31(1):24-32.
28. Van Hooren MR, Baijens LW, Voskuilen S, Oosterloo M, Kremer B. Treatment effects for dysphagia in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(8):800-7.
29. Manor Y, Mootanah R, Freud D, Giladi N, Cohen JT. Video-assisted swallowing therapy for patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(2):207-11.
30. Baijens LW, Speyer R, Passos VL, et al. Surface electrical stimulation in dysphagic Parkinson patients: a randomized clinical trial. *Laryngoscope*. 2013;123(11):E38-44.
31. Martens H, Van Nuffelen G, Dekens T, et al. The effect of intensive speech rate and intonation therapy on intelligibility in Parkinson's disease. *J Commun Disord*. 2015;58:91-105.

URGENCIAS Y HOSPITALIZACIÓN

11

COORDINADORES

Juan Carlos Martínez Castrillo y Francisco Vivancos Matellano

AUTORES

Iciar Avilés Olmos, Fátima Carrillo García,
Francisco Javier Carrillo Padilla, Antonio Koukoulis Fernández
y Mónica Kurtis Urra



1. REVISIÓN DE LOS MOTIVOS DE CONSULTA MÁS FRECUENTES DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON A LOS SERVICIOS DE URGENCIAS. COMORBILIDAD

Frecuentación de los servicios de Urgencias

Las cinco principales causas de hospitalización de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) reflejadas en revisiones sistemáticas y en un estudio multicéntrico internacional fueron la cirugía electiva, caídas/fracturas, infecciones, trastornos psiquiátricos y neumonía aspirativa^{1,2}. En general, una limitación destacable es la existencia de pocos estudios sobre estos aspectos en los que se haya especificado cuáles fueron los criterios diagnósticos de inclusión utilizados en relación con la EP³ y escasos los que analizan separadamente los sexos; otros se centran en pacientes jóvenes con la EP, incluyen aspectos de impacto económico o carecen del grupo control que permita diferenciar lo atribuible a la edad de lo propio de la EP.

En los estudios con pacientes con EP y controles se objetiva un patrón de mayor frecuentación de los servicios de Urgencias, estimándose que el 16-45 % de estos enfermos acuden al menos una vez al año³. También se observa un incremento de admisiones hospitalarias, en un rango de frecuencia de hospitalización entre el 7 % y el 28 % por año, entre 1,2 a 1,45 veces por encima de los controles. Por último, en la población de EP de edad avanzada se aprecia una prolongación de días de estancia, que se estima en torno a 2-14 días más de estancia, o unas 1,19-1,20 veces más que los controles^{3,4}, reseñándose que los pacientes con EP tienen casi el doble de probabilidades de permanecer en el hospital más de 3 meses (*ratio* 1,90; IC95 % 1,83, 1,97). Sin embargo, otros estudios no han mostrado diferencias entre las estancias hospitalarias^{5,6} y discrepan entre las tasas de mortalidad⁶. Las comorbilidades no agudas parecen contribuir a estas cifras, siendo las causas más comúnmente implicadas la patología de ojos y oídos (89%), psiquiátricas (68%), musculoesqueléticas (64%), gastrointestinales bajas (62%), respiratorias (60,5%), gastrointestinales altas (59,2%) y genitourinarias (53,9%). Respecto a la polifarmacia, hay una relación entre frecuentación de Urgencias y pacientes con EP mayores de 65 años consumidores de más de cinco fármacos.

Este perfil de utilización de servicios sanitarios es multifactorial: se debe a factores propios de la enfermedad, a la comorbilidad o a los efectos directos del tratamiento antipsicótico y de la medicación dopaminérgica. Pero también por la falta de familiaridad con la EP entre el personal sanitario de Urgencias y en las salas de hospitalización no neurológica, o por los problemas relacionados con la medicación, que acontecen entre el 39 % y el 89,9 % de los pacientes con EP, fundamentalmente en los 2 primeros días. En el área de Urgencias-Hospitalización se ha descrito tanto la interrupción de la medicación (5 %) como cambios en la medicación parkinsoniana (29 %), fallos en su administración (34 %) que suponen que los pacientes no lleguen a recibir el 10 % de las dosis prescritas¹, o un 3 % de autoadministración; carencia



de stock en farmacia; horarios de prescripción alterados (61-79%) así como altas tasas de prescripción (7-40%) y administración (21,2-23%) de medicamentos anti-dopaminérgicos^{3,7}, siendo el principal factor de riesgo para el deterioro de la función motora y la causa de la prolongación de las estancias hospitalarias.

Durante la primera visita al servicio de Urgencias o la primera hospitalización entre el 4,9% y el 21% de los pacientes con EP fueron diagnosticados como tales. Pero en el 80% de los casos el motivo de admisión al servicio de Urgencias no fue originado por el cuadro motor/no motor primario sino por una comorbilidad no específica de la enfermedad⁵, aunque la psicosis sí fue la principal razón para las repetidas readmisiones¹. En relación con el género, en ambos sexos eran más frecuentes las infecciones, principalmente respiratorias, mientras que el traumatismo era significativamente mayor en varones⁵. En relación con la edad, en los pacientes menores de 40 años los motivos de admisión no diferían de los recogidos en los de edad avanzada, observándose también en este subgrupo que tanto la duración de la hospitalización como el número de diagnósticos al alta fueron mayores que en los controles. La mitad de los pacientes presentaron una complicación y un tercio más de una durante su ingreso, principalmente confusión seguida de infecciones. En cuanto a las especialidades más consultadas, fueron Cirugía (24%), Medicina Interna (22%), Traumatología (15%), Urología (13%) y Cardiología (11%)⁷.

Comorbilidad

Las comorbilidades agudas no específicas de la enfermedad representan el 80% de las causas de ingreso. Entre ellas destacan:

- **Infecciones pulmonares y genitourinarias.** La neumonía representa entre el 6% y el 13,5% de las causas de admisión y es la principal causa de muerte en pacientes con EP, tratándose generalmente, y salvo en pacientes institucionalizados previamente, de una neumonía de la comunidad. Las infecciones pulmonares se ven favorecidas por la alteración de los mecanismos de la tos y por la enfermedad restrictiva pulmonar, condicionadas por la rigidez muscular, la medicación y la progresión de la propia enfermedad. También la disfunción orofaríngea y la laríngea incrementan el riesgo de neumonía aspirativa, que se produce entre el 2,4% y el 3,6% de los pacientes con EP frente al 1,0% de los controles, aconsejándose para prevenirlas medidas activas de fisioterapia pulmonar. Las infecciones genitourinarias originan entre el 9% y el 33% de las causas de admisión y muy frecuentemente se acompañan de delirio. Si se añaden otros problemas urológicos como hiperreflexia del detrusor, presente en el 70-90% de los pacientes, irritabilidad y obstrucción vesical, con prevalencia del 27-39%, o prostatitis, originan hasta el 20% de las admisiones en hombres⁵. Algunos pacientes perciben que los antibióticos pueden empeorar su movilidad, pero ningún antibiótico particular ha sido específicamente implicado.

- ▶ **Síndrome confusional, delirio y encefalopatía.** Se han descrito como motivo para hospitalización la encefalopatía (7 %) y el delirio (5-7 %), aunque estas cifras varían según la ubicación geográfica de los centros, ya que en un estudio multinacional eran notificadas en el 6 % de los centros estadounidenses frente al 38 % en otros países¹. También la presencia de agitación, confusión e hipertermia fue observada en un 28 % durante la hospitalización, interpretándose que era originada por la propia hospitalización, la infección intercurrente, los cambios de tratamiento, los efectos de la anestesia o en el contexto de una demencia preexistente.
- ▶ **Síncope e hipotensión.** Representan el 4 % de las causas de admisión, mientras que la hipotensión ortostática, que es muy común en la EP, se observa en aproximadamente el 11 % durante la hospitalización.
- ▶ **Alteraciones gastrointestinales.** Originan entre el 11 % y el 15 % de las razones de ingreso, destacando la oclusión intestinal (11 %) sobre otras causas como disfagia (6 %), hemorragia digestiva alta (3 %), diarrea/vómitos (2 %) o estreñimiento (2 %)⁴.
- ▶ **Urgencias cardiovasculares.** Se han descrito como causa de ingreso en el 12 % y son fundamentalmente por angina (6 %), insuficiencia cardíaca (6 %) e infarto de miocardio (2 %), ictus/isquemia cerebral transitoria (2-3,6 %), arritmia cardíaca (2 %) y trombosis venosa profunda (1 %)⁴.
- ▶ **Otras causas de ingreso.** Se han descrito: neoplasias (4-7 %) -aunque significativamente menores que en los grupos controles, especialmente en hombres-, procedimientos quirúrgicos (11 %), sustitución protésica por artrosis (7 %) y causas metabólicas o alteraciones de electrolíticos y de fluidos.
- ▶ **Comorbilidades relacionadas directamente con la EP.** Solo representan entre el 15 % y el 25 % de las causas de ingreso³, y no solo corresponden a las complicaciones motoras, sino también a los síntomas psiquiátricos y sensoriales, disfunción autonómica, trastornos del sueño y efectos secundarios de los fármacos antiparkinsonianos. En general son debidas a complicaciones de las últimas etapas de la EP o a los propios tratamientos. Durante la hospitalización, entre una quinta parte y el 38 % de todos los pacientes experimentan deterioro de síntomas motores de la EP, objetivándose un empeoramiento de la rigidez (12 %), temblor (9 %), problemas de equilibrio (3 %), bradicinesia (3 %) y discinesias (8 %), de tal forma que se ha descrito que al alta la función motora puede ser peor hasta en el 28 % de los pacientes, con un incremento medio de más de 5 puntos en la UPDRS-III⁷ (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, Sección III). Dos de las grandes causas de ingreso relacionadas directamente con la EP son los trastornos neuropsiquiátricos y las caídas. De los *trastornos neuropsiquiátricos* cabe destacar que los cuadros psicóticos son el origen de ingreso en el 8-23 % de los pacientes, aumentando hasta el 25 % en pacientes jóvenes⁶. La depresión, con una prevalencia del 30 % al 40 % en la EP, o la ansiedad, del 40 %, pueden también requerir hospitalización. Todos los trastornos psíquicos descritos contribuyen a los síntomas motores de la EP, a las complicaciones



motoras, a las dificultades de la marcha, a los episodios de congelación, a las fluctuaciones *on-off*, al deterioro cognitivo y a la discapacidad. En cuanto a las *caídas*, el 60,5 % (35-90 %) de pacientes incluidos en una revisión sistemática reciente sufrían al menos una caída, siendo recurrentes en al menos un 39 % (18-65 %). Las caídas representan en las distintas series entre el 12,6 % y el 14 % de los motivos de consulta en Urgencias, mientras que la fractura de cadera es motivo de ingreso (aproximadamente el 4,3 %) y se presenta con una frecuencia cuatro veces superior a lo esperable, particularmente en el estadio III de la clasificación de Hoehn y Yahr. El riesgo de caídas está aumentado en comparación con los controles debido a la inestabilidad postural, festinación de la marcha, *freezing*, debilidad de la musculatura de las piernas, alteración cognitiva e hipotensión ortostática⁷. Mientras que en las mujeres con EP la fractura es la principal causa de hospitalización, en los hombres, frente a controles, solo lo es el trauma en general. Las dos principales complicaciones a las que se enfrentan además estos pacientes durante la hospitalización son la neumonía y el delirio.

Conclusiones y recomendaciones

- ▶ Los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un mayor riesgo de ingresar que los sujetos de su misma edad sin enfermedad, y de que este ingreso se prolongue entre 2 y 14 días más que los controles. La mayoría de estos ingresos son no programados, es decir, ocurren a través de Urgencias.
- ▶ Debe revisarse siempre la medicación independientemente del motivo de consulta urgente (**grado de recomendación C**) y se aconseja, para mejorar los resultados de la hospitalización, la valoración precoz por parte del neurólogo (**grado de recomendación C**).
- ▶ Ante un paciente con enfermedad de Parkinson que acude a Urgencias por empeoramiento de su estado motor o mental debe realizarse un cribado de procesos intercurrentes, especialmente de infecciones pulmonares o genitourinarias (**grado de recomendación C**).
- ▶ En vista de la variedad de complicaciones descritas, y pese a la escasez de estudios publicados⁶, cada centro hospitalario debería disponer de una vía clínica de manejo del paciente con enfermedad de Parkinson en Urgencias/Hospitalización (**grado de recomendación C**).

2. SÍNDROMES INDUCIDOS POR FÁRMACOS

La principal causa de parkinsonismo de rápida instauración es la exposición a fármacos bloqueantes dopaminérgicos. La situación más extrema tras la exposición a los mismos es el síndrome neuroléptico maligno (SNM), pero también han de tenerse

en cuenta otros síndromes importantes inducidos por fármacos como el síndrome parkinsonismo-hiperpirexia, el síndrome discinesia-hiperpirexia, el síndrome serotoninérgico y otras causas de parkinsonismo agudo^{8,9}.

Síndrome neuroléptico maligno

El SNM es una complicación grave del tratamiento con neurolépticos que puede surgir hasta en el 0,2% de los pacientes que los toman, independientemente de la dosis usada ya que se trata de un problema idiosincrásico^{10,11}. Aunque la mayoría de casos son provocados por neurolépticos también se ha descrito con el uso de otros fármacos bloqueantes o deplecionadores dopaminérgicos.

Los factores de riesgo para su aparición son deshidratación, cansancio/agotamiento, agitación, escalado de dosis abrupto, uso de formulaciones depot, sexo masculino, pacientes jóvenes, uso concomitante de litio e inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), altas temperaturas, presencia de síndromes extrapiramidales y el haber tenido previamente SNM. Puede prevenirse su aparición instaurando los tratamientos antidopaminérgicos de forma paulatina, con incrementos de dosis escalonados.

Suele iniciarse en torno a la semana (3-10 días) de haber instaurado o incrementado la dosis del fármaco causal, la clínica se desarrolla en horas, con un incremento en la gravedad a lo largo de los 2-3 primeros días y permanece durante 1-2 semanas. El cuadro clínico consiste en fiebre, rigidez, alteración del estado mental, disfunción autonómica y otros trastornos del movimiento como temblor, distonía y mioclonías. Además, se acompaña de alteraciones de laboratorio que incluyen leucocitosis, aumento de creatina-cinasa (CK), alteración de las pruebas de función hepática y renal y de la coagulación, acidosis metabólica y alteraciones electrolíticas; por otra parte, los reactantes de fase aguda pueden estar disminuidos.

El cuadro clínico puede verse complicado, a veces de forma irreversible, con la presencia de fracaso renal debido a la rabdomiólisis, fallo respiratorio, neumonía por aspiración, así como por otras complicaciones secundarias a la inmovilidad como trombosis venosa profunda/tromboembolismo pulmonar o úlceras por presión. Todo ello condiciona una situación de gravedad con una mortalidad que puede llegar al 20-30%.

Existen unos criterios diagnóstico mayores (fiebre, rigidez y aumento de CK) y unos menores (taquicardia, presión arterial anómala, taquipnea, alteración del nivel de consciencia, diaforesis y leucocitosis). La presencia de los tres criterios mayores, o dos mayores y cuatro menores permite establecer con una alta probabilidad el diagnóstico de SNM en el contexto clínico apropiado. El diagnóstico diferencial más importante debe realizarse con el síndrome serotoninérgico, la hipertermia maligna y la catatonía.



No existen ensayos clínicos prospectivos aleatorizados al respecto del tratamiento del SNM. El tratamiento consiste en la supresión inmediata del agente causal, el uso de medidas de soporte vital, fármacos dopaminérgicos y relajantes musculares, así como el manejo de las complicaciones. Clásicamente se ha usado bromocriptina (habitualmente 2,5 mg/8 horas, máximo 60 mg/día), si bien cualquier agente dopaminérgico puede ser eficaz. Por otra parte el dantroleno (entre 2-3 mg/kg/8 horas hasta un máximo de 10 mg/kg/día), un relajante muscular inespecífico, puede usarse para disminuir la rigidez muscular y minimizar la rabdomiólisis en los casos más graves o que no respondan bien al agente dopaminérgico. Este tratamiento debe mantenerse al menos 7-10 días, teniendo en cuenta la vida media del agente causal, y debe esperarse al menos 2 semanas desde la resolución del cuadro para reintroducir, siempre de forma lenta, el tratamiento neuroléptico^{10,11}.

Síndrome parkinsonismo-hiperpirexia

Se trata de un síndrome prácticamente indistinguible del SNM salvo por que ocurre en pacientes ya diagnosticados de parkinsonismo. Tiene lugar cuando a estos pacientes se les retira o reduce de forma abrupta la medicación dopaminérgica. Clásicamente ocurría cuando se realizaban vacaciones de levodopa, y si bien actualmente esta situación ya no se da, sí se puede observar este síndrome en el contexto de cambios terapéuticos “agresivos” en relación con cirugía de estimulación cerebral profunda (ECP) en pacientes con EP, en caso de falta de cumplimiento terapéutico o en relación con ingresos hospitalarios por otras patologías cuando no se respeta la pauta dopaminérgica previa. Igualmente se han comunicado casos tras disfunción de estimuladores cerebrales profundos. Es posible que el SNM, el parkinsonismo-hiperpirexia y la crisis acinéctica y la acinesia aguda sean el espectro de un mismo síndrome¹².

Puede verse precipitado por la presencia de factores como deshidratación, infecciones y alteraciones metabólicas. Cursa con hipertermia, disautonomía, alteración del nivel de consciencia, rigidez intensa y aumento de CK, y puede complicarse con los mismos procesos que el SNM (trombosis venosa, tromboembolismo pulmonar, neumonía por aspiración, fallo renal).

El tratamiento consiste en medidas de soporte junto con la restitución del tratamiento dopaminérgico. Puede usarse dantroleno en caso necesario. En un pequeño ensayo aleatorizado encontraron que el uso de dosis altas de metilprednisolona intravenosa era eficaz como tratamiento complementario para reducir el tiempo de recuperación⁸.

Síndrome discinesia-hiperpirexia

Se caracteriza por la aparición de discinesias graves que llevan al agotamiento muscular, rabdomiólisis, hipertermia y confusión mental en pacientes parkinsonianos^{8,9}.

Comparte ciertas características con el síndrome parkinsonismo-hiperpirexia, salvo que predominan las discinesias frente a la rigidez y el tratamiento consiste en la reducción cautelosa de fármacos dopaminérgicos en vez del aumento necesario en el síndrome parkinsonismo-hiperpirexia.

Síndrome serotoninérgico

Se trata de un síndrome ocasionado por un incremento rápido en la actividad biológica de la serotonina, usualmente causado por cualquier fármaco que incremente la transmisión serotoninérgica. Actualmente aparece en pacientes que toman dos o más fármacos con esta acción (**Tabla I**), habitualmente a dosis terapéuticas. El síndrome serotoninérgico se debe a una toxicidad farmacológica, no es un fenómeno idiosincrásico^{11,13}.

Muchas de sus manifestaciones clínicas se solapan con las del SNM; sin embargo, el síndrome serotoninérgico presenta como características clínicas diferenciales mioclonías, hiperreflexia, crisis y alteraciones del estado de ánimo en forma de inquietud o ánimo exaltado. El inicio del cuadro suele ser agudo, tras la introducción o aumento del agente causal, aunque a veces hay casos de curso insidioso o recurrentes, con aparición de cambios sutiles en el rendimiento cognitivo, trastornos de conducta y temblor que duran de días a semanas antes de la aparición del cuadro florido.

Diferenciar entre síndrome serotoninérgico y SNM puede resultar dificultoso: aunque *a priori* los agentes causales son diferentes, en la práctica clínica los pacientes con frecuencia pueden estar en tratamiento con ambas familias de fármacos. Los hallazgos clínicos más importantes para realizar esta diferenciación son la hiperreflexia, frecuentemente en forma de clonos de predominio en miembros inferiores, el clono ocular y el temblor en el síndrome serotoninérgico, mientras que en el SNM el hallazgo es la presencia de un síndrome bradicinético-rígido con hiporreflexia^{11,13}.

El tratamiento consiste en la supresión del agente causal, medidas de soporte y, en casos graves, ciproheptadina. La ciproheptadina es un antihistamínico y un antagonista de la serotonina que debe pautarse en dosis divididas hasta un máximo de

Tabla I. Sustancias relacionadas con el síndrome serotoninérgico

- | | |
|---|------------------------------|
| • Inhibidores de la monoaminoxidasa | • Buspirona |
| • Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina | • Opiáceos (excepto morfina) |
| • Inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina | • Litio |
| • Antidepresivos tricíclicos | • Triptanes |
| • L-triptófano | • Éxtasis |
| | • Anfetaminas |
| | • Cocaína |



32 mg/día. Por otra parte, es necesario tratar algunas manifestaciones clínicas y complicaciones (crisis, arritmias, coagulopatía, hipertermia, etc.). El pronóstico puede ir desde una resolución rápida y completa hasta ser potencialmente fatal (rango de mortalidad entre el 2,4% y el 12%)^{11,13}.

Parkinsonismo agudo

La aparición de forma aguda o subaguda de un cuadro parkinsoniano entraña un amplio diagnóstico diferencial (**Tabla II**)^{8,9}. Cuando este se desarrolla en cuestión de días o incluso semanas siempre debe considerarse la posibilidad de una causa secundaria, entre las que merece especial atención la lista de fármacos.

El empeoramiento agudo de los síntomas motores en la EP no relacionado con la progresión de la enfermedad habitualmente tiene lugar por una enfermedad intercurrente, típicamente una infección del tracto urinario o respiratorio, o por alteraciones metabólicas o neurológicas añadidas.

El tratamiento debe ir encaminado a la causa responsable. En todo caso los agentes dopaminérgicos son de elección, y en caso de alteración de la deglución se usarán vías alternativas a la oral como la transdérmica (rotigotina) o subcutánea (apomorfina)^{8,9}.

Tabla II. Causas de parkinsonismo agudo

• Lesiones estructurales • Ictus • Hematoma subdural • Hidrocefalia • Tumores • Inducido por fármacos • Neurolépticos • Antiepilépticos • Antidepresivos • Agentes quimioterápicos • Amiodarona • Tóxicos • MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) • Monóxido de carbono • Disulfito de carbono • Manganeso	• Cianuro • Metanol • Infecciones/postinfeccioso/inflamatorio • Encefalitis vírica • Virus de la inmunodeficiencia humana • Enfermedad de Whipple • Autoinmune • Metabólico • Mielinólisis central pontina • Uremia diabética • Encefalopatía hepática • Hereditario • Enfermedad de Wilson • Disonía-parkinsonismo de inicio rápido • Psiquiátrico • Catatonía • Psicógeno
--	---

3. URGENCIAS RELACIONADAS CON LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Urgencias relacionadas con el procedimiento quirúrgico

- ▶ **Hemorragia (intraventricular, subdural, epidural, subaracnoidea, intracerebral).** La frecuencia es del 0,6-3,3 %. Se deben al daño de vasos sanguíneos por el microrregistro (MER) y/o pasos del macrorregistro¹⁴. El diagnóstico se realiza mediante TC craneal. En cuanto al tratamiento, requiere el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos y medidas conservadoras de soporte vital en la mayoría de los casos.
- ▶ **Infarto venoso.** Debido al daño de venas corticales en el contexto de edema y hemorragia que condiciona estasis venosa e hipertensión.
- ▶ **Tormenta discinética.** Ocurre sobre todo en pacientes con graves discinesias en el periodo preoperatorio. Se debe al MER, la localización de la cánula y/o la localización del electrodo en la porción sensitivomotora del núcleo subtalámico (NST). Su aparición indica buen pronóstico. Solo en casos muy extremos con presencia de discinesias y rabdomiólisis puede requerir sedación con propofol intravenoso.
- ▶ **Alteración comportamental y trastornos cognitivos en el postoperatorio precoz.** La incidencia de confusión es del 5 %. Estas urgencias están relacionadas sobre todo con la cirugía del NST, el tratamiento con anticolinérgicos (para la EP o la incontinencia urinaria) y la edad. Se debe siempre hacer un cribado de las posibles causas tratables (infección del tracto urinario, hemorragia, fármacos). La alteración cursa con alucinaciones y delirios. Se debe manejar como una emergencia, con cribado de las posibles causas orgánicas (TC craneal, bioquímica completa) y el tratamiento será el de la causa responsable y/o neurolépticos atípicos (quetiapina/olanzapina)^{14,15}.
- ▶ **Intento de suicidio.** No queda del todo claro si la ECP aumenta el riesgo de suicidio o este es equivalente al que presentan los pacientes con EP. Se ha visto asociado a la existencia de intentos de suicidio previos, presencia de trastornos del control de impulsos, disregulación dopaminérgica, depresión y apatía postoperatorias y pacientes solteros. Por tanto, es muy importante la evaluación neuropsicológica y psiquiátrica preoperatoria. Los pacientes deben ser ingresados para recibir un abordaje multidisciplinar (terapia cognitivo-conductual, terapia psicológica, ajuste del estimulador y tratamiento médico)¹⁴.
- ▶ **Infarto agudo de miocardio.** Es importante la revisión preoperatoria de la comorbilidad médica. Los pacientes en tratamiento con antidepresivos tricíclicos tienen mayor riesgo con la anestesia general. La incidencia de angina y arritmias tras la ECP es del 0,3 %.
- ▶ **Embolismo aéreo.** Su incidencia es del 3 %. Se debe a la entrada de aire al sistema venoso; por ello deben cubrirse con cera los bordes del trépano e irrigarse bien el campo quirúrgico durante todo el procedimiento.



Urgencias relacionadas con el *hardware*

- ▶ **Infección.** La incidencia de infección y erosión es del 0,15-2 %. El tratamiento requiere la retirada urgente del sistema y el cultivo del aspirado del bolsillo del generador de impulsos implantado. Es muy importante la prevención prequirúrgica y posquirúrgica con tratamiento antibiótico. También se puede realizar instilación local con tratamiento antibiótico antiestafilococo (neomicina o polimixina) sobre la herida quirúrgica. Según la afectación se valorará el tratamiento conservador frente a la retirada del *hardware*, y dependiendo de si el electrodo está afectado o no se procederá a la retirada parcial (solo el generador) o total (generador, extensión y electrodo). Habrá que esperar 6-8 semanas como mínimo para valorar el reimplante¹⁵⁻¹⁷.
- ▶ **Malfuncionamiento.** La pérdida repentina de funcionamiento puede ser debida a fractura de electrodo, rotura de la extensión, fallo del generador o manipulación del generador por parte del paciente. Se debe hacer una medición de impedancias y examinar el sistema mediante imagen, y de no encontrar solución de continuidad se han de medir impedancias en el quirófano.
- ▶ **Migración del electrodo.** Se debe al malfuncionamiento de los dispositivos de anclaje, al crecimiento del cráneo o a movimientos vigorosos cefálicos. Ante la sospecha de migración del electrodo se ha de realizar una prueba de imagen, probar a cambiar los contactos activos y revisión quirúrgica si precisa. Se debe tener cuidado con la posibilidad de extensión de la corriente a áreas vecinas y los consiguientes posibles efectos secundarios, que en algunos casos pueden mejorar con el ajuste de la programación de modo temporal.
- ▶ **Mala localización del electrodo.** Se debe al fallo del sistema que asegura el electrodo, el desplazamiento cerebral intraoperatorio (por pérdida de líquido cefalorraquídeo) o error en la planificación. Ante una baja relación efecto terapéutico/efectos adversos se ha de realizar prueba de imagen postoperatoria para verificar la localización del electrodo.

Urgencias relacionadas con la estimulación

- ▶ **Síntomas motores.** Pueden aparecer discinesias, corea, balismo, trastorno de la marcha, disartria e hipofonía. La mayoría mejoran con estrategias de reprogramación.
- ▶ **Síntomas no motores.** Incluyen parestesias, alteración del comportamiento, problemas cognitivos, síntomas pseudobulbares, depresión y manía. Se deben a la irradiación de corriente a áreas asociativas y límbicas. Requieren estrategias de reprogramación y/o ajustes de medicación. En casos graves (sobre todo ante depresión y manía) pueden requerir ingreso hospitalario con verificación de la localización del electrodo, reprogramación y/o ajuste de la medicación. Siempre se debe adoptar un abordaje multidisciplinar.
- ▶ **Apagado accidental del sistema.** Puede ocurrir en presencia de determinados detonantes ambientales (congelador magnético, cajas fuertes muy potentes).

Con el propio controlador del paciente se puede revisar la condición de estimulación y revertir a modo *on*. Se deben evitar campos magnéticos potentes.

- **Rebote de sintomatología preoperatoria.** Puede ocurrir al finalizar la batería del generador. La posibilidad de que ocurra rebote es mayor cuanto más beneficiosa haya sido la terapia. Se puede producir rebote de síntomas motores y no motores. Son muy importantes las revisiones periódicas del generador así como el recambio de este previo a su completa finalización.

Otras urgencias: tormenta distónica

Se suele desencadenar por infecciones, traumatismos o intervenciones quirúrgicas. La primera medida es el tratamiento oral (pimozida, risperidona, olanzapina, haloperidol, tetrabenacina, trihexifenidilo). De no ser eficaz se debe pasar a formulación intravenosa, intratecal y sedación (midazolam, propofol).

El paciente ha de ser ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos para vigilar el compromiso respiratorio, la hipertermia, la deshidratación, la rabdomiólisis y la insuficiencia renal. De no conseguir mejoría sintomática con las medidas anteriores, se ha de considerar la cirugía mediante ECP del globo pálido interno tras la persistencia de los síntomas durante semanas/meses¹⁸.

4. URGENCIAS RELACIONADAS CON LA PERFUSIÓN INTESTINAL DE LEVODOPA Y CON LA PERFUSIÓN SUBCUTÁNEA DE APOMORFINA

Urgencias relacionadas con la perfusión intestinal de levodopa

El porcentaje de complicaciones por el tratamiento con perfusión intestinal de levodopa es alto en las distintas series¹⁹⁻²¹, aunque la mayoría de complicaciones son leves y tienen una incidencia especialmente alta la primera semana tras el inicio del tratamiento. Además, la mayoría de las complicaciones y las más graves están relacionadas fundamentalmente con el procedimiento endoscópico.

Urgencias relacionadas con el procedimiento quirúrgico

El tratamiento de forma permanente con perfusión intestinal de levodopa conlleva la realización de gastrostomía endoscópica percutánea para la colocación de una sonda interna a nivel duodonal y una sonda externa que conecte con la bomba de perfusión. Dicho procedimiento es el que ocasiona las complicaciones y por tanto los motivos de consulta a Urgencias más graves relacionados con este tipo de terapia. Entre ellos cabe destacar el neumoperitoneo, la peritonitis y las neumonías aspirativas^{20,21}, aunque en general se suelen solventar con medidas conservadoras y antibioterapia y rara vez suelen conllevar la retirada del dispositivo.



Otras complicaciones dentro de este grupo más banales y que no suelen ser motivo frecuente de consulta en Urgencias son el dolor abdominal, dolor orofaríngeo, estreñimiento, flatulencia y enrojecimiento a nivel del estoma. Aunque tienen una alta incidencia en las distintas series^{20,21}, suelen ser leves y autolimitadas.

Urgencias relacionadas con el sistema de perfusión

Los motivos de urgencias vinculados al propio sistema de perfusión suelen incluir la obstrucción de la sonda interna, la migración de la misma especialmente hacia el estómago, la rotura de las conexiones o de la propia sonda interna y el fallo en la bomba de perfusión. Si alguna de estas complicaciones sucede es aconsejable parar la bomba de perfusión y reintroducir tratamiento dopaminérgico oral a la espera de poder resolverse^{20,21}.

Uno de los motivos más frecuentes de consulta urgente en pacientes con perfusión intestinal de levodopa lo constituyen las infecciones periestomales, las cuales suelen ser locales y leves y rara vez provocan celulitis extensa o abscesos a nivel de la pared abdominal²². Ante la sospecha de infección periestomal debe tratarse de entrada con antibioterapia empírica, realizándose cultivo y antibiograma del exudado simultáneamente para conocer el germen patógeno responsable y la adecuada sensibilidad del mismo a los distintos antibióticos. De esta manera se garantiza la resolución de la infección o se modifica la pauta antibiótica de inicio si fuera necesario. Dado que esta terapia conlleva de forma permanente la colocación de una sonda externa, no es infrecuente la colonización e infección del sistema por pseudomonas²². Para la prevención de infecciones periestomales es fundamental la adecuada higiene y limpieza de la piel y del estoma.

También los granulomas a nivel del estoma suponen un motivo de consulta en Urgencias²² dado que suelen sangrar espontáneamente o con el roce, y esto constituye un motivo de alarma para los pacientes. No obstante, los granulomas a nivel del estoma no suponen una urgencia en sí misma y deben tratarse con la aplicación de nitrato de plata una vez al día hasta su resolución. Es frecuente la recidiva.

Urgencias relacionadas con la medicación dopaminérgica

Este grupo de urgencias son las propias de cualquier paciente con EP que se encuentre en tratamiento con levodopa. Aunque la forma de administración de la levodopa a través de la perfusión intestinal continua a modo de gel aumenta claramente la biodisponibilidad del fármaco, la incidencia de este tipo de complicaciones es similar a la observada en pacientes que se encuentran en tratamiento con levodopa oral¹⁹.

Dentro de los motivos de consulta a Urgencias en este grupo cabe destacar las siguientes: discinesias, psicosis, alucinaciones e hipotensión ortostática¹⁹. Este tipo

de complicaciones suelen conllevar el ajuste individualizado del tratamiento dopaminérgico. Se han documentado casos esporádicos de polineuropatía aguda en pacientes en tratamiento con perfusión intestinal de levodopa, aunque se desconoce el posible papel del tratamiento en la fisiopatología del cuadro clínico²².

Urgencias relacionadas con la perfusión subcutánea de apomorfina

Los motivos de consulta a Urgencias en pacientes con EP en tratamiento con perfusión subcutánea de apomorfina están relacionados especialmente con los efectos secundarios que pueda ocasionar el fármaco en sí mismo y no con la vía de administración²³. Dentro de estos se incluirían los siguientes:

- ▶ Hipotensión, que suele ser leve y rara vez constituye motivo de consulta a Urgencias. Suele ser manejada con medidas no farmacológicas tales como aumento en la ingesta de sal y líquidos, medias compresivas, etc.
- ▶ Los síntomas neuropsiquiátricos como psicosis, alucinaciones, o confusión suelen ser leves e infrecuentes, pero hasta en un 10% de los casos pueden ser graves y por tanto constituir motivo de consulta a Urgencias²³. Otros síntomas neuropsiquiátricos como el trastorno del control de impulsos, el *punding* o el síndrome de disregulación dopaminérgica pueden ocurrir como con cualquier otro agonista dopaminérgico.
- ▶ Las náuseas intensas que constituyan un motivo de consulta a Urgencias son infrecuentes y puede controlarse con domperidona o trimetobenzamida previamente al inicio del tratamiento con perfusión subcutánea de apomorfina.
- ▶ La anemia hemolítica constituye un proceso potencialmente grave e idiosincrático en pacientes en tratamiento con apomorfina. Aunque su incidencia es baja, menor al 1%, es preciso conocerlo por su gravedad²³.
- ▶ El síndrome eosinofílico es también una complicación muy infrecuente y rara vez suele ocasionar manifestaciones graves como daño hepático o cardíaco. Su aparición conlleva la retirada del tratamiento con apomorfina²³.

Dentro de las complicaciones propias de la vía de administración de la apomorfina se encuentra la aparición de nódulos subcutáneos en los puntos de perfusión. Esta complicación no suele constituir un motivo de consulta a Urgencias a pesar de tener alta incidencia en pacientes en tratamiento con perfusión de apomorfina. Su manejo y resolución representan la clave para poder mantener el tratamiento a largo plazo. Es fundamental prevenir su aparición con medidas conservadoras tales como rotación en el punto de perfusión, adecuada higiene de la piel, uso de parches de silicona, agujas de Teflon®, etc. Una vez que aparecen los nódulos, la aplicación de ultrasonidos constituye el único tratamiento efectivo²³.



5. MANEJO PERIOPERATORIO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Se debe destacar en primer lugar que los pacientes con EP deben ser sometidos a cirugía si está indicada. Esta aseveración se da por sentada en casos de cirugía urgente, pero también debe ser evidente en las cirugías electivas. Sin embargo, es frecuente que en diferentes ámbitos quirúrgicos se rechace a los candidatos con EP porque pese más el temor a las posibles complicaciones que la obtención de beneficio del paciente. Es innegable que la EP es compleja y su abordaje perioperatorio debe tener en cuenta todos sus síntomas, motores y no motores, así como las posibles interacciones farmacológicas. Con una planificación adecuada y un abordaje multidisciplinar (equipos de Cirugía, Neurología, Enfermería, Nutrición y Fisioterapia) se pueden anticipar las complicaciones, prevenir la morbilidad nosocomial, disminuir los tiempos de ingreso y mejorar la tasa de éxito quirúrgico. El objetivo de este apartado es dar unas pautas claras para el manejo del paciente con EP antes, durante y después de la cirugía.

Manejo preoperatorio

- ▶ Si el paciente estuviera tomando un inhibidor de la monoaminoxidasa B (IMAO-B) como selegilina, rasagilina o safinamida, este se debe suspender 2-3 semanas antes de la intervención por su posible interacción con algunos opioides²⁴.
- ▶ Si el paciente está tomando un anticolinérgico (trihexifenidilo) también se debe suspender por su posible interacción con otros fármacos y precipitación de un síndrome confusional²⁴.
- ▶ Si el paciente presenta sialorrea, se puede infiltrar con toxina botulínica en las glándulas parótidas para disminuir la salivación y así reducir el riesgo de broncoaspiración perioperatoria²⁵.
- ▶ Desde el momento del ingreso se debe continuar con la medicación habitual (salvo el IMAO suspendido) según el régimen que el paciente tomaba en casa. Esta directriz, aparentemente tan sencilla, es muy difícil de cumplir en el ambiente hospitalario. En los estudios de manejo prequirúrgico los errores de tratamiento reportados oscilan entre el 30% y el 71%²⁶. Los errores más frecuentes son de prescripción (por ejemplo, cambio de horario), el retraso de las tomas e incluso la omisión de alguna. Se debe concienciar a todo el equipo médico y de enfermería de la importancia del seguimiento estricto del tratamiento pautado, respetando su horario, ya que se ha demostrado que los errores de tratamiento prolongan de forma significativa la estancia hospitalaria²⁶. Por tanto, la recomendación es realizar todas las tomas de medicación, hasta las 6 horas habituales de ayunas antes de la cirugía. Si el paciente está en tratamiento con levodopa (vida media de 1,5 horas), dependiendo de la gravedad de su enfermedad se pueden administrar 100-250 mg de levodopa (con una cucharada de agua o gelatina) con la premedicación 1 hora antes de la cirugía.

- ▶ Si el paciente tiene una enfermedad muy avanzada y requiere tomas de levodopa frecuentes o va a estar a dieta absoluta durante más de 12-24 horas, se deben considerar tratamientos alternativos a la vía oral. No solo porque el cese abrupto del tratamiento antiparkinsoniano durante más de 24 horas puede ser potencialmente mortal ya que se puede desencadenar un síndrome de parkinsonismo-hiperpirexia, como se ha descrito previamente (sus síntomas principales son fiebre, disautonomía, alteración del nivel de consciencia o confusión, acinesia, rigidez y elevación de CK), sino para permitir la mejor movilidad y comodidad del paciente. Si el paciente tiene una enfermedad leve-moderada, la mejor opción es la rotigotina, un agonista dopaminérgico que tiene un formato de parche transdérmico de 24 horas de duración. Se debe calcular la dosis que precisa el paciente según las equivalencias conocidas²⁷. Se debe vigilar la aparición de efectos secundarios frecuentes como el eccema cutáneo en la región del parche, náuseas y somnolencia.
- ▶ Si el paciente tiene una enfermedad más avanzada, requiere altas dosis de levodopa (más de 1.000 mg) o va a precisar dieta absoluta de forma prolongada, se puede considerar un tratamiento alternativo con apomorfina en infusión continua. Este agonista dopaminérgico tienen un perfil de actividad similar a la levodopa (actúa sobre los receptores D1/D2) y puede pautarse en forma de perfusión subcutánea calculando las dosis equivalentes²⁷. Este cambio se debe prever con tiempo ya que la apomorfina puede causar náuseas y vómitos que son evitables con premedicación (domperidona a dosis de 10 mg en desayuno, comida y cena desde 3 días antes). Se debe hacer el cambio de la medicación oral a la perfusión subcutánea la semana previa a la cirugía para optimizar el control de los síntomas y vigilar la posible aparición de hipotensión, somnolencia o ataques de sueño.

Manejo intraoperatorio^{24,25}

- ▶ El propofol es el fármaco de elección. Puede mejorar el parkinsonismo, pero también inducir discinesias.
- ▶ Se debe evitar la ketamina porque puede provocar una respuesta simpática exagerada. Se debe evitar el tiopental porque puede reducir la liberación de dopamina a nivel estriatal.
- ▶ Se debe evitar el halotano porque puede interaccionar con la levodopa y aumentar la sensibilidad cardíaca a las catecolaminas.
- ▶ Los relajantes musculares no despolarizantes son seguros y el rocuronio es de elección.
- ▶ Se deben evitar fármacos con efectos serotoninérgicos en pacientes que toman IMAO (si no se han podido suspender en las semanas previas), ya que la interacción puede producir agitación, rigidez, diaforesis, hiperpirexia e incluso un síndrome serotoninérgico y la muerte. Algunos opioides con actividad inhibitoria sobre la recaptación de serotonina son la meperidina y en menor medida el



tramadol, la metadona, el dextrometorfano y el propoxifeno. Los opioides más seguros son la morfina a dosis bajas, la codeína, la oxicodona y la buprenorfina. A su vez, los IMAO inhiben el metabolismo hepático de los narcóticos, por lo cual se debe ajustar la dosis.

- ▶ En el manejo del dolor, los opioides, y en particular el fentanilo, pueden empeorar la rigidez. Si el origen del dolor es la rigidez parkinsoniana el mejor tratamiento será el propio de la enfermedad.
- ▶ Los neurolépticos como las fenotiacinas, butirofenonas y la metoclopramida pueden empeorar la EP y por tanto no deben emplearse nunca en estos pacientes.
- ▶ La indicación de intubación es más frecuente en pacientes con EP que en la población de edad similar porque la disfagia y la bradicinesia de la musculatura respiratoria les hace especialmente vulnerables a sufrir neumonías por broncoaspiración.
- ▶ Si el paciente fuera portador de un neuroestimulador, es recomendable apagar el estimulador durante el procedimiento quirúrgico porque puede interferir con el bisturí eléctrico. Si se debe electrocauterizar se recomienda la cauterización bipolar.

Manejo postoperatorio

- ▶ La mayoría de las complicaciones perioperatorias de los pacientes con EP ocurren durante el postoperatorio. Por su enfermedad basal estos pacientes tienen mayor riesgo de presentar alteraciones motoras, disautonómicas y cognitivas. Los problemas posquirúrgicos más frecuentes son las infecciones (del tracto urinario, de la herida quirúrgica o pulmonares), el síndrome confusional, la hipotensión, las caídas y el mal control de la EP. Se deben anticipar estas complicaciones y considerar aspectos particulares del enfermo parkinsoniano para su mejor manejo (**Tabla III**)²⁵.
- ▶ Como se ha señalado con anterioridad, es prioritario que el paciente reciba su medicación antiparkinsoniana lo antes posible tras la cirugía. Para ello se debe evaluar periódicamente su nivel de consciencia y su capacidad de ingesta oral. Si la vía oral no es posible en las primeras horas del postoperatorio, se debe valorar el poner una sonda nasogástrica para medicación o administrar la medicación antiparkinsoniana por vía transdérmica o subcutánea.
- ▶ Se debe comenzar la fisioterapia respiratoria de forma precoz para evitar infecciones respiratorias, la inmovilidad, las contracturas, las trombosis y el estreñimiento.
- ▶ El síndrome confusional es frecuente, incluso en pacientes sin deterioro cognitivo previo, y puede ocurrir de forma diferida tras 36 horas de la cirugía en hasta un 70 % de los pacientes²⁶. Generalmente se trata de un cuadro de alteración del ritmo sueño-vigilia, acompañado de alucinaciones o delirio y agitación. Como en todo paciente, se debe hacer un estudio para detectar la posi-

Tabla III. Riesgos y complicaciones en el manejo postoperatorio

	Riesgos	Complicaciones	Consideraciones
Problemas motores de la EP	Bradicinesia/rigidez	Contracturas (dolor) Neumonía Úlceras de decúbito Trombosis venosa profunda Embolia pulmonar Síndrome confusional	Reiniciar tratamiento y seguir horario de forma Estricta (SNG, vía transdérmica o subcutánea) Fisioterapia respiratoria y física precoz Colchón antiescaras Cambios posturales
	Discinesias	Movimientos involuntarios en cirugías con anestesia local o parcial	Valorar anestesia total Ajustar tratamiento antiparkinsoniano
Problemas no motores de la EP	Gástricos: disfagia, sialorrea, enlentecimiento del tránsito	Neumonía aspirativa Estreñimiento Íleo paralítico Malabsorción de medicación oral Malnutrición	Cama a 45 grados Dieta triturada Líquidos con espesantes Laxantes Enemas de limpieza
	Urinarios: retención, incontinencia	Infección del tracto urinario	Retirar sonda vesical lo antes posible Urocultivo
	Deterioro cognitivo	Síndrome confusional Caídas	Estudio etiológico Medidas físicas (luz, barras, acompañante) Evitar neurolépticos (solo quetiapina o clozapina) Limitar el uso de BZD
	Fluctuaciones de tensión arterial	Hipotensión ortostática Hipertensión	Suspender IMAO antes de cirugía Control de tensión arterial Asegurar hidratación
Problemas derivados de la cirugía	Dolor	Inmovilidad/rigidez Insomnio Síndrome confusional	Tratamiento adecuado Fisioterapia Evitar interacción de IMAO con algunos opioides
	Náuseas	Vómitos y broncoaspiración Negativa a toma de medicación o alimento en pacientes con demencia Empeoramiento de parkinsonismo con antieméticos habituales	Evitar neurolépticos Domperidona u ondansetrón
	Infecciones	Interacción de antibióticos con medicación antiparkinsoniana	Ajustar tratamiento antiparkinsoniano

BZD: benzodicepinas; EP: enfermedad de Parkinson; IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa; SNG: sonda nasogástrica.



ble causa (alteraciones metabólicas, infecciones intercurrentes o interacciones medicamentosas). En su manejo son importantes las medidas no farmacológicas (entrada de luz natural, reloj visible, acompañamiento de familiares) y se deben evitar los neurolépticos típicos (haloperidol) y la mayoría de los atípicos (risperidona, olanzapina, aripiprazol, ziprasidona). El uso de estos fármacos empeora el pronóstico de estos pacientes²⁶. En la práctica general el neuroléptico más utilizado es la quetiapina porque tiene poco efecto sobre el receptor D2 y por tanto no agrava el parkinsonismo y no precisa monitorización. Sin embargo, si pese a dosis altas (200 mg) no se controla el cuadro confusional, se debe recurrir a la clozapina ya que es el único fármaco que verdaderamente ha demostrado eficacia en el control de los síntomas psicóticos²⁸. La agranulocitosis como posible efecto secundario es muy poco frecuente (0,38%) y en el contexto hospitalario la realización de hemogramas seriados es relativamente sencilla. En el uso de ambos fármacos se deben tener en cuenta sus posibles efectos secundarios, fundamentalmente la hipotensión y la somnolencia. Se pueden utilizar benzodiacepinas para el insomnio a dosis bajas teniendo en cuenta la posibilidad de depresión respiratoria secundaria.

Conclusiones

- ▶ En el manejo perioperatorio de la enfermedad de Parkinson, anticiparse a las complicaciones previene la morbilidad nosocomial y disminuye los tiempos de ingreso.
- ▶ Las complicaciones más frecuentes aparecen en el postoperatorio e incluyen las infecciones, el síndrome confusional, la hipotensión, las caídas y el mal control de la enfermedad de Parkinson.
- ▶ Es prioritario cumplir el tratamiento antiparkinsoniano del paciente de forma estricta y evitar los neurolépticos con efecto antiparkinsoniano como el haloperidol o la metoclopramida. Los errores de pautas, omisiones de medicación o uso de fármacos parkinsonizantes agravan el pronóstico del paciente.
- ▶ Para el control del síndrome confusional los fármacos de elección son la quetiapina o la clozapina y para el control de náuseas y vómitos se puede utilizar domperidona por vía oral u ondansetrón intravenoso.

Niveles de evidencia

El nivel de evidencia encontrado es bajo. No hay estudios controlados con un número adecuado de pacientes. El mejor **nivel de evidencia es III y IV**.

Bibliografía

1. Chou KL, Zamudio J, Schmidt P, et al. Hospitalization in Parkinson disease: a survey of National Parkinson Foundation Centers. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17:440-5.
2. Skelly R, Brown L, Fakis A, Walker R. Hospitalization in Parkinson's disease: A survey of UK neurologist, geriatricians and Parkinson's disease nurse specialists. *Park Relat Disord*. 2015;21:277-81.
3. Oliver HH, Gerlach OH, Winogrodzka A, Weber WE. Clinical problems in the hospitalized Parkinson's disease patient: systematic review. *Mov Disord*. 2011;26:197-208.
4. Woodford H, Walker R. Emergency hospital admissions in idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20:1104-8.
5. Braga M, Pederzoli M, Antonini A, et al. Reasons for hospitalization in Parkinson's disease: a case-control study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:488-92.
6. Aminoff MJ, Christine CW, Friedman JH, et al. Management of the hospitalized patient with Parkinson's disease: Current state of the field and need for guidelines. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:139-45.
7. Gerlach OH, Broen MP, van Domburg PH, et al. Deterioration of Parkinson's disease during hospitalization: survey of 684 patients. *BMC Neurol*. 2012;12:13.
8. Robottom BJ, Weiner WJ, Factor SA. Movement disorders emergencies. Part 1: Hypokinetic disorders. *Arch Neurol*. 2011;68:567-72.
9. Munhoz RP, Scorr LM, Factor SA. Movement disorders emergencies. *Curr Opin Neurol*. 2015;28:406-12.
10. Tse L, Barr AM, Scarapicchia V, Vila-Rodriguez F. Neuroleptic Malignant Syndrome: A review from clinically oriented perspective. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13:395-406.
11. Perry PJ, Wilborn CA. Serotonin syndrome vs neuroleptic malignant syndrome: a contrast of causes, diagnosis, and management. *Ann Clin Psychiatry*. 2012;24:155-62.
12. Onofrj M, Thomas A. Acute akinesia in Parkinson disease. *Neurology*. 2005;64:1162-9.
13. Boyer EW, Shannon M. The serotonin síndrome. *N Engl J Med*. 2005;352:1112-20; erratum: *N Engl J Med*. 2007;356:2437.
14. Morishita T, Foote KD, Burdick AP, et al. Identification and management of deep brain stimulation intra- and postoperative urgencies and emergencies. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16:153-62.
15. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol*. 2011;68:165-71.
16. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013;20:5-15.
17. Sillay KA, Larson PS, Starr PA. Deep brain stimulator hardware-related infections: incidence and management in a large series. *Neurosurgery*. 2008;62:360-6; discussion: 366-7.
18. Allen NM, Lin JP, Lynch T, King MD. Status dystonicus: a practice guide. *Develop Med Child Neurol*. 2014;56:105-12.
19. Slevin JT, Fernandez HH, Zadikoff C, et al. Long-term safety and maintenance of blind pivotal study in advanced Parkinson's disease patients. *J Parkinsons Dis*. 2015;5:165-74.



20. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, doble-dummy study. *Lancet Neurol.* 2014;13:141-9.
21. Fernandez HH, Standaert DG, Hauser RA, et al. Levodopa-Carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: final 12 month, open-label results. *Mov Disord.* 2015;30:500-9.
22. Nyholm D. Duodopa treatment for advanced Parkinson's disease: a review of efficacy and safety. *Parkinsonism Relat Dis.* 2012;18:916-29.
23. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, García Ruiz PJ, et al. Expert consensus group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease - Clinical practice recommendations. *Parkinsonism Relat Dis.* 2015;21:1023-30.
24. Mariscal A, Medrano IH, Alonso-Cánovas A, et al. Manejo perioperatorio de la enfermedad de Parkinson. *Neurología.* 2012;27:46-50.
25. Katus L, Shtilbans A. Perioperative management of patients with Parkinson's disease. *Am J Med.* 2014;127:275-80.
26. Gerlach OH, Winogrodzka A, Weber WE. Clinical problems in the hospitalized Parkinson's disease patient: systematic review. *Mov Disord.* 2011;26:197-208.
27. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25:2649-53.
28. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26 Suppl 3:S42-80.

ANEXOS

ANEXO I

ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA
ENFERMEDAD DE PARKINSON

ALGORITMO PARA EL TRATAMIENTO DE LA
ENFERMEDAD DE PARKINSON EN FASE INICIAL

ALGORITMO PARA EL TRATAMIENTO DE LA
ENFERMEDAD DE PARKINSON AVANZADA:
TERAPIAS DE SEGUNDA LÍNEA

ANEXO II

NIVELES DE EVIDENCIA DE DIFERENTES
GUÍAS CONSULTADAS

ANEXOS

AUTORES

José Matías Arbelo González, Ernest Balaguer Martínez,
Víctor Manuel Campos Arillo, Ana Rojo Sebastián,
Julia Vaamonde Gamo y Francesc Vallderiola Serra

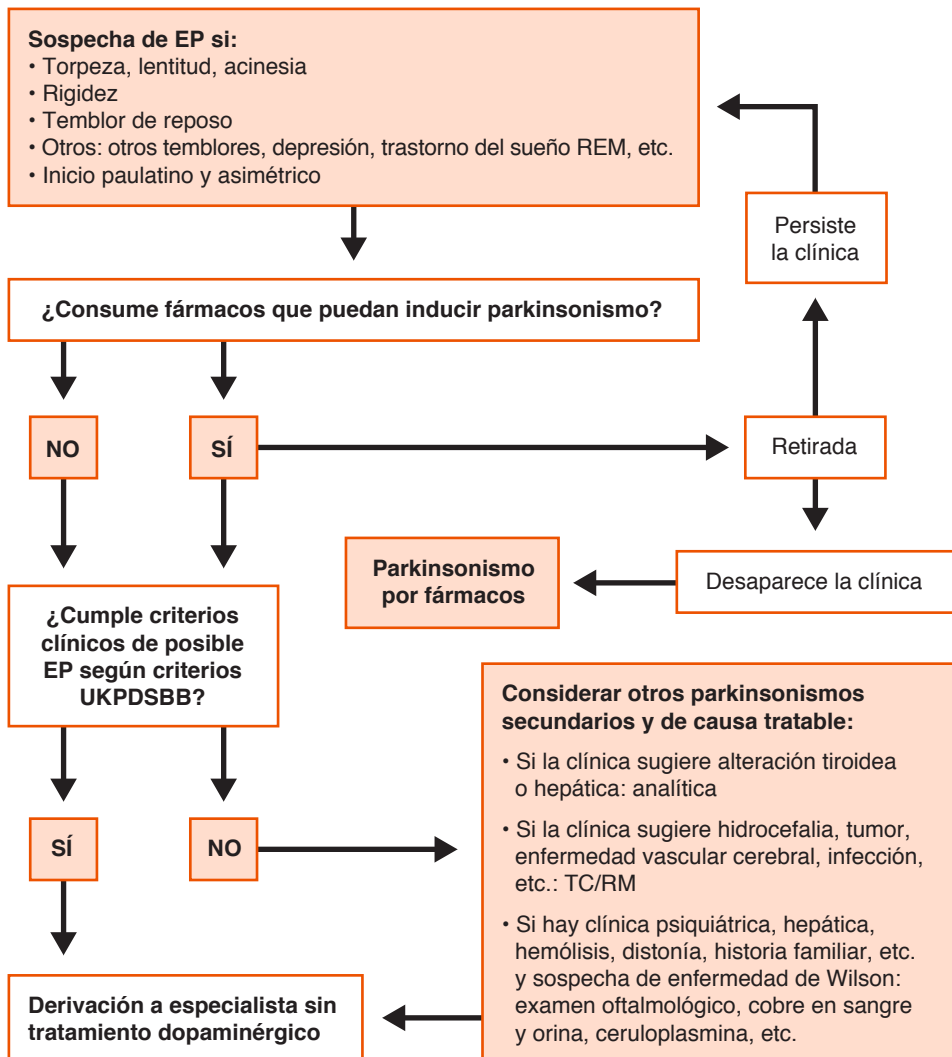


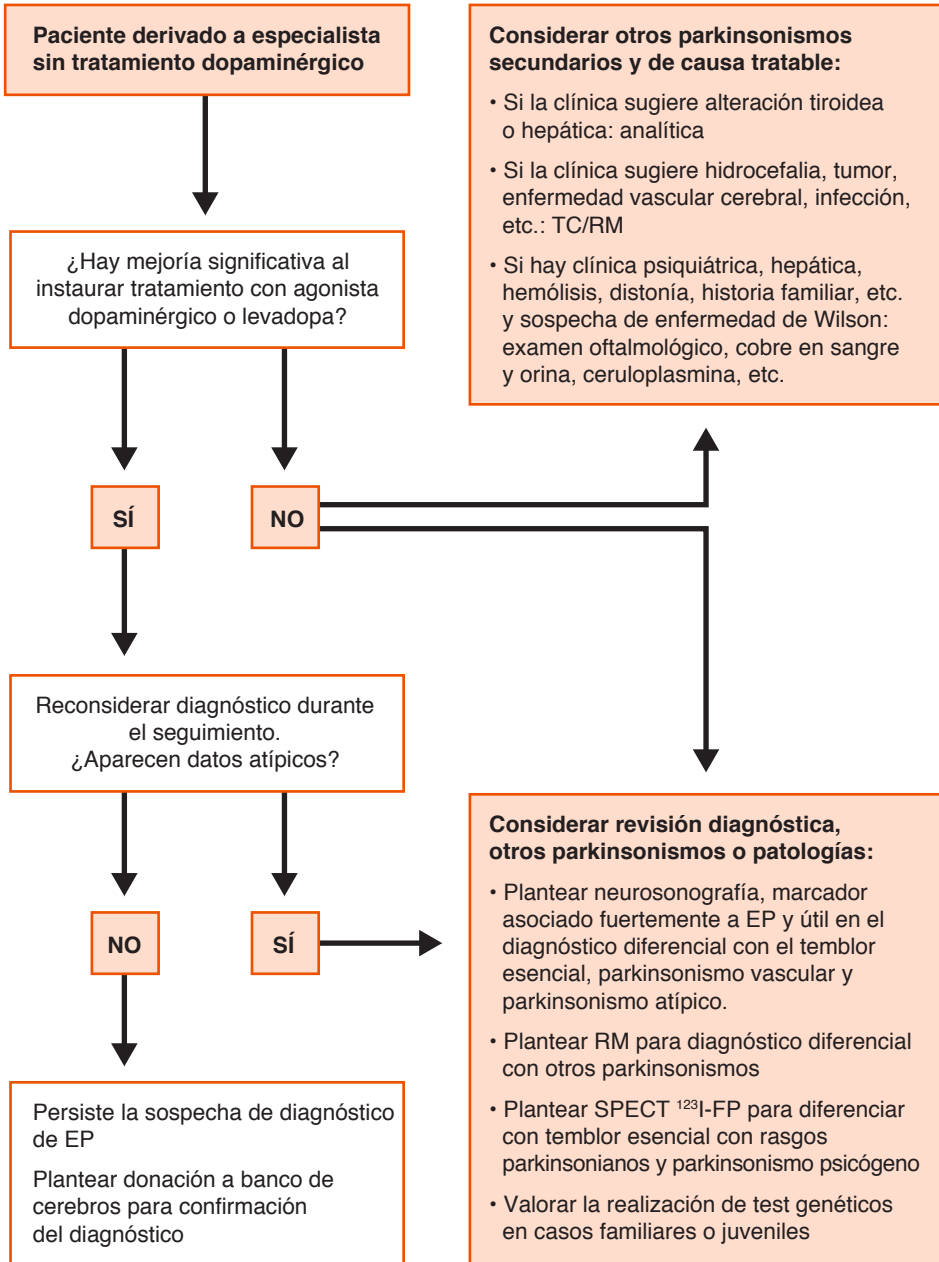
ANEXO I

ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Ana Rojo Sebastián y Julia Vaamonde Gamio

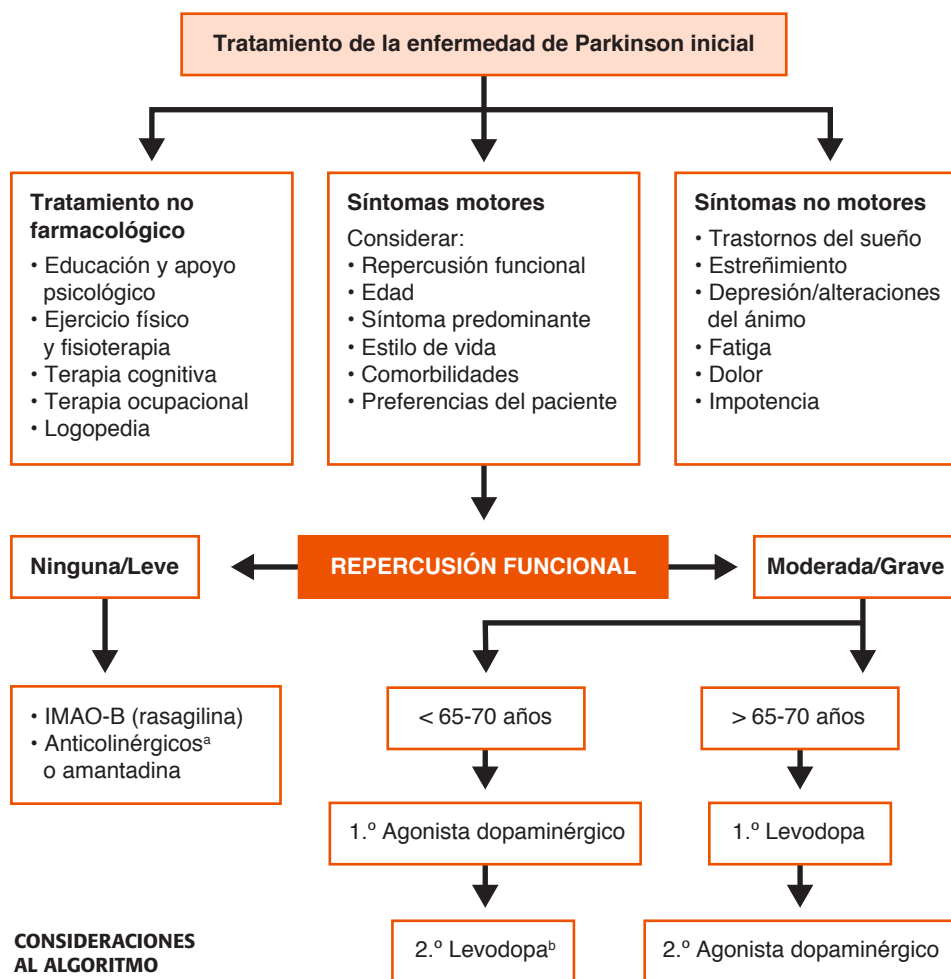
DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON EN ATENCIÓN PRIMARIA



**DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON EN ATENCIÓN SECUNDARIA**

ALGORITMO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON EN FASE INICIAL

Víctor Manuel Campos Arillo y Ernest Balaguer Martínez



CONSIDERACIONES AL ALGORITMO

El mejor conocimiento de los síntomas no motores y premotores (ya sean dopaminérgicos o no) está cambiando el concepto de “repercusión funcional” y cuestiona la abstención terapéutica de épocas pasadas.

ªTemblor predominante y joven.

ªEn pacientes jóvenes se debe intentar no superar la dosis de 400-600 mg/día por el mayor riesgo de discinesias (Estudio STRIDE-PD, ELLDOPA).

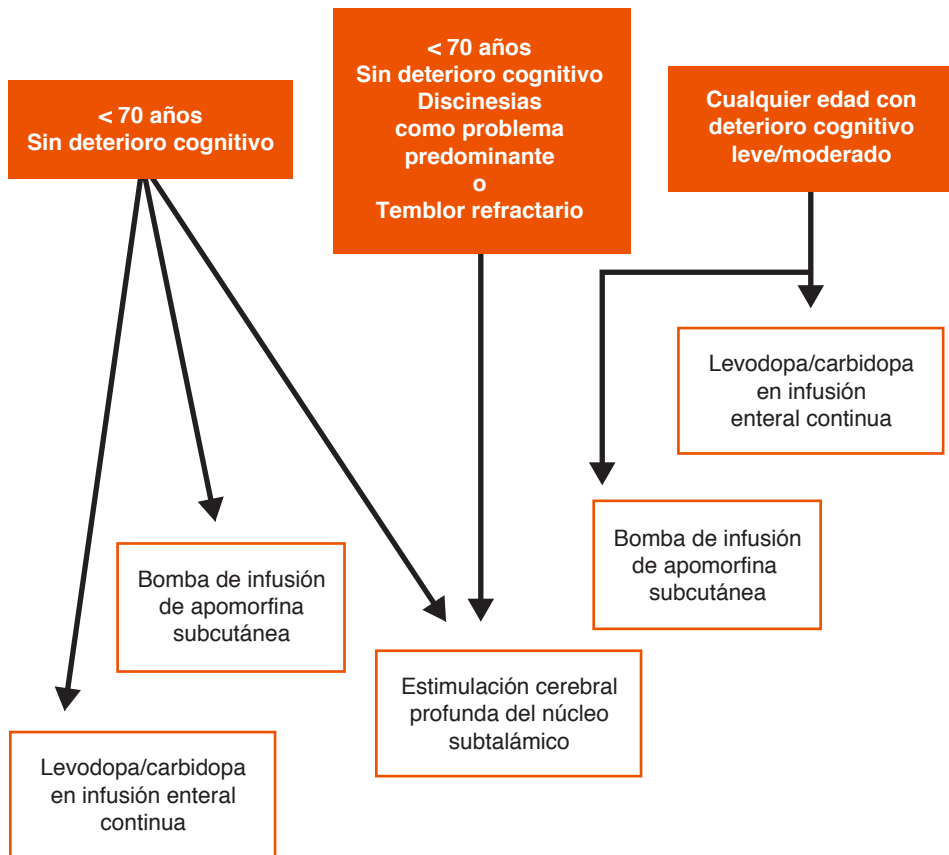
IMAO-B: inhibidores de la monoaminoxidasa B.



ALGORITMO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON AVANZADA: TERAPIAS DE SEGUNDA LÍNEA

Francesc Vallderiola Serra y José Matías Arbelo González

Enfermedad de Parkinson con buena respuesta a levodopa y complicaciones motoras/no motoras no controlables farmacológicamente



Esquema terapéutico en la enfermedad de Parkinson avanzada

Derivación a un centro especializado:

- Apomorfina en bomba de perfusión subcutánea
- Duodopa
- Cirugía subtalámica

ANEXO II

NIVELES DE EVIDENCIA DE DIFERENTES GUÍAS CONSULTADAS

AAN, American Academy of Neurology (2006)

Clasificación de los estudios clínicos

Clase I. Estudio clínico aleatorizado controlado, de una intervención de interés, con resultados enmascarados o con evaluación objetiva, en una población representativa. Las características relevantes basales entre los dos grupos de tratamiento se presentan y son sustancialmente equivalentes o hay un ajuste estadístico apropiado si se presentaran diferencias.

Las siguientes condiciones también deben satisfacerse:

- a. Ocultamiento de la asignación.
- b. Clara definición del (los) resultado(s) principal(es).
- c. Clara definición de los criterios de inclusión y exclusión.
- d. Adecuada descripción de pérdidas de pacientes (al menos el 80% de los sujetos deben completar el estudio) y de cruzamientos con números suficientemente bajos como para tener un potencial mínimo de sesgo.
- e. En caso de ensayos clínicos de no inferioridad o equivalencia que buscan probar la eficacia de una o las dos medicaciones evaluadas, se requieren también los siguientes requisitos*:
 1. El tratamiento estándar que se utiliza en el estudio es sustancialmente similar al utilizado en los estudios previos para establecer la eficacia del tratamiento estándar (por ejemplo, para un fármaco, el modo de administración, la dosis y los ajustes de dosificación son similares a los que han demostrado ser eficaces previamente).
 2. Los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los pacientes y los resultados de los pacientes en el tratamiento estándar son sustancialmente equivalentes a los de los estudios previos que establecen la eficacia del tratamiento estándar.
 3. La interpretación de los resultados del estudio se basa en el análisis de casos observados.

Clase II. Estudio clínico aleatorizado controlado, de una intervención de interés, con resultados enmascarados o con evaluación objetiva, en una población representativa, que carezca de una de las características a-e de la Clase I, o un estudio de cohorte prospectivo apareado con resultados enmascarados o con evaluación objetiva, en una población representativa, que cumpla las características b-e de la Clase I. Las características relevantes basales entre los dos grupos de tratamiento se presentan y son sustancialmente equivalentes o hay un ajuste estadístico apropiado si se presentaran diferencias.

Clase III. Todos los otros estudios controlados (incluyendo controles de historia natural bien definidos o pacientes utilizados como su propio control) en una población representativa, donde el desenlace sea independientemente evaluado o independientemente derivado por medición objetiva del mismo.

Clase IV. Estudios que no cumplan los criterios de las Clases I, II o III, incluyendo consenso u opinión de expertos.



Grados de recomendación

Tenga en cuenta que las recomendaciones pueden ser positivas o negativas.

A	Establecido como eficaz, ineficaz o perjudicial para la condición dada en la población especificada. Requiere al menos dos estudios Clase I.
B	Probablemente eficaz, ineficaz o perjudicial para la condición dada en la población especificada. Requiere un estudio Clase I o dos estudios Clase II consistentes.
C	Posiblemente eficaz, ineficaz o perjudicial para la condición dada en la población especificada. Requiere un estudio Clase II o dos estudios Clase III consistentes.
U	Datos inadecuados o contradictorios; dado el conocimiento actual, el tratamiento no está comprobado. Estudios que no cumplen los criterios de la Clase I a la Clase III.

Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2006;66(7):968-75.

NICE, National Institute for Health and Care Excellence (2006)

Niveles de evidencia para estudios de intervención

Nivel de evidencia	Tipo de evidencia
1⁺⁺	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con muy bajo riesgo de sesgos.
1⁺	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con bajo riesgo de sesgos.
1⁻	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con alto riesgo de sesgo.
2⁺⁺	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos-controles o de cohortes. Estudios de casos-controles o de cohortes de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
2⁺	Estudios de casos-controles o de cohortes bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.
2⁻	Estudios de casos-controles o de cohortes con alto riesgo de confusión, sesgos o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos (por ejemplo informes de casos y series de casos).
4	Opinión de expertos, consenso formal.

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

Parkinson's Disease: NICE guideline DRAFT (Enero 2006): página 29 de 37.

Clasificación de las recomendaciones sobre intervenciones

Grado de recomendación	Evidencia
A	• Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o un ECA categorizados como 1⁺⁺, que sea directamente aplicable a la población diana, o • Una revisión sistemática de ECA o un volumen de evidencia que consista principalmente en estudios categorizados como 1⁺, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre globalmente consistencia de los resultados, o • Evidencia extraída de una evaluación de tecnología de NICE.
B	• Un volumen de evidencia que incluya estudios categorizados como 2⁺⁺, que sea directamente aplicable a la población diana y que demuestre globalmente consistencia de los resultados, o • Evidencia extrapolada de estudios categorizados como 1⁺⁺ o 1⁺.
C	• Un volumen de evidencia que incluya estudios categorizados como 2⁺, que sea directamente aplicable a la población diana y que demuestre globalmente consistencia de los resultados, o • Evidencia extrapolada de estudios categorizados como 2⁺⁺.
D	• Evidencia nivel 3 o 4, o • Evidencia extrapolada de estudios categorizados como 2⁺. • Consenso formal.
D (PBP)	• Un punto de buena práctica (PBP) es una recomendación para la mejor práctica basado en la experiencia del grupo que elabora la guía.

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

Parkinson's Disease: NICE guideline DRAFT (Enero 2006): página 29 de 37.

Clasificación de las recomendaciones para estudios de diagnóstico

Grado de recomendación	Evidencia
A (ED)	Estudios con un nivel de evidencia Ia o Ib
B (ED)	Estudios con un nivel de evidencia II
C (ED)	Estudios con un nivel de evidencia III
D (ED)	Estudios con un nivel de evidencia IV

ED: estudios diagnósticos.

Parkinson's Disease: NICE guideline DRAFT (Enero 2006): página 29 de 37.

**Niveles de evidencia para estudios sobre la precisión de pruebas diagnósticas**

Nivel de evidencia	Tipo de evidencia
Ia	• Revisión sistemática (sin variaciones o con variaciones menores en la dirección y grado de los resultados entre estudios) de estudios de nivel 1, los cuales son estudios que usan: – Una comparación ciega de las pruebas con una referencia estándar validada (<i>gold standard</i>). – Una muestra de pacientes que refleja la población a la cual se aplicaría la prueba.
Ib	• Estudios nivel 1.
II	• Estudios nivel 2, los cuales son estudios que tienen solo uno de lo siguiente: – La población es limitada (la muestra no refleja la población a la cual se aplicaría la prueba). – Se usa un estándar de referencia pobre (definido como aquel en el cual “la prueba” está incluida en la “referencia”, o donde la “realización de la prueba” afecta la “referencia”). – La comparación entre la prueba y la referencia estándar no es ciega. – El estudio es un estudio de casos-controles. • Revisiones sistemáticas de estudios nivel 2.
III	• Estudios nivel 3, los cuales son estudios que tienen al menos dos de las características enumeradas para los estudios nivel 2. • Revisiones sistemáticas de estudios nivel 3.
IV	• Consensos, informes u opiniones de comités de expertos y/o experiencia clínica sin una valoración crítica explícita; o basados en la fisiología, investigación de laboratorio o “principios básicos”.

Parkinson's Disease: NICE guideline DRAFT (Enero 2006): página 29 de 37.

SING, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2010)

Clave de las declaraciones de evidencia y grados de recomendación

Niveles de evidencia

1++	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con muy bajo riesgo de sesgos.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas o ECA con bajo riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas o ECA con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos-controles o de cohortes. Estudios de casos-controles o de cohortes de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión o sesgos y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
2+	Estudios de casos-controles o de cohortes bien realizados, con bajo riesgo de confusión o sesgos y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.
2-	Estudios de casos-controles o de cohortes con alto riesgo de confusión o sesgos y un riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, por ejemplo, informes de casos, series de casos.
4	Opinión de expertos.

Grados de recomendación

Nota: el grado de recomendación se refiere a la fuerza de la evidencia en la que se basa la recomendación. No refleja la importancia clínica de la recomendación.

A	• Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o un ECA categorizados como 1++, que sea directamente aplicable a la población diana; o • Un volumen de evidencia que consista principalmente en estudios categorizados como 1+, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre globalmente consistencia de los resultados.
B	• Un volumen de evidencia que incluya estudios categorizados como 2++, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre globalmente consistencia de los resultados; o • Evidencia extrapolada de estudios categorizados como 1++ o 1+.
C	• Un volumen de evidencia que incluya estudios categorizados como 2+, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre globalmente consistencia de los resultados; o • Evidencia extrapolada de estudios categorizados como 2++.
D	• Evidencia nivel 3 o 4; o • Evidencia extrapolada de estudios categorizados como 2+.

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA

✓	Mejor práctica recomendada basada en la experiencia clínica del grupo que elabora la guía.
---	--

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

SIGN. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline. January 2010. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign113.pdf>.



Canadian Guidelines on Parkinson's Disease (2012)

Sistema de clasificación simplificada de las guías NICE, EFNS y AAN

Grado de recomendación	Evidencia
A	Establecido como eficaz, ineficaz o perjudicial para la condición dada en la población especificada.
B	Probablemente eficaz, ineficaz o perjudicial para la condición dada en la población especificada.
C	Posiblemente eficaz, ineficaz o perjudicial para la condición dada en la población especificada.
D	Opinión de expertos, consenso formal.
U	Datos inadecuados o contradictorios dado el conocimiento actual, el tratamiento no está comprobado.
PBP	Punto de buena práctica.

Canadian Guidelines on Parkinson's Disease. Can J Neurol Sci. 2012;39:Suppl 4:S1-S30.

XXXXXXXXXXXX