

Recomendaciones de Práctica Clínica en la
ENFERMEDAD DE PARKINSON

Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento
Sociedad Andaluza de Neurología

2012

EDITORES

Francisco Escamilla Sevilla
Adolfo Mínguez Castellanos



Editores

Francisco Escamilla Sevilla. Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Adolfo Mínguez Castellanos. Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

ISBN: 978-84-7429-553-5

Depósito legal: B-8.205-2012

© Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento Sociedad Andaluza de Neurología

© de esta edición, Editorial Glosa, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio, incluyendo las fotocopias o cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin la autorización por escrito del titular de los derechos.

ÍNDICE

Presentación	3
Autores y colaboraciones	5
Introducción	11
Alcance y objetivos	13
Metodología	15
Anexos	177

1ª SECCIÓN: DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

1. Criterios diagnósticos. Jesús Olivares Romero	21
2. «Banderas rojas» en el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos. Jesús Olivares Romero	27
3. Test de levodopa y apomorfina. Mariano Bravo Utrera y Clementina Del Canto Pérez	31
4. Diagnóstico por imagen I: TAC, RM y sonografía craneal. Jesús Olivares Romero	35
5. Diagnóstico por imagen II: SPECT y PET cerebral. Nuria Segura Bruna	41
6. Diagnóstico por imagen III: Gammagrafía cardiaca. Víctor M. Campos Arillo	47
7. Estudios de laboratorio. Víctor M. Campos Arillo	51
8. Estudios genéticos. Raúl Espinosa Rosso	53

2ª SECCIÓN: TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

9. Enfermedad de Parkinson inicial. Verónica González Torres y Jesús M. Vega Pérez	61
10. Complicaciones motoras. Francisco J. Barrero Hernández, Javier Gutiérrez García y Mariano Bravo Utrera	71
11. Manifestaciones motoras refractarias. Teresa Ortega León y Francisco Escamilla Sevilla	85
12. Manifestaciones psiquiátricas y cognitivas. José R. Chacón Peña, Alfonso Castro García, Eduardo Durán Ferrerías, José M. García Moreno y Ángel Sesar Ignacio	91
13. Disautonomía. María J. Pérez Navarro	101
14. Trastornos del sueño. Mercedes Muñoz Pasadas	109
15. Terapias avanzadas I: Apomorfina subcutánea. Manuel Carballo Cordero y Adolfo Mínguez Castellanos	119
16. Terapias avanzadas II: Infusión duodenal de levodopa. Fátima Carrillo García y Adolfo Mínguez Castellanos	125
17. Terapias avanzadas III: Tratamiento quirúrgico. Adolfo Mínguez Castellanos y Pablo Mir Rivera	131
18. Tratamiento rehabilitador. Mark A. Sagner	141
19. Cuidados paliativos en la enfermedad avanzada. José S. Alegre Herrera	145
20. Manejo del paciente en Urgencias y durante la hospitalización. Beatriz Espejo Martínez y Francisco Escamilla Sevilla	153
21. Manejo del paciente en Atención Primaria. Fármacos <i>parkinsonizantes</i> . Marta García Caballos	163
22. Seguimiento en consulta de Trastornos del Movimiento. Miguel A. Moya Molina y Marián Muchada López	171

PRESENTACIÓN

Los trastornos del movimiento componen un conjunto heterogéneo de enfermedades entre las que destaca la enfermedad de Parkinson por su elevada prevalencia y repercusión socio-sanitaria. En las últimas décadas se han producido importantes avances en el conocimiento de estas patologías y se han desarrollado recursos terapéuticos, médicos y quirúrgicos, que han modificado su historia natural. Como consecuencia, ha aumentado la complejidad de su manejo, haciendo necesario una especial competencia y dedicación de los profesionales implicados. En octubre de 2005, un grupo de neurólogos pertenecientes a la Sociedad Andaluza de Neurología (SAN) constituimos el denominado Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM), con el objetivo de trabajar conjuntamente para mejorar la formación, asistencia e investigación en estas patologías.

Este Manual de Recomendaciones es uno de los proyectos que con más ilusión ha abordado el GATM y es fruto del esfuerzo de los autores y editores que han formado su grupo de trabajo. En él han participado no solo neurólogos, sino también otros profesionales dedicados a la Atención Primaria o a los Cuidados Paliativos, y también se ha tenido en cuenta la opinión de los propios pacientes y sus cuidadores. Aunque existen otras guías sobre la enfermedad de Parkinson, ninguna alcanzaba nuestro principal objetivo: disponer de una herramienta práctica que sirviera para homogeneizar las principales decisiones diagnóstico-terapéuticas en nuestro ámbito. Para ello se ha tratado de integrar las evidencias disponibles con la experiencia de los pro-

fesionales, sacrificando por lo general la exhaustividad en aras de la simplicidad. Esperamos, ante todo, haber superado el reto y que este Manual llegue a ser útil para la práctica clínica.

Para terminar, quisiera agradecer especialmente a Francisco Escamilla Sevilla su entusiasmo y tesón como promotor y co-editor, y a Lundbeck España S.A. (particularmente a Enrique Pérez y a Alberto Cruz) por su apoyo incondicional a este proyecto editorial hasta hacerlo realidad.

Adolfo Mínguez Castellanos

Coordinador del GATM

AUTORES Y COLABORACIONES

Junta Directiva del Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento

Coordinador: Adolfo Mínguez Castellanos

Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Secretario: Miguel Ángel Moya Molina

Unidad de Neurociencias, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

Editores

Francisco Escamilla Sevilla

Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Adolfo Mínguez Castellanos

Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Grupo de Trabajo (por orden alfabético)

José Salvador Alegre Herrera

Unidad de Media y Larga Estancia, Hospital de San Lázaro, Área Hospitalaria Virgen Macarena, Sevilla

Francisco Javier Barrero Hernández

Servicio de Neurología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada

Mariano Bravo Utrera

Servicio de Neurología, Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga

Víctor Manuel Campos Arillo

Departamento de Neurociencias, Hospital Xanit Internacional, Benalmádena (Málaga)

Manuel Carballo Cordero

Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Fátima Carrillo García

Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Alfonso Castro García

Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela (La Coruña)

José Rafael Chacón Peña

Unidad de Neurología, Hospital Infanta Luisa, Sevilla

Clementina Del Canto Pérez

Unidad de Neurología, Hospital Comarcal, Melilla

Eduardo Durán Ferreras

Unidad de Neurología, Hospital Infanta Elena, Huelva

Francisco Escamilla Sevilla

Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Beatriz Espejo Martínez

Unidad de Neurología, Hospital La Mancha-Centro, Alcázar de San Juan (Ciudad Real)

Raúl Espinosa Rosso

Servicio de Neurología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

Marta García Caballos

Médico de familia, Unidad de Gestión Clínica de Montefrío, Distrito Metropolitano, Granada

José Manuel García Moreno

Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Verónica González Torres

Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario de Jaén

Javier Gutiérrez García

Servicio de Neurología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada

Adolfo Mínguez Castellanos

Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Pablo Mir Rivera

Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Miguel Ángel Moya Molina

Unidad de Neurociencias, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

Marián Muchada López

Unidad de Neurociencias, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

Mercedes Muñoz Pasadas

Unidad de Neurología, Hospital Santa Bárbara, Puertollano (Ciudad Real)

Jesús Olivares Romero

Servicio de Neurología, Hospital Torrecárdenas, Almería

Teresa Ortega León

Unidad de Neurología, Hospital La Mancha-Centro, Alcázar de San Juan (Ciudad Real)

M^a José Pérez Navarro

Laboratorio de Sistema Nervioso Autónomo, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Mark Andreas Saguer

Servicio de Neurología, Centro Hospiten, Estepona (Málaga)

Nuria Segura Bruna

Unidad de Neurología, Hospital de La Línea de la Concepción (Cádiz)

Ángel Sesar Ignacio

Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela (La Coruña)

Jesús Manuel Vega Pérez

Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario de Jaén

asumir responsabilidad por actos médicos que pudieran estar relacionados con los contenidos de esta obra.

Declaración de intereses

Todos los miembros del Grupo de Trabajo han realizado la declaración de intereses que se presenta en el Anexo I. Como patrocinador de la edición, Lundbeck España S.A. no ha influido de forma alguna en sus contenidos.

Sociedades colaboradoras

Este Manual cuenta con el aval de la Sociedad Andaluza de Neurología (SAN) y ha sido revisado por la Asociación Parkinson Granada.

Advertencia

La Medicina es un área en constante evolución. Aunque se haya puesto el máximo cuidado en la edición de esta obra, no es posible garantizar que esté completamente libre de errores u omisiones. Se recomienda a los lectores que contrasten la información y analicen los últimos datos aportados por los fabricantes de cada fármaco para comprobar sus indicaciones, dosis recomendada, efectos secundarios y contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar el tratamiento más indicado para cada paciente en función de sus conocimientos y experiencia. Los autores y editores no pueden

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa tras la enfermedad de Alzheimer y también un problema socio-sanitario de primer orden, por su creciente prevalencia en relación con el envejecimiento de la población y la complejidad de su manejo. La prevalencia estimada es de 150-200 por cada 100 000 habitantes, alcanzando el 1,5 %^{1,2} (IC 95 %: 1,2-1,8)¹ en mayores de 65 años, lo que supone que en Andalucía haya en la actualidad más de 22 000 pacientes con EP. Sus síntomas fundamentales son lentitud/dificultad de movimiento, rigidez, temblor y alteraciones de la postura y marcha, relacionados en gran parte con la pérdida neuronal progresiva en la sustancia negra del mesencéfalo. Sin embargo, el proceso degenerativo afecta también a otras estructuras neurales, dando lugar de forma variable a otras manifestaciones clínicas entre las que se incluyen trastornos del olfato, del sueño, anímicos, cognitivos, digestivos o genito-urinarios, entre otros.

El diagnóstico de la EP es clínico, y aunque muchas veces es ya sospechado en Atención Primaria, es necesaria su confirmación por parte del neurólogo. Sin embargo, es el tratamiento lo que requiere una mayor pericia por parte del especialista, especialmente conforme evoluciona la enfermedad. Desde etapas iniciales es preciso hacer consideraciones pronósticas en función de las características individuales y el tratamiento seleccionado; por otro lado, las complicaciones motoras suponen un reto terapéutico desde el principio sin olvidar que, cuando son discapacitantes, no debería retrasarse la indicación de terapias como la cirugía funcional o los sistemas de infusión continua (levodopa intraduodenal o apomorfina), al igual que en fases más

avanzadas no ha de demorarse el adecuado tratamiento de las manifestaciones cognitivo-conductuales.

El impacto de la EP es multidimensional, afecta a todas las facetas del individuo y también de forma directa a su familia y al entorno social, de ahí que el abordaje ideal sea también múltiple, sin perder la visión integral del paciente y sin interrumpir la continuidad asistencial. Para posibilitar dicho *continuum* es fundamental la figura del médico de familia y de los distintos agentes, de dentro y de fuera del Sistema Sanitario, que intervienen en la consecución de la mejora de la calidad de vida de los pacientes (enfermeras, fisioterapeutas, geriatras, neurocirujanos, neuropsicólogos, psicólogos, psiquiatras, rehabilitadores, trabajadores sociales, otras especialidades médicas, etc.). Es de reconocer en este sentido el papel de las Asociaciones de Pacientes, que dan cabida a aquellas funciones y actividades menos cubiertas por los Sistemas Sanitarios. No es casualidad que este Manual haya sido desarrollado en gran parte por neurólogos especialistas en trastornos del movimiento, ya que entendemos, en virtud de la experiencia y la evidencia, que todo paciente con parkinsonismo debería ser diagnosticado, tratado y seguido de manera adecuada por neurólogos con competencia en dicho campo, sin pretender menoscabar la labor del resto de agentes referidos y sin olvidar las limitaciones impuestas por los tiempos en los que vivimos.

Este Manual de Recomendaciones pretender facilitar y homogeneizar la toma de decisiones diagnóstico-terapéuticas al médico, sin pretender sustituir su juicio clínico. En sus dos secciones, Diagnóstico y Tratamiento, se dan recomendaciones y se responde a las preguntas más frecuentes en la práctica clínica habitual: cómo debe realizarse el diagnóstico, qué opciones de tratamiento existen, cómo tratar los síntomas cognitivo-conductuales, cómo debe realizarse el seguimiento de la enfermedad e incluso qué actitud es la más correcta en las fases terminales.

1. Benito-León J., Bermejo-Pareja F., Rodríguez J. *et al.* Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord* 2003; 18: 267-274.
2. Bergareche A., De La Puente E., López de Munain A. *et al.* Prevalence of Parkinson's disease and other types of Parkinsonism. A door-to-door survey in Bidasoa, Spain. *J Neurol* 2004; 251: 340-345.

ALCANCE Y OBJETIVOS

Este Manual de Recomendaciones se centra en la atención integral de personas afectadas por la EP con independencia de la edad de inicio, del ámbito sanitario (Sistema Sanitario público o privado) y del nivel asistencial (Atención Primaria o Especializada). Algunas de las recomendaciones son también oportunas para el manejo de otros síndromes parkinsonianos.

Los principales usuarios del Manual son los médicos, sobre todo neurólogos y aquellos que realizan su formación especializada, aunque existen temas que involucran a otras especialidades médicas: Atención Primaria, Psiquiatría, Rehabilitación, e incluso a otras especialidades hospitalarias en relación con el paciente hospitalizado (Medicina Interna, especialistas de los Servicios de Urgencias, etc.).

El objetivo principal es que se trate de una herramienta de consulta cómoda que dé respuestas eficaces y homogéneas a los problemas más frecuentes de los pacientes con EP en los distintos momentos de su enfermedad, desde el diagnóstico hasta las fases más avanzadas. Este Manual también pretende ser un eje que contribuya a la equidad en la atención sanitaria de los pacientes con EP, sirviendo como punto de inicio de un futuro Proceso Asistencial para mejorar el trabajo coordinado y multidisciplinar entre los distintos niveles. Por último, también es su objetivo servir como herramienta docente, formativa y divulgativa.

METODOLOGÍA

Para la elaboración de este Manual de Recomendaciones se han seguido directrices metodológicas para la realización de guías de práctica clínica (GPC) del Sistema Nacional de Salud¹, aunque se ha buscado una fórmula intermedia entre la creación de una GPC propia y la adaptación a nuestro medio de distintas guías de gran rigor metodológico, priorizando en todo momento el diseño reducido («manual de bolsillo») y la comodidad de uso.

Los pasos que se han seguido son los siguientes:

- Constitución del Grupo de Trabajo del Manual, integrado principalmente por neurólogos expertos en trastornos del movimiento (pertenecientes al GATM), aunque también han participado especialistas de otros ámbitos (Cuidados Paliativos y Atención Primaria) con el objeto de tener una visión integral del proceso.
- Formulación de preguntas clínicas siguiendo el formato «PICO»: paciente / intervención / comparación / resultado.
- Búsqueda bibliográfica en: Pubmed/Medline, The Cochrane Library, Scopus, Trip Database, CMA Infobase, Evidence Based Review, Embase, GuíaSalud (Biblioteca de GPC del Sistema Nacional de Salud español), International Guidelines Library (GIN), National Electronic Library for Health, AAN Guidelines, U.S. National Guidelines Clearinghouse y las principales GPC del Reino Unido (NICE y SIGN). Período temporal: desde 2001 hasta noviembre de 2011. Idiomas: castellano e inglés. Se ha realizado una búsqueda de GPC, de revi-

siones sistemáticas en las bases de datos y de los estudios originales (ensayos controlados aleatorios, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, etc.). Se identificaron GPC, que fueron valoradas con el instrumento AGREE, y se decidió entonces incluirlas como fuente de evidencia, sustituyendo en el apartado de referencias a muchas fuentes primarias, también revisadas, con el objeto de reducir el volumen del Manual. Muchas de estas GPC han servido de inspiración y ejemplo por su rigor y claridad.

- La clasificación de la evidencia y de las recomendaciones se ha realizado de acuerdo a los criterios utilizados por la Sociedad Española de Neurología (Anexo II). Las recomendaciones controvertidas o con ausencia de evidencia se han resuelto por consenso dentro del grupo elaborador.
- Para incorporar la visión de los pacientes y sus familiares, el Manual ha sido revisado por representantes de la Asociación Parkinson Granada.
- Se ha previsto actualizar el Manual cada cinco años.

Hay que entender que las recomendaciones dadas en este Manual están basadas en los niveles de evidencia científica en función del tipo y calidad metodológica de los estudios clínicos disponibles. Ello no implica que el mayor grado de recomendación de una prueba diagnóstica o tratamiento signifique siempre que es «mejor» que otra con un menor grado. Las recomendaciones de mayor grado atañen únicamente a unas pocas decisiones en la práctica clínica. Numerosas pruebas o tratamientos, por sus peculiaridades o desarrollo histórico, no han sido evaluados en ensayos clínicos aleatorios «doble ciego» frente a placebo y, sin embargo, son altamente recomendables en determinadas situaciones clínicas. Las denominadas «terapias avanzadas», como la Estimulación Cerebral Profunda, estarían en este supuesto. Por tanto, el grado de recomendación debe valorarse siempre en función del contexto clínico y de la naturaleza de la intervención médica de que se trate. En general, la «ausencia de prueba» nunca debe ser considerada como prueba de la falta de eficacia o, en otras palabras, «la ausencia de evidencia no es evidencia de la ausencia».

La mayor limitación de este Manual viene impuesta por su tamaño, pues se ha perdido exhaustividad y hasta cierto punto rigor metodológico con el objeto de disponer de una obra que fuera atractiva y manejable. Los autores deseamos que nuestro trabajo sea el punto de partida para que se desarrolle en nuestra Comunidad una futura Vía Clínica o Proceso Asistencial Integrado Multidisciplinario que venga a mejorar la atención a los pacientes con EP.

1. Disponible en: <http://www.guiasalud.es/>

1ª SECCIÓN:
DIAGNÓSTICO DE
LA ENFERMEDAD DE
PARKINSON

1

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Jesús Olivares Romero

En la actualidad, el diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopática (EPI) es clínico.

¿Son válidos los criterios clínicos vigentes para el diagnóstico de EPI?

En la serie de Hughes *et al.*¹ se revisan los diagnósticos, emitidos por neurólogos y especialistas en trastornos del movimiento, de una cohorte retrospectiva de EPI y otros parkinsonismos confirmados anatómopatológicamente. Aplicando los criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK-PDSBB)² (Tabla I), la sensibilidad alcanza el 91 % y el valor predictivo positivo el 98,6 %. Si se aplican los criterios propuestos por Gelb *et al.*³ (Tablas II y III), la sensibilidad para el diagnóstico de EPI posible es del 87 % y para el de EPI probable del 72 %. Con los mismos criterios, el valor predictivo positivo de EPI posible es del 93 % y de EPI probable del 92 % (nivel de evidencia II).

Tabla I. Criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK-PDSBB)²

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 enfermedad de Parkinson como causa del parkinsonismo

- Antecedentes de ictus repetidos y progresión del parkinsonismo
- Antecedentes de traumas craneales repetidos
- Antecedentes de encefalitis definida
- 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 severa precoz con alteración de memoria, lenguaje y praxias
- Signo de Babinski
- Presencia de tumor o hidrocefalia comunicante en TAC 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 ó 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 severa inducida por levodopa
- Respuesta a levodopa mantenida \geq 5 años
- Curso clínico \geq 10 años

Tabla II. Criterios diagnósticos de enfermedad de Parkinson (Gelb *et al.*, 1999)³

Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson POSIBLE

Presencia de dos de los cuatro síntomas del grupo A; siendo necesario que uno de ellos sea temblor o bradicinesia (consultar Tabla III)

Adicionalmente:

- Ninguno de los hallazgos del grupo B debe estar presente.
- O los síntomas del grupo A han estado presentes durante menos de 3 años y ninguno de los hallazgos del grupo B ha aparecido hasta la fecha (consultar Tabla III).

Adicionalmente:

- Respuesta evidente y mantenida a levodopa o a agonistas dopaminérgicos
- O el paciente no ha recibido tratamiento adecuado con levodopa o agonistas dopaminérgicos.

Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson PROBABLE

Presencia de tres de los cuatro síntomas del grupo A (consultar Tabla III)

- Y ausencia de cualquier hallazgo del grupo B (nota: la duración de los síntomas de al menos 3 años es necesaria para cumplir este requisito) (consultar Tabla III)
- Y respuesta sustancial y mantenida a levodopa o a agonistas dopaminérgicos

Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson DEFINITIVA

Se cumplen todos los criterios de POSIBLE y la autopsia confirma el diagnóstico anatomopatológico.

Tabla III. Agrupación de los hallazgos clínicos de la enfermedad de Parkinson en función de su utilidad diagnóstica

GRUPO A. Hallazgos característicos de la enfermedad de Parkinson

- Temblor de reposo
- Bradicinesia
- Rigidez
- Inicio asimétrico

GRUPO B. Hallazgos sugerentes de un diagnóstico alternativo

- Inestabilidad postural prominente en los 3 primeros años del inicio de los síntomas
- Freezing en los 3 primeros años
- Alucinaciones no relacionadas con la medicación en los primeros 3 años
- Aparición de demencia antes que los síntomas motores o en el primer año
- Parálisis supranuclear de la mirada (excluyendo la limitación de mirada hacia arriba) o enlentecimiento de las sacadas verticales
- Severa disautonomía no relacionada con la medicación
- Documentación de una causa conocida de parkinsonismo que preceda a la aparición de los síntomas (p. ej.: lesiones cerebrales focales estratégicas o consumo de neurolépticos en los últimos 6 meses)

¿Existen síntomas preclínicos que puedan predecir el desarrollo de EPI?

Aunque existen numerosos estudios que demuestran que la hiposmia, el trastorno de conducta del sueño en fase REM (TCSREM), el estreñimiento y la depresión pueden preceder a la aparición de EPI, ninguno de ellos de manera aislada posee suficiente fiabilidad como predictor de EPI⁴ (nivel de evidencia II).

La especificidad y la sensibilidad aumentan si, además de hiposmia, existe alteración en el DaTSCAN en familiares de primer grado de EPI, como demuestra el estudio prospectivo de cohortes de Ponsen *et al.*⁵ (nivel de evidencia II).

La combinación de TCSREM + DaTSCAN alterado +/- hiperecogenicidad de la sustancia negra por sonografía transcraneal (ST) posee una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 55 % como marcador preclínico de EPI, tal y como demuestra el estudio prospectivo de cohortes de Iranzo *et al.*⁶ (nivel de evidencia II).

RECOMENDACIONES DEL GATM

Se recomienda utilizar los criterios del UK-PDSBB o los criterios de Gelb *et al.* para el diagnóstico clínico de EPI.

RECOMENDACIÓN GRADO B

Entre los factores o marcadores de riesgo (biomarcadores) que sugieren una EPI destacan estreñimiento, TCSREM, familiar de primer grado con EPI, hiposmia idiopática, hiperecogenicidad de la sustancia negra en la ST e hipocaptación estriatal en el DaTSCAN.

RECOMENDACIÓN GRADO C

Abreviaturas: véase Anexo III

REFERENCIAS

1. Hughes A. J., Daniel S. E., Ben-Shlomo Y., Lees A. J. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002; 125: 861-870.
2. Hughes A. J., Daniel S. E., Kilford L., Lees A. J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-184.
3. Gelb D. J., Oliver E., Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 33-39.
4. Postuma R. B., Gagnon J. F., Montplaisir J. Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1008-1013.
5. Ponsen M. M., Stoffers D., Wolters ECh. *et al.* Olfactory testing combined with dopamine transporter imaging as a method to detect prodromal Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 396-399.
6. Iranzo A., Lomeña F., Stockner H. y Sleep Innsbruck Barcelona (SINBAR) group. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected]. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1070-1077.

2

«BANDERAS ROJAS» EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS PARKINSONISMOS

Jesús Olivares Romero

Se consideran «Banderas rojas» aquellos síntomas/signos atípicos para la enfermedad de Parkinson idiopática (EPI) y que ayudan en el diagnóstico diferencial de los síndromes parkinsonianos.

¿Pueden ayudar los hallazgos clínicos en el diagnóstico diferencial de los síndromes parkinsonianos?

La Guía de Práctica Clínica de la Academia Americana de Neurología¹ recoge la presencia de distintos hallazgos en etapas precoces de la enfermedad (caídas, pobre respuesta a levodopa, inicio simétrico de la clínica, rápida progresión, ausencia de temblor y presencia de disautonomía) que sugieren un diagnóstico alternativo a la EPI (nivel de evidencia II).

En un estudio de cohortes retrospectivo² se compararon las características clínicas de un grupo de pacientes con la forma parkinsoniana de la parálisis supranuclear progresiva (PSP-P) demostrada anatomopato-

lógicamente frente a otros parkinsonismos [EPI, atrofia multisistémica (AMS), demencia por cuerpos de Lewy (DCL) y parkinsonismo vascular] en busca de hallazgos clínicos que ayudaran a su diagnóstico diferencial. Los resultados demostraron que las alucinaciones visuales, la disfunción autonómica y la presencia de discinesias yatrógenas son muy poco frecuentes en la PSP-P frente a la EPI (nivel de evidencia II).

Un estudio de casos-control³ mostró que solo el 18 % de los pacientes con parkinsonismo atípico realizaba correctamente la marcha en tándem frente al 92 % de los pacientes con EPI (nivel de evidencia III).

RECOMENDACIONES DEL GATM

La presencia de los siguientes hallazgos en etapas precoces sugiere un diagnóstico distinto de EPI:

- Caídas precoces
- Pobre respuesta a levodopa
- Inicio simétrico de la clínica
- Rápida progresión de la enfermedad (alcanzar un estadio III de Hoehn y Yahr en ≤ 3 años)
- Ausencia de temblor
- Presencia de disautonomía precoz: incontinencia fecal y/o urinaria o urgencia miccional, retención urinaria que requiera sondaje, disfunción eréctil persistente o hipotensión ortostática sintomática

RECOMENDACIÓN GRADO B

La ausencia de alucinaciones visuales, disfunción autonómica y discinesias yatrógenas sugiere un diagnóstico de PSP-P frente a EPI.

RECOMENDACIÓN GRADO B

La alteración de la marcha en tándem puede sugerir un parkinsonismo atípico.

RECOMENDACIÓN GRADO C

Abreviaturas: véase Anexo III

REFERENCIAS

1. Suchowersky O., Reich S., Perlmutter J. *et al.* 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: 968-975.
2. Williams D. R., Lees A. J. What features improve the accuracy of the clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy-parkinsonism (PSP-P)? *Mov Disord* 2010; 25: 357-362.
3. Abdo W. F., Borm G. F., Munneke M. *et al.* Ten steps to identify atypical parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1367-1369.

3

TEST DE LEVODOPA Y APOMORFINA

Mariano Bravo Utrera, Clementina Del Canto Pérez

La respuesta crónica a fármacos dopaminérgicos es un factor importante para distinguir la enfermedad de Parkinson idiopática (EPI) de otros síndromes parkinsonianos. De igual forma, las pruebas farmacológicas agudas (test de levodopa y apomorfina) podrían tener un valor predictivo similar en fases iniciales de la enfermedad¹.

¿En qué consiste el test de levodopa?

Consiste en administrar una dosis única de levodopa/carbidopa por vía oral. El procedimiento es el siguiente:

1. Premedicación con domperidona (20 mg cada 8 horas) durante al menos 2 días antes.
2. En ayunas y sin medicación antiparkinsoniana en las 12 horas previas (*off* basal).
3. Administración de una dosis única de levodopa/carbidopa de 250/50 mg por vía oral.
4. Evaluación del estado motor basalmente y cada 30 minutos después.

Habitualmente se considera positivo cuando la puntuación en la sub-escala motora de la escala unificada para la enfermedad de Parkinson (UPDRS-III) mejora al menos un 30 % con respecto a la basal. Sin embargo, no hay acuerdo en cuanto a qué dosis de levodopa utilizar, cuál debe ser el punto de corte para definir la prueba como positiva, ni cómo evaluar el estado motor. Algunos autores consideran el test positivo cuando se produce una mejoría en la UPDRS-III superior al 20 %, otros cuando mejora más del 15 % en el *tapping* o en el tiempo empleado en caminar una distancia determinada, de 6 a 20 metros.

¿En qué consiste el test de apomorfina?

Consiste en administrar apomorfina subcutánea a dosis crecientes con dos posibles objetivos:

- Como prueba diagnóstica: para confirmar o excluir el diagnóstico de EPI.
- Como prueba terapéutica: para determinar la dosis eficaz en cada paciente.

El procedimiento es el siguiente:

1. Premedicación con domperidona (20 mg cada 8 horas) durante al menos 2 días antes.
2. En ayunas y sin medicación antiparkinsoniana en las 12 horas previas (*off* basal).
3. Colocación de una vía periférica.
4. Inyección de 1,5 mg de apomorfina subcutánea. Si es ineficaz se inyectan 3 mg a los 40 minutos. Si es necesario, se realizan inyecciones sucesivas a intervalos de 40 minutos, incrementando la dosis en 1-2 mg, hasta alcanzar la dosis eficaz o hasta la aparición de efectos secundarios (dosis máxima: 10 mg).
5. Evaluación del estado motor (UPDRS-III) en condiciones basales y a los 15-30 minutos tras cada inyección de apomorfina.
6. Control de la tensión arterial y la frecuencia cardiaca basalmente y tras cada inyección de apomorfina.

El test se considera positivo cuando la puntuación en la UPDRS-III mejora un 20 % o más con respecto a la basal. Los efectos adversos más frecuentes son somnolencia, náuseas, vómitos, hipotensión y sudoración. La somnolencia suele desaparecer en poco tiempo. Las náuseas, vómitos e hipotensión se previenen con la administración previa de domperidona.

¿Son válidas estas pruebas farmacológicas como método diagnóstico?

En una revisión sistemática de la literatura para comprobar la precisión diagnóstica de ambas pruebas en la EPI de reciente diagnóstico, EPI evolucionada y pacientes con otros síndromes parkinsonianos, se concluyó que su precisión para el diagnóstico de EPI es similar, pero no superior, al tratamiento crónico con levodopa (nivel de evidencia II)². En otro estudio comparando ambas pruebas entre sí no se encontraron diferencias (nivel de evidencia II)³. En un estudio «doble ciego», el test de levodopa tuvo una sensibilidad del 70,9 % y una especificidad del 81,4 % para predecir el diagnóstico de EPI (nivel de evidencia I)⁴. Un metaanálisis de 22 estudios, la mayoría con nivel de evidencia IV, encuentra que la respuesta al test de levodopa preoperatorio es un factor predictivo de mejoría tras la estimulación del núcleo subtalámico bilateral⁵. Los efectos adversos dopaminérgicos (somnolencia, náuseas, vómitos, hipotensión y sudoración) son más frecuentes con el test de apomorfina que con el de levodopa, pero se desconoce si la diferencia es estadísticamente significativa (nivel de evidencia III)³.

Por lo referido, los tests de levodopa/apomorfina no suponen ninguna ventaja sobre el tratamiento crónico con levodopa para diferenciar la EP inicial de otros síndromes parkinsonianos y no deberían usarse en el diagnóstico diferencial de los síndromes parkinsonianos^{6,7}.

RECOMENDACIONES DEL GATM

Los test de levodopa/apomorfina no suponen ninguna ventaja sobre el tratamiento crónico con levodopa para diferenciar la EP inicial de otros síndromes parkinsonianos.

RECOMENDACIÓN GRADO B

Los test de levodopa/apomorfina no deberían usarse en el diagnóstico diferencial de los síndromes parkinsonianos.

RECOMENDACIÓN GRADO B

Los test de levodopa/apomorfina podrían aplicarse en casos dudosos.

RECOMENDACIÓN GRADO C

REFERENCIAS

1. Suchowersky O., Reich S., Perlmutter J. *et al.* 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: 968-975.
2. Clarke C. E., 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: 590-594.
3. Rossi P., Colosimo C., Moro E., Albanese A. Acute challenge with apomorphine and levodopa in parkinsonism. *Eur Neurol* 2000; 43: 95-101.
4. Merello M., Nouzeilles M. I., Arce G. P., 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: 795-798.
5. Kleiner-Fisman G., Herzog J., Fisman D. N. *et al.* Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006; 21 (suppl 14): S290-S304.
6. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2006.
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease: A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2010.

4 DIAGNÓSTICO POR IMAGEN I: TAC, RM Y SONOGRAFÍA CRANEAL

Jesús Olivares Romero

Neuroimagen estructural

La Tomografía Axial Computarizada (TAC) craneal se utiliza a veces de manera urgente para excluir parkinsonismos secundarios, especialmente ante cuadros rápidamente evolutivos, no tremóricos y simétricos. Realizada o no la TAC craneal, es preferible la resonancia magnética (RM) cerebral para el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos.

¿ES ÚTIL LA RM CEREBRAL EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA (EPI)?

La RM convencional no es una técnica útil para el diagnóstico de EPI (nivel de evidencia II)¹, salvo para la exclusión de otros parkinsonismos cuando existen datos clínicos atípicos.

¿ES ÚTIL LA RM CEREBRAL EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS PARKINSONISMOS?

La RM convencional carece de sensibilidad para distinguir la EPI de parkinsonismos atípicos como la forma parkinsoniana de la atrofia multisistémica (AMS-P), la parálisis supranuclear progresiva (PSP) o la degeneración corticobasal (DCB). También carece de especificidad para discriminar entre los distintos parkinsonismos degenerativos. Sin embargo, es una herramienta útil para la exclusión de parkinsonismos sintomáticos, como lesiones vasculares, tumores, esclerosis múltiple, hidrocefalia crónica del adulto, enfermedad de Wilson, intoxicación por manganeso y neuroferrinopatías (nivel de evidencia II)^{2,3}. Las nuevas técnicas de RM, como las imágenes potenciadas en difusión, la morfometría basada en vóxeles o las imágenes por transferencia de magnetización, pueden aumentar la sensibilidad¹.

Aunque con las limitaciones referidas, los hallazgos en la RM que pueden ayudar en el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos degenerativos se describen en la Tabla I (nivel de evidencia III)¹.

Tabla I. Características en la RM encefálica de los parkinsonismos degenerativos (adaptado de Seppi *et al*, 2010)¹

	EPI	AMS-P	PSP
RM convencional			
Normal	++	-	-
Atrofia putaminal	-	++	++
Halo hiperintenso putaminal	+	++	+
Hipointensidad putaminal	-	++	-
Atrofia pontina y cerebelo-vermiana	-	++	+
Cambios de señal en protuberancia o pedúnculo cerebeloso medio, incluido el signo de la cruz y/o del santiaguino	-	++	-

continúa

Tabla I. Características en la RM encefálica de los parkinsonismos degenerativos (adaptado de Seppi *et al*, 2010)¹ (continuación)

	EPI	AMS-P	PSP
RM convencional			
Atrofia mesencefálica, incluyendo signos indirectos (silueta del pinguino o colibrí)	-	-	++
Planimetría			
Reducción del diámetro mesencefálico antero-posterior	-	+	++
Reducción del ratio entre área mesencefálica y pontina	-	-	+++
Imágenes potenciadas en difusión			
Aumento en la difusividad putaminal	-	+++	++
Aumento en la difusividad del pedúnculo cerebeloso superior	-	-	+++

Abreviaturas: véase Anexo III

Sonografía Transcraneal (ST)

¿ES ÚTIL LA ST EN EL DIAGNÓSTICO DE LA EPI?

En la EPI es característica la presencia de una hiperecogenicidad de la sustancia negra mesencefálica. Gaenslen *et al*. evaluaron la sensibilidad y especificidad de la ST en el diagnóstico diferencial de la EPI en un estudio de cohortes cegado tanto para el clínico como para el que realizaba la ST⁴. Se estudiaron 60 pacientes que presentaban una sintomatología inicial no claramente parkinsoniana, seguidos durante un año con evaluaciones cada 3 meses. Al final del estudio, 39 pacientes fueron clasificados clínicamente como EPI. Comparando el diagnóstico clínico final con el diagnóstico sonográfico inicial, la sensibilidad fue del 90,7 %, la especificidad del 82,4 %, el valor predictivo positivo del 92,9 % y la exactitud de clasificación del 88,3 % para EPI (nivel de evidencia II).

¿ES ÚTIL LA ST EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS PARKINSONISMOS DEGENERATIVOS?

La revisión sistematizada de trabajos que evalúan la utilidad de la ST para el diagnóstico diferencial de EPI frente a los parkinsonismos atípicos demuestra la fiabilidad de esta técnica⁵⁶. Los hallazgos sonográficos más relevantes se resumen en la Tabla II (nivel de evidencia II).

Tabla II. Hallazgos sonográficos en el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos degenerativos

La hiperecogenicidad de la sustancia negra sugiere EPI frente a PSP o AMS-P.

La hiperecogenicidad del núcleo lenticular sugiere AMS-P o PSP frente a EPI.

La dilatación del tercer ventrículo sugiere PSP frente a AMS.

La dilatación del tercer ventrículo junto a normocogenicidad de la sustancia negra sugiere PSP frente a DCB (tercer ventrículo normal e hiperecogenicidad de la sustancia negra).

La dilatación del tercer ventrículo junto a hiperecogenicidad de la sustancia negra bilateral sugiere DCL.

Abreviaturas: véase Anexo III

¿PUEDE AYUDAR LA ST EN EL DIAGNÓSTICO PRECLÍNICO DE LA EPI?

En el trabajo de Iranzo *et al.* se ha comprobado que la ST puede ser de utilidad, complementada con pruebas de neuroimagen funcional, para el diagnóstico preclínico de EPI en pacientes con trastorno de conducta del sueño REM (TCSREM) (nivel de evidencia II)⁷.

RECOMENDACIONES DEL GATM

Se recomienda realizar prueba de neuroimagen (TAC y/o RM encefálica convencional) ante la sospecha de parkinsonismo secundario.

RECOMENDACIÓN GRADO B

La ST puede resultar útil en la identificación precoz de EPI y en el diagnóstico diferencial entre EPI y parkinsonismo atípico (AMS-P y PSP).

RECOMENDACIÓN GRADO B

Abreviaturas: véase Anexo III

REFERENCIAS

1. Seppi K., Poewe W. Brain magnetic resonance imaging techniques in the diagnosis of parkinsonian syndromes. *Neuroimaging Clin N Am* 2010; 20: 29-55.
2. Zijlmans J. C. The role of imaging in the diagnosis of vascular parkinsonism. *Neuroimaging Clin N Am* 2010; 20: 69-76.
3. Hotter A., Esterhammer R., Schocke M. F., Seppi K. Potential of advanced MR imaging techniques in the differential diagnosis of parkinsonism. *Mov Disord* 2009; 24 (suppl 2): S711-S720.
4. Gaenslen A., Unmuth B., Godau J. *et al.* The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *Lancet Neurol* 2008; 7(5): 417-424.
5. Bouwmans A. E., Vlaar A. M., Surljies K. *et al.* Transcranial sonography for the discrimination of idiopathic Parkinson's disease from the atypical parkinsonian syndromes. *Int Rev Neurobiol* 2010; 90: 121-146.
6. Godau J., Berg D. Role of transcranial ultrasound in the diagnosis of movement disorders. *Neuroimaging Clin N Am* 2010; 20: 87-101.
7. Iranzo A., Lomeña F., Stockner H. y Sleep Innsbruck Barcelona (SINBAR) group. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected]. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1070-1077.

5

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN II: SPECT Y PET CEREBRAL

Nuria Segura Bruna

La tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET) son técnicas de Medicina Nuclear que, utilizando diferentes radioligandos, permiten estimar el estado funcional de distintas áreas cerebrales. En la enfermedad de Parkinson (EP), el interés se centra fundamentalmente en el estudio de la vía dopaminérgica nigroestriatal, tanto pre- como postsináptica.

Estudio de la vía dopaminérgica presináptica

El estudio presináptico más utilizado en clínica es el SPECT con ^{123}I -ioflupano (DaTSCAN), que estima la densidad del transportador de dopamina (DaT) en las terminales del estriado, siendo un marcador indirecto de degeneración de la vía nigroestriatal¹. El DaT es una proteína de 80 kDa que interviene en la recaptación de dopamina en la hendidura sináptica. En los sujetos normales, el DaTSCAN ofrece una imagen característica del estriado (caudado y putamen) «en forma de comillas», mientras que en la EP idiopática (EPI) se va perdiendo de forma asimétrica y progresiva «la cola» (putamen), con preservación de las cabezas de los caudados hasta

fases más avanzadas. En investigación también se utiliza como marcador del DaT el PET con ^{11}C -metilfenidato.

Otros estudios presinápticos usados sobre todo en investigación son el PET con ^{18}F -fluorodopa (marcador de la síntesis de dopamina en la terminal dopaminérgica) y con ^{11}C -dihidrotetrabenazina (marcador de los transportadores vesiculares de monoaminas tipo 2).

¿CUÁNDO REALIZAR UN DaTSCAN?

El DaTSCAN puede usarse como estudio de apoyo en el diagnóstico diferencial de la EPI respecto a otras enfermedades, especialmente temblor esencial, con una sensibilidad del 100 % (IC 95 %: 87-100) y una especificidad del 73,6 % (IC 95 %: 48,6-89,9) (nivel de evidencia I)². Al igual que en el temblor esencial, el DaTSCAN suele ser normal en el temblor distónico y en el parkinsonismo de origen farmacológico, vascular o psicógeno. Su utilidad es mayor en aquellos síndromes tremóricos y parkinsonismos de origen incierto (niveles de evidencia II y III)³⁻⁶.

Otros parkinsonismos degenerativos también muestran hipocaptación estriatal del radiotrazador, por lo que el DaTSCAN no permite habitualmente distinguir entre EPI, atrofia multisistémica (AMS), parálisis supranuclear progresiva (PSP) o degeneración corticobasal (DCB) (Tabla I). Aún así existen pequeñas diferencias en dicha hipocaptación: en la EPI suele existir mayor afectación de la región dorsolateral o posterior del putamen, predominantemente asimétrica; mientras que en la AMS y en la PSP se afectan de igual manera las proyecciones dopaminérgicas al putamen y caudado, habitualmente de un modo más simétrico. No obstante, estas diferencias son a veces sutiles y existe un importante solapamiento en la interpretación.

Antes de indicar un DaTSCAN hay que considerar una serie de posibles interacciones farmacológicas. Así, cocaína, anfetamina, metanfetamina, metilfenidato, dexanfetamina, modafinilo, bupropion y benztropina pueden reducir la captación de ^{123}I -ioflupano en más de un 20 %, por lo que deben ser suspendidos entre 2 y 7 días antes de la prueba. Otros fármacos como inhibidores de la recaptación de sero-

tonina, amantandina, memantina, fenilefrina, pimozide y ziprasidona tienen un menor efecto sobre la captación (menor del 15 %).

Tabla I. Patrones en la neuroimagen funcional (SPECT o PET) de los principales parkinsonismos degenerativos

ESTUDIO PATOLÓGICO	SISTEMA DOPAMINÉRGICO PRESINÁPTICO	SISTEMA DOPAMINÉRGICO POSTSINÁPTICO D_2	METABOLISMO
EPI	Hipocaptación	Captación normal o aumentada	Hipercaptación
AMS	Hipocaptación	Hipocaptación	Hipocaptación
PSP	Hipocaptación	Hipocaptación	Hipocaptación
DCB	Hipocaptación	Captación normal o reducida	Hipocaptación

Abreviaturas: véase Anexo III

Estudio de la vía dopaminérgica postsináptica

Se emplean ligandos frente a los receptores dopaminérgicos postsinápticos, especialmente D_2 : ^{11}C -raclopride para el PET y ^{123}I -iodobenzamida (IBZM) para el SPECT. En la AMS y la PSP, la captación estriatal está reducida, mientras que en la EPI está normal o aumentada. Lorenzo-Bosquet *et al.* han objetivado una redistribución de los receptores D_2 de manera que, a medida que se reduce su densidad en el estriado, aumenta a nivel extraestriatal, principalmente en tálamo y córtex frontal⁷. En la DCB, los estudios de receptores D_2 tienen menos valor, ya que con frecuencia la captación es normal.

¿CUÁNDO REALIZAR UN IBZM-SPECT?

Puede ser de utilidad cuando se plantea el diagnóstico diferencial entre EPI y AMS o PSP, con una sensibilidad del 76 % y una especificidad del

77 %⁷. Un estudio reciente mostró un valor predictivo positivo del 90 % (nivel de evidencia II)⁸. Su utilidad es mayor en fases precoces y antes de comenzar la terapia dopaminérgica.

Al igual que se comentó respecto al DaTSCAN, también pueden existir interacciones farmacológicas: especialmente con agentes dopaminérgicos y sobre todo antidopaminérgicos como los antipsicóticos, ciertos antieméticos y antagonistas del calcio como flunaricina y cinarizina, los cuales ocasionan una falsa hipocaptación en el IBZM-SPECT y en el ¹¹C-raclopride-PET.

Estudio del metabolismo cerebral

Las técnicas de neuroimagen funcional también permiten el estudio del metabolismo cerebral mediante PET con el ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (FDG). En la EPI existe precozmente un relativo hipermetabolismo del núcleo lenticular (principalmente en la porción dorsolateral del putamen en relación con la hiperactividad de la vía indirecta), tálamo y cerebelo, al contrario de lo que ocurre en la AMS y la PSP. Concretamente en la AMS se observa un marcado hipometabolismo del putamen y del cerebelo, mientras que en la PSP el hipometabolismo se encuentra principalmente en el troncoencéfalo y el córtex frontal, además del estriado. En la DCB se objetiva asimetría, con hipometabolismo cortical y estriatal contralateral al hemisferio más afecto. El patrón típico de hipermetabolismo lenticular en la EPI se normaliza tras el tratamiento dopaminérgico o con la estimulación cerebral profunda.

¿CUÁNDO REALIZAR UN FDG-PET?

En el momento actual, la realización de un FDG-PET para el estudio de la enfermedad de Parkinson y síndromes relacionados se plantea únicamente en el ámbito de la investigación.

RECOMENDACIONES DEL GATM

En el ámbito de una consulta especializada, el DaTSCAN puede ayudar en el diagnóstico diferencial de síndromes clínicamente inciertos (temblor esencial vs. EP; parkinsonismo primario vs. parkinsonismo secundario).

RECOMENDACIÓN GRADO A

En el ámbito de una consulta especializada, el IBZM-SPECT puede ayudar en el diagnóstico diferencial entre EPI y AMS o PSP, especialmente en ausencia de tratamiento dopaminérgico.

RECOMENDACIÓN GRADO C

Los estudios de neuroimagen funcional solo deben indicarse por expertos en su uso e interpretación, contemplando la posibilidad de interacciones farmacológicas.

RECOMENDACIÓN GRADO C

En la EP y síndromes relacionados, los estudios mediante PET solo se plantean en la actualidad en el ámbito de la investigación.

RECOMENDACIÓN GRADO C

Abreviaturas: véase Anexo III

REFERENCIAS

1. Shih M. C., Hoexter M. Q., Franco de Andrade L. A., Bressan R. A. Parkinson's disease and dopamine transporter neuroimaging: a critical review. *Sao Paulo Med J* 2006; 124: 168-175.
2. Benamer H. T. S., Oertel W. H., Patterson J. et al. Prospective study of persynaptic dopaminergic imaging in patients with mild parkinsonism and tremor disorders: part 1. Baseline and 3-month observations. *Mov Disord* 2003;18: 977-984.
3. Ortega Lozano S. J., Martínez del Valle Torres M. D., Jiménez-Hoyuela García J. M. et al. Validez diagnóstica de la SPECT con FP-CIT en la evaluación de los pacientes con síndrome parkinsoniano clínicamente incierto. *Neurología* 2007; 22: 86-92.
4. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2006.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease: A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2010.

6. Kägi G., Bhatia K. P., Tolosa E. The role of DAT-SPECT in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 5-12.
7. Lorenzo-Bosquet C., Hernández-Vara J., Castell-Conesa J., Miquel-Rodríguez F. Neuroimagen funcional mediante SPECT en la enfermedad de Parkinson y los parkinsonismos. *Rev Neurol* 2008; 46: 430-435.
8. Paniagua Correa C., García Alonso P., Balsa Bretón M. A. *et al.* [Experience with 123I-Iodobenzamide in the differential diagnosis of Parkinson's disease and Parkinson-plus disease]. *Rev Esp Med Nucl* 2010; 29: 57-62.

6 DIAGNÓSTICO POR IMAGEN III: GAMMAGRAFÍA CARDIACA

Víctor Manuel Campos Arillo

Es cada vez más aceptado que la afectación noradrenérgica cardíaca, de tipo postsináptico y demostrable gracias al uso de un radiofármaco específico (^{123}I -metaiodobencilguanidina –MIBG–), es característica de la enfermedad de Parkinson idiopática (EPI), así como de otras enfermedades que también presentan agregados patológicos de alfa-sinucleína intraneuronal. Varios estudios han confirmado que esta afectación autonómica cardíaca es precoz en la EPI¹, al igual que en otras sinucleinopatías, como la demencia con cuerpos de Lewy (DCL)^{2,3} (nivel de evidencia II). Sin embargo no es patognomónica, pues también puede ocurrir en diversas enfermedades (diabetes, HTA, cardiopatía isquémica) o por fármacos de uso común, que suelen ser habituales por encima de los 65 años⁴.

¿Cuándo realizar una gammagrafía cardíaca con MIBG?

Este estudio no se plantea para confirmar el diagnóstico de EP cuando es clínicamente claro, sino únicamente cuando interesa el diagnóstico

diferencial en fases precoces con otros parkinsonismos degenerativos, como la forma parkinsoniana de la atrofia multisistémica (AMS-P)⁵. Si se excluyen motivos de interferencia, un reciente metaanálisis ha concluido que la técnica tiene un 94 % de sensibilidad y un 91 % de especificidad para distinguir entre EPI y AMS-P (nivel de evidencia II)⁶. Asimismo, también puede distinguir la DCL de la enfermedad de Alzheimer⁶. A la evaluación cualitativa del estudio debe añadirse la información cuantitativa: índices corazón-mediastino precoz, tardío y, sobre todo, la tasa de lavado o *washout*, que parece tener una mejor capacidad para el diagnóstico diferencial entre EPI y AMS-P⁷. Se sugiere prestar una mayor atención a estos instrumentos de diagnóstico⁸, ignorados en revisiones y guías al respecto⁹, y que se han mostrado razonablemente útiles en el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos⁴.

En un estudio prospectivo, la combinación de la gammagrafía cardiaca con otros estudios de neuroimagen funcional (DaTSCAN e IBZM-SPECT), aunque con limitado número de pacientes, incrementó la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico diferencial entre EPI y parkinsonismo atípico (sensibilidad y especificidad: 94 %, valor predictivo positivo: 89 %, valor predictivo negativo: 97 %) (nivel de evidencia III)¹⁰.

¿Tiene esta prueba implicaciones clínicas o pronósticas?

No. El resultado de la gammagrafía, traducido en términos de denervación cardiaca, no parece acompañarse de sintomatología clínica y no guarda correlación con el balance simpático-vagal, la presión arterial u otros parámetros autonómicos¹¹, y tampoco parece clara su relación con la gravedad ni con la duración de la EPI. Sin embargo puede orientar hacia un determinado subtipo de enfermedad. En un estudio de más de 100 pacientes, la anomalía en el lavado del isótopo se correlacionó más con un fenotipo rígido-hipocinético (nivel de evidencia III)¹².

RECOMENDACIONES DEL GATM

En el ámbito de una consulta especializada, la gammagrafía cardiaca con MIBG puede aportar datos en el diagnóstico precoz de EPI y DCL.

RECOMENDACIÓN GRADO B

En el ámbito de una consulta especializada, la gammagrafía cardiaca con MIBG puede ser de utilidad en el diagnóstico diferencial entre EP y AMS-P.

RECOMENDACIÓN GRADO B

El grado de alteración en la gammagrafía cardiaca con MIBG no tiene claras implicaciones clínicas ni pronósticas en la EPI.

RECOMENDACIÓN GRADO C

Abreviaturas: véase Anexo III

REFERENCIAS

1. Takatsu H, Nichida H, Matsuo H. *et al.* Cardiac sympathetic denervation form the early stage of Parkinson's disease: Clinical and experimental studies with radiolabeled MIBG. *J Nucl Med* 2000; 41: 71-77.
2. Estorch M, Camacho V, Paredes P. *et al.* Cardiac 123I-metaiodobenzilguanidine imagen allows early identification of dementia with Lewy bodies during life. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 1: 71-77.
3. Escamilla-Sevilla F, Pérez-Navarro M, J., Muñoz-Pasadas M. *et al.* Valor diagnóstico de la gammagrafía cardiaca con 123I-metaiodobenzilguanidina en las enfermedades con cuerpos de Lewy. *Neurología* 2009; 24: 170-176.
4. Rascol O, Schelosky L. 123I-metaiodobenzilguanidine (123I-MIBG) scintigraphy in Parkinson's disease and related disorders. *Mov Disord* 2009; 24 (Suppl 2): S732-S734.
5. Orimo S, Uchichara T, Nakamura A. *et al.* Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain* 2008; 131: 642-650.
6. King A. E., Mintz J., Royall D. R. Meta-analysis of 123I-MIBG cardiac scintigraphy for the diagnosis of lewy body-related disorders. *Mov Disord* 2011; 26: 1218-1224.
7. Chung E. J., Lee W. I., Yoon W. T. *et al.* MIBG scintigraphy for differentiating Parkinson's disease with autonomic dysfunction from Parkinsonism-predominant multiple system atrophy. *Mov Disord* 2009; 24: 1650-1655.
8. Post K. K., Singer C., Papapetropoulos S. Cardiac denervation and dysautonomia in Parkinson's disease: A review of screening techniques. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14: 524-531.
9. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2006.
10. Südemeyer M., Antke C., Zizek T. *et al.* Diagnostic accuracy of combined FP-CIT, IBZM, and MIBG scintigraphy in the differential diagnosis of degenerative parkinsonism: a multidimensional statistical approach. *J Nucl Med* 2011; 52: 733-740.

11. Haensch C.A., Lerch H., Jörg J., Isenmann S. Cardiac denervation occurs independent or orthotatic hypotension and impaires heart rate variability in Parkinson´s disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 134-137.
12. Spiegel J., Hellwig D., Farmakis G. *et al.* Myocardial sympathetic degeneration correlated with clinical phenotype of Parkinson´s disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1004-1008.

7 ESTUDIOS DE LABORATORIO

Víctor Manuel Campos Arillo

Entendemos por «estudios de laboratorio» a todos aquellos análisis realizados en sangre, plasma o líquido cefalorraquídeo (LCR) que pudieran ayudar en el diagnóstico de enfermedad de Parkinson (EP). No se incluyen en este apartado biomarcadores de uso actual en investigación (preferentemente en LCR) ni estudios genéticos.

¿Qué estudios y cuándo realizarlos?

En la práctica clínica es frecuente realizar análisis a los pacientes con sospecha de EP, tanto para excluir otras patologías como para disponer de un perfil basal de cara al seguimiento. Los estudios más comunes son hemograma, bioquímica sérica, función tiroidea y, en ocasiones, vitamina B12 y serología luética. En pacientes jóvenes o con rasgos atípicos es necesario considerar el estudio del metabolismo del cobre para el despistaje de enfermedad de Wilson.

Sin embargo, no existen estudios que aborden la solicitud de estos análisis con criterios de Medicina Basada en la Evidencia, dejando «a criterio médico» la indicación (nivel de evidencia IV). No se hace referencia a estos estudios en revisiones recientes¹, ni en guías de práctica clínica como la Guía NICE británica².

RECOMENDACIONES DEL GATM

En pacientes con sospecha de EP se aconseja realizar una batería analítica básica para excluir otras patologías y disponer de un perfil basal. En pacientes jóvenes es necesario considerar el estudio del metabolismo del cobre.

RECOMENDACIÓN GRADO C

REFERENCIAS

1. Fahn S., Jankovic J. Parkinsonism and differential diagnosis. In: Principles and practice of movements disorders. Fahn S., Jankovic J., eds. Philadelphia, Churchill Livingstone: 2007, p 79-103.
2. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2006.

8 ESTUDIOS GENÉTICOS

Raúl Espinosa Rosso

Aunque la enfermedad de Parkinson (EP) se presenta habitualmente de forma esporádica, existen diversas variantes de origen genético que se detallan en la Tabla I. La mayoría se transmiten de forma mendeliana, pero en otras el patrón de herencia es desconocido. En algunas formas todavía se desconoce el gen involucrado.

Tabla I. Formas de EP monogénicas (modificado de referencias 5 y 6)

Acrónimo PARK	Modelo Herencia	Locus	Gen	Edad de Inicio (años)	Características clínicas	Frecuencia de la mutación
PARK 1	AD	4q	SNCA	40-50	Atípico	< 1 %
PARK 2	AR	6q	<i>Parkina</i>	20-40	Típico	10-20 %
PARK 3	AD	2p	?	60's	Típico	NA
PARK 4	AD	4q	SNCA	30's	Atípico	< 1 %
PARK 5	AD	4p	UCHL1	50	Típico	1 familia
PARK 6	AR	1p	PINK1	20-40	Típico	2-7 %
PARK 7	AR	1p	DJ1	20-40	Típico	1-2 %
PARK 8	AD	12cen	LRRK2	> 50	Típico	2-5 %
PARK 9	AR	1p	ATP13A2	< 20	Atípico	1 familia
PARK 10	AD?	1p	?	> 50	Típico	NA
PARK 11	AD?	2q	GIGYF2	> 50	Típico	NA
PARK 12	Ligada a X	Xq	?	> 50	Típico	NA
PARK 13	?	2p	OmiHtrA2	> 50	Típico	NA
PARK 14	?	22q	PLA2G6	?	Atípico	NA
PARK 15	?	22q	FBXO7	?	Atípico	NA

Abreviaturas: AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesiva; resto de abreviaturas: véase Anexo III

¿Cuándo debemos sospechar una forma genética de EP?

La existencia de una historia familiar de EP con un patrón de herencia autosómico dominante o recesivo es un dato altamente sugerente. También podríamos sospechar un origen genético en algunos casos con familias reducidas, adopciones o paternidad desconocida, especialmente si consideramos que existen formas de penetrancia reducida o expresión variable (como ocurre en mutaciones de LRRK2), además de que también pueden ocurrir mutaciones *de novo*¹.

Ante un posible caso de EP genética, además de la historia familiar y el posible antecedente de consanguinidad, debemos recoger la edad de inicio, el tipo y distribución de los síntomas, el curso evolutivo y la respuesta al tratamiento. Siempre que sea posible, también es de interés la exploración de algún familiar de primer y segundo grado.

¿Existen síntomas diferenciadores de la EP de origen genético?

En la Tabla II se recogen algunas características clínicas que pueden apoyar el diagnóstico de una EP de origen genético.

Tabla II. Características clínicas que pueden apoyar una EP de origen genético

Aparición concomitante con distonía, sobre todo en el pie
Buena respuesta a anticolinérgicos y dosis bajas de levodopa
Progresión lenta de la enfermedad
Alteraciones autonómicas prominentes
Reflejos vivos, incluyendo piramidalismo
Beneficio muy marcado del sueño nocturno
Alteraciones psiquiátricas muy prominentes (ansiedad, depresión, psicosis, etc.)

En un estudio comparando portadores de mutación en el gen de la *parkina* (PARK2) con controles pareados, no se encontraron en conjunto diferencias clínicas llamativas entre ambos grupos; sin embargo, se observó una serie de características más frecuentes entre los portadores de la mutación (edad de inicio más temprana, sintomatología más simétrica, progresión más lenta, respuesta más sostenida a la levodopa y más frecuencia de fenómenos distónicos)².

Por otra parte, en un estudio de colaboración entre varios grupos de investigación que analizaron 24 poblaciones distintas de pacientes, se encontraron 1045 casos con la mutación Gly2019Ser de LRRK2 en 133 familias. La frecuencia de esta mutación en pacientes con EP esporádica fue del 1 %, mientras que en casos hereditarios fue del 4 %. El riesgo de desarrollar la enfermedad para una persona con la mutación de LRRK2 fue del 28 % a los 59 años, 51 % a los 69 años y del 74 % a los 79 años. Los pacientes portadores de la mutación Gly2019Ser de LRRK2 mostraron una enfermedad más benigna en lo que respecta a aspectos motores (progresión, severidad, riesgo de caídas y discinesias) y no motores (cognitivos y olfatorios)³.

¿Es necesario solicitar estudios genéticos en pacientes con EP?

No existen guías de práctica clínica que establezcan recomendaciones acerca de la necesidad de realizar estudios genéticos en la EP, no obstante se han publicado varias revisiones sobre el tema que recogen la experiencia de expertos en la materia. En general se considera que los estudios genéticos no son de utilidad para el diagnóstico de EP (nivel de evidencia IV)⁴. Sin embargo, sí podrían contemplarse en determinados escenarios clínicos que sugieren fuertemente un origen genético: EP juvenil (< 20 años), formas de inicio temprano (20-40 años) e historia familiar positiva, manifestaciones atípicas sugerentes (por ejemplo, inicio con distonía en el pie) o siempre que exista una importante historia familiar (nivel de evidencia IV).

En función de la historia familiar y edad de aparición es posible sospechar el gen responsable (Tabla III).

Tabla III. EP de origen genético en función de la historia familiar y edad de presentación

Tipo	Juvenil (< 20 años)	Inicio temprano (20-40 años)	Inicio tardío (> 40 años)
Familiar	AR: – Parkina – PINK1 – DJ1	AR: – Parkina – PINK1 – DJ1	AD: – LRRK2 – SNCA
		AD: – LRRK2 – SNCA	AR: – Parkina – PINK1 – DJ1
Esporádica	AR: – Parkina. – PINK1 – DJ1	Es raro encontrar mutaciones.	Es muy raro encontrar mutaciones.

Abreviaturas: véase Anexo III

La información obtenida debe ser manejada por especialistas en EP, y el paciente debe ser correctamente informado acerca de las limitaciones de dichos test y otorgar por escrito su consentimiento informado (nivel de evidencia IV). En cualquier caso, aunque se alcance un diagnóstico genético concreto, no existen evidencias de que estos pacientes deban ser tratados de una manera distinta a las formas no genéticas (nivel de evidencia IV).

RECOMENDACIONES DEL GATM

En general, los estudios genéticos no tienen utilidad para el diagnóstico de EP.

RECOMENDACIÓN GRADO C

Puede considerarse la realización de estudios genéticos en pacientes con EP juvenil, de inicio temprano e historia familiar positiva, con determinadas manifestaciones atípicas, o siempre que exista una importante historia familiar.

RECOMENDACIÓN GRADO C

Los estudios genéticos deberían realizarse en el contexto de una consulta especializada y con el consentimiento informado del paciente.

RECOMENDACIÓN GRADO C

Abreviaturas: véase Anexo III

REFERENCIAS

1. Klein C. Implications of genetics on the diagnosis and care of patients with Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 328-334.
2. Lohmann E., Periquet M., Bonifati V. *et al.* How much phenotypic variation can be attributed to Parkinson genotype? *Ann Neurol* 2003; 54: 176-185.
3. Healy D. G., Falchi M., O'Sullivan S. S. *et al.* Phenotype, genotype, and worldwide penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case control study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 583-590.
4. Klein C., Schlossmacher M. G. The genetics of parkinson disease: implications for neurological care. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 3: 136-146.
5. Lautier C., Goldwurm S., Dürr A. *et al.* Mutations in the GIGYF2 (TNRC15) gene at the PARK11 locus in familial Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 822-833.
6. Hardy J., Lewis P., Revesz T. *et al.* Genetics of Parkinson's syndromes: a critical review. *Curr Opin Genet Dev* 2009; 29: 254-265.

2ª SECCIÓN:
TRATAMIENTO DE
LA ENFERMEDAD DE
PARKINSON

9

ENFERMEDAD DE PARKINSON INICIAL

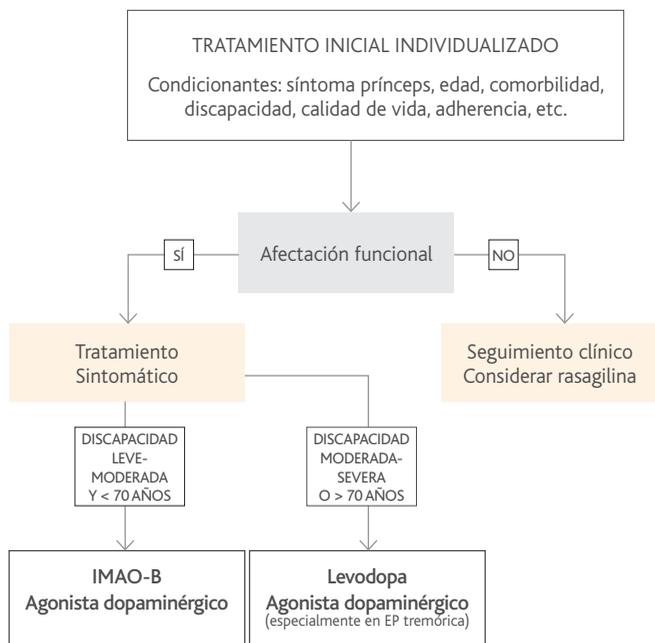
Verónica González Torres, Jesús Manuel Vega Pérez

Cuando se llega al diagnóstico de enfermedad de Parkinson (EP), las principales cuestiones que surgen a continuación son cuándo y con qué iniciar el tratamiento farmacológico. No hay que olvidar que también se deben contemplar otras medidas no farmacológicas desde el principio, entre las que se incluyen consejos sobre la práctica de ejercicio físico regular, hábitos dietéticos y otros estilos de vida saludables.

¿Cuándo iniciar el tratamiento?

Si el paciente presenta limitación de su capacidad funcional, parece clara la necesidad de iniciar tratamiento farmacológico con el objetivo de mejorar los síntomas motores y mantener la autonomía. Sin embargo, existe debate sobre si se debería iniciar siempre en el momento del diagnóstico aunque no exista discapacidad. En general, la decisión de cuándo y con qué tratar ha de ser individualizada atendiendo a las características de cada paciente: edad, perfil clínico, actividad diaria (física, laboral, etc.), comorbilidad, cumplimiento terapéutico, preferencias, etc.¹⁻⁶ (Figura I).

Figura I. Algoritmo terapéutico en la EP inicial



¿Con qué fármaco iniciar el tratamiento?

En la actualidad no disponemos de fármacos con un claro efecto neuroprotector¹⁻⁴ aunque, como veremos, el IMAO-B rasagilina ha demostrado capacidad «modificadora de la enfermedad» si se administra de forma precoz. Atendiendo a la evidencia disponible, si se precisa iniciar un tratamiento sintomático se podría optar, de mayor a menor potencia, por levodopa (LD), un agonista dopaminérgico (AD) o un IMAO-B (Tabla I y Figura I).

Tabla I. Opciones de tratamiento en la EP inicial (adaptación de la Guía NICE)²

Tratamiento inicial	Primera elección	Control de síntomas	Efectos adversos	
			Complicaciones motoras	Otros
LD	✓	+++	↑	↑
AD	✓	++	↓	↑
IMAO-B	✓	+	↓	↑
Anticolinérgicos	X	No hay evidencia.	No hay evidencia.	No hay evidencia.
Amantadina	X	No hay evidencia.	No hay evidencia.	No hay evidencia.

Abreviaturas: véase Anexo III

A continuación se exponen estos tres principales grupos farmacológicos y finalmente se abordarán otros fármacos sobre los que no existen firmes evidencias (anticolinérgicos, amantadina y beta-bloqueantes).

LEVODOPA (LD)

Sigue siendo el fármaco más efectivo sobre la sintomatología motora, y su introducción en el tratamiento de la EP supuso un incremento en la esperanza de vida de los pacientes con respecto a la era pre-LD (nivel de evidencia I)⁷. Prácticamente todos los pacientes llegan a tomar LD a lo largo de la evolución. Tras su inicio se produce un importante beneficio clínico durante 5-7 años, hasta la aparición de complicaciones motoras (fluctuaciones y discinesias). Se administra junto a un inhibidor de la DOPA descarboxilasa (IDD), carbidopa o benserazida, con lo que mejora su biodisponibilidad y tolerancia. Se recomienda empezar con dosis bajas e incrementos graduales hasta llegar a la dosis mínima que produzca una respuesta clínica satisfactoria (300-400 mg/día).

Puede elegirse como tratamiento inicial tras individualizar la decisión (Figura I), teniendo en cuenta que su uso se asocia con la aparición precoz de complicaciones motoras en comparación con otros fármacos. Sin embargo, tampoco parece adecuado retrasar su prescripción si el paciente precisa un efecto sintomático potente, especialmente si presenta discapacidad moderada-severa o alteración de los reflejos posturales (nivel de evidencia II y III).

Existen **formulaciones de liberación retardada**, pero no han demostrado un mayor beneficio en la EP inicial, ni capacidad para prevenir la aparición de complicaciones motoras (nivel de evidencia I)⁸.

La adición de un **inhibidor de la catecol-orto-metiltransferasa (ICOMT)** como entacapone mejora la biodisponibilidad de la LD y podría inducir una estimulación dopaminérgica más fisiológica. Comenzar con LD/carbidopa más entacapone (en lugar de LD/carbidopa solo) produce una mayor mejoría funcional a los 9 meses, aunque con más incidencia de náuseas y diarrea (nivel de evidencia I)⁹. La adición precoz de entacapone no previene la aparición de discinesias tras 2,5 años de tratamiento (nivel de evidencia I)¹⁰.

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS (AD) (TABLA II)

Un metaanálisis y dos revisiones sistemáticas avalan el uso de los AD en la EP inicial, pues producen una mejoría sintomática y funcional, retrasando el desarrollo de complicaciones motoras respecto a la LD (nivel de evidencia I)^{11,12}.

Su eficacia sintomática es moderada, aunque puede ser contundente en algunos pacientes o sobre síntomas refractarios a la LD, como es el caso del temblor. El pramipexol también ha demostrado poseer un efecto antidepressivo. Además, se pueden mantener en monoterapia durante varios años o en tratamiento combinado con LD. Los AD poseen diversas ventajas en comparación con LD: ausencia de competición con otros aminoácidos en su absorción, vida media larga, ausencia de conversión metabólica y acción directa sobre los receptores postsinápticos de forma continua (estimulación

dopaminérgica continua como fenómeno opuesto a la estimulación pulsátil de la LD oral).

Tabla II. Principales agonistas dopaminérgicos utilizados en la EP inicial

	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento	Vm	Metabolismo	Receptores
No ergóticos					
Pramipexol LI	0,09 mg/ 8 h*	0,7 mg/8 h*	6-8 h	Eliminación renal	D3+++ /D2++
Pramipexol LR	0,26 mg/ 24 h*	2,1 mg/24 h*	8-12 h		
Ropinirol LI	0,5 mg/8 h	5-8 mg/8 h	4-5 h	Hepático: citocromo P450	D3+++ /D2
Ropinirol LP	2 mg/24 h	16-24 mg/24 h	6 h		
Rotigotina (transdérmica)	2 mg/24 h	16 mg/24 h	5-7 h	Hepático: citocromo P450 y glucuronidación	D3+++ /D2++ /D1+
Ergóticos[†]					
Cabergolina	0,25-0,5 mg/24 h	3-6 mg/24 h	65 h	Hepático	D2+++ /D1+ /5HT
Pergolida	0,05 mg/8 h	1-2 mg/8 h	6-8 h	Hepático	D2+++ /D1+ /5HT
Bromocriptina	1,25/12 h	5 mg/8 h	4-6 h	Hepático	D2+++ /5HT

Abreviaturas: Vm: Vida media; resto abreviaturas: véase Anexo III

*Dosis expresadas en mg de pramipexol base

†Recomendación de uso de agonistas ergóticos: solo en casos excepcionales tras el fracaso de los no ergóticos; se aconseja realizar una ecocardiografía antes de su uso, a los 3 y 6 meses tras su inicio, y cada 6-12 meses durante el seguimiento en función de la situación clínica.

Existen dos grupos de AD:

- AD no ergóticos: ropinirol, pramipexol, rotigotina (de administración transdérmica) y apomorfina (de administración subcutánea y no indicada en la EP inicial). La eficacia y tolerabilidad de las formulaciones de liberación prolongada de ropinirol¹³ y pramipexol¹⁴ son equivalentes a las formulaciones estándar (nivel de evidencia I), con la ventaja añadida de su administración en una sola toma al día. En esta fase de la EP se ha comprobado que la rotigotina no es inferior al ropinirol¹⁵ (nivel de evidencia II). La rotigotina sería preferible siempre que se desee evitar la vía oral, aunque se añadiría la posibilidad de efectos adversos cutáneos.
- AD ergóticos: cabergolina, pergolida, lisurida y bromocriptina. Estos últimos se usan muy escasamente en la actualidad por su ten-

dencia a inducir valvulopatía cardiaca de tipo fibrótico¹⁶. Su uso solo estaría justificado tras el fracaso de los AD no ergóticos y con una estrecha monitorización (ecocardiografía, radiografía de tórax, función renal y velocidad de sedimentación) (nivel de evidencia II)².

Los agonistas dopaminérgicos suelen ser peor tolerados que la LD en relación con la frecuencia de efectos adversos, especialmente en pacientes ancianos. Destacan: psicosis dopaminérgica con alucinaciones visuales y delirios (celotipia), hipersomnolia e incluso somnolencia súbita, edemas, aumento de la libido y trastorno del control de los impulsos (ludopatía, etc.). Se debe advertir a los pacientes de tales efectos secundarios, especialmente de la somnolencia y de los riesgos relacionados con la conducción.

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOXIDASA B (IMAO-B)

En las revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados con selegilina y rasagilina en la EP inicial se demuestra su eficacia sobre los síntomas motores, y su capacidad para retrasar el uso de la LD y el desarrollo de fluctuaciones motoras (nivel de evidencia I)¹⁷⁻¹⁹. De este grupo de fármacos, el más empleado en la actualidad es la rasagilina, en virtud de su metabolismo no anfetamínico y de los estudios que le confieren un efecto modificador de la evolución de la enfermedad (nivel de evidencia I)¹⁹. Su efecto sintomático en fases iniciales es menor que el de la LD y los AD, aunque en algunos casos es suficiente durante un tiempo, permitiendo retrasar el uso de otros fármacos. Destaca su posología fácil (1 mg/día) y los escasos efectos adversos en comparación con los AD, lo que mejora la adherencia. La selegilina comparte algunas de las características referidas y habitualmente se pauta en dos tomas evitando el horario nocturno (10 mg/día), sin que se haya comprobado un efecto modificador de la enfermedad a largo plazo, aunque parece que los pacientes que la han tomado durante años tienen menor riesgo de congelaciones de la marcha. Junto a las precauciones propias en ancianos y en pacientes con enfermedades cardiovasculares, es recomendable que se evite su uso conjunto con ISRS y otros IMAO por el riesgo de crisis hipertensivas o síndrome serotoninérgico.

OTROS GRUPOS FARMACOLÓGICOS

Históricamente se han utilizado otros fármacos en la EP inicial, aunque no existen firmes evidencias provenientes de ensayos clínicos aleatorizados:

- Anticolinérgicos, como trihexifenidilo y biperideno. Se han utilizado en pacientes jóvenes con temblor severo refractario. Sus posibles efectos adversos limitan su uso: confusión, alucinaciones, sequedad de mucosas, aumento de la presión intraocular, retención urinaria, etc.
- Amantadina. Tiene efecto antiparkinsoniano por un mecanismo de acción múltiple: incrementa la liberación de dopamina, retrasa su reabsorción, es agonista dopaminérgico y antagonista NMDA. Se utilizó en la EP inicial para retrasar el inicio de la LD antes del desarrollo de los actuales AD e IMAO-B.
- Beta-bloqueantes. El propranolol puede ser útil para reducir el temblor de acción refractario a otros fármacos².

Existe amplia experiencia con el uso de domperidona (10 mg/8 h) al inicio del tratamiento con fármacos dopaminérgicos, con lo que mejora su tolerancia. Si tras un tiempo el paciente ya no presenta efectos adversos como náuseas/vómitos, puede intentarse su supresión.

¿Cuándo modificar el tratamiento una vez iniciado?

No existen claras evidencias al respecto, por lo que las modificaciones deben ser individualizadas para mantener la autonomía y calidad de vida de los pacientes. Tras una monoterapia o biterapia inicial, la tendencia es mantener una biterapia o politerapia (IMAO-B ± AD ± LD) utilizando la mínima dosis necesaria de LD (\leq 400 mg/día). En el paciente anciano, especialmente si existe un deterioro cognitivo asociado, habitualmente se opta por la LD en monoterapia, dados los frecuentes efectos adversos con otros fármacos y el bajo riesgo de complicaciones motoras (nivel de evidencia II).

RECOMENDACIONES DEL GATM

El tratamiento en la EP inicial debe ser individualizado, destacando como principales condicionantes la edad y el grado de discapacidad.

RECOMENDACIÓN GRADO C

Cualquiera de los siguientes grupos farmacológicos está indicado en la EP inicial: IMAO-B, AD o LD.

RECOMENDACIÓN GRADO A

La rasagilina y selegilina en monoterapia pueden ser eficaces en la EP inicial.

RECOMENDACIÓN GRADO A

La rasagilina ha demostrado efecto «modificador de la enfermedad».

RECOMENDACIÓN GRADO B

Los AD son útiles en la EP inicial para retrasar el uso de LD y la aparición de complicaciones motoras.

RECOMENDACIÓN GRADO A

Los pacientes deben ser informados de los efectos adversos de los AD, especialmente de los trastornos del control de los impulsos y de la hipersomnia (y de su implicación en la conducción).

RECOMENDACIÓN GRADO C

Los AD ergóticos sólo deben utilizarse en casos excepcionales y con una estrecha monitorización por el riesgo de fibrosis.

RECOMENDACIÓN GRADO B

En el paciente anciano con deterioro cognitivo es preferible tratamiento con LD en monoterapia.

RECOMENDACIÓN GRADO B

La adición de domperidona al inicio del tratamiento con fármacos dopaminérgicos mejora su tolerancia.

RECOMENDACIÓN GRADO C

Abreviaturas: véase Anexo III

REFERENCIAS

- Olanow C. W., Stern M. B., Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology* 2009; 72 (Suppl 4): S1-136.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2006.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease: A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2010.
- Suchowersky O., Gronseth G., Perlmutter J. *et al.* Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66: 976-982.
- Horstink M., Tolosa E., Bonucelli U. *et al.* Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report a joint task force of the European Federation of Neurological Societies; Movement Disorders Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1170-1185.
- Olanow C. W., Watts R. L., Koller W. C. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001; 56 (suppl 5): S1-S88.
- Fahn S., Oakes D., Shoulson I. *et al.* Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2489-2508.
- Koller W. C., Hutton J. T., 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; 53:1012-1019.
- Hauser R. A., Panisset M., Abbruzzese G. *et al.* FIRST-STEP Study Group. Double-blind trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 541-550.
- 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: 18-27.
- Stowe R. L., Ives N. J., Clarke C. *et al.* Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD006564.
- Van Hilten J. J., Ramaker C. C., Stowe R. L., Ives N. J. Bromocriptine versus levodopa in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD003634.
- Stocchi F., Hersh B. P., Scott B. L. *et al.* Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, non-inferiority crossover study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2883-2895.
- Hauser R. A., Schapira A. H., Rascol O. *et al.* Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 2542-2549.
- Giladi N., Boroojerdi B., Korczyn A. D. *et al.* Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov Disord* 2007; 22: 2398-2404.
- 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.
- Macleod A. D., Counsell C. E., Ives N., Stowe R. Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD004898.
- Stern M. B., Marek K. L., Friedman J. *et al.* Double-blind, randomized, controlled trial of rasagiline as monotherapy in early Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2004; 19: 916-923.
- Olanow C. W., Rascol O., Hauser R. *et al.* A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 1268-1278.

10 COMPLICACIONES MOTORAS

Francisco J. Barrero Hernández, Javier Gutiérrez García,
Mariano Bravo Utrera

En general, hablamos de enfermedad de Parkinson (EP) avanzada cuando el paciente presenta complicaciones motoras y la medicación no consigue un control óptimo de la sintomatología diaria, hecho que ocurre en más del 40 % de los pacientes a los 6 años de evolución¹. El desarrollo de complicaciones motoras se ha relacionado con el tratamiento con levodopa (LD) y la propia evolución de la EP². La LD continúa siendo en la actualidad el tratamiento farmacológico sintomático más potente en cualquier estadio de la EP: produce un incremento del tiempo *on* (por reducción del *off*), con mejoría funcional y de la calidad de vida, si bien el número de horas diarias con autonomía va decreciendo según avanza la enfermedad².

¿Cuáles son las complicaciones motoras de la EP?

Se consideran complicaciones motoras las fluctuaciones en el estado motor (Tabla I) y las discinesias inducidas por la medicación (Tabla II), que habitualmente aparecen asociadas^{2,3}.

La forma más frecuente y precoz de fluctuación clínica es el denominado deterioro fin de dosis o *wearing off*, caracterizado por la reaparición de los

síntomas motores antes de la siguiente toma de medicación (Tabla I). Con frecuencia, el paciente también asocia otros síntomas no motores, como manifestaciones sensitivas (dolor, parestesias) o mentales (depresión, ansiedad, disforia, angustia, pánico, etc.), siendo muchas veces más molestos para el paciente que los propios síntomas motores^{2,3}.

Tabla I. Fluctuaciones motoras en la EP

Síntomas	Características
Deterioro fin de dosis o <i>wearing off</i>	Habitualmente predecible: relacionado con la vida media de la medicación, las comidas, etc. Puede ser impredecible. Gradual o súbito.
Fenómenos <i>on-off</i>	Cambios impredecibles.
Retardo <i>on</i>	Retraso en el efecto de una o varias tomas de medicación.
Ausencia de <i>on</i>	Falta de efecto de una o varias tomas de medicación.
Congelación o <i>freezing</i>	Puede aparecer en situación <i>off</i> u <i>on</i> .

Las discinesias son movimientos involuntarios que pueden adoptar la forma de corea, balismo, distonía, atetosis, estereotipias o, más raramente, mioclonías. La forma más frecuente son las discinesias denominadas «pico de dosis», que coinciden con el máximo efecto de la medicación siguiendo la siguiente secuencia: mejoría-discinesias-mejoría (M-D-M) (Tabla II). A pesar de ser movimientos en ocasiones llamativos, los pacientes suelen preferir el estado *on* con discinesias «pico de dosis» a los periodos *off*. Las discinesias bifásicas aparecen en el 15-20 % de los pacientes tratados con LD de forma crónica y se caracterizan por la secuencia discinesias-mejoría-discinesias (D-M-D); siendo por lo general peor toleradas por los pacientes^{2,3} (Tabla II).

Tabla II. Discinesias en la EP

Síntomas	Características
Discinesias coreicas, coreodistónicas o coreoatetósicas	De localización craneal (oromandibular), cervical, truncal y/o en las extremidades (mayor intensidad en el hemicuerpo más afecto).
- Discinesias «pico de dosis» (M-D-M)	Aparecen y son más severas coincidiendo con el pico plasmático de la levodopa.
- Discinesias bifásicas (D-M-D)	De predominio coreodistónico en miembros inferiores, coincidiendo con el comienzo y/o el final de la mejoría motora. Coinciden con niveles intermedios de levodopa plasmática.
Distonía <i>off</i>	Más frecuente en uno o ambos pies como expresión de un deterioro fin de dosis matutino.
Mioclonía	En vigilia y durante el sueño.
Acatisia	Con deterioro fin de dosis o con el «pico de dosis».
Discinesias/ disregulación respiratoria	

Abreviaturas: véase Anexo III

¿Qué estrategias terapéuticas se emplean de forma general?

Las estrategias de tratamiento de las complicaciones motoras comprenden, de menor a mayor grado de invasividad¹⁻⁷:

- Considerar los aspectos farmacocinéticos que influyen en su presentación. La absorción de la LD puede verse reducida por comidas con alto contenido proteico (competición con los aminoácidos) o por un retraso en el vaciado gástrico. Tomar la LD separada de las comidas y una dieta de redistribución proteica (desayuno y almuerzo con menor contenido proteico que la cena) pueden ser útiles en la EP avanzada (nivel de evidencia IV)⁸.

- Ajustar la pauta posológica de la LD (intervalos y dosis por toma) en función del patrón de fluctuaciones y/o discinesias. Aunque estos cambios pueden optimizar la situación motora durante un tiempo, suelen ser insuficientes a medio plazo.
- Añadir nuevos fármacos. Tras varios años de tratamiento con uno o dos fármacos, la aparición de complicaciones motoras habitualmente conduce a la politerapia: inhibidor de la monoaminooxidasa B (IMAO-B) + agonista dopaminérgico (AD) + LD, salvo en pacientes ancianos o con deterioro cognitivo en los que suele preferirse mantener la LD en monoterapia. Si el paciente no los tomaba, pueden añadirse también otros fármacos orales como inhibidores de la catecol-orto-metiltransferasa (ICOMT) o amantadina. En algunos casos puede plantearse el tratamiento con apomorfina subcutánea en bolos.
- Terapias avanzadas en pacientes candidatos sin respuesta satisfactoria a otras estrategias: infusiones continuas de fármacos (apomorfina subcutánea, LD en gel intraduodenal) o bien tratamiento quirúrgico. Estos procedimientos se abordarán en los temas 15, 16 y 17.

De nuevo, como se comentó con respecto a la EP inicial, la decisión para elegir la estrategia más adecuada y los fármacos a considerar en primer lugar estará condicionada por las características clínicas y otros factores individuales de los pacientes (edad, comorbilidad, otros tratamientos farmacológicos, riesgo de psicosis, etc.), así como por la experiencia del médico.

¿Cómo tratar las fluctuaciones motoras?

En este apartado nos referiremos fundamentalmente a las fluctuaciones motoras predecibles (deterioro fin de dosis), con menor o mayor severidad. Para las fluctuaciones impredecibles existe un menor grado de evidencia, pero pueden servir las mismas recomendaciones, sin olvidar la importancia de valorar los aspectos farmacocinéticos relacionados con la absorción de la LD, especialmente ante *on* retrasados o falta de efecto de determinadas tomas.

A continuación se revisan los principales fármacos utilizados para incrementar el tiempo *on* en pacientes con fluctuaciones motoras (Tabla III). En última instancia se podría recurrir a las terapias avanzadas.

Tabla III. Tratamiento de las fluctuaciones motoras: reducción del tiempo *off*

Fármacos	Nivel de evidencia
Rasagilina	I
Pramipexol, ropirinol, rotigotina, cabergolina*, pergolida*	I
Bromocriptina*	II
Entacapone, tolcapone†	I
Apomorfina subcutánea intermitente	I
Apomorfina subcutánea en infusión continua	IV
Levodopa en gel intraduodenal	III
Selegilina	II
Levodopa (liberación inmediata y retardada)	-

* Los agonistas ergóticos deben evitarse por el riesgo de fibrosis valvular.

†Precaución por el riesgo de hepatotoxicidad

LEVODOPA (LD)

En el deterioro fin de dosis puede intentarse incrementar la frecuencia de administración de la LD, lo que en ocasiones puede ser la única alternativa (nivel de evidencia III-IV)⁹.

Los resultados de los estudios realizados con **formulaciones de liberación retardada** han sido controvertidos⁷. Aunque algún paciente podría beneficiarse de su uso, en la práctica clínica no está clara su utilidad, e incluso en fases avanzadas podrían empeorar las complicaciones motoras en virtud de su absorción errática. Se suelen pautar por la noche para mejorar la acinesia nocturna y la distonía *off* matutina.

Cuando existe un margen terapéutico estrecho y se precisan dosis bajas de LD por toma, puede intentarse tratamiento con **LD en solución**, ya que las presentaciones líquidas tienen una mejor absorción con un alivio

sintomático más rápido en algunos pacientes (nivel de evidencia IV). La LD en solución puede prepararse cada 24-48 horas: se disuelven en un litro de agua 10 comprimidos de LD/carbidopa (100/25 mg) o 5 comprimidos de LD/benserazida (200/50 mg) más 1 g de vitamina C, lográndose así una solución de 1 mg/ml de LD, que es estable durante una semana si se conserva en un frigorífico y se resguarda de la luz (nivel de evidencia IV). Habitualmente se realizan tomas cada 1-2 horas durante las horas de vigilia, siendo necesario titular la dosis más adecuada por toma.

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS (AD)

En el tema 9 se exponen estos fármacos con mayor detalle. Existen numerosos estudios, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica que recogen la eficacia de los AD ergóticos y no ergóticos en sus distintas formulaciones para esta indicación (nivel de evidencia I)¹⁻⁷, aunque los ergóticos apenas se utilizan en la actualidad por el riesgo de inducir valvulopatía cardíaca. Comparaciones indirectas con otros fármacos para reducir el tiempo *off* (IMAO-B, ICOMT) sugieren una mayor eficacia de los AD, con un perfil de efectos adversos similar¹⁻⁷. Los estudios comparativos entre AD son escasos: a destacar la eficacia similar de la bromocriptina y el ropinirol¹⁰ y la no inferioridad de la rotigotina respecto a pramipexol¹¹. Las formulaciones de liberación prolongada de ropinirol y al pramipexol son equivalentes a las formulaciones estándar, con la ventaja añadida de su administración en una sola toma al día. La rotigotina transdérmica sería preferible siempre que se desee evitar la vía oral, aunque se añadiría la posibilidad de efectos adversos cutáneos.

La apomorfina es un AD no ergótico de administración subcutánea que puede utilizarse de forma intermitente en los periodos *off* (nivel de evidencia I) o en infusión continua (nivel de evidencia IV) si bien, por los inconvenientes de su uso, se reserva para pacientes seleccionados (véase tema 15).

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA B (IMAO-B)

En el tema 9 se tratan estos fármacos con mayor detalle. La rasagilina es eficaz para reducir el tiempo *off* en pacientes con fluctuaciones motoras

(nivel de evidencia I). En ocasiones puede incrementar las discinesias, haciendo necesario reducir la dosis de LD. La selegilina también ha demostrado eficacia, aunque con un menor nivel de evidencia para esta indicación (nivel de evidencia II)^{1,2,4-7,12,13}.

INHIBIDORES DE LA CATECOL-ORTO-METILTRANSFERASA (ICOMT)

La adición de entacapone o tolcapone al tratamiento con LD se acompaña de una reducción del tiempo *off* en pacientes con fluctuaciones motoras (nivel de evidencia I)^{1,2,4-7,13}.

El entacapone es un inhibidor de la COMT periférica. La dosis es de 200 mg con cada toma de LD, con una dosis máxima total de 2000 mg. Entre sus efectos adversos destacan: orinas coléricas, náuseas, diarrea y aumento de las discinesias. Para prevenir este último efecto adverso se recomienda reducir la dosis de LD un 30 %. En el mercado existen formulaciones de entacapone solo y combinado con LD/carbidopa (Tabla IV). La eficacia del entacapone para reducir el tiempo *off* es similar a la de la rasagilina¹³.

El tolcapone es un inhibidor de la COMT periférica y central, y es aparentemente más potente que el entacapone, sin embargo existen restricciones para su uso por el riesgo de hepatopatía grave. La dosis habitual es de 100 mg tres veces al día. En caso de utilizarse debe hacerse bajo un estricto control analítico (enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento, cada 2 semanas durante el primer año, cada 4 semanas durante los siguientes 6 meses y cada 8 semanas después).

Tabla IV. Combinaciones farmacológicas con entacapone y equivalencias en las sustituciones

Combinación con entacapone	Fármacos sustituidos
Levodopa 50 mg/carbidopa 12,5 mg/entacapone 200 mg	1 c. de levodopa 100 mg/carbidopa 25 mg LR ½ c. de levodopa 100 mg/carbidopa 25 mg ¼ c. de levodopa 200 mg/benserazida 50 mg
Levodopa 75 mg/carbidopa 18,75 mg/entacapone 200 mg	1 c. de levodopa 100 mg/carbidopa 25 mg LR* 1 c. de levodopa 100 mg/carbidopa 25 mg ½ c. de levodopa 200 mg/benserazida 50 mg
Levodopa 100 mg/carbidopa 25 mg/entacapone 200 mg	1 c. de levodopa 100 mg/carbidopa 25 mg LR* 1 c. de levodopa 100 mg/carbidopa 25 mg ½ c. de levodopa 250 mg/carbidopa 25 mg ½ c. de levodopa 200 mg/benserazida 50 mg

continúa

Tabla IV. Combinaciones farmacológicas con entacapone y equivalencias en las sustituciones (continuación)

Combinación con entacapone	Fármacos sustituidos
Levodopa 125 mg/carbidopa 31,25 mg/entacapone 200 mg	½ c. de levodopa 250 mg/carbidopa 25 mg 1 c. de levodopa 200 mg/carbidopa 25 mg LR
Levodopa 150 mg/carbidopa 37,5 mg/entacapone 200 mg	1 c. de levodopa 200 mg/carbidopa 25 mg LR* 1,5 c. de levodopa 100 mg/carbidopa 25 mg ½ c. de levodopa 250 mg/carbidopa 25 mg* ¾ c. de levodopa 200 mg/benserazida 50 mg
Levodopa 200 mg/carbidopa 50 mg/entacapone 200 mg	1 c. de levodopa 200 mg/carbidopa 25 mg LR* 2 c. de levodopa 100 mg/carbidopa 25 mg 1 c. de levodopa 250 mg/carbidopa 25 mg 1 c. de levodopa 200 mg/benserazida 50 mg

* Alto riesgo de discinesias

Abreviaturas: c.: comprimido; resto abreviaturas: véase Anexo III

¿Cómo tratar las discinesias?

DISTONÍA MATUTINA (O DEL PERIODO OFF)

El manejo es similar al del deterioro fin de dosis y suele mejorar en pacientes sometidos a terapias avanzadas. Cuando fracasa la terapia dopaminérgica, para la distonía dolorosa del pie puede plantearse el tratamiento con infiltraciones de toxina botulínica (nivel de evidencia IV).

DISCINESIAS «PICO DE DOSIS»

Cuando son intensas, es necesario considerar la siguiente secuencia de medidas terapéuticas:

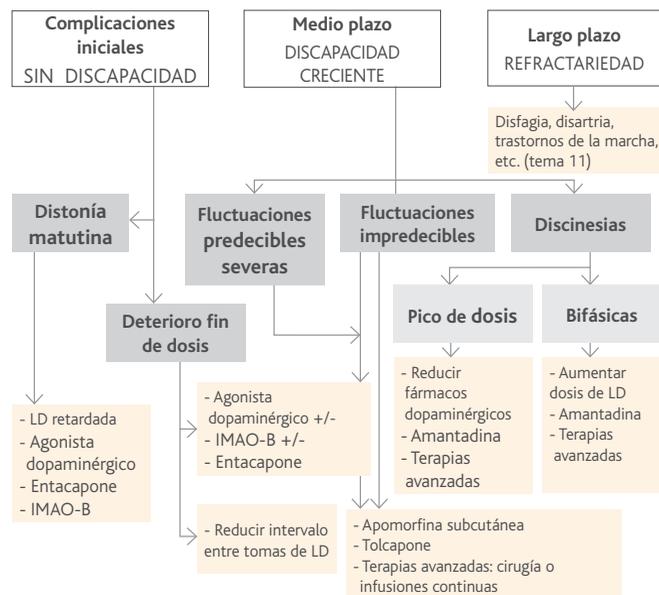
1. Reducir o suspender el ICOMT y/o el IMAO-B (nivel de evidencia III-IV).
2. Reducir, e incluso a veces retirar, el AD (nivel de evidencia III-IV).
3. Reducir la dosis de LD por toma, aumentando el número de tomas (nivel de evidencia III-IV).
4. Amantadina (hasta 100 mg/8 h), con efecto antidiscinético transitorio (nivel de evidencia II)¹⁻⁷.
5. Otros fármacos antidiscinéticos: clozapina, como tratamiento de segunda línea, si el beneficio esperable supera los riesgos relacionados con sus posibles efectos adversos (agranulocitosis, convulsiones, miocarditis e hipotensión ortostática) (nivel de evidencia II)^{14,15}.

6. Terapias avanzadas como infusiones continuas de fármacos y, sobre todo, tratamiento quirúrgico sobre el globo pálido interno o el núcleo subtalámico (nivel de evidencia III-IV) (temas 15, 16 y 17).

DISCINESIAS BIFÁSICAS

Su manejo deriva de la experiencia con las discinesias «pico de dosis», pues no existe suficiente evidencia específica. Con objeto de evitar unos niveles plasmáticos intermedios de LD, se puede intentar incrementar la dosis de LD por toma, aunque con el riesgo de desencadenar discinesias «pico de dosis» (nivel de evidencia IV). También puede subirse la dosis del AD, e incluso intentar la monoterapia con éste, sin embargo rara vez se trata de estrategias efectivas a medio plazo. Se puede recurrir a la amantadina y, cuando son severas, a las terapias avanzadas.

Figura I. Algoritmo terapéutico en las complicaciones motoras de la EP



Abreviaturas: véase Anexo III

¿Qué otras consideraciones debemos hacer sobre los cambios de medicación?

Toda sustitución o retirada de un fármaco conlleva unos riesgos (tema 20), sin embargo con frecuencia es necesario hacerlo por diversos motivos (ineficacia, efectos adversos, comodidad posológica, economía, etc.). En estas fases de la EP, tales modificaciones deberán ser efectuadas por un neurólogo con experiencia en el manejo de la EP, quien decidirá la mejor opción en virtud de las características del paciente, incluido el umbral de complicaciones motoras y mentales. En este sentido, es de utilidad conocer las equivalencias aproximadas en cuanto a potencia de los distintos fármacos antiparkinsonianos que se exponen en la Tabla V (nivel de evidencia IV)¹⁶.

En pacientes en los que exista un margen terapéutico estrecho, cuya situación clínica esté muy relacionada con los niveles plasmáticos de los fármacos, se considera poco adecuada la sustitución entre fármacos bioequivalentes con fines distintos al beneficio clínico del paciente, salvo que se obtenga su consentimiento (nivel de evidencia IV). De igual modo, en fases muy avanzadas (con complicaciones motoras refractarias y demencia) podría considerarse la retirada paulatina de determinados fármacos dopaminérgicos¹, a excepción de la LD, que deberá ajustarse en virtud de las equivalencias referidas (nivel de evidencia IV).

Tabla V. Equivalencias aproximadas en cuanto a potencia de diferentes fármacos antiparkinsonianos

Fármacos	Equivalencia respecto a 100 mg de LD de LI
LEVODOPA	
LD de LI	100 mg
LD de LR	133 mg
LD de administración ID	90 mg
AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS	
NO ERGÓTICOS	
Apomorfina	10 mg
Pramipexol (base)	0,7 mg
Ropinirol	5 mg
Rotigotina	3,3 mg
ERGÓTICOS	
Bromocriptina	10 mg
Cabergolina	1,5 mg
Pergolida	1 mg
IMAO-B	
RASAGILINA	1 mg
SELEGILINA	10 mg
ICOMT	
ENTACAPONE	LD x 0,33*
TOLCAPONE	LD x 0,50*
AMANTADINA	100 mg

Abreviaturas: véase Anexo III

*El cálculo se hace en relación a la dosis de levodopa, con independencia del número de tomas del ICOMT.

RECOMENDACIONES DEL GATM

Las fluctuaciones motoras pueden tratarse eficazmente con AD no ergóticos (pramipexol, ropinirol, rotigotina) o ergóticos (cabergolina, pergolida).

RECOMENDACIÓN GRADO A

Sin embargo, los AD ergóticos son fármacos de segunda línea, siendo precisa una estrecha monitorización por el riesgo de valvulopatía cardíaca.

RECOMENDACIÓN GRADO B

La rasagilina es eficaz en el tratamiento de las fluctuaciones motoras para reducir el tiempo *off*.

RECOMENDACIÓN GRADO A

El entacapone y el tolcapone son eficaces en el tratamiento de las fluctuaciones motoras para reducir el tiempo *off*.

RECOMENDACIÓN GRADO A

Sin embargo, el tolcapone es un fármaco de segunda línea, siendo precisa una estrecha monitorización por el riesgo de hepatotoxicidad.

RECOMENDACIÓN GRADO C

La amantadina es eficaz para reducir transitoriamente las discinesias.

RECOMENDACIÓN GRADO B

REFERENCIAS

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease: A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2010.
2. Olanow C. W., Stern M. B., Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology* 2009; 72 (suppl 4): S1-136.
3. Olanow C. W., Watts R. L., Koller W. C. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001; 56 (suppl 5): S1-S88.
4. Stowe R., Ives N., Clarke C. E. *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; CD007166.
5. Horstink M., Tolosa E., Bonuccelli U. *et al.* Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1186-1202.
6. Pahwa R., Factor S. A., Lyons K. E. *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: 983-995.
7. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2006.
8. Cereda E., Barichella M., Pedrolli C., Pezzoli G. Low-protein and protein-redistribution diets for Parkinson's disease patients with motor fluctuations: a systematic review. *Mov Disord* 2010; 25: 2021-2034.
9. Levine C. B., Fahrbach K. R., Siderowf A. D. *et al.* Diagnosis and treatment of Parkinson's disease: a systematic review of the literature. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2003; 57: 1-306.
10. Clarke C. E., Deane K. H. O. Ropinirole versus bromocriptine for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD001517.
11. Poewe W. H., Rascol O., Quinn N. *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: 475-476.
12. Talati R., Reinhart K., Baker W. *et al.* Pharmacologic treatment of advanced Parkinson's disease: a meta-analysis of COMT inhibitors and MAO-B Inhibitors. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 500-505.
13. Rascol O., Brooks D. J., Melamed E. *et al.* 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: 947-954.
14. Durif F., Debilly B., Galitz M. *et al.* Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2004; 62: 381-388.
15. Fox S. H., Katzenschlager R., Lim S. Y. *et al.* The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26 (suppl 3): S2-41.
16. Tomlinson C. L., Stowe R., Patel S. *et al.* Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 2649-2653.

11

MANIFESTACIONES MOTORAS REFRACTARIAS

Teresa Ortega León, Francisco Escamilla Sevilla

En la enfermedad de Parkinson (EP) avanzada, es frecuente la aparición de manifestaciones motoras refractarias al tratamiento dopaminérgico, como disfagia, disartria y alteraciones de la marcha.

Disfagia

Es un problema muy frecuente en estadios avanzados. Su fisiopatología es compleja relacionándose en gran medida con la denervación catecolaminérgica de los músculos faríngeos que resulta de la degeneración de las neuronas autonómicas del tronco encefálico y del sistema nervioso autonómico periférico. Se suelen afectar todas las fases de la deglución.

Las principales complicaciones de la disfagia son:

- Aspiraciones, con riesgo de asfixia y neumonías (principal causa de muerte en fases avanzadas).
- Infecciones orales.
- Deshidratación y malnutrición.
- Problemas para la administración oral de los fármacos.

¿CÓMO MANEJAR LA DISFAGIA?

- Administrar la medicación 20-30 minutos antes de las comidas y conseguir que el paciente ingiera los alimentos en situación *on*. Tener en cuenta que la disfagia no responde de forma completa a la optimización de la medicación dopaminérgica.
- Modificaciones de la dieta: uso de espesantes y dieta blanda.
- Derivar tempranamente al rehabilitador y/o logopeda. Determinadas técnicas posturales y ejercicios que incrementan la fuerza de la musculatura espiratoria mejoran la disfagia (nivel de evidencia I)¹.
- Ante la sospecha de aspiraciones silentes, o para un estudio exhaustivo de la capacidad deglutoria, puede indicarse de un modo precoz un estudio de la deglución mediante videofluoroscopia o vía endoscópica.
- Alimentación enteral:
 - Sonda nasogástrica, a corto plazo, para restablecer el régimen terapéutico.
 - Gastrostomía endoscópica percutánea, a largo plazo, con indicación similar a otras enfermedades neurodegenerativas (esclerosis lateral amiotrófica, por ejemplo).
- Miotomía cricofaríngea: cuando se objetiva con videofluoroscopia o endoscopia una afectación selectiva de la musculatura cricofaríngea. Tal procedimiento tiene un alto riesgo de penetración laríngea y aspiración de jugos gástricos en pacientes con EP².

Disartria

La disartria hipocinética suele ser una causa importante de alteración de la calidad de vida en fases avanzadas de la EP y a menudo es refractaria a los fármacos dopaminérgicos.

¿CÓMO MANEJAR LA DISARTRIA?

- Optimizar el tratamiento dopaminérgico.
 - Remitir al paciente a un logopeda, pues se ha comprobado la eficacia de determinadas terapias sobre la voz como la técnica de Lee Silverman y otras (nivel de evidencia II)³⁻⁵.
- En casos resistentes pueden ser útiles determinados dispositivos que permitan la comunicación: tableros con el alfabeto, amplificadores de voz, *feedback* auditivo retardado, mecanismo de *biofeedback* o comunicación con un ordenador portátil o pantallas táctiles, etc.
- Aunque los pacientes sometidos a Estimulación Cerebral Profunda (ECP) también desarrollan disartria por la progresión de la EP, hay que considerar la posibilidad de un efecto directo de la estimulación eléctrica. En algunos casos puede ser útil la desconexión del generador y, si mejora, debería intentarse un ajuste de la programación.

Trastornos de la marcha

Los trastornos de la marcha, incluyendo congelaciones, inestabilidad y caídas, son un problema de alta prevalencia en la EP (> 75 %), especialmente en fases avanzadas. Su origen es diverso: edad avanzada, gravedad de la enfermedad, situación hipodopaminérgica, discinesias, hipotensión ortostática, otras comorbilidades y/o efectos adversos farmacológicos. Son causa de caídas y de retraimiento social, con una importante repercusión en la calidad de vida.

El fenómeno de congelación de la marcha (también denominado bloqueo, imantación o *freezing*) es un trastorno que afecta a más del 30 % de los pacientes con EP, siendo más frecuente en estadios avanzados. Se ha definido como la incapacidad episódica (de segundos de duración) para producir una deambulación eficaz, en ausencia de cualquier otra causa conocida, aparte del parkinsonismo o un trastorno de la marcha de nivel superior⁶. Aparece fundamentalmente en situación *off*, pero también puede presentarse en *on* (en este caso, su frecuencia, duración y el beneficio obtenido con pistas externas es mucho menor).

Frecuentemente se presenta en los giros y al iniciar la marcha, pero también se produce al caminar por lugares estrechos, especialmente en situaciones de estrés o por distracciones.

¿CÓMO MANEJAR LOS TRASTORNOS DE LA MARCHA?

- Identificar, y corregir en su caso, otros factores patogénicos asociados.
- Optimizar la terapia dopaminérgica. Las congelaciones de la marcha en *off* se tratan como el deterioro fin de dosis (véase tema 10), mientras que cuando aparecen en *on* a veces mejoran con la reducción de la terapia dopaminérgica (nivel de evidencia III).
- Fisioterapia y programas de prevención de caídas: reeducación de la marcha, actividad aeróbica, ejercicios de reequilibración, rehabilitación con señales auditivas y visuales en las congelaciones, etc. (nivel de evidencia III)⁷.
- Entre los fármacos con una posible eficacia sobre las congelaciones destacan los IMAO-B rasagilina⁸ y selegilina⁹ (nivel de evidencia III).
- Con la ECP se describe una mejoría de las congelaciones en *off*, pero también está descrito su empeoramiento en *on* (nivel de evidencia III y IV).

RECOMENDACIONES DEL GATM

La disfagia debe ser identificada precozmente y manejada de forma individualizada. **RECOMENDACIÓN GRADO C**

El tratamiento rehabilitador logopédico puede ser eficaz en el manejo de la disfagia y la disartria. **RECOMENDACIÓN GRADO C**

En los pacientes con EP avanzada se debe determinar el riesgo de caídas y tratar las distintas causas médicas. **RECOMENDACIÓN GRADO C**

Las congelaciones de la marcha en *off* se tratan como el deterioro fin de dosis. Cuando suceden en *on* a veces es útil una reducción de la medicación dopaminérgica. **RECOMENDACIÓN GRADO C**

La rehabilitación puede ser útil en los trastornos de la marcha. **RECOMENDACIÓN GRADO C**

Las congelaciones de la marcha pueden beneficiarse de tratamiento con rasagilina o selegilina. **RECOMENDACIÓN GRADO C**

REFERENCIAS

1. Troche M. S., Okun M. S., Rosenbek J. C. *et al.* Aspiration and swallowing in Parkinson disease and rehabilitation with EMST: a randomized trial. *Neurology* 2010; 75: 1912-1919.
2. Duranceau A. Cricopharyngeal myotomy in the management of neurogenic and muscular dysphagia. *Neuromuscul Disord* 1997; (suppl 1): S85-89.
3. Ramig L. O., Sapis S., Countryman S. *et al.* Intensive voice treatment (LSVT) for patients with Parkinson's disease: a 2 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 493-498.
4. Sapis S., Spielman J. L., Ramig L. O. *et al.* Effects of intensive voice treatment (the Lee Silverman Voice Treatment [LSVT]) on vowel articulation in dysarthric individuals with idiopathic Parkinson disease: acoustic and perceptual findings. *J Speech Lang Hear Res* 2007; 50: 899-912.
5. Lowit A., Dobinson C., Timmins C. *et al.* The effectiveness of traditional methods and altered auditory feedback in improving speech rate and intelligibility in speakers with Parkinson's disease. *Int J Speech Lang Pathol* 2010; 12: 426-436.
6. Giladi N., Nieuwboer A. Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage. *Mov Disord* 2008; 23 (suppl 2): S423-425.

7. Nieuwboer A. Cueing for freezing of gait in patients with Parkinson's disease: A rehabilitation perspective. *Movement Disorders* 2008; 23: 5475-481.
8. Coria F., Cozar-Santiago M. del P. Rasagiline improves freezing in a patients with primary progressive freezing gait. *Mov Disord* 2008; 23: 449-451.
9. Giladi N., McDermott M. P., Fahn S. et al. Parkinson Study Group. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 2001; 56: 1712-1721.
10. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2006.

12

MANIFESTACIONES PSIQUIÁTRICAS Y COGNITIVAS

**José Rafael Chacón Peña, Alfonso Castro García,
Eduardo Durán Ferreras, José Manuel García Moreno,
Ángel Sesar Ignacio**

En este capítulo se abordarán las manifestaciones psicopatológicas de la enfermedad de Parkinson (EP), incluyendo la psicosis inducida por fármacos (PIF), los trastornos de conducta complejos y la depresión. Por último, se revisará el tratamiento de la demencia asociada a la EP.

Psicosis inducida por fármacos (PIF)

El espectro clínico de la PIF es muy amplio, oscilando desde ilusiones o alucinaciones visuales con crítica conservada, hasta delirios y psicosis alucinatoria manifiesta. Esta sintomatología es consecuencia de los fármacos administrados largo tiempo y su interrelación con la propia enfermedad, siendo más frecuente a edades avanzadas y en pacientes con deterioro cognitivo¹. En su patogenia están implicadas la sobreestimulación dopaminérgica de los sistemas mesolímbico y mesocortical y la insuficiencia de los sistemas serotoninérgicos². Para su diagnóstico y cuantificación, la *Movement Disorder*

Society recomienda utilizar las escalas Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) y Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)³.

¿CÓMO TRATAR LA PIF?

En el pasado, las PIF se manejaban reduciendo la dosis de fármacos antiparkinsonianos y/o utilizando neurolépticos típicos, pero ambas medidas se asociaban con un empeoramiento de la EP. En la actualidad, el tratamiento de la PIF incluye⁴:

- Corregir posibles factores exógenos (deshidratación, trastornos hidroelectrolíticos, estados hiperosmolares, lesiones orgánicas cerebrales, etc.).
- Retirar anticolinérgicos y fármacos relacionados.
- Reducir o retirar, si fuera posible, la dosis de otros fármacos antiparkinsonianos. En cualquier caso, siempre de forma lenta y por este orden (además de anticolinérgicos): amantadina, IMAO-B, agonista dopaminérgico (AD) y, si fuera necesario, ICOMT y levodopa.
- Sin embargo, el recurso más eficaz es iniciar tratamiento con un antipsicótico atípico (AA). A diferencia de los antipsicóticos clásicos, los AA tienen un mejor efecto sobre los síntomas negativos de las psicosis y presentan una menor incidencia de efectos adversos extrapiramidales (tanto agudos como crónicos). Tienen una mayor afinidad por los receptores de la serotonina tipo 5-HT₂ que por los de la dopamina y, entre estos últimos, bloquean preferentemente los mesolímbicos y mesocorticales respecto a los estriatales⁵.

A continuación se revisan los principales AA utilizados en la PIF asociada a la EP:

- Clozapina. Es un derivado tricíclico de la benzodiacepina, que actúa sobre diferentes receptores. Fue el primer AA utilizado para esta indicación; nuestra experiencia comenzó en la década de los 90 y se publicó en extenso en 1995⁵. Dos estudios «doble ciego» controlados con placebo han mostrado mejoría significativa de la PIF sin acompañarse de empeoramiento motor

(nivel de evidencia I-II)^{6,7}. Se ha planteado su posible uso para prevenir recaídas, lo que permitiría el ascenso de la dosis de los fármacos dopaminérgicos. Algunos estudios también han mostrado efectos positivos sobre el temblor y las complicaciones motoras. Su principal problema es que se han descrito algunos casos de agranulocitosis, por lo que su uso está restringido, siendo necesaria una rigurosa monitorización hematológica.

- Quetiapina. Este fármaco tiene una reducida capacidad de bloqueo sobre los receptores D₂ y carece de la intensa actividad serotoninérgica para los receptores 5-HT_{2A} de otros AA, así como de la afinidad muscarínica M₁. Distintos estudios con nivel de evidencia IV (como el de López del Val y Santos⁸) demuestran la eficacia y seguridad de 25-50 mg/día de quetiapina para controlar la PIF sin empeorar el parkinsonismo. También se ha constatado mejoría añadida en el control del sueño. Un estudio comparativo entre quetiapina y clozapina mostró que ambos fármacos eran eficaces para controlar la PIF, sin diferencias significativas entre ellos (nivel de evidencia II)⁹.
- Olanzapina. Es un análogo de la clozapina, con baja afinidad por los receptores dopaminérgicos D₂ estriatales. En estudios abiertos había sido eficaz sobre la PIF¹⁰, pero en estudios controlados con placebo no ha demostrado eficacia y con frecuencia empeora el parkinsonismo (nivel de evidencia II)¹¹.
- Otros AA se han estudiado en pequeños estudios abiertos (nivel de evidencia IV): la ziprasidona se ha mostrado posiblemente útil^{12,13}, y el aripiprazol dudosamente útil, con frecuentes efectos adversos extrapiramidales¹⁴.

Trastornos de conducta complejos

En la EP se han descrito numerosas alteraciones del comportamiento que se pueden agrupar en trastornos del control de impulsos, síndrome de desequilibrio de la levodopa y comportamientos estereotipa-

dos (*punding*). Estos trastornos son frecuentes y, a menudo, infra-diagnosticados. Son desencadenados por la acción de los fármacos dopaminérgicos, pero en su génesis intervienen otros mecanismos, como la pérdida neuronal, sobre todo, de vías colinérgicas y serotoninérgicas, así como otros condicionantes genéticos, personales y sociales. Una exposición más detallada de estos trastornos puede encontrarse en revisiones recientes¹⁵, tratándose aquí de forma resumida.

¿CÚALES SON Y CÓMO SE MANEJAN?

– Trastorno del control de impulsos

Consiste en la imposibilidad de resistir un impulso, atracción o tentación de realizar un acto que acaba resultando dañino para el sujeto o para su entorno. Las formas más frecuentes son la ludopatía, el trastorno de la conducta sexual, la compulsión por las compras y la compulsión por la comida. Ocurren aproximadamente en un 6 % de los pacientes, siendo los principales factores predisponentes el sexo masculino, el comienzo temprano de la enfermedad y las dosis altas de medicación, especialmente de AD. La fisiopatología de este trastorno se conoce parcialmente y está relacionada con la llamada vía neural de la recompensa (sobrestimulación dopaminérgica del estriado ventral), aunque también pueden estar implicadas otras vías como las serotoninérgicas.

El primer reto al que nos enfrentamos es al de su identificación, ya que a menudo el paciente puede no ser consciente de tener un problema, o bien puede tratar de ocultarlo. Por ello, se recomienda interrogar específicamente acerca de estos trastornos a los pacientes de riesgo.

En cuanto al tratamiento farmacológico, el primer paso es la reducción o retirada de los AD (generalmente a expensas de subir la dosis de levodopa). Si ello no es posible o suficiente, hay que plantear la posibilidad de recurrir a otros fármacos: la quetiapina se ha utilizado con éxito en algunos casos de ludopatía e hipersexualidad, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) han

mostrado cierta eficacia en la compulsión por la comida, y el acetato de ciproterona se ha empleado en casos graves de hipersexualidad¹⁵.

– Síndrome de desequilibrio de la levodopa

Consiste en el consumo compulsivo de levodopa a dosis superiores a las necesarias para obtener un buen control de los síntomas motores (habitualmente > 2 g/día). Suelen ser pacientes (frecuentemente varones jóvenes) con intensa sintomatología no motora en situación *off* como dolor, ansiedad o depresión, simulando un síndrome de abstinencia. En situación *on* experimentan discinesias, en ocasiones violentas, que no parecen generarles mayores problemas. Pueden asociar hipomanía, manía o psicosis, y con frecuencia coexisten comportamientos estereotipados (*punding*). Se piensa que la estimulación dopaminérgica pulsátil del estriado ventral es un factor clave para el desarrollo de este trastorno.

Para el manejo del cuadro es necesario ajustar la medicación dopaminérgica, reduciendo la levodopa, lo que generalmente es difícil y requiere la colaboración del entorno del paciente¹⁵.

– Comportamiento estereotipado (*punding*)

Este trastorno se describió inicialmente en adictos a cocaína y anfetaminas. Consiste en la realización de rituales motores automáticos y sin finalidad, no asociados a compulsión, que producen en el paciente una fascinación intensa e improductiva. Pueden ser actividades de limpieza, montaje y desmontaje de objetos, construcción de dispositivos, jardinería, escritura, dibujo o artesanía, en general sin utilidad manifiesta. Los pacientes pueden sentir satisfacción, indiferencia o incluso ansiedad cuando realizan estas tareas. Suele ocurrir en pacientes tratados con dosis altas de levodopa, con AD o con ambos; incluso se ha descrito al añadir quetiapina. Se piensa que se trata de una desinhibición de los programas motores aprendidos debido a la hiperestimulación del estriado ventral.

El comportamiento estereotipado puede responder a la reducción de la medicación dopaminérgica. Si no es suficiente, se puede con-

siderar el tratamiento con quetiapina (a pesar de que, como se ha dicho, también pudiera provocarlo) o con ISRS¹⁵.

Depresión

Aproximadamente un tercio de los pacientes con EP desarrolla un síndrome depresivo, lo que deteriora aún más su calidad de vida.

¿CÓMO TRATAR LA DEPRESIÓN?

Se han evaluado diversas terapias farmacológicas y no farmacológicas para la depresión:

– Tratamientos farmacológicos

Existen pocos estudios controlados. El citalopram y la sertralina no han conseguido demostrar beneficio respecto a placebo (nivel de evidencia II)^{16,17}, aunque no puede descartarse un potencial beneficio al ser estudios con potencia estadística limitada. La nortriptilina fue superior a placebo sobre la depresión, ansiedad, sueño y calidad de vida, siendo claramente más eficaz que la paroxetina (nivel de evidencia I)¹⁸. La amitriptilina demostró ser más útil que la fluoxetina, si bien a costa de un mayor número de efectos adversos y mayor tasa de abandonos (nivel de evidencia III)¹⁹. El pramipexol fue significativamente superior frente a placebo sobre la depresión; los autores atribuyen el 80 % de la mejoría al efecto directo del fármaco y el 20 % restante al beneficio motor obtenido (nivel de evidencia I)²⁰.

– Tratamientos no farmacológicos

Un estudio reciente sugiere que la terapia cognitivo-conductual podría ser de utilidad para la depresión en la EP (nivel de evidencia IV)²¹. La Estimulación Magnética Transcraneal ha mostrado un efecto antidepressivo similar a la fluoxetina (nivel de evidencia III)²². La Terapia Electroconvulsiva se ha utilizado con resultados favorables en pacientes graves refractarios (nivel de evidencia IV)²³.

Demencia

La demencia es un rasgo tardío que afecta a un 40 % de los pacientes con EP, aunque en algunas series la prevalencia ha ascendido hasta un 78 %. Se asocia a una mayor duración de la enfermedad y a una edad más avanzada en el momento del inicio. El prototipo es un síndrome disejecutivo frontal, aunque también se afectan otros dominios, como la memoria a corto plazo, la fluidez verbal, las funciones visoespaciales y la velocidad de procesamiento de la información, junto con cambios de la personalidad y la conducta.

¿CÓMO TRATAR LA DEMENCIA?

En el manejo de los pacientes es necesario en primer lugar el despistaje de otras patologías que pudieran actuar como agravantes y suspender fármacos con potenciales efectos adversos cognitivos (anticolinérgicos, antidepressivos tricíclicos, benzodiacepinas, etc.). Como tratamiento específico, se han ensayado distintos inhibidores de la colinesterasa:

- Rivastigmina. Cuenta con la aprobación para esta indicación. En un estudio controlado con placebo, los pacientes con demencia leve-moderada fueron asignados aleatoriamente a 3-12 mg/día de rivastigmina o placebo durante 24 semanas. Se observaron mejorías moderadas en la demencia con el uso de rivastigmina, pero también fueron más frecuentes las náuseas, los vómitos y el temblor (nivel de evidencia I)²⁴. Cabe destacar que los síntomas psicóticos también pueden mejorar con rivastigmina.
- Donepezilo. En un estudio con 5-10 mg/día, se produjeron mejorías significativas en el Mini-Mental State Examination y en la escala de Impresión Clínica global en comparación con placebo, pero las puntuaciones en la subescala cognitiva de la Alzheimer Disease Assessment Scale no resultaron significativamente diferentes entre ambos grupos (nivel de evidencia I)²⁵. Al igual que con la rivastigmina, la PIF también puede mejorar con el donepezilo.

- Galantamina. Aunque con un menor nivel de evidencia, también podría ser útil para esta indicación (nivel de evidencia III)²⁶.

RECOMENDACIONES DEL GATM

PSICOSIS INDUCIDA POR FÁRMACOS (PIF)

En primer lugar, deben considerarse posibles factores precipitantes, así como suspenderse fármacos con efectos anticolinérgicos. **RECOMENDACIÓN GRADO C**

En segundo lugar, plantear la posibilidad de reducir lentamente los fármacos dopaminérgicos mientras no empeore el parkinsonismo. **RECOMENDACIÓN GRADO C**

Si la PIF persiste con suficiente gravedad, iniciar tratamiento con un antipsicótico atípico:

- Quetiapina (de elección) **RECOMENDACIÓN GRADO C**
- Clozapina (con controles hematológicos) **RECOMENDACIÓN GRADO B**
- Ziprasidona (menor evidencia) **RECOMENDACIÓN GRADO C**
- No utilizar olanzapina. **RECOMENDACIÓN GRADO B**

En caso de demencia asociada, considerar la rivastigmina. **RECOMENDACIÓN GRADO C**

TRASTORNOS DE CONDUCTA COMPLEJOS

Se recomienda estar alerta ante la posibilidad de estos trastornos, interrogando específicamente a pacientes de riesgo (especialmente varones jóvenes con altas dosis de medicación). **RECOMENDACIÓN GRADO C**

El tratamiento se basa en el ajuste de la medicación dopaminérgica en función del tipo de trastorno. La quetiapina o los ISRS pueden ser circunstancialmente útiles. **RECOMENDACIÓN GRADO C**

continúa

RECOMENDACIONES DEL GATM (CONTINUACIÓN)

En casos graves, o de difícil manejo, se debe considerar una valoración psiquiátrica. **RECOMENDACIÓN GRADO C**

DEPRESIÓN

Antidepresivos tricíclicos (siempre que el balance beneficio/riesgo se considere aceptable teniendo en cuenta sus efectos adversos anticolinérgicos):

- Nortriptilina **RECOMENDACIÓN GRADO B**
- Amitriptilina **RECOMENDACIÓN GRADO C**
- ISRS (probablemente de elección en la mayoría de los pacientes por su mejor tolerancia). **RECOMENDACIÓN GRADO C**
- Pramipexol (especialmente si además fuera necesario mejorar la situación motora). **RECOMENDACIÓN GRADO B**

DEMENCIA

En primer lugar, considerar otras patologías agravantes y suspender fármacos con potenciales efectos adversos cognitivos (anticolinérgicos, tricíclicos, benzodiazepinas, etc.). **RECOMENDACIÓN GRADO C**

Inhibidores de la colinesterasa:

- Rivastigmina **RECOMENDACIÓN GRADO A**
- Donepezilo **RECOMENDACIÓN GRADO B**
- Galantamina **RECOMENDACIÓN GRADO C**

Abreviaturas: véase Anexo III

REFERENCIAS

1. Poewe W. Síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson. En: Jankovic J, Tolosa E., eds. Enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2007. p. 67-76.
2. Durán E., Chacón J. R., Durán J. A. Papel de la olanzapina en la psicosis dopaminérgica parkinsoniana. Rev Neurol 2002; 35: 691-696.
3. Fernández H. H., Aarsland D., Fenelon G. et al. Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: critique and recommendations. Mov Disord 2008; 4: 484-500.

4. Olanow C.W., Watts R. L., Koller W. C. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. *Neurology* 2001; 56 (Suppl 5): S1-88.
5. Chacón J., Navarro C., Rodríguez E., Alegre S. Tratamiento con clozapina en la enfermedad de Parkinson. En: Alberca R., Ochoa J. J., eds. Pautas actuales en el tratamiento médico y quirúrgico de la enfermedad de Parkinson. Barcelona: Inter-Congrés; 1995. p. 237-247.
6. The Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 757-763.
7. Pollak P., Tison F., Rascol O. *et al.* Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomized, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 689-695.
8. López del Val L. J., Santos S. Quetiapina y ziprasidona en el tratamiento de los trastornos psicóticos de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2004; 39: 661-667.
9. Morgante L., Epifanio A., Spina E. *et al.* Quetiapine versus clozapine: a preliminary report of comparative effects on dopaminergic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2002; 23 (suppl 2): S89-90.
10. Chacón J. R., Durán E., Durán J. A., Álvarez M. Utilidad de la olanzapina en la psicosis inducida por levodopa en pacientes parkinsonianos. *Neurología* 2002; 17: 7-11.
11. Ondo W., Levy J. K., Vuong K. D. *et al.* Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord* 2002; 17: 1031-1035.
12. Gómez-Esteban J. C., Zarranz J. J., Velasco F. *et al.* Use of ziprasidone in parkinsonian patients with psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 111-114.
13. Durán-Ferreras E., Álvarez-López M., García-Moreno J. M., Chacón J. Ziprasidona en la psicosis dopaminérgica parkinsoniana. *Rev Neurol* 2008; 46: 476-480.
14. Friedman J. H., Berman R. M., Goetz C. G. *et al.* Open-label flexible-dose pilot study to evaluate the safety and tolerability of aripiprazole in patients with psychosis associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 2078-2081.
15. Chacón J. R., Castro García A., Sesar Ignacio A. Manifestaciones psicopatológicas de la enfermedad de Parkinson. En: Martínez Martín P., Sánchez Andrés J. V., eds. Trastornos no motores en la enfermedad de Parkinson. Barcelona: Viguera eds; 2009. p. 171-188.
16. Wermuth L., Sorensen P., Timm S. *et al.* Depression in idiopathic Parkinson's disease treated with citalopram. *Nord J Psychiatry* 1998; 52: 163-169.
17. Leentjens A. F., Vreeling F. W., Luijckx G. J., Verhey F. R. SSRIs in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatric Psychiatry* 2003; 18: 552-554.
18. Menza M., Dobkin R. D., Marin H. *et al.* A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology* 2009; 72: 886-892.
19. Serrano-Dueñas M. Dosis bajas de amitriptilina frente a dosis bajas de fluoxetina en el tratamiento de la depresión en enfermos de Parkinson. *Rev Neurol* 2002; 35: 1010-1014.
20. 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: 573-580.
21. Dobkin R. D., Menza M., Bienfait K. L. CBT for the treatment of depression in Parkinson's disease: a promising nonpharmacological approach. *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 27-35.
22. Fregni F., Santos C. M., Myczkowski M. L. *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1171-1174.
23. Moellentein C., Rummans T., Ahlskog J. E. *et al.* Effectiveness of ECT in patients with parkinsonism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 187-193.
24. Emre M., Aarsland D., Albanese A. *et al.* Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2509-2518.
25. Ravina B., Putt M., Siderowf A. *et al.* Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomized, double blind, placebo controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 934-939.

13 DISAUTONOMÍA

María José Pérez Navarro

Hipotensión Ortostática (HO)

Se define como el descenso ≥ 20 mmHg en la tensión arterial (TA) sistólica o ≥ 10 mmHg en la TA diastólica, o bien una TA sistólica < 90 mmHg durante los tres primeros minutos de la bipedestación¹. La HO ocurre en más del 50 % de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), pero es asintomática en más del 60 % hasta estadios avanzados. La sintomatología se caracteriza por intolerancia al ortostatismo con síncope y presíncopes, y en los casos crónicos, dolor de cuello y hombros (en «percha») y fatiga al estar en pie. En general, el desarrollo de una hipertensión supina es más típico de la atrofia multisistémica (AMS) que de la EP.

Para su diagnóstico debe realizarse (nivel de evidencia III)¹:

- Medición de la TA en decúbito tras 3 minutos de reposo y estando en pie 3 minutos. En casos negativos puede considerarse el estudio con mesa basculante.
- Análítica general y electrocardiograma. Considerar la remisión a cardiología si existen alteraciones en este último.

¿CUÁNDO Y CÓMO TRATAR LA HO?

Se debe tratar siempre que produzca incapacidad. En la Tabla I se muestran las medidas no farmacológicas y farmacológicas más habituales junto a su nivel de evidencia².

Tabla I. Tratamiento de la hipotensión ortostática (HO)

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO (nivel de evidencia IV)	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
<p>En todos los casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eliminar o reducir la medicación antihipertensiva y evitarla sobre las 18 horas - Considerar, reducir o cambiar la medicación antiparkinsoniana - Tratamiento de la anemia, si existe <p>Aumentar la ingesta de sal (8-10 g/24 h) y fluidos (agua: 2-2,5 l/24 h)</p> <p>Evitar la cafeína por la noche</p> <p>Realizar comidas frecuentes y pequeñas</p> <p>Evitar el alcohol</p> <p>Elevar el cabecero de la cama 30-40°</p> <p>Ejercicio moderado aeróbico (en especial el que aumente el tono en miembros inferiores como caminar, ejercicios en piscina, etc.)</p>	<p>DOMPERIDONA (nivel de evidencia III) 10 mg/8 h</p> <p>FLUDROCORTISONA (nivel de evidencia III) 0,05-0,2 mg/24 h. Precaución en cardiópatas y vigilar el desarrollo de edemas en miembros</p> <p>MIDODRINA (nivel de evidencia IV) 2,5-10 mg, dos o tres veces al día (máximo 30 mg/24 h). Una hora antes de realizar ejercicio, iniciar actividades, etc. Contraindicado en pacientes cardiópatas, con insuficiencia renal, retención urinaria, feocromocitoma y tirotoxicosis. Se puede dar con precaución en hepatopatía.</p> <p>DROXIDOPA (100-300 mg/24 h)</p> <p>VASOPRESINA (intranasal 5-40 µg al acostarse)</p> <p>ERITROPOYETINA (4000 U x2 semanales/6 semanas)</p>

Hipotensión posprandial

Es la presencia de hipotensión sintomática hasta dos horas tras la ingesta.

¿CÓMO TRATAR LA HIPOTENSIÓN POSPRANDIAL?

Con modificaciones dietéticas: comidas menos copiosas y más frecuentes, así como disminución de la cantidad de hidratos de carbono, especialmente azúcares simples.

Hiperhidrosis

Los pacientes con EP tienen hiperhidrosis habitualmente en situación *off*, así como también en *on* en relación con discinesias importantes. En casos de hiperhidrosis severa o no relacionada con las situaciones descritas se recomienda considerar una infección crónica, tirotoxicosis o postmenopausia³.

¿CÓMO TRATAR LA HIPERHIDROSIS?

En primer lugar se debe optimizar la terapia dopaminérgica. También se puede considerar el uso de betabloqueantes (nivel de evidencia III) y, en formas focales, está indicada la toxina botulínica⁴: en las axilas (nivel de evidencia I) o en las palmas de las manos (nivel de evidencia II).

Estreñimiento

Está presente en la mayoría de pacientes probablemente por la confluencia de distintos factores: descenso de la motilidad colónica con entolecimiento del tránsito, por el efecto de determinados fármacos con acción anticolinérgica y, en algunos casos, por disfunción anorrectal. El esfuerzo defecatorio suele ser excesivo, con dolor y sensación de evacuación incompleta. La incontinencia fecal es infrecuente y cuando aparece suele relacionarse con un fenómeno de rebosamiento por impactación fecal⁵.

¿CÓMO TRATAR EL ESTREÑIMIENTO?

En la Tabla II se exponen las medidas no farmacológicas y farmacológicas más habituales junto a su nivel de evidencia.

Tabla II. Tratamiento del estreñimiento

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO (nivel de evidencia IV)	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de la ingesta diaria de fibra y líquidos (al menos 8 vasos de agua al día y 5-6 piezas de fruta diarias como el kiwi (excluyendo bananas) - Ejercicio físico - Como norma general evitar el uso prolongado de laxantes 	<ul style="list-style-type: none"> - Suplementos de fibra como psyllium o metilcelulosa - Domperidona 10 mg/8 h - Reblandecedor de heces como docusato sódico - Enemas acuosos ocasionales - Laxantes osmóticos: lactulosa, lactitol y sobre todo Macrogol (polietilenglicol): Movicol® (nivel de evidencia II) 1-3 sobres al día^{2,6} - En la disfunción anorrectal: <ul style="list-style-type: none"> • Toxina botulínica en el músculo puborrectal (nivel de evidencia III)^{2,7} • Apomorfina subcutánea en <i>off</i> severos

Sialorrea

Está presente en el 70-80 % de los pacientes en fases avanzadas, con predominio en los varones. Se debe a la disfunción de la motilidad orofaríngea con reducción de la frecuencia de deglución de la saliva.

¿CÓMO TRATAR LA SIALORREA?

- Se puede considerar la remisión a rehabilitación de la deglución, hay ejercicios específicos o incluso masticar caramelos o chicles sin azúcar (nivel de evidencia III)⁸.

- En casos más graves:
 - Colector de saliva portátil³.
 - Solución oftálmica de atropina al 1 % sublingual³.
 - Infiltración de toxina botulínica en las glándulas salivares (nivel de evidencia II)⁴.

Disfunción urinaria

Más del 75 % de los pacientes desarrolla problemas urinarios, habitualmente por hiperreflexia del detrusor relacionada con la desinhibición del centro pontomesencefálico de la micción. La nicturia es el síntoma más común y precoz, seguido del aumento de la frecuencia y urgencia miccional durante el día. La incontinencia urinaria es menos frecuente.

¿CÓMO TRATAR LA DISFUNCION URINARIA?

En primer lugar, hay que descartar patologías intercurrentes como infección del tracto urinario (ante un cambio abrupto en el patrón miccional), diabetes mellitus si hay poliuria y causas urológicas (derivar a urología).

Entre las medidas para la hiperreflexia del detrusor se incluyen:

- **Fármacos anticolinérgicos:** oxibutinina (inicio 5 mg/24 h, incrementos semanales hasta un máximo de 30 mg/24 h), tolterodina (1-2 mg/12 h), propiverina (15 mg/12 h o 30 mg/24 h en formulación retardada), solifenacina (5-10 mg/24 h), darifenacina (7,5-15 mg/24 h) o cloruro de trospio (20 mg/12 h o 60 mg/24 h en formulación retardada, 1 hora antes de las comidas o con el estómago vacío). Se deben administrar con precaución ya que, a excepción del cloruro de trospio, el resto atraviesa la barrera hematoencefálica con riesgo de síndrome confusional (nivel de evidencia IV).
- **Otras terapias:** algunos pacientes mejoran los síntomas miccionales con la apomorfina subcutánea e incluso tras ser intervenidos mediante un procedimiento de estimulación cerebral profunda² (nivel

de evidencia IV). En la hiperactividad del detrusor puede indicarse el tratamiento con toxina botulínica (nivel de evidencia III)^{4,9}.

Disfunción sexual

En los varones con EP es frecuente la disfunción eréctil (60-70 %), así como la insatisfacción sexual y la eyaculación precoz. Las mujeres pueden presentar anorgasmia o hiporgasmia, bajo deseo sexual, disminución de la lubricación vaginal, etc.

¿CÓMO TRATAR LA DISFUNCIÓN SEXUAL?

En primer lugar se deben identificar y tratar posibles causas intercurrentes: endocrinológicas (hipotiroidismo e hiperprolactinemia), depresión, fármacos (ISRS, betabloqueantes y alfabloqueantes, etc.). La disfunción eréctil se puede tratar con inhibidores de la fosfodiesterasa como sildenafil (nivel de evidencia II)¹⁰, o mediante inyecciones intracavernosas o supositorios transuretrales de la prostaglandina sintética alprostadil.

Pérdida de peso

Es un problema frecuente en fases avanzadas de la enfermedad y su causa es desconocida, aunque se ha relacionado con la severidad de la sintomatología y con una probable disfunción hipotalámica¹¹.

¿QUÉ SE DEBE HACER ANTE UNA PÉRDIDA DE PESO IMPORTANTE?

Descartar otras causas médicas (neoplasias, enfermedades endocrinológicas), investigar si existe una dificultad deglutoria, tratar las complicaciones motoras y considerar suplementos dietéticos o la valoración por dietética³.

RECOMENDACIONES DEL GATM

Para la detección de HO se recomienda la medición de la TA en decúbito tras 3 minutos de reposo y a los 3 minutos de la bipedestación.

RECOMENDACIÓN GRADO C

La HO debe manejarse inicialmente con medidas no farmacológicas y, en caso necesario, se puede optar por iniciar tratamiento con fludrocortisona.

RECOMENDACIÓN GRADO C

La hipotensión posprandial debe manejarse con modificaciones dietéticas.

RECOMENDACIÓN GRADO C

En la hiperhidrosis, la primera medida es optimizar el tratamiento dopaminérgico.

RECOMENDACIÓN GRADO C

El tratamiento del estreñimiento debe comenzar con medidas no farmacológicas y, si es severo, puede considerarse tratamiento con macrogol.

RECOMENDACIÓN GRADO C

Entre las opciones terapéuticas de la sialorrea se encuentra la infiltración con toxina botulínica en las glándulas salivares.

RECOMENDACIÓN GRADO B

En los síntomas miccionales por hiperreflexia del detrusor se pueden usar anticolinérgicos con precaución y considerar toxina botulínica en casos refractarios.

RECOMENDACIÓN GRADO C

El sildenafil puede ser eficaz en la disfunción eréctil.

RECOMENDACIÓN GRADO C

Abreviaturas: véase Anexo III

REFERENCIAS

1. Lahrmann H., Cortelli P., Hilz M. *et al.* EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. *Eur J Neurol* 2006; 13: 930-936.
2. Zesiewicz T. A., Sullivan K. L., Arnulf I. *et al.* Practice Parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010; 74: 924-931.
3. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2006.
4. Naumann M., So Y., Argoff C. E. *et al.* Assessment: Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 70: 1707-1714.
5. Sakakibara R., Uchiyama T., Yamanishi T. *et al.* Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2008; 115: 443-460.
6. Zangaglia R., Martignoni E., Glorioso M. *et al.* Macrogol for the treatment of constipation in Parkinson's disease. A randomized placebo-controlled study. *Mov Disord* 2007; 22: 1239-1244.
7. Albanese A., Brisinda G., Bentivoglio A. R., Maria G. Treatment of outlet obstruction constipation in Parkinson's disease with botulinum neurotoxin A. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1439-1440.
8. South A. R., Somers S. M., Jog M. S. Gum chewing improves swallow frequency and latency in Parkinson patients: a preliminary study. *Neurology* 2010; 74: 1198-1202.
9. Giannantoni A., Conte A., Proietti S. *et al.* Botulinum toxin type A in patients with Parkinson's disease and refractory overactive bladder. *J Urol* 2011; 186: 960-964.
10. Hussain I. F., Brady C. M., Swinn M. J. *et al.* Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 371-374.
11. Escamilla-Sevilla F., Pérez-Navarro M. J., Muñoz-Pasadas M. *et al.* Change of the melanocortin system caused by bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2011; 2011; 124: 275-281.

14 TRASTORNOS DEL SUEÑO

Mercedes Muñoz Pasadas

Los trastornos del sueño en la enfermedad de Parkinson (EP) ocurren en un alto porcentaje de pacientes (42-98 %), especialmente en estadios avanzados. Están relacionados con la afectación de las áreas involucradas en el control del sueño (como el núcleo pedunculopontino, área tegmental ventral e hipotálamo), así como con otros factores indirectos, como los trastornos motores y efectos adversos farmacológicos.

Insomnio

Es el trastorno más frecuente, predominando el insomnio de mantenimiento. Puede estar relacionado con diversos factores:

- Motores: acinesia nocturna, distonía *off*, etc.
- Efectos adversos farmacológicos:
 - Alteraciones primarias del sueño (selegilina, amantadina, agonistas dopaminérgicos [AD]).
 - Movimientos anormales o parasomnias.
- Trastorno ansioso-depresivo.

- Otros: movimientos periódicos de las piernas, síndrome de piernas inquietas (SPI), trastorno de conducta del sueño REM (TCSREM), nicturia, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).

Se debe realizar una historia clínica minuciosa para reconocer el tipo de insomnio e identificar los factores implicados. En algún caso se puede realizar una polisomnografía, considerada la prueba *gold standard* en la valoración de los trastornos del sueño.

¿CÓMO TRATAR EL INSOMNIO?^{1,2}

- Recomendaciones sobre higiene del sueño (nivel de evidencia IV).
- Retirar fármacos con acción estimulante (nivel de evidencia IV).
- Tratamiento específico si existen otros factores (SAOS, nicturia, SPI, etc.).
- Evaluación de la situación motora, ajustando la dosis y considerando la utilización de agentes dopaminérgicos de semivida prolongada (nivel de evidencia I). La administración de levodopa/carbidopa antes de ir a dormir o en el primer «microdespertar» mejora la acinesia nocturna y el insomnio.
- Melatonina (5-50 mg) (nivel de evidencia II).
- Valorar la utilización de un antidepresivo con acción sedante: mirtazapina, trazodona, amitriptilina o imipramina (nivel de evidencia IV).
- Si no son eficaces las medidas anteriores, considerar hipnóticos a dosis bajas y durante el menor tiempo posible (nivel de evidencia IV).
- La estimulación del núcleo subtalámico, aunque no indicada con este objetivo, también mejora la calidad del sueño (nivel de evidencia III).

Hipersomnia

Está presente en el 15-80 % de los pacientes con EP frente al 1 % de la población general. Puede clasificarse en:

- Hipersomnia diurna: sensación constante de sueño con empeoramientos puntuales a lo largo del día. Los factores relacionados son:

edad, sexo masculino, gravedad de la enfermedad y uso de AD.

- Ataques de sueño: episodios de somnolencia irresistibles que ocurren sin aviso o con pródromo muy corto, que impiden tomar medidas protectoras (con alto riesgo de accidentes de tráfico, domésticos u otros). Se ha relacionado con los AD, aunque también con la levodopa, sobre todo con formulaciones retardadas³.

La hipersomnolencia puede evaluarse clínicamente con la escala de Epworth y electrofisiológicamente mediante polisomnografía (test de latencias múltiples o test de mantenimiento de la vigilia).

¿CÓMO TRATAR LA HIPERSOMNIA?

- Descartar en primer lugar otros factores como SAOS y, si coexiste insomnio, tratarlo en primer lugar.
- Valorar la reducción o retirada de fármacos como AD, aunque con el riesgo de empeorar la sintomatología motora⁴.
- Aunque la indicación no está contemplada en ficha técnica, los siguientes fármacos podrían ser eficaces:
 - Modafinilo, que suele mejorar la percepción subjetiva de somnolencia, pero no determinados parámetros objetivos (nivel de evidencia I)².
 - Oxibato sódico (nivel de evidencia IV)⁵.
 - Metilfenidato, como tratamiento sintomático de la fatiga (nivel de evidencia II)².

Trastorno de conducta del sueño REM (TCSREM)

Se trata de la parasomnia más común en la EP. Consiste en la ausencia de la atonía muscular característica de la fase REM, lo que permite que los pacientes tengan actividad motora y vocal mientras sueñan. Puede, en ocasiones, causar lesiones al paciente o a otras personas. En la Tabla I se exponen los criterios diagnósticos. Está presente en un 40 % de los pacientes con EP y puede comenzar años antes del inicio de la

sintomatología motora. También se considera un factor predictor de afectación cognitiva⁶.

Tabla I. Criterios diagnósticos del trastorno de conducta del sueño REM (TCSREM)⁹

TCSREM definido o confirmado por polisomnografía

1. Presencia de sueño REM sin atonía en el estudio polisomnográfico: aumento constante o intermitente de la actividad electromiográfica en el mentón o aumento de la actividad fásica en el mentón o en las extremidades.

2. Al menos uno de los siguientes:

- a. Conductas disruptivas relacionadas con el sueño, dañinas o potencialmente dañinas, recogidas en la anamnesis.
- b. Conducta anormal durante el sueño REM documentada mediante polisomnografía.

3. Ausencia de actividad epileptiforme durante el sueño REM a menos que pueda distinguirse claramente de cualquier otra actividad epiléptica concomitante relacionada con el sueño.

4. El TCSREM no se explica por otra alteración del sueño, enfermedades médicas, neurológicas o psiquiátricas o por el uso de fármacos o sustancias de abuso.

TCSREM clínicamente probable

- Historia recurrente de conductas vigorosas, con auto o heterolesiones.
- Contenido de los sueños a menudo relacionado con persecuciones o ataques por animales o personas.
- Tienden a presentarse en la última mitad de la noche.

¿CÓMO TRATAR EL TCSREM?

En la Tabla II se exponen las medidas terapéuticas más habituales. Hay que destacar que no se han realizado estudios «doble ciego» controlados con placebo en el contexto de la EP. El clonazepam es el fármaco más usado, aunque hay que descartar previamente un SAOS^{7,8}.

Tabla II. Tratamiento del TCSREM

1. Retirar fármacos que pueden desencadenar o aumentar su gravedad (nivel de evidencia IV)	Antidepresivos tricíclicos/tetracíclicos: amitriptilina, clomipramina, etc. ISRS: sertralina, fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram, etc. Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina: venlafaxina, mirtazapina Betabloqueantes: bisoprolol, etc.
2. Tratamiento farmacológico	<ul style="list-style-type: none"> - Clonazepam: 0,5-4 mg por la noche - Melatonina: 3-12 mg por la noche - Fármacos dopaminérgicos: levodopa, pramipexol - Neurolépticos atípicos: clozapina, quetiapina - Otros: desimipramina, imipramina, carbamacepina, clonidina, L-triptófano, gabapentina, donepezilo, galantamina, etc.
3. Adecuación del medio (nivel de evidencia IV)	Retirar objetos con los que pueda golpearse, almohadas acolchadas y otros medios

Síndrome de piernas inquietas (SPI)

Hasta el 20 % de los pacientes con EP presenta síntomas de SPI. Se caracteriza por la necesidad imperiosa de mover las piernas, generalmente al final de la tarde o durante la noche. En la Tabla III se exponen los criterios diagnósticos⁹. Puede evaluarse mediante escalas clínicas y, en algunos casos, mediante otros estudios: polisomnografía, test de inmovilización sugerida o actigrafía, técnica esta última que ha ganado popularidad por su simplicidad y comodidad¹⁰.

Tabla III. Criterios diagnósticos del síndrome de piernas inquietas (SPI)

1. Urgencia o necesidad imperiosa de mover las extremidades, habitualmente las piernas, causada o acompañada por sensaciones molestas (parestias o disestesias).
2. Inicio o empeoramiento con el reposo (acostado o sentado).
3. Alivio parcial o total con el movimiento.
4. Empeoramiento o inicio a últimas horas de la tarde o por la noche.
5. El trastorno no puede ser explicado por otra patología del sueño, médica o neurológica, ni por el consumo de sustancias o fármacos.

Aunque la propia EP justifica la presencia de SPI, no hay que olvidar otras posibles causas: ferropenia (con o sin anemia), uremia, hipomagnesemia, déficit de vitaminas A y B, polineuropatías (especialmente en relación con diabetes o insuficiencia renal), sin olvidar un posible origen familiar o genético. Hay que considerar también fármacos o sustancias que pueden agravar el SPI (Tabla IV).

Tabla IV. Fármacos y sustancias que empeoran el SPI

- Antidepresivos (especialmente tricíclicos a dosis altas)
- Bloqueantes de receptores dopaminérgicos
- Antieméticos (la mayoría, salvo domperidona)
- Antagonistas del calcio (nifedipino)
- Antihistamínicos
- Fenitoína
- Interferón alfa
- Excesivo consumo de cafeína, té o alcohol

¿CÓMO TRATAR EL SPI?

En la Tabla V se exponen las medidas terapéuticas más habituales junto a su nivel de evidencia. En la EP son de elección los AD y la levodopa. En segundo lugar, hay que considerar el clonazepam, aunque a dosis bajas, la mejoría suele ser discreta y, a dosis altas, puede inducir sedación.

Tabla V. Tratamiento del SPI

NO FARMACOLÓGICO (nivel de evidencia IV)	FARMACOLÓGICO
- Horario regular de sueño y en condiciones tranquilas	- AD no ergóticos (nivel de evidencia I)
- Ejercicio moderado al final de la tarde	- Levodopa (nivel de evidencia I)
- Evitar el consumo de excitantes	- Clonazepam (nivel de evidencia II)
- Baños fríos o calientes antes de acostarse	- Antiepilépticos: carbamazepina, gabapentina, pregabalina (nivel de evidencia II y III)
- Técnicas de relajación	- Derivados opiáceos (nivel de evidencia III)
- Masajes	

Movimientos periódicos de las piernas

Son movimientos involuntarios, bruscos y repetidos, que ocurren durante el sueño. Aunque en la EP son menos frecuentes que el SPI, muchas veces se presentan asociados. Una historia clínica minuciosa puede ser suficiente para su sospecha, pero la confirmación del diagnóstico y la estimación de la gravedad se realizan mediante polisomnografía.

¿CÓMO TRATAR LOS MOVIMIENTOS PERIÓDICOS DE LAS PIERNAS?

- Retirar fármacos agravantes o desencadenantes: antidepresivos tricíclicos, venlafaxina y otros inhibidores de la recaptación de la serotonina (nivel de evidencia IV).
- AD: ropinirol (1,5-4 mg/día) o pramipexol (0,375-1,5 mg/día) (nivel de evidencia I).
- Otros menos utilizados: levodopa, gabapentina (600-1800 mg), clonazepam (0,5-1 mg), dosis nocturnas bajas de opiáceos: metadona (5-20 mg) (nivel de evidencia II), propoxifeno (130-260 mg) o codeína (30-120 mg).

RECOMENDACIONES DEL GATM

En el insomnio se debe considerar el ajuste de los fármacos dopaminérgicos. **RECOMENDACIÓN GRADO C**

En el insomnio puede ser eficaz la melatonina. **RECOMENDACIÓN GRADO B**

Para mejorar la sensación de somnolencia diurna, en casos seleccionados puede considerarse el modafinilo, aunque nunca con el objetivo de mejorar el desempeño de actividades con potencial riesgo (conducción de vehículos, etc.). **RECOMENDACIÓN GRADO B**

En el TCSREM se debe considerar la retirada de fármacos que pueden empeorarlo. **RECOMENDACIÓN GRADO C**

En el TCSREM es útil el clonazepam. **RECOMENDACIÓN GRADO B**

El SPI y los movimientos periódicos de las piernas mejoran con AD. **RECOMENDACIÓN GRADO B**

Abreviaturas: véase Anexo III

REFERENCIAS

1. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2006.
2. Zesiewicz T. A., Sullivan K. L., Arnulf I. *et al.* Practice Parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010; 74: 924-931.
3. Hommann C. N., Wenzel K., Suppan K. *et al.* Sleep attacks in patients taking dopamine agonists: review. *BMJ* 2002; 324: 1483-1487.
4. Etminan M., Samii A., Takkouche B., Rochon P.A. Increased risk of somnolence with the new dopamine agonists in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Saf* 2001; 24: 863-868.
5. Ondo W. G., Perkins T., Swick T. *et al.* Sodium Oxybate for excessive daytime sleepiness in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2008; 65: 1337-1340.
6. Sinforiani E., Pacchetti C., Zangaglia R. *et al.* REM behavior disorder, hallucinations and cognitive impairment in Parkinson's disease: a two-year follow up. *Mov Disord* 2008; 23: 1441-1445.
7. Mahowald M. W., Schenck C. H. REM sleep parasomnias. In: Kryger M. H., Roth T., Dement W. C., eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2005: 897-916.
8. Aurora R. N., Zak R. S., Maganti R. K. *et al.* Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 85-95.

9. Allen R. P., Picchiotti D., Hening W.A. *et al.* Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003; 4: 101-119.
10. Stavitsky K., Saurman J. L., McNamara P., Cronin-Golomb A. Sleep in Parkinson's disease: a comparison of actigraphy and subjective measures. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 280-283.

15

TERAPIAS AVANZADAS I: APOMORFINA SUBCUTÁNEA

Manuel Carballo Cordero, Adolfo Mínguez Castellanos

La apomorfina es un agonista dopaminérgico no ergótico que se sintetiza a partir de la morfina pero sin las propiedades narcóticas, analgésicas o adictivas de ésta. No es efectiva por vía oral al ser ampliamente metabolizada en el hígado, por lo que se utiliza generalmente por vía subcutánea con una elevada biodisponibilidad. También se han probado otras vías (intranasal, sublingual, transdérmica, rectal), pero no se utilizan por dificultades técnicas o efectos secundarios. Su estructura de amina terciaria, muy parecida a la dopamina, permite un paso rápido a través de la barrera hemato-encefálica, actuando sobre los receptores dopaminérgicos de tipo D1 y D2. La apomorfina induce emesis e hipotensión, por lo que su indicación para la enfermedad de Parkinson (EP) no fue posible hasta que Corsini *et al.* describieran en 1979 que la domperidona antagonizaba estos efectos¹.

En la actualidad se plantea en pacientes con EP que presentan fluctuaciones motoras refractarias al tratamiento convencional, ya que induce una respuesta motora de igual intensidad que la levodopa oral, pero más predecible. Su efecto se inicia más rápido (10 minutos de media), pero su duración es más corta (1-2 horas). Existen dos modalidades

de administración subcutánea: en inyecciones intermitentes mediante pluma y en infusión continua mediante bomba.

¿Es útil la apomorfina en inyecciones intermitentes?

La apomorfina en inyecciones intermitentes ha sido comparada con placebo en varios estudios (aunque con tamaño muestral limitado), demostrando su eficacia para reducir la intensidad y duración de los periodos *off* en pacientes con EP avanzada (nivel de evidencia I-II)²⁻⁴. No se han identificado estudios que comparen la apomorfina con el tratamiento médico estándar. En estudios abiertos se ha constatado que los efectos se mantienen a largo plazo sin tolerancia o pérdida de eficacia (nivel de evidencia IV)^{5,6}. Además, la apomorfina puede ser efectiva sobre una variedad de síntomas no motores asociados a los periodos *off* como dolor, ataques de pánico o síntomas gastrointestinales (nivel de evidencia IV)⁷. El tratamiento oral por lo general no se modifica. Entre sus posibles efectos secundarios se incluyen náuseas/vómitos, hipotensión, discinesias, psicosis, sedación y nódulos subcutáneos en los puntos de inyección. De forma excepcional se ha descrito la aparición de anemia hemolítica autoinmune. La asociación con domperidona oral puede evitar o reducir los efectos dopaminérgicos más comunes como náuseas o hipotensión. Para minimizar las complicaciones de la inyección es necesaria una higiene escrupulosa, la rotación de los sitios de inyección y realizar un masaje profundo en la zona.

El candidato idóneo para apomorfina en inyecciones intermitentes sería aquel paciente con fluctuaciones motoras severas a pesar del mejor tratamiento oral, con unos pocos periodos *off* al día que le limitan la calidad de vida, sin psicosis ni discinesias importantes y que esté dispuesto a inyectarse una o varias veces al día (nivel de evidencia IV).

¿Es útil la apomorfina en infusión continua?

La apomorfina en infusión subcutánea continua se administra a través de una aguja insertada en la región abdominal y una bomba portátil programable. El tratamiento se puede iniciar en régimen de hospitalización o en Hospital de Día, manteniéndose la infusión generalmente durante las horas diurnas, con ajustes posteriores de la dosis y reducción de la medicación oral según sea preciso.

Aunque existe una dilatada experiencia desde hace varias décadas, las características de este tratamiento han dificultado la realización de estudios controlados. Se han identificado una revisión sistemática⁸ y múltiples series de casos entre las que incluimos un estudio prospectivo⁹ y varios estudios retrospectivos seleccionados^{6, 10-15}. De estos trabajos se puede concluir que, en pacientes con EP avanzada y complicaciones motoras severas, la apomorfina en infusión continua es capaz de reducir el tiempo *off* y las discinesias a largo plazo, permitiendo la reducción de la medicación oral (nivel de evidencia IV). Hay que tener en cuenta sus posibles efectos adversos (véase apartado anterior), a destacar la psicosis y la frecuente aparición de nódulos subcutáneos pese a la rotación diaria de los puntos de inyección. No es desdeñable el número de pacientes que abandonan la terapia por efectos adversos o problemas relacionados con el manejo de los dispositivos¹⁶.

El candidato idóneo para apomorfina en infusión continua sería aquel paciente con buena respuesta a la apomorfina en inyecciones intermitentes, pero que precisara un número elevado al día (nivel de evidencia IV). Por extensión, cualquier paciente con un elevado número de periodos *off* al día a pesar del mejor tratamiento oral, con menor o mayor grado de discinesias, pero sin complicaciones psiquiátricas, podría ser considerado para esta terapia siempre que acepte los cuidados que ésta implica (nivel de evidencia IV). Algunos de estos pacientes podrían ser también candidatos a cirugía (o a levodopa en infusión intraduodenal), por lo que la indicación debería hacerse de forma individualizada teniendo en cuenta las características clínicas y la preferencia de los pacientes^{8,14} (nivel de evidencia IV). En un re-

ciente estudio prospectivo comparativo con la estimulación del núcleo subtalámico, ésta última fue superior (especialmente en cuanto a reducción de discinesias y de medicación) aunque con una mayor incidencia de apatía (nivel de evidencia III)¹⁶.

RECOMENDACIONES DEL GATM

La apomorfina subcutánea es eficaz sobre los síntomas parkinsonianos en *off*.

RECOMENDACIÓN GRADO A

La apomorfina en inyecciones intermitentes es útil para reducir los periodos *off* en pacientes con fluctuaciones motoras refractarias al tratamiento convencional.

RECOMENDACIÓN GRADO B

La apomorfina en infusión continua es útil para mejorar las fluctuaciones motoras y las discinesias en pacientes con EP avanzada.

RECOMENDACIÓN GRADO C

El paciente y su entorno deben estar dispuestos a colaborar en la administración de la apomorfina (mediante autoinyector o bomba de infusión) y a aceptar sus posibles complicaciones, como la frecuente aparición de nódulos subcutáneos.

RECOMENDACIÓN GRADO C

REFERENCIAS

- Corsini G., Del Zompo M., Gessa G., Mangoni A. Therapeutic efficacy of apomorphine combined with an extracerebral inhibitor of dopamine receptors in Parkinson's disease. *Lancet* 1979; 8123: 954-956.
- 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: 681-687.
- Dewey R. B. Jr., Hutton J. T., LeWitt P. A., Factor S. A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch Neurol* 2001; 58: 1385-1392.
- Pfeiffer R. F., Gutmann L., Hull K. L. Jr. *et al.* APO302 Study Investigators. Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 93-100.
- Hughes A. J., Lees A. J., Stern G. M. The motor response to sequential apomorphine in parkinsonian fluctuations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 358-360.
- Pietz K., Hagell P., Odin P. Subcutaneous apomorphine in late stage Parkinson's disease: a long term follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 709-716.
- Factor S. A. Literature review: intermittent subcutaneous apomorphine therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62(6 Suppl 4): S12-17.
- Clarke C. E., Worth P., Grosset D., Stewart D. Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 728-741.
- Katzschlager R., Hughes A., Evans A. *et al.* Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov Disord* 2005; 20: 151-157.
- Stocchi F., Vacca L., De Pandis M. F. *et al.* Subcutaneous continuous apomorphine infusion in fluctuating patients with Parkinson's disease: long-term results. *Neurol Sci* 2001; 22: 93-94.
- Kanovsky P., Kubova D., Bares M. *et al.* Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine: results of a two-year, prospective follow-up. *Mov Disord* 2002; 17: 188-191.
- Manson A. J., Turner K., Lees A. J. 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(6): 1235-1241.
- Tyne H. L., Parsons J., Sinnott A. *et al.* A 10 year retrospective audit of long-term apomorphine use in Parkinson's disease. *J Neurol* 2004; 251: 1370-1374.
- 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: 450-453.
- García Ruiz P. J., 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: 1130-1136.
- Antonini A., Isaias I. U., Rodolfi G. *et al.* A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. *J Neurol* 2011; 258: 579-585.

16

TERAPIAS AVANZADAS II: INFUSIÓN DUODENAL DE LEVODOPA

Fátima Carrillo García, Adolfo Mínguez Castellanos

La Duodopa® es una suspensión acuosa de levodopa (LD) (20 mg/ml) y carbidopa (5 mg/ml) en un gel de carboximetilcelulosa que permite una estabilidad física y química adecuada para su administración por vía enteral. Este gel es almacenado en casetes recargables diariamente que, conectados a una bomba de infusión externa y a través de una sonda gastroduodenal colocada mediante gastrostomía endoscópica percutánea (GEP), permiten su administración continua en el duodeno distal/ yeyuno proximal. La bomba se programa para permitir una dosificación individual, manteniendo la infusión generalmente unas 16 horas diarias. Antes de decidir la realización de la GEP se hace habitualmente una prueba terapéutica a través de una sonda nasoduodenal.

¿Aporta ventajas farmacocinéticas respecto a la vía oral?

La LD en combinación con un inhibidor de la dopa-descarboxilasa continúa siendo actualmente el tratamiento médico más eficaz para la enfermedad de Parkinson (EP). Tras su administración oral, se pro-

ducen fluctuaciones en los niveles plasmáticos debido a su corta vida media. Además, su absorción tiene lugar en una pequeña porción del intestino delgado proximal y depende del vaciamiento gástrico, que suele ser impredecible y enlentecido en los pacientes con EP. Todo ello provoca una estimulación pulsátil de los receptores de dopamina dependiente de los niveles de LD en sangre, lo que da lugar al desarrollo de complicaciones motoras tales como deterioro fin de dosis o discinesias¹. La estimulación dopaminérgica continua permite una estimulación de los receptores dopaminérgicos a nivel estriatal más fisiológica consiguiendo una reducción e incluso eliminación de las fluctuaciones motoras y de las discinesias².

Diversos estudios han valorado los cambios en la farmacocinética de la LD tras su administración intraduodenal continua respecto a la vía oral. Un ensayo clínico controlado y no aleatorizado incluyó seis pacientes con EP y complicaciones motoras severas. En tres de ellos se estudió la farmacocinética de la LD con tratamiento oral y después de 6 meses de tratamiento con infusión intraduodenal, apreciándose un aumento significativo en la concentración plasmática media de LD ($p = 0,02$) (nivel de evidencia III)³. En relación con esto, otro ensayo clínico cruzado y aleatorizado en 12 pacientes con EP avanzada seguidos durante 7 semanas demostró que el porcentaje del coeficiente de variación intraindividual de la concentración plasmática de LD era significativamente menor en el grupo con infusión intraduodenal respecto al grupo con tratamiento oral (14 % vs. 34 % respectivamente; $p < 0,01$) (nivel de evidencia II)⁴. En un trabajo reciente del mismo autor en el que se analizan los resultados de tres estudios, se confirma la adecuada absorción de la LD administrada en infusión intraduodenal, con una biodisponibilidad media del 88 %⁵.

¿Es una terapia eficaz y segura?

Existen distintos estudios que avalan su eficacia en la EP avanzada. Un ensayo clínico aleatorizado y cruzado en 24 pacientes con EP avanzada mostró un incremento del tiempo *on* sin aumentar las dis-

cinesias con la infusión intraduodenal respecto a la terapia convencional ($p < 0,01$), junto con beneficio en las escalas motoras ($p < 0,05$) y de calidad de vida ($p < 0,01$) (nivel de evidencia III)⁶.

Otros estudios no controlados (nivel de evidencia IV) confirman el beneficio de la infusión duodenal en distintas variables, como duración del tiempo *off*, severidad de las discinesias, escalas motoras, funcionales y de calidad de vida^{7,8}. También en escalas de síntomas no motores (incluyendo síntomas autonómicos, cognitivos, dolor, fatiga, sueño)⁸. Asimismo se ha constatado mejoría de los trastornos de la marcha (congelaciones, festinación, inestabilidad) hasta en el 60 % de los pacientes incluidos en un estudio multicéntrico retrospectivo⁹.

El procedimiento es seguro a largo plazo^{10,11}. Los efectos secundarios del fármaco son similares a los de la LD por vía oral, siendo los más frecuentes: somnolencia, confusión y alucinaciones. Hay que añadir las posibles complicaciones relacionadas con la GEP: complicaciones locales benignas (aproximadamente un 14 %) o más graves como peritonitis (hasta el 4 % en algunas series⁹). Hay que tener en cuenta, además, que la infusión duodenal de LD con frecuencia plantea problemas técnicos relacionados con la sonda interna, la bomba de perfusión o las conexiones. El porcentaje de estos problemas es variable en función de las series, pero se han descrito hasta en el 62 % de los casos. Los más frecuentes son: migración de la sonda, obstrucción de la sonda y rotura de materiales. Aunque en general pueden solventarse con medidas conservadoras, a veces requieren sustitución de los dispositivos mediante una nueva endoscopia oral.

¿Es una terapia costo-efectiva?

Un estudio de coste-efectividad realizado en Suecia ha estimado una ganancia significativa en calidad de vida respecto al tratamiento estándar a los 2 años, aunque su coste supera los umbrales de lo que habitualmente se considera costo-efectivo (nivel de evidencia III)¹². En palabras de los autores, este coste adicional estará o no justificado en función de cómo se midan los beneficios y de cómo sean valorados por la sociedad.

¿Qué pacientes son candidatos?

- El tratamiento está indicado en fases avanzadas de la EP cuando los pacientes presentan fluctuaciones y/o discinesias severas que no puedan ser controladas a pesar de seguir un tratamiento médico optimizado.
- Debe existir una buena respuesta al tratamiento con LD.
- No existe un límite de edad establecido.
- Se puede aplicar en pacientes con deterioro cognitivo leve siempre y cuando se disponga de un familiar adiestrado para el manejo de la bomba de infusión.
- Se puede utilizar como alternativa en pacientes con disfagia severa.

RECOMENDACIONES DEL GATM

La administración continua intraduodenal mejora la biodisponibilidad de LD, obteniéndose unos niveles plasmáticos más estables respecto a su administración oral.

RECOMENDACIÓN GRADO B

La infusión duodenal de LD es eficaz para mejorar las complicaciones motoras en pacientes con EP avanzada, con beneficio añadido sobre distintos síntomas no motores.

RECOMENDACIÓN GRADO C

El paciente y su entorno deben estar dispuestos a colaborar en el manejo de la bomba de infusión y a aceptar la posibilidad de complicaciones relacionadas con los dispositivos.

RECOMENDACIÓN GRADO C

Abreviaturas: véase Anexo III

REFERENCIAS

1. Obeso J. A., Rodríguez-Oroz M., Marín C. *et al.* The origin of motor fluctuations in Parkinson's disease: importance of dopaminergic innervation and basal ganglia circuits. *Neurology* 2004; 62 (suppl 1): S17-30.
2. Jenner P. Avoidance of dyskinesia: preclinical evidence for continuous dopaminergic stimulation. *Neurology* 2004; 64: 47-55.
3. Stocchi F., Vacca L., Ruggieri S., Olanow C. W. Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease: a clinical and pharmacokinetic study. *Arch Neurol* 2005; 62: 905-910.
4. Nyholm D., Askmark H., Gomes-Trolin C. *et al.* Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26: 156-163.
5. Westin J., Nyholm D., Pålhagen S. *et al.* A pharmacokinetic-pharmacodynamic model for duodenal levodopa infusion. *Clin Neuropharmacol* 2011; 34: 61-65.
6. Nyholm D., Nilsson Remahl A. I., Dizdar N. *et al.* Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 216-223.
7. Antonini A., Mancini F., Canesi M. *et al.* Duodenal levodopa infusion improves quality of life in advanced Parkinson disease. *Neurodegener Dis* 2008; 5: 244-246.
8. Honig H., Antonini A., Martínez-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: 1468-1474.
9. 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: 993-1000.
10. Nyholm D., Lewander T., Johansson A. *et al.* Intraduodenal infusion of a gel suspension of levodopa/carbidopa, Duodopa, in advanced Parkinson's disease: safety, tolerability, efficacy and dosage. *Mov Disord* 2004; 19: S177.
11. Nyholm D., Lewander T., Johansson A. *et al.* Enteral Levodopa/Carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term exposure. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31: 63-73.
12. Kristiansen I. S., Bingeors K., Nyholm D., Isacson D. Short-term cost and health consequences of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease in Sweden: an exploratory study. *Appl Health Econ Health Policy* 2009; 7: 167-180.

17

TERAPIAS AVANZADAS III: TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Adolfo Mínguez Castellanos, Pablo Mir Rivera

El tratamiento quirúrgico funcional de la enfermedad de Parkinson (EP) se plantea en la actualidad para mejorar el control sintomático de pacientes seleccionados cuando, a pesar de tener buena respuesta al tratamiento farmacológico, ésta resulta insuficiente a lo largo del día o se acompaña de efectos secundarios limitantes.

En los países desarrollados, la Estimulación Cerebral Profunda (ECP) prácticamente ha desplazado a las técnicas ablativas (talamotomía, palidotomía, subtalamotomía) por su mejor perfil beneficio-riesgo, especialmente al permitir procedimientos bilaterales. Consiste en la implantación estereotáctica de electrodos intracerebrales conectados a un generador de impulsos programable. La estimulación eléctrica a alta frecuencia es capaz de modular, por mecanismos no del todo conocidos, los circuitos implicados en las principales manifestaciones motoras (y algunas no motoras), permitiendo un mejor control sintomático de la enfermedad. La diana quirúrgica más ampliamente utilizada es el núcleo subtalámico (NST), pero también puede plantearse en algunos casos la ECP del globo pálido interno (GPi) o del núcleo ventral intermedio talámico (Vim).

¿Qué resultados se obtienen?

Numerosos estudios demuestran la eficacia de la ECP bilateral del NST para mejorar los síntomas motores en pacientes tratados con levodopa que presentan fluctuaciones motoras y discinesias (nivel de evidencia III y IV)¹. Los síntomas que mejoran tras la cirugía son los mismos que mejoran con levodopa (salvo el temblor, que puede controlarse mejor con ECP), con la ventaja añadida de ejercer un efecto constante las 24 horas del día. Los síntomas axiales como trastornos posturales, desequilibrio o congelaciones de la marcha que no responden a levodopa (es decir, que persisten en el mejor *on* farmacológico) no es esperable que mejoren tras la ECP. Las fluctuaciones motoras se reducen de forma considerable, disminuyendo el tiempo *off* hasta en un 60-70 %. La ECP bilateral del NST permite disminuir la medicación dopaminérgica, lo que en parte explica la reducción de discinesias observada con esta técnica.

También existe suficiente evidencia de la eficacia de la ECP bilateral del Gpi en pacientes con fluctuaciones motoras y discinesias (nivel de evidencia III y IV), con la principal diferencia de poseer un efecto antidiscinético directo y no permitir generalmente reducciones importantes de medicación. La ECP del Vim ha sido menos estudiada; aunque es capaz de controlar en gran medida el temblor parkinsoniano, no ejerce efectos significativos sobre otras manifestaciones de la enfermedad (nivel de evidencia IV).

El beneficio obtenido tras la ECP bilateral del NST o del Gpi se mantiene a largo plazo, aunque la EP continúa progresando de forma independiente. De esta forma, al cabo de 5-10 años es frecuente que aparezcan manifestaciones tardías refractarias a levodopa (inestabilidad postural, congelaciones de la marcha, disartria, deterioro cognitivo), relacionadas con la propia evolución de la enfermedad (nivel de evidencia IV)^{2,3}. Este hecho debe ser tenido en cuenta a la hora de decidir el momento evolutivo idóneo para la intervención.

Se han llevado a cabo varios estudios con asignación aleatoria comparando la ECP bilateral del NST o del Gpi *versus* el mejor tratamiento médico⁴⁻⁷. Estos estudios demuestran la superioridad de la cirugía para

mejorar la calidad de vida a los 6-12 meses, aunque hay que tener en cuenta que, al no ser estudios «cegados», no es posible precisar qué parte de esta mejoría podría estar relacionada con el efecto placebo o con el sesgo del evaluador (nivel de evidencia III). Uno de estos estudios incluyó exclusivamente a pacientes jóvenes (< 55 años) y no muy afectados (5-10 años de evolución; estadio de Hoehn-Yahr \leq 3)⁵, demostrando el beneficio de la cirugía en este grupo; puesto que estos pacientes tardarán más en desarrollar complicaciones tardías refractarias, éste podría ser el perfil con mejor balance beneficio-riesgo a largo plazo.

La ECP es un procedimiento por lo general bien tolerado, aunque el 1-3 % de los pacientes puede presentar complicaciones potencialmente graves, como una hemorragia cerebral. Pueden existir, además, complicaciones relacionadas con los dispositivos implantados, como infecciones, escaras cutáneas o rotura de los electrodos, que en ocasiones requieren reintervención quirúrgica. También son necesarias intervenciones periódicas para recambiar la batería (generalmente cada 3-5 años). Tras la ECP bilateral del NST se ha descrito la aparición de otros problemas como apatía, hipomanía, ideación suicida, apraxia de la apertura palpebral o aumento de peso; estos problemas podrían ser menos frecuentes tras la ECP del Gpi. En el tema 20 se tratan con mayor detalle las complicaciones de la ECP y su abordaje urgente.

¿Es una terapia costo-efectiva?

Un estudio de coste-efectividad realizado en nuestro país ha estimado una ganancia significativa en calidad de vida respecto al tratamiento estándar y una reducción en los costes farmacológicos, considerándose globalmente un procedimiento costo-efectivo (nivel de evidencia III)⁸.

¿Qué pacientes son candidatos?

La selección del candidato idóneo es una parte fundamental para el éxito de esta terapia. Se debe plantear la posibilidad quirúrgica

en todo paciente con EP idiopática y mal control de los síntomas motores (temblor, fluctuaciones motoras y/o discinesias) a pesar del mejor tratamiento farmacológico, siempre que no presente otros problemas de salud que supongan un balance beneficio-riesgo inaceptable. En la Tabla I se detallan los criterios de selección más ampliamente utilizados.

Tabla I. Criterios de selección para tratamiento quirúrgico de la EP (ver explicaciones en el texto)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de Parkinson idiopática - ≥ 5 años de evolución - Síntomas motores discapacitantes: <ul style="list-style-type: none"> • Temblor y/o • Fluctuaciones motoras y/o • Discinesias - Sin beneficio satisfactorio tras la optimización del tratamiento médico - Buena respuesta a la levodopa (mejoría ≥ 33 % en la UPDRS III en el mejor <i>on</i>) - Motivación y expectativas apropiadas 	<ul style="list-style-type: none"> - > 70-80 años - Persistencia de síntomas axiales significativos en el mejor <i>on</i> - Deterioro cognitivo moderado o grave - Trastornos psiquiátricos activos (depresión severa, psicosis, inestabilidad emocional) - Patologías con mal pronóstico vital o funcional a medio plazo, o que supongan un riesgo quirúrgico inaceptable - RM cerebral con atrofia o patología vascular significativa

Se acepta que la cirugía no está indicada en pacientes con otros síndromes parkinsonianos atípicos. Dado que el diagnóstico diferencial puede ser difícil en fases iniciales, se recomienda esperar al menos 5 años de evolución antes de considerar la intervención. Se trata también de un margen de tiempo razonable para comprobar la mejor respuesta al tratamiento farmacológico y asegurar que el paciente comprende su enfermedad y los objetivos de la cirugía.

La existencia de una clara respuesta a la levodopa se considera generalmente un criterio obligado ya que, además de reforzar el diagnóstico de EP idiopática, ha demostrado ser un factor predictivo de mejoría clínica

para la ECP bilateral del NST (nivel de evidencia II)¹⁰. La excepción serían aquellos pacientes con temblor predominante refractario a la medicación, ya que también pueden mejorar satisfactoriamente con ECP. La contraindicación o intolerancia absoluta a la levodopa podría ser teóricamente otra excepción aunque, en la práctica, muchos pacientes dispuestos a intervenir bajo este supuesto tienen en realidad una intolerancia relativa, junto con unas expectativas inapropiadas en la cirugía.

Distintas evidencias establecen que los pacientes menos evolucionados obtienen mejores resultados a largo plazo que los pacientes con enfermedad más avanzada, especialmente cuando estos últimos asocian manifestaciones tardías refractarias a la levodopa (nivel de evidencia II)¹⁰. En este sentido, la presencia de síntomas axiales en el mejor *on* farmacológico (inestabilidad postural, congelaciones de la marcha), o de deterioro cognitivo moderado o grave, se considera contraindicación para cirugía. Las manifestaciones psiquiátricas graves (depresión, psicosis) obligan generalmente a diferir la decisión hasta que se asegure su adecuado control.

La edad se considera un condicionante relativo: el balance beneficio-riesgo tiende a ser desfavorable a edades avanzadas ya que es previsible un menor impacto, tanto en magnitud como en duración, sobre la calidad de vida, al mismo tiempo que se incrementa la posibilidad de complicaciones. Generalmente, por encima de los 70 años son pocos los pacientes que en la práctica se intervienen quirúrgicamente. Sin embargo, tres de los estudios aleatorizados previamente mencionados incluyeron también pacientes entre 70-80 años^{4,6,7}, por tanto, la superioridad de la cirugía frente al tratamiento médico a corto-medio plazo podría hacerse extensible a este segmento de edad (nivel de evidencia III). Hay que tener en cuenta, no obstante, que los pacientes de mayor edad tendrán con frecuencia otras contraindicaciones y, en cualquier caso, la ganancia en calidad de vida será menor que en los pacientes más jóvenes¹⁰.

En última instancia, la decisión de tratamiento quirúrgico estará condicionada por el balance entre el beneficio previsible en la calidad de vida y los riesgos e inconvenientes individualizados, teniendo en cuenta todos los aspectos clínicos, personales y sociales relacionados. Para el éxito de la

cirugía se considera imprescindible que el paciente acepte esta opción con un alto grado de motivación y unas expectativas apropiadas. También es necesario un adecuado soporte socio-familiar y una colaboración mantenida con los profesionales sanitarios durante el seguimiento a largo plazo.

Para facilitar la selección de pacientes que deberían ser remitidos para una valoración más detallada a un centro de referencia se ha diseñado la herramienta *Stimulus* (disponible online: <http://test.stimulus-dbs.org>). Se trata de una aplicación informática que recoge la opinión de un panel de expertos sobre si es o no apropiado remitir a un paciente para valoración quirúrgica. En la aplicación se comprueba si el paciente cumple 5 criterios absolutos y se introduce su perfil clínico en forma de 7 variables relativas (cada una con 2-3 categorías): edad, duración de la EP, gravedad de los periodos *off*, gravedad de las discinesias, gravedad del temblor, presencia de síntomas axiales en *on* y grado de disfunción cognitiva. Esta herramienta ha sido validada en un estudio multicéntrico internacional y en un estudio retrospectivo en Andalucía, demostrando su utilidad para identificar potenciales candidatos quirúrgicos (nivel de evidencia II)¹¹.

¿Qué diana quirúrgica es mejor?

Para resolver esta cuestión se han llevado a cabo tres estudios con asignación aleatoria comparando la ECP del NST *versus* la ECP del GPI. El más reciente y extenso ha incluido a 299 pacientes seguidos durante 2 años en 13 centros estadounidenses, y confirma que ambos procedimientos pueden ser igualmente eficaces para mejorar las manifestaciones motoras y la calidad de vida (nivel de evidencia I)¹². Aunque la ECP del NST utiliza un menor voltaje de estimulación y permite una mayor reducción de la medicación, también se asocia a una peor evolución en algunas medidas de ánimo y cognición. Queda por dilucidar qué subgrupos de pacientes pudieran beneficiarse más con uno u otro procedimiento. Se ha sugerido que la ECP del GPI podría ser más adecuada para aquellos pacientes con menor umbral para la inducción de discinesias o con mayor riesgo de deterioro anímico o cognitivo¹³.

En la actualidad, la ECP del NST es el procedimiento más extendido a nivel mundial y el considerado de elección en la mayoría de centros, especialmente en Europa. Sin duda, la experiencia del equipo en las distintas fases (implantación, programación y seguimiento) es crucial para el éxito de la terapia, por lo que este factor debe ser tenido en cuenta al elegir la diana quirúrgica. Sin embargo, sería deseable que los centros de referencia dispongan de suficiente experiencia también con otras dianas, de tal forma que puedan plantear cirugía palidal en pacientes seleccionados con mayor riesgo de complicaciones tras cirugía subtalámica.

Con los conocimientos actuales, la ECP del Vim podría plantearse únicamente en determinados pacientes con parkinsonismo tremórico benigno, o que asocien un temblor esencial previo, siempre que el temblor sea la causa fundamental de discapacidad y se estime un mayor riesgo de complicaciones con otras dianas¹⁴.

¿Cuándo indicar cirugía *versus* sistemas de infusión?

Los sistemas de infusión continua de fármacos (apomorfina por vía subcutánea o gel de levodopa por vía intraduodenal) también son eficaces para mejorar las complicaciones motoras, por lo que podrían constituir alternativas menos agresivas que la cirugía para esta indicación. En la Tabla II se exponen las ventajas e inconvenientes relativos de cada procedimiento.

A falta de estudios comparativos, las evidencias disponibles sugieren elegir la terapia más idónea de forma individualizada atendiendo a criterios clínicos y a la preferencia de los pacientes (nivel de evidencia IV)¹⁵. En este sentido hay que considerar que la ECP solo estaría indicada en una fase intermedia de la enfermedad y, aunque es necesario asumir mayores riesgos, tiene un mejor efecto sobre el temblor y las discinesias, permite reducir medicación, actúa 24 horas al día y no depende de dispositivos externos, por lo que aporta una mayor comodidad y autonomía al paciente respecto a los sistemas de infusión. Por tanto, si un paciente es un candidato idóneo para ECP, se le debería ofertar

esta posibilidad en el momento adecuado, ya que años después, si fracasaran los sistemas de infusión, el balance beneficio-riesgo podría ser ya desfavorable.

Tabla II. Ventajas e inconvenientes relativos de la ECP frente a los sistemas de infusión

	Estimulación cerebral profunda	Infusión de gel de levodopa intraduodenal	Infusión de apomorfin subcutánea
Fase de la enfermedad	media	media o avanzada	media o avanzada
Efecto 24 horas	+++	++	++
Mejoría del temblor	+++	++	++
Mejoría de los síntomas no motores	+	+++	++
Mejoría de las discinesias	+++	+	++
Reducción de medicación	+++	+	+
Invasividad/ riesgos	+++	++	+
Abandono por complicaciones diferidas	+	++	+++
Comodidad/ autonomía	+++	++	+

RECOMENDACIONES DEL GATM

La ECP bilateral del NST o del GPI es eficaz para mejorar los síntomas motores y la calidad de vida en pacientes seleccionados con EP idiopática.

RECOMENDACIÓN GRADO B

La opción quirúrgica se plantea en pacientes con mal control de los síntomas motores (temblor, fluctuaciones motoras y/o discinesias) siempre que no asocien otros problemas que impliquen un balance beneficio-riesgo inaceptable.

RECOMENDACIÓN GRADO B

Una fase intermedia de la EP (≥ 5 años) y mantener una buena respuesta a la levodopa son factores pronósticos positivos; mientras que una fase avanzada, con presencia de síntomas axiales en *on* o de deterioro cognitivo, son factores pronósticos negativos.

RECOMENDACIÓN GRADO B

La herramienta *Stimulus* es útil en nuestro medio para identificar potenciales candidatos quirúrgicos.

RECOMENDACIÓN GRADO C

La ECP del NST y la ECP del GPI pueden ser igualmente eficaces para mejorar los síntomas motores y la calidad de vida.

RECOMENDACIÓN GRADO A

Aunque el NST sea la diana elegida en la mayoría de los casos, se debe considerar el GPI en pacientes seleccionados (menor umbral de discinesias o mayor riesgo de deterioro anímico o cognitivo).

RECOMENDACIÓN GRADO C

La ECP del Vim puede plantearse en pacientes con parkinsonismo tremórico benigno y mayor riesgo de complicaciones con otras dianas.

RECOMENDACIÓN GRADO C

La elección de cirugía *versus* sistemas de infusión debe establecerse de una forma individualizada atendiendo a criterios clínicos y a la preferencia de los pacientes.

RECOMENDACIÓN GRADO C

Abreviaturas: véase Anexo III

REFERENCIAS

1. Kleiner-Fisman G., Herzog J., Fisman D. N. *et al.* Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006; 21 (suppl 14): S290-304.
2. Krack P., Batir A., Van Blercom N. *et al.* Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 1925-1934.
3. Castrioto A., Lozano A. M., Poon Y. Y. *et al.* Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Arch Neurol* 2011, Aug 8 [Epub ahead of print].
4. Deuschl G., Schade-Brittinger C., Krack P. *et al.* A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 896-908.
5. Schüpbach W. M., Maltête D., Houeto J. L. *et al.* Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2007; 68: 267-271.
6. Weaver F. M., 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.
7. Williams A., Gill S., Varma T. *et al.* Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 581-591.
8. Valldeoriola F., Morsi O., Tolosa E. *et al.* Prospective comparative study on cost-effectiveness of subthalamic stimulation and best medical treatment in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 2183-2191.
9. Welter M. L., Houeto J. L., Tezenas du Montcel S. *et al.* Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain* 2002; 125: 575-583.
10. Derost P. P., Ouchchane L., Morand D. *et al.* Is DBS-STN appropriate to treat severe Parkinson disease in an elderly population? *Neurology* 2007; 68: 1345-1355.
11. Wächter T., Mínguez-Castellanos A., Valldeoriola F. *et al.* A tool to improve pre-selection for deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2011; 258: 641-646.
12. Follett K. A., Weaver F. M., Stern M. *et al.* Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 2077-2091.
13. Escamilla-Sevilla F., Mínguez-Castellanos A. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 987-988.
14. Hariz M. I., Krack P., Alesch F. *et al.* Multicentre european study of thalamic stimulation for parkinsonian tremor: a 6 year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 694-699.
15. Clarke C. E., Worth P., Grosset D., Stewart D. Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 728-741.

18 TRATAMIENTO REHABILITADOR

Mark Andreas Sagner

En la enfermedad de Parkinson (EP) pueden aplicarse diversas técnicas de rehabilitación, con el objetivo de mejorar la movilidad y mantener la capacidad funcional e independencia del paciente. Sin embargo, aunque en la práctica se consideran por lo general útiles, no hay muchos estudios que hayan evaluado su eficacia con una metodología rigurosa.

¿Es eficaz la fisioterapia?

En la revisión llevada a cabo por el Subcomité de Estándares de Calidad de la Academia Americana de Neurología¹, se identificaron ocho estudios con asignación aleatoria y dos revisiones sistemáticas^{2,3} que evalúan los efectos de la fisioterapia en la EP. Entre las técnicas evaluadas en estos estudios se incluyen: técnicas de rehabilitación multidisciplinar, ejercicios guiados con retroalimentación visual, auditiva o táctil, entrenamiento en cinta rodante, entrenamiento de alta resistencia y del equilibrio y terapia muscular activa. Los resultados se evaluaron a las 8-32 semanas utilizando diversas medidas: puntuación en la prueba «en pie-andar-sentarse», caídas durante la posturografía dinámica, velocidad de la marcha o diversas subescalas de la Escala Unificada para la EP. En todos estos estudios los pacientes

tratados mejoraron respecto a los no tratados, aunque la magnitud del beneficio fue escasa y no se mantuvo tras concluir el tratamiento rehabilitador (nivel de evidencia II).

Un metaanálisis de ocho estudios con asignación aleatoria que evaluaron el entrenamiento en cinta rodante determinó que esta técnica puede mejorar algunos parámetros de la marcha, pero se desconoce la pauta de entrenamiento más apropiada y la duración de sus efectos (nivel de evidencia II)⁴.

Un estudio controlado con asignación aleatoria ha evaluado los efectos del baile en la EP: en relación con el grupo control, los pacientes que practicaron tango o bailes de salón americanos (vals, foxtrot) experimentaron mejoría en distintas variables relacionadas con la marcha y el equilibrio, con ciertas diferencias a favor del tango (nivel de evidencia II)⁵.

¿Es eficaz la logopedia?

En la mencionada revisión de la Academia Americana de Neurología¹ se identificaron cinco estudios con asignación aleatoria y dos revisiones sistemáticas^{6,7} que han evaluado la logopedia como tratamiento de la disartria en la EP. Estos estudios incluían: técnicas individualizadas de pronunciación, con o sin retroalimentación visual, técnicas para maximizar el esfuerzo fonatorio u otras para incrementar la actividad de la musculatura respiratoria. Los resultados se evaluaron después de 1-48 meses utilizando diversas medidas: volumen del habla, escala global de calidad del habla o inteligibilidad de la pronunciación. Dos de estos estudios han demostrado que algunas técnicas logopédicas (como la de Lee Silverman) pueden mejorar de forma significativa el volumen del habla, aunque su efecto se reduce progresivamente en los meses siguientes tras su aplicación (nivel de evidencia II)^{8,9}.

¿Es eficaz la terapia ocupacional?

El objetivo de la terapia ocupacional es desarrollar estrategias para ayudar a los pacientes a adaptarse a su entorno, mejorando la autonomía en sus actividades cotidianas. Se trata de una terapia individualizada que puede incluir: entrenar habilidades, enseñar estrategias cognitivas o sensoriales, resolver problemas, consejo, educación, aportar equipamiento o adaptaciones al entorno.

Se han identificado una revisión sistemática¹⁰ y dos estudios con asignación aleatoria^{11,12} que evalúan la terapia ocupacional en la EP, aunque éstos últimos presentan limitaciones metodológicas. En uno de estos estudios, la terapia ocupacional se acompañó de mejoría en el Índice de Barthel al año respecto al grupo control (nivel de evidencia II)¹¹, pero las diferencias encontradas en el segundo de estos estudios fueron escasas (nivel de evidencia III)¹².

RECOMENDACIONES DEL GATM

Los pacientes con EP pueden obtener beneficio con distintas técnicas de fisioterapia, aunque existen incertidumbres sobre la magnitud y duración de sus efectos.

RECOMENDACIÓN GRADO C

Los pacientes con disartria significativa pueden mejorar el volumen de la voz con técnicas logopédicas, aunque este efecto se reduce con el tiempo.

RECOMENDACIÓN GRADO C

La terapia ocupacional puede ser eficaz para mejorar la capacidad funcional de los pacientes a medio plazo.

RECOMENDACIÓN GRADO C

REFERENCIAS

- Suchowersky O., Gronseth G., Perlmutter J. *et al.* Practice Parameter: Neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson Disease. *Neurology* 2006; 66: 976-982.
- De Goede C., Keus S., Kwakkel G., Wagenaar R. The effect of physical therapy in Parkinson's disease: a research synthesis. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 509-515.

3. Deane K. H., Jones D., Playford E. D. *et al.* Physiotherapy for patients with Parkinson's Disease: a comparison of techniques. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD002817.
4. Mehrholz J., Friis R., Kugler J. *et al.* Treadmill training for patients with Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD007830.
5. Hackney M. E., Earhart G. M. Effects of dance on movement control in Parkinson's disease: a comparison of Argentine tango and American ballroom. *J Rehabil Med* 2009; 41: 475-481.
6. Deane K. H., Whurr R., Playford E. D. *et al.* Speech and language therapy for dysarthria in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD002812.
7. Deane K. H., Whurr R., Playford E. D. *et al.* A comparison of speech and language therapy techniques for dysarthria in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD002814.
8. Johnson J. A., Pring T. R. Speech therapy and Parkinson's disease: a review and further data. *Br J Disord Commun* 1990; 25: 183-194.
9. Ramig L. O., Sapir S., Fox C., Countryman S. Changes in vocal loudness following intensive voice treatment (LSVT) in individuals with Parkinson's disease: a comparison with untreated patients and normal age-matched controls. *Mov Disord* 2001; 16: 79-83.
10. Deane K. H., Ellis-Hill C., Playford E. D. *et al.* Occupational therapy for patients with Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD002813. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD002813.
11. Gauthier L., Dalziel S., Gauthier S. The benefits of group occupational therapy for patients with Parkinson's disease. *Am J Occup Ther* 1987; 41: 360-365.
12. Fiorani C. F., Mari F., Bartolini M. *et al.* Occupational therapy increases ADL score and quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997; 12: 135.

19 CUIDADOS PALIATIVOS EN LA ENFERMEDAD AVANZADA

José Salvador Alegre Herrera

Los cuidados paliativos comprenden el conjunto de actuaciones dirigidas a dar respuesta integral a las necesidades físicas, psicológicas, sociales y espirituales del paciente en situación terminal y las de sus allegados¹⁻⁸. Deben estar coordinadas para garantizar la continuidad asistencial desde la identificación de la situación terminal hasta que se produzca la muerte del paciente, incluyendo el apoyo en el duelo durante un periodo limitado.

Llamamos situación terminal a la presencia de una enfermedad avanzada, incurable y progresiva, sin posibilidades razonables de respuesta al tratamiento específico y con un pronóstico de vida limitado. Concurrer en esta situación terminal:

- Síntomas multifactoriales intensos y cambiantes.
- Gran impacto emocional en pacientes y familiares.
- Demanda de atención.
- En el caso de enfermedad no oncológica, vendrá definida por la presencia de fracaso orgánico y deterioro progresivo irreversible.

El pronóstico vital y la definición de situación terminal en el paciente con enfermedad de Parkinson (EP) son muy difíciles de establecer y

pueden estar acompañados por una gran incertidumbre (Tabla I). Ello es debido a diversos factores, entre los que se encuentran:

- Ausencia de modelos predictivos para el pronóstico vital.
- Oscilaciones en la gravedad clínica, que dificultan establecer el inicio de la atención paliativa y la información sobre el final de la vida.
- La atención corre a cargo de múltiples profesionales, muchas veces con falta de preparación en el abordaje de la atención paliativa.
- Carencia de recursos y circuitos adecuados para los cuidados paliativos en esta patología, a diferencia de lo que ocurre en los pacientes oncológicos.
- Ubicación variada de los pacientes susceptibles: domicilios, residencias, hospitales, centros de larga estancia o sociosanitarios, etc.

Tabla I. Características definitorias de situación terminal en la EP avanzada

Se requiere la presencia de varias de las siguientes circunstancias

- Pérdida de peso progresiva e importante pérdida de masa muscular
- Imposibilidad para la deambulaci3n e inmovilizaci3n prolongada («cama-sill3n»)
- Imposibilidad para una adecuada dieta oral (se valora o realiza la colocaci3n de sonda nasogástrica o gastrostomía)
- Imposibilidad para la comunicaci3n verbal y franco deterioro cognitivo
- Frecuentes atagantamientos, episodios de dificultad respiratoria, neumonías, etc.
- Infecciones urinarias de repetici3n (cistitis, pielonefritis, sepsis)
- Úlceras por presi3n refractarias a curas habituales (grados III y IV)
- Fiebre prolongada a pesar de tratamientos antibióticos empíricos
- Ingresos hospitalarios por deshidrataci3n, insuficiencia renal aguda, rabdomiólisis, efectos secundarios de fármacos, etc.

Los neur3logos deben aplicar los principios de los cuidados paliativos (alivio de los sntomas, adecuada comunicaci3n con el paciente y la familia, atenci3n integral) desde que aparecen sntomas refractarios

(disfagia, demencia, etc.) o clínica sistémica que afecte seriamente a la calidad de vida.

El objetivo de esta atenci3n es favorecer que el paciente viva con dignidad la última etapa de la vida, sin sufrimiento insoportable, conservando la capacidad para tomar decisiones y para transmitir sus afectos en los últimos momentos, respetando las convicciones y valores que han guiado su existencia. De igual forma, debe incluir el apoyo psicoemocional y atenci3n adecuada a sus allegados. Para conseguir este ambicioso pero a la vez necesario objetivo, es útil el empleo de un esquema de trabajo compartido por todo el equipo asistencial (Tabla II), así como dejar constancia en la historia clínica de la adecuada valoraci3n del paciente y su entorno, la denominada «valoraci3n total» (Tabla III).

Tabla II. Esquema a seguir en cuidados paliativos

1. Identificar la situaci3n terminal del paciente con enfermedad de Parkinson avanzada
2. Realizar una valoraci3n total del caso (ver Tabla III)
3. Establecer un plan de necesidades del paciente y de sus allegados
4. Reevaluaciones periódicas
5. Intervenci3n de equipos especializados en situaciones de especial complejidad:
 - Presencia de sntomas refractarios
 - Situaciones sociales de difícil abordaje
 - Necesidad especial de ciertos fármacos o técnicas
 - Necesidad de ayuda psicol3gica en situaciones de alta intensidad
 - Necesidad de coordinaci3n entre los diferentes recursos

Tabla III. Valoración total en cuidados paliativos

1. Valoración física
 - a. Evaluación de signos y síntomas: dolor y otros síntomas
 - b. Evaluación funcional
2. Valoración psicoemocional
 - a. Identificación de malestar emocional
 - b. Valoración de signos de reacciones emocionales desadaptativas
 - c. Valoración de signos de ansiedad/depresión
3. Valoración sociofamiliar
 - a. Valoración específica de la familia
 - b. Valoración de la persona cuidadora
 - c. Valoración de recursos sociosanitarios
4. Valoración espiritual
5. Valoración del sufrimiento y calidad de vida
6. Valoración de la situación de los últimos días
7. Valoración del duelo (identificar posible duelo patológico)

La comunicación entre el paciente y el médico es un instrumento terapéutico básico desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la instauración de la situación terminal y muerte. El avance de la enfermedad marcará un mayor protagonismo de la familia y cuidadores, pero es obligatorio hacer siempre partícipe al paciente en la toma de decisiones, excepto en casos de demencia. Si un paciente solicita información sobre su pronóstico funcional y vital, y no la recibe, representa un fracaso de la atención sanitaria e incluso podría suponer mala praxis. Para este proceso de comunicación gradual es necesario disponer de tiempo suficiente para dedicar al paciente y a sus allegados, tanto de forma conjunta como por separado.

Muchos de los problemas que puede ser necesario abordar desde la perspectiva de los cuidados paliativos son revisados en otros capítulos de este Manual. A continuación, nos centraremos en el manejo del dolor, de los problemas relacionados con la inmovilidad y en la atención en los últimos días de la vida.

¿Cómo tratar el dolor?

En cuidados paliativos, el síntoma príncipes es el dolor, que debe ser siempre atendido y controlado. Sus causas son muy diversas, especialmente en fases avanzadas, e incluso a veces pueden pasar inadvertidas (por ejemplo, dolor abdominal por estreñimiento o retención urinaria en situaciones de inmovilización). El tratamiento analgésico es un derecho del paciente sea cual sea su situación o fase de la enfermedad. No debemos olvidar el denominado «dolor total», en el que se incluyen no solo aspectos físicos, sino también emocionales, sociales y espirituales.

En primer lugar hay que identificar el tipo de dolor (agudo o crónico, nociceptivo o neuropático) y evaluar su intensidad (por ejemplo, con la escala visual analógica o EVA). Además de considerar medidas físicas, hay que elegir el tratamiento farmacológico más idóneo siguiendo la «escalera analgésica» de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en función de la intensidad del dolor:

- Primer escalón (EVA: 1-4). Analgésicos no opioides: paracetamol, metamizol o antiinflamatorios no esteroideos.
- Segundo escalón (EVA: 4-6). Opioides débiles: tramadol o codeína.
- Tercer escalón (EVA: 7-10). Opioides potentes: morfina, fentanilo o buprenorfina. En situación terminal debe emplearse la morfina (vía oral o líquida) empezando con dosis bajas y aumentando según sus efectos. El fentanilo en administración transdérmica tiene la ventaja de su empleo en parches, con presentaciones de 12, 25, 50, 75 y 100 microg/h. En general, son fármacos bien tolerados cuando se introducen progresivamente y muy eficaces. No hay que olvidar el empleo inicial de antieméticos (domperidona) y de laxantes.

Para el dolor neuropático es útil emplear, además, otros fármacos, entre los que se encuentran: antiepilépticos (gabapentina, pregabalina), corticoides, benzodiacepinas y antidepresivos. Además del tratamiento analgésico pautado, es necesario indicar «rescates» analgésicos ante situaciones dolorosas imprevistas. Finalmente, se debe hacer un seguimiento reevaluando periódicamente el tratamiento en función de la respuesta y tolerancia.

¿Cómo abordar los problemas relacionados con la inmovilidad?

La inmovilidad mantenida puede dar lugar a diversos problemas, como úlceras por presión o contracturas, que es necesario prevenir y tratar. Si el paciente está confinado en una cama o sillón es necesario buscar posiciones adecuadas y seguir un programa de fisioterapia y cambios posturales. En pacientes completamente rígidos son útiles las camas especiales y los colchones antiescaras. En contracturas extremas puede plantearse el tratamiento con toxina botulínica o incluso tenotomías para permitir la higiene (por ejemplo, en contracturas palmares o de las piernas).

¿Cómo actuar en los últimos días (agonía)?

Esta situación se identifica porque hay una mínima o nula ingesta, debilidad extrema, bajo nivel de conciencia, aparición de estertores y signos de mala perfusión hística. Se hace necesario un adecuado soporte al paciente y a su familia, anticipándonos en lo posible a las situaciones que se presenten. La familia suele estar angustiada si no ha sido preparada, necesita información continuada y soporte emocional. En caso de síntomas refractarios (delirium, disnea, dolor, etc.) puede ser necesaria la sedación. Deben retirarse aquellos fármacos innecesarios y se puede utilizar la vía subcutánea para administrar aquellos esenciales en función de la situación (morfina, midazolam, hioscina, etc.). Si la atención domiciliaria no es posible en condiciones adecuadas, o por claudicación familiar, puede ser necesario el ingreso hospitalario. En cualquier caso, se deben evitar desplazamientos en situación de muerte inminente.

Un aspecto fundamental para la atención del paciente en sus últimos días es conocer su Declaración de Voluntad Vital Anticipada. Se trata del derecho que toda persona tiene a decidir sobre las actuaciones sanitarias de las que pueda ser objeto en el futuro, en el supuesto de que, llegado el momento, carezca de capacidad para decidir por

sí misma. La declaración puede modificarse o anularse en cualquier momento por el mismo procedimiento por el que se llevó a término la primera vez. El Registro de Voluntades Vitales Anticipadas solo podrá ser consultado por el médico que atiende al paciente y siempre que éste no pueda expresarse por sí mismo. Pendiente aún de la creación de un registro único a nivel nacional, en el caso de Andalucía el médico debe llamar al teléfono de «Salud Responde» 902 505 060 para consultar la existencia de esta Declaración. De esta forma queda salvaguardado el principio ético de autonomía del paciente.

RECOMENDACIONES DEL GATM

Los cuidados paliativos deben aplicarse por un equipo multidisciplinario.	RECOMENDACIÓN GRADO C
La comunicación médico-paciente debe regir el tratamiento en todas las fases de la EP.	RECOMENDACIÓN GRADO C
El dolor debe tratarse siempre, pudiendo seguirse el modelo de escalera analgésica de la OMS.	RECOMENDACIÓN GRADO C
En los casos indicados deberá consultarse el Registro de Voluntades Vitales Anticipadas (teléfono de «Salud Responde»: 902 505 060).	RECOMENDACIÓN GRADO C

Abreviaturas: véase Anexo III

REFERENCIAS

- Bunting-Perry L. K. Palliative care in Parkinson's disease: implications for neuroscience nursing. *J Neurol Nurs* 2006; 38: 106-113.
- Clough C., Blockley A. Parkinson's disease and related disorders. In: Voltz *et al.*, eds. *Contemporary Neurology Series. Palliative Care in Neurology*. Oxford: Oxford University Press; 2004, p 48-58.
- Goy E. R., Carter J., Ganzini L. Parkinson disease at the end of life. Caregiver perspectives. *Neurology* 2007; 69: 611-612.
- Goy E. R., Carter J., Ganzini L. Neurologic disease at the end of life: caregiver descriptions of Parkinson disease and amyotrophic lateral sclerosis. *J Palliat Med* 2008; 11: 548-554.
- Hudson P. L., Toye C., Kristjanson J. Would people with Parkinson's disease benefit from palliative care? *Palliat Med* 2006; 20: 87-94.

6. Porta J., Gómez-Batiste X., Tuca A. Manual de control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal. Madrid: Arán; 2004.
7. Watson M., Lucas C., Hoy A., Back I. Enfermedad de Parkinson. En: Manual Oxford de Cuidados Paliativos. Madrid: Aula Médica; 2007, p 594-599.
8. Cuidados Paliativos Domiciliarios. Atención integral al paciente y su familia. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Sevilla; 2003. (Puede consultarse en Internet en el Portal del Servicio Andaluz de Salud).

20 MANEJO DEL PACIENTE EN URGENCIAS Y DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN

Beatriz Espejo Martínez, Francisco Escamilla Sevilla

Entre las urgencias neurológicas, una pequeña parte corresponde a la atención de pacientes con enfermedad de Parkinson (EP). Si bien no todas las consultas realizadas son auténticas urgencias o emergencias, en un porcentaje variable precisan la hospitalización del paciente (7-28 % al año) y, en ocasiones, ésta puede verse prolongada por complicaciones médicas o quirúrgicas¹.

Los motivos de consulta en Urgencias o durante la hospitalización son diversos, afectando mayoritariamente a pacientes en estadios avanzados de la enfermedad¹⁻⁵:

- Patologías médicas (ictus, infarto agudo de miocardio, etc.), quirúrgicas (colecistitis, etc.) o descompensación de otra enfermedad crónica (insuficiencia cardiaca o respiratoria, etc.).
- Procesos intercurrentes a los que ha contribuido la propia EP: infecciones (urinaria o respiratoria), íleo, trombosis venosas, úlceras de decúbito, caídas con o sin fractura, síncope por hipotensión ortostática, etc.

- Aspectos relacionados con las terapias farmacológicas (inicio, cambio o retirada de tratamientos, especialmente durante la hospitalización) y con otras terapias avanzadas, como sistemas de infusión o Estimulación Cerebral Profunda (ECP).

Con independencia de la causa, la sintomatología predominante es el empeoramiento de los síntomas motores (por incremento del parkinsonismo, imitando en su forma más extrema al síndrome neuroléptico maligno, o menos frecuentemente, por incremento de las discinesias), o bien de los síntomas mentales (psicosis o síndrome confusional) (nivel de evidencia III)¹⁻⁵.

En todo caso, se debe realizar una valoración clínica incluyendo:

- Anamnesis dirigida, con especial atención al tratamiento farmacológico (anticolinérgicos, opiáceos, benzodiacepinas, e incluso a la posible retirada brusca de los mismos como causa de síndrome confusional), introducción o cambios de nuevas medicaciones, infecciones concomitantes, traumatismos, descompensaciones de patologías previas o aparición de otras (insuficiencia renal, hepática, cardiaca o respiratoria, epilepsia, etc.).
- Exploración física completa, tanto general (descartar impactación fecal, retención de orina, etc.) como neurológica.
- Pruebas complementarias según la sospecha clínica: hemograma, bioquímica sérica, orina, saturación de oxígeno, electrocardiograma, radiografía de tórax y, en caso necesario, TAC craneal.

¿Cómo manejar las principales urgencias por empeoramiento de la EP?

DETERIORO DE LOS SÍNTOMAS MOTORES

- **Estado hipocinético.** Definido por un aumento del tiempo en *off* con/sin episodios de *superoff*, o por una situación *off* intermedia mantenida. Como se ha referido, es fundamental tener en cuenta la posibilidad de patologías intercurrentes (infecciones, etc.) o la introducción reciente de fármacos parkinsonizantes (véase el tema

21). Junto al tratamiento causal, a veces es necesario modificar los fármacos dopaminérgicos (por ejemplo, incrementando la dosis de levodopa en cada toma).

Un tipo especial de estado hipocinético extremo es el **síndrome parkinsonismo-hiperpirexia** o síndrome neuroléptico *maligno-like*, que aparece en pacientes con EP de larga evolución en los que coincide un proceso intercurrente (infección, deshidratación, golpe de calor, intervención quirúrgica, inicio de nutrición enteral, etc.) con una reducción importante y brusca de la medicación antiparkinsoniana. Se caracteriza por la rápida instauración de acinesia extrema, fiebre, rigidez espontánea, disminución del nivel de conciencia (coma en casos graves) y disautonomía (taquicardia, fluctuación de la TA, anhidrosis, ileo paralítico, etc.). Se asocia con elevación de la creatinfosfoquinasa (CPK) secundaria a rabdomiolisis, con riesgo de insuficiencia renal e incluso coagulación intravascular diseminada, complicaciones que conllevan una elevada mortalidad. El tratamiento es similar al del síndrome neuroléptico maligno: fluidoterapia (2500-3000 ml/24 h) con electrolitos y glucosa, vitamina B1, medidas físicas y farmacológicas contra la hipertermia, tratamiento de la infección y reinstauración precoz del tratamiento antiparkinsoniano (si es preciso por sonda nasogástrica). Si la rigidez es muy intensa, puede ser necesario usar dantroleno intravenoso (1-2,5 mg/kg/6 horas)¹. En un estudio controlado, la administración de metilprednisolona intravenosa se asoció con una recuperación más rápida⁶.

En el diagnóstico diferencial se debe tener en cuenta la posibilidad de un **síndrome serotoninérgico** si el paciente está siendo tratado con antidepresivos tipo ISRS (especialmente si además tomaba IMAO), predominando en estos casos la agitación psicomotriz y la hiperactividad simpática. Además de la retirada del fármaco causal y las medidas de sostén habituales, puede ser útil el tratamiento con ciproheptadina.

- **Estado hipercinético.** Consiste en el desarrollo de discinesias severas, que en casos extremos llegan a provocar caídas, dolor, fracturas, deshidratación, fiebre e incluso rabdomiolisis, especialmente si existe un aumento de la temperatura ambiental. Con frecuencia se desencadena por cambios en el tratamiento dopaminérgico (inicio de un ICOMT sin reducir la dosis de levodopa, automedicación

en el síndrome de disregulación dopaminérgica, etc.). Además de descartar patologías intercurrentes, su manejo se basa en la reducción de la dosis de los fármacos antiparkinsonianos.

DETERIORO DEL ESTADO MENTAL

- **Psicosis dopaminérgica.** Es uno de los motivos de consulta más frecuentes en Urgencias. En su origen también pueden participar determinadas patologías intercurrentes, por lo que debe realizarse una evaluación general, que en ocasiones exige la realización de estudios complementarios para el despistaje de infecciones u otros problemas médicos. En el tema 12 se detallan su manejo y las recomendaciones según la evidencia científica.
- **Síndrome confusional.** Puede asemejarse a la psicosis dopaminérgica pero, a diferencia de ésta, se caracteriza por una mayor afectación del nivel de atención y por el hecho de que los delirios no son tan estructurados ni mantenidos en el tiempo. Con frecuencia es un motivo de consulta urgente durante las hospitalizaciones. Junto al despistaje y tratamiento de posibles patologías intercurrentes, se recomienda controlar el ambiente (luz suave, temperatura confortable, barandillas en la cama, sujeción física), reducción de la medicación antiparkinsoniana (por este orden: anticolinérgicos, amantadina, IMAO-B, agonista dopaminérgico y, si fuera necesario, ICOMT y levodopa) y tratamiento con quetiapina.
- **Síndrome por retirada de agonistas dopaminérgicos (AD).** En pacientes con trastorno del control de impulsos, la retirada de los AD puede desencadenar un síndrome equiparable a la abstinencia por drogas de abuso, con ansiedad, agorafobia, ataques de pánico, depresión, disforia, fatiga, apatía, disautonomía, etc.⁷

¿Cómo manejar las principales urgencias en pacientes portadores de ECP?

Las complicaciones de la ECP pueden ser inmediatas o tardías tras la cirugía, y pueden constituir un motivo de consulta urgente durante la hospitalización o en el área de Urgencias.

COMPLICACIONES INMEDIATAS

Relacionadas con el acto quirúrgico o con la hospitalización. Aunque es un procedimiento por lo general bien tolerado, el 1-3 % de los pacientes puede presentar complicaciones intracraneales potencialmente graves, como una hemorragia cerebral. También pueden presentarse cuadros confusionales, crisis comiciales o psicosis. Como en cualquier otro paciente hospitalizado existe riesgo de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar o infecciones como neumonía.

COMPLICACIONES TARDÍAS

- **Relacionadas con la cirugía.** Infecciones locales, erosiones cutáneas o seromas en el trayecto de los cables o en la zona donde se aloja el generador.
- **Relacionadas con los dispositivos.** Desplazamientos (migraciones) o roturas de los electrodos o de los cables de conexión, cortocircuitos, etc. Además, el generador puede desconectarse de forma fortuita por la exposición a campos electromagnéticos (generadores de luz, grandes altavoces, etc.) o bien por agotamiento de la batería, a veces de forma inesperada. La sintomatología resultante de estos problemas es la exacerbación brusca del parkinsonismo uni o bilateral.
- **Relacionadas con la estimulación eléctrica y/o los cambios de medicación.**
 - Síntomas motores: aparición de discinesias o empeoramiento del parkinsonismo (incluso con congelaciones de la marcha, caídas, etc.); suelen ocurrir en las primeras semanas o meses tras la cirugía, mientras que se ajusta la programación y la medicación.
 - Síntomas psiquiátricos (más comunes con la ECP del núcleo subtalámico): abulia, anhedonia, apatía, euforia o hipomanía, e incluso depresión con ideación suicida.
 - Otros síntomas por estimulación de estructuras vecinas (más comunes con la ECP del núcleo subtalámico): cápsula interna

(contracciones faciales, disartria, etc.), lemnisco medial (parestesias), núcleos oculomotores (diplopía, apraxia de la apertura palpebral).

Si se presenta alguno de los problemas referidos debe remitirse al paciente a la unidad médico-quirúrgica de referencia. En virtud del problema puede considerarse la desconexión del generador y el correspondiente ajuste de la medicación hasta que se lleve a cabo la valoración.

Para la realización de una RM en un paciente portador de un sistema de ECP se debe desconectar el generador e informar al radiólogo para que se adopten las medidas de seguridad según los protocolos establecidos (nivel de evidencia IV). También se recomienda la desconexión para la realización de otros estudios, como electrocardiogramas o electroencefalogramas.

¿Cómo manejar al paciente con EP hospitalizado por otros motivos?

En la Tabla I se exponen las principales medidas preventivas recomendadas en pacientes con EP hospitalizados. Entre ellas destacamos:

- Respetar la medicación antiparkinsoniana (presentaciones farmacológicas, dosis y horarios), pues un porcentaje elevado de pacientes con EP tiene complicaciones durante los ingresos relacionadas con esta cuestión^{2,3,5}.
- Evitar aquellos fármacos contraindicados en la EP (véase el tema 21). A destacar en el ámbito hospitalario el uso incorrecto de metoclopramida, sulpiride y neurolépticos (haloperidol, risperidona, etc.)^{2,3}.
- Dado el mayor riesgo de complicaciones que presentan los pacientes con EP durante un proceso quirúrgico se recomienda:
 - Valoración neurológica antes de la cirugía, con cuantificación de los riesgos en función de las características del paciente.
 - Son preferibles aquellos procedimientos menos invasivos y con anestesia local.

- Se debe reducir al mínimo imprescindible el tiempo de interrupción del tratamiento antiparkinsoniano. En circunstancias en las que se prevea una dieta parenteral prolongada, o en cirugías resectivas intestinales en las que se comprometa la absorción de levodopa, se pueden considerar otras vías de administración de fármacos dopaminérgicos: rotigotina transdérmica o apomorfina subcutánea (nivel de evidencia III-IV). Si se mantiene la dieta enteral, es preferible mantener la medicación habitual (nivel de evidencia IV).

RECOMENDACIONES DEL GATM

En todo paciente con EP que acude a Urgencias por un empeoramiento de su estado motor o mental debe efectuarse un despistaje de procesos intercurrentes, especialmente de infecciones. **RECOMENDACIÓN GRADO C**

Con independencia del motivo de consulta urgente siempre debe revisarse la medicación. **RECOMENDACIÓN GRADO C**

Cada centro hospitalario debería disponer de una vía clínica de manejo del paciente con EP hospitalizado dado el mayor riesgo de complicaciones. **RECOMENDACIÓN GRADO C**

La valoración precoz por parte del neurólogo mejora los resultados de la hospitalización. **RECOMENDACIÓN GRADO C**

Tras una intervención traumatológica se recomienda, para mejorar el pronóstico osteoarticular:

- Ajuste de los fármacos antiparkinsonianos
- Movilización/rehabilitación precoz
- Prevención y tratamiento precoz de las complicaciones
- Información previa al paciente y a la familia sobre el pronóstico y el tratamiento rehabilitador a largo plazo

RECOMENDACIÓN GRADO C

Durante la hospitalización para una intervención quirúrgica, la medicación debe interrumpirse el mínimo tiempo necesario. **RECOMENDACIÓN GRADO C**

Tabla I. Principales medidas preventivas recomendadas en pacientes con EP hospitalizados

Programación del ingreso hospitalario
(cirugía programada)

- Informar al paciente y a sus familiares sobre los riesgos relacionados con el ingreso
- Considerar tratamientos transdérmicos o subcutáneos si se estima que la interrupción de la medicación va a ser prolongada

Recepción del paciente en el hospital

- Revisión de la lista de todos los medicamentos:
 - Identificar y evitar fármacos no indicados y evaluar riesgos si no pueden ser suspendidos
- Revisión de la pauta de fármacos antiparkinsonianos y de la autonomía del paciente:
 - Cotejar con el paciente y un familiar la pauta y la capacidad del paciente para autoadministrarse los fármacos antiparkinsonianos «como si estuviera en casa» (preferible cuando sea posible)
 - Informar al personal sanitario acerca de la necesidad de respetar la pauta establecida
 - Asegurar la disponibilidad de fármacos durante el ingreso
- Evaluación de riesgos de deterioro motor y mental:
 - Valoración neurológica precoz
 - Establecer medidas preventivas

Problemas durante la estancia

- Síndrome confusional y/o psicosis:
 - Tratamiento causal (infección, fármacos, etc.), aplicar medidas conservadoras (iluminación adecuada, familiar colaborador) y farmacológicas (quetiapina) y de sujeción previo consentimiento familiar en casos refractarios
- Deterioro motor:
 - Tratamiento causal
- Disfagia con riesgo de aspiración y malnutrición:
 - Solicitar valoración por dietética para considerar suplementos nutricionales que no interfieran con el tratamiento antiparkinsoniano, la colocación de una sonda nasogástrica transitoria, y la gastrostomía percutánea endoscópica programada en pacientes con disfagia crónica con malnutrición

Paciente quirúrgico

- Tipo de procedimiento:
 - Son preferibles las técnicas menos invasivas y, si es posible, con anestesia local/regional
 - Protocolos de prevención de la infección quirúrgica

continúa

Tabla I. Principales medidas preventivas recomendadas en pacientes con EP hospitalizados (continuación)

Paciente quirúrgico

- Interrupción de la medicación pre/postoperatoria:
 - Retrasar la retirada del tratamiento y reinstaurarlo precozmente; si es necesario, deberá considerarse la sonda nasogástrica o el tratamiento por otras vías: transdérmica (rotigotina) o subcutánea (apomorfina)

Prevención de complicaciones

- Trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar:
 - Movilización precoz, vendaje de miembros inferiores y heparina profiláctica
- Caídas:
 - Detectar pacientes con mayor riesgo y aplicar los protocolos hospitalarios de prevención, incluidas las medidas físicas pertinentes y de ayuda de terceras personas (sanitarios o familiares)
- Síncope:
 - Medidas para la hipotensión ortostática y posprandial
- Úlceras de decúbito:
 - Medidas preventivas según el riesgo individual y tratamiento de las lesiones cutáneas precoces
- Síndrome confusional:
 - Identificación de pacientes a riesgo para iniciar las medidas preventivas: limitación del número de cuidadores, medidas medioambientales (luz y sonoridad), higiene del sueño (evitar sueño diurno y respetar los horarios)
- Inmovilidad:
 - Movilizar precozmente al paciente
- Íleo paralítico:
 - Movilización precoz, fibra, hidratación, etc.

REFERENCIAS

1. Mínguez-Castellanos A. Urgencias en trastornos del movimiento. En Mateos-Marcos V., ed. Urgencias neurológicas. Barcelona: Elsevier Masson; 2010, p 125-138.
2. Gerlach O. H., Winogrodzka A., Weber W. E. Clinical problems in the hospitalized Parkinson's disease patient: systematic review. *Mov Disord* 2011; 26: 197-208.
3. Aminoff M. J., Christine C. W., Friedman J. H. *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: 139-145.
4. Kipps C. M., Fung V. S., Grattan-Smith P. *et al.* Movement disorder emergencies. *Mov Disord* 2005; 20: 322-334.
5. Klein C., Prokhorov T., Miniovitz A. *et al.* Admission of Parkinsonian patients to a neurological ward in a community hospital. *J Neural Transm* 2009; 116: 1509-1512.
6. Sato Y., Asoh T., Metoki N. *et al.* Efficacy of methylprednisolone pulse therapy on neuroleptic malignant syndrome in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 574-576.
7. Rabinak C. A., Nirenberg M. J. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010; 67: 58-63.

21

MANEJO DEL PACIENTE EN ATENCIÓN PRIMARIA. FÁRMACOS *PARKINSONIZANTES*

Marta García Caballos

El papel de los médicos de familia en el manejo de la enfermedad de Parkinson (EP) se centra, tanto en la actuación ante una sospecha diagnóstica, como en el seguimiento del paciente ya diagnosticado tras el inicio del tratamiento desde Atención Especializada. Desde la perspectiva de globalidad del médico de familia, se debe prestar especial atención a los aspectos relacionados con la comunicación y el apoyo al paciente y a sus cuidadores, el manejo de la medicación anti-parkinsoniana, su conciliación con el resto de fármacos, y la tolerancia al tratamiento, así como al abordaje de nuevas complicaciones¹⁻³.

¿Cómo sospechar el diagnóstico de EP y cómo actuar desde Atención Primaria?

La sospecha puede surgir porque el paciente relate sus síntomas, o bien porque el médico de familia aprecie cambios clínicos en sucesivas visitas por otros motivos. Se debe sospechar una EP ante todo paciente con la

sintomatología descrita en el tema 1. Aunque el temblor de reposo es el síntoma más reconocido y el que habitualmente condiciona la remisión al neurólogo, hay que tener en cuenta que no siempre está presente. Es necesario estar alerta ante la aparición lentamente progresiva de torpeza motora y rigidez asimétrica, muy características de la EP.

Ante la sospecha de EP se debe:

- Derivar al paciente al neurólogo (a ser posible con experiencia en trastornos del movimiento), lo antes posible y sin haber iniciado ningún tratamiento (nivel de evidencia III)^{1,2,4}.
- Si el paciente estuviera tomando algún fármaco *parkinsonizante* (Tabla I) deberá ser retirado o cambiado desde Atención Primaria, sin posponer la derivación (nivel de evidencia III).
- Idealmente, la consulta con el neurólogo debería ser antes de 6 semanas, salvo en situaciones graves que debería ser lo antes posible (nivel de evidencia IV).

¿Cuál es el papel del médico de familia ante un paciente diagnosticado de EP?

- Asegurar una adecuada comunicación con el paciente y sus cuidadores, dirigida a facilitar su participación en el proceso de toma de decisiones sobre su enfermedad (nivel de evidencia IV).
- Conocer e informar al paciente de los recursos disponibles en su medio para personas con EP (nivel de evidencia IV):
 - Servicio de Neurología de su centro de referencia.
 - Otras consultas de Atención Especializada: Salud Mental, Rehabilitación (los pacientes tienen que tener acceso a programas de fisioterapia).
 - Servicios sociales.
 - Asociaciones de enfermos y familiares. En Andalucía: Federación Andaluza de Parkinson (<http://www.fandep.org>), que agrupa a

las asociaciones de Cádiz, Granada, Algeciras, Málaga, Bahía de Cádiz y Sevilla).

- Establecer vías de contacto con el médico especialista a cargo del paciente, para facilitar la comunicación en previsión de futuros ajustes o cambios de tratamiento. Las decisiones de iniciar o alterar la pauta de medicación antiparkinsoniana se deben tomar desde Atención Especializada⁵. En los períodos entre consultas hospitalarias, se puede ajustar la medicación según las recomendaciones del neurólogo (nivel de evidencia IV).
- Estar alerta para identificar el empeoramiento de los síntomas o la aparición de complicaciones motoras y no motoras. El manejo de las mismas requerirá habitualmente interconsulta al especialista (nivel de evidencia IV)⁵.
- Directrices en Atención Primaria sobre la medicación en pacientes con EP⁶:
 - No suspender bruscamente la medicación antiparkinsoniana, ante el riesgo de acinesia aguda o síndrome neuroléptico *maligno-like* (nivel de evidencia IV).
 - Evitar los fármacos con potencial para producir parkinsonismo (Tabla I) y aquellos que interactúan con los fármacos antiparkinsonianos (Tabla II) (nivel de evidencia IV).
 - Adiestrar a los pacientes y cuidadores formales / informales en el empleo de la medicación, con especial atención al respeto de los horarios de las tomas (nivel de evidencia IV).
 - Ofrecer revisiones periódicas de la medicación, para detectar precozmente problemas de adherencia y de efectos adversos (nivel de evidencia III).
- Apoyo y seguimiento continuo a los pacientes y cuidadores (nivel de evidencia III).
- Establecer contacto con las Unidades de Cuidados Paliativos cuando el paciente lo requiera y especialmente al final de la vida (nivel de evidencia IV).

- Informar acerca de los riesgos de la conducción en relación con los fármacos (levodopa y especialmente agonistas dopaminérgicos) y con la progresión de la EP (nivel de evidencia IV).

¿Cómo manejar el empeoramiento de los síntomas motores o mentales desde Atención Primaria?

En los temas correspondientes de este Manual se expone su manejo más detallado, pero de forma general se recomienda desde el ámbito de Atención Primaria (nivel de evidencia IV):

- Diagnosticar y tratar en su caso las circunstancias agudas relacionadas en el empeoramiento (procesos infecciosos, metabólicos, estreñimiento, etc.).
- Comprobar la adherencia al tratamiento en cuanto a dosis y horarios.
- Asegurar que el paciente no haya tomado fármacos *parkinsonizantes* (Tabla I) u otros relacionados con el empeoramiento.
- Si los síntomas persisten, realizar interconsulta al especialista responsable del paciente.

¿Cómo llevar a cabo la revisión de la medicación en Atención Primaria?

Se recomienda (nivel de evidencia IV):

- Comprobar que se han realizado correctamente los cambios propuestos en la última visita al especialista, particularmente con respecto a las dosis y horarios.
- Explorar la adherencia a la medicación y las barreras que dificultan el adecuado cumplimiento.

- Investigar la presencia de efectos adversos de la medicación anti-parkinsoniana.
- Repasar la lista de fármacos a evitar (Tabla I) y las posibles interacciones con otros fármacos (Tabla II), facilitando consejos para no automedicarse.
- Insistir en la recomendación de no suspender bruscamente la medicación antiparkinsoniana. Explicar las posibles consecuencias de una suspensión brusca.

Tabla I. Principales fármacos que pueden inducir síntomas parkinsonianos y, por tanto, deben evitarse en la EP

Mayor potencial *parkinsonizante*

- Neurolépticos típicos o clásicos

- Fenotiacinas: clorpromazina, flufenazina, trifluoperazina, tioridazina, tietilperazina, etc.
- Butirofenonas: haloperidol, droperidol
- Difenilbutilpiperidinas: pimocida
- Tioxantenos: flupentixol, zuclopentixol

- Neurolépticos atípicos

- Olanzapina, risperidona, aripiprazol, etc.

- Benzamidas sustituidas

- Metoclopramida, cleboprida, cinitaprida, sulpirida, tiaprida, etc.

- Depleccionantes dopaminérgicos

- Tetrabenazina, reserpina

- Antagonistas del calcio

- Cinarizina, flunarizina, etc.

Menor potencial *parkinsonizante*

- Amiodarona
- Ácido valproico
- ISRS
- Litio
- Meperidina
- Metildopa
- Inhibidores de la colinesterasa

Tabla II. Principales interacciones farmacológicas en pacientes con EP

Antiparkinsoniano	Fármaco a evitar	Riesgo de la interacción
Rasagilina Selegilina	Efedrina Pseudoefedrina	Hipertensión arterial
	Meperidina	Toxicidad del Sistema Nervioso Central
	Dextrometorfano	Síndrome serotoninérgico
	ISRS	
	Venlafaxina Duloxetina Antidepresivos tricíclicos	
Bromocriptina Cabergolina	Eritromicina Claritromicina	Aumento de niveles de antiparkinsonianos
Ropinirol	Ciprofloxacino	Aumento de niveles de ropinirol

RECOMENDACIONES DEL GATM

Los pacientes en los que se sospeche EP deben ser remitidos al neurólogo de forma precoz, y si es posible, sin iniciar tratamiento. **RECOMENDACIÓN GRADO C**

En pacientes con síntomas característicos, deben retirarse aquellos fármacos habitualmente causantes de parkinsonismo iatrógeno, sin demorar la remisión al neurólogo. **RECOMENDACIÓN GRADO C**

El tiempo ideal hasta la primera cita en Neurología no debería superar las 6 semanas. **RECOMENDACIÓN GRADO C**

En Atención Primaria debe asegurarse la continuidad asistencial de los pacientes. **RECOMENDACIÓN GRADO C**

Ante un empeoramiento de la sintomatología debe efectuarse el despistaje de procesos intercurrentes desde el primer nivel de atención. **RECOMENDACIÓN GRADO C**

En Atención Primaria es fundamental la supervisión del tratamiento del paciente: adherencia, efectos adversos, interacciones farmacológicas, evitar fármacos *parkinsonizantes*, etc. **RECOMENDACIÓN GRADO C**

REFERENCIAS

1. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2006.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease: A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2010.
3. Clinical Knowledge Summaries (CKS). Parkinson Disease. Jun 2009. URL: http://www.cks.nhs.uk/parkinsons_disease.
4. Kale R., Menken M. Who should look after people with Parkinson's disease. British Medical Journal 2004; 328(7431): 62-63.
5. Wensing M., van der Eijk M., Koetsenruijter J. *et al.* Connectedness of healthcare professionals involved in the treatment of patients with Parkinson's disease: a social networks study. Implement Sci 2011; 6: 67.
6. Buetow S., Henshaw J., Bryant L., O'Sullivan D. Medication timing errors for Parkinson's disease: perspectives held by caregivers and people with Parkinson's in New Zealand. Parkinson's Dis 2010; 2010: 432983.

22

SEGUIMIENTO EN CONSULTA DE TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Miguel Ángel Moya Molina, Marián Muchada López

¿Qué profesionales deben diagnosticar y dirigir el tratamiento de los pacientes con EP?

Los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) deben ser diagnosticados, tratados y seguidos por especialistas en Neurología y, siempre que sea posible, con especial competencia y dedicación a los trastornos del movimiento (consulta de Trastornos del Movimiento) (nivel de evidencia III)¹. Los errores diagnósticos están en torno al 47 % entre los médicos no neurólogos, sobre el 25 % en los neurólogos generales y entre el 6-8 % en los especialistas en trastornos del movimiento¹.

Existe evidencia científica que indica que aquellos pacientes diagnosticados de EP que son tratados por especialistas en Neurología tienen un mejor resultado en el índice de fracturas de cadera e incluso en términos de mortalidad (nivel de evidencia III)². Más específicamente, al comparar los resultados del manejo por especialistas en trastornos del movimiento frente al realizado por neurólogos generales y por médicos no neurólogos, los resultados son mejores sobre todo en los

siguientes aspectos: fluctuaciones motoras, caídas, síntomas depresivos y alucinaciones (nivel de evidencia III)³.

Además, la satisfacción de los pacientes con EP tratados por expertos en trastornos del movimiento es tres veces superior a la de los tratados por neurólogos generales (nivel de evidencia IV)⁴. Entre las causas que pueden justificar este hecho se encuentran:

- Su mejor preparación para manejar situaciones complejas y aportar mayor información sobre el pronóstico.
- Disponer de más tiempo para atender a los pacientes.
- Los pacientes atendidos en consultas específicas podrían ser diferentes, en cuanto a características clínicas, de los atendidos por neurólogos generales.

¿Cuánto tiempo debe transcurrir entre las revisiones?

No se ha establecido la frecuencia con la que se debe seguir a los pacientes con EP. Se aconseja hacer un seguimiento basado a la severidad clínica¹ (nivel de evidencia IV).

En nuestro medio se consideran recomendables los siguientes tiempos de frecuentación:

- En personas con síntomas iniciales de EP y aún sin tratamiento, el seguimiento se hará para verificar el diagnóstico y la necesidad de tratamiento: cada 3-6 meses.
- Una vez iniciado el tratamiento puede ser necesario un seguimiento más frecuente para evaluar la respuesta a la medicación, revisar las dosis de los fármacos e incluso confirmar el diagnóstico: cada 2-3 meses.
- Cuando se constata una estabilidad de la sintomatología (en EP inicial, media o avanzada) las revisiones pueden ser más espaciadas: cada 6 meses.

- Sin embargo, en la EP media o avanzada son comunes las complicaciones motoras o mentales que requieren ajustes de medicación más frecuentes: cada 2-3 meses.

¿Qué profesionales debe incluir una unidad de trastornos del movimiento (UTM)?

A falta de que la Sociedad Española de Neurología establezca los estándares que debe reunir una UTM, para un auténtico abordaje multidisciplinar se considera necesario incluir, entre otros profesionales, a personal de enfermería especializado en la EP, cuyas funciones se resumen en la Tabla I⁵. Todos los pacientes con EP deberían tener acceso regular a las intervenciones de este personal de enfermería específico (nivel de evidencia IV)¹.

Tabla I. Funciones del personal de enfermería especializado en la EP⁵

Comunicación personalizada con el paciente
Asesoramiento y educación a los pacientes y cuidadores
Seguimiento de los síntomas
Seguimiento de la respuesta al tratamiento y de la aparición de posibles efectos secundarios
Coordinación y facilitación de los recursos socio-sanitarios existentes en función de las necesidades de cada paciente y su familia
Enlace y coordinación entre diferentes estamentos asistenciales
Referencia para otros profesionales sanitarios
En determinados casos puede considerarse la posibilidad de atención domiciliaria

¿Qué papel tienen las nuevas tecnologías en el seguimiento de pacientes con EP?

El uso de la telemedicina, que permite realizar consultas a especialistas en trastornos del movimiento desde lugares con menor accesibilidad física a estos profesionales, es beneficiosa para mejorar los síntomas y la calidad de vida de los pacientes con EP (nivel de evidencia II)⁶.

RECOMENDACIONES DEL GATM

Los pacientes con EP deben ser diagnosticados, tratados y seguidos por especialistas en Neurología, y siempre que sea posible, por especialistas en trastornos del movimiento.

RECOMENDACIÓN GRADO C

Se aconseja hacer el seguimiento de los pacientes con EP en función de la severidad clínica.

RECOMENDACIÓN GRADO C

Todos los pacientes con EP deberían tener acceso a profesionales de enfermería especializados en esta enfermedad.

RECOMENDACIÓN GRADO C

La telemedicina con el especialista en trastornos del movimiento es una herramienta eficaz y útil en el seguimiento de los pacientes con EP.

RECOMENDACIÓN GRADO C

REFERENCIAS

1. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2006.
2. Willis A. W., Schootman M , Evanoff B. A. *et al.* Neurologist care in Parkinson disease: a utilization, outcomes, and survival study. *Neurology* 2011; 77: 851-857.
3. Cheng E. M., Swartztrauber K., Siderowf A. D. *et al.* Association of specialist involvement and quality of care for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 515-522.
4. Dorsey E. R., Voss T. S., Shprecher D. R. *et al.* A U.S. survey of patients with Parkinson's disease: satisfaction with medical care and support groups. *Mov Disord* 2010; 25: 2128-2135.
5. Jarman B., Hurwitz B., Cook A. *et al.* Effects of community based nurses specialising in Parkinson's disease on health outcome and costs: randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 324: 1072-1075.
6. Dorsey E. R., Deuel L. M., Voss T. S. *et al.* Increasing access to specialty care: a pilot, randomized controlled trial of telemedicine for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 1652-1659.

ANEXOS

Anexo I. Conflicto de intereses

Francisco Javier Barrero Hernández ha recibido honorarios como ponente en reuniones organizadas por la industria y gastos de desplazamiento a congresos científicos de: Biogen Idec, Esteve, Lundbeck, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis y Teva Pharmaceuticals. **Mariano Bravo Utrera** ha recibido honorarios como ponente y financiación para asistir a reuniones por parte de distintas empresas (Boehringer-Ingelheim, Glaxo-SmithKline, Lundbeck y Novartis). **Víctor Manuel Campos Arillo** ha recibido honorarios como ponente de Novartis, UCB Pharma, Boehringer-Ingelheim, Allergan, Abbott y Andrómaco; en relación con programas educativos y actividades de formación ha recibido financiación de Novartis, Glaxo-SmithKline, UCB Pharma, Boehringer, Allergan, apoyo de investigación por parte de Esteve y, por acudir a reuniones y congresos, de Novartis, UCB Pharma y Boehringer-Ingelheim. **Manuel Carballo Cordero** ha recibido ayudas puntuales para asistencia a congresos y otras reuniones científicas por parte de Italfarmaco, Lundbeck, UCB Pharma y Novartis, ha actuado como consultor de UCB Pharma y ha recibido honorarios por ponencias de Italfarmaco y Lundbeck. **José Rafael Chacón Peña** ha recibido honorarios como ponente, apoyo para acudir a congresos y reuniones, y financiación para programas formativos o actividades de formación y de estudios multicéntricos por parte de distintas empresas (Abbott, Allergan, Boehringer-Ingelheim, Glaxo-SmithKline, Lundbeck, Medtronic, Merz, Novartis y UCB Pharma). **Eduardo Du-**

rán Ferreras ha recibido honorarios como ponente en reuniones y financiación de programas educativos o actividades de formación o para acudir a reuniones científicas y congresos por parte de Glaxo-SmithKline, Lundbeck, Merz Novartis y UCB Pharma. **Francisco Escamilla Sevilla** ha recibido honorarios como ponente y apoyo para acudir a reuniones científicas de Boehringer-Ingelheim, Eisai, Glaxo-SmithKline, Italfarmaco, Lundbeck, Medtronic, MSD, Novartis, Solvay (actual Abbott) y UCB Pharma. **Raúl Espinosa Rosso** declara haber recibido honorarios de Novartis, Italfarmaco, Boehringer-Ingelheim y UCB Pharma en concepto de ponencias e inscripción en congresos/cursos de neurología. **José Manuel García Moreno** ha recibido honorarios como ponente, consultor y para asistir a congresos por parte de Boehringer-Ingelheim, Glaxo-SmithKline, Lundbeck, Novartis y UCB Pharma. **Javier Gutiérrez García** ha recibido honorarios por ponencias, apoyo para acudir a congresos y ayudas para la realización de estudios por parte de Abbott, Allergan, Andrómaco, Boehringer-Ingelheim, Esteve, Glaxo-SmithKline, Italfarmaco, Lundbeck, Merz, Novartis, Pfizer y UCB Pharma. **Adolfo Mínguez Castellanos** ha recibido honorarios como ponente y apoyo para acudir a reuniones científicas de Boehringer-Ingelheim, Eisai, Glaxo-SmithKline, Lundbeck, Medtronic, MSD, Novartis y UCB Pharma. **Miguel Ángel Moya Molina** ha recibido honorarios como ponente en reuniones organizadas por Boehringer-Ingelheim, Eisai, Esteve, Ferrer, Glaxo-SmithKline, Grunenthal, Lundbeck, Novartis, Pfizer, UCB Pharma, Solvay (actual Abbott), ha recibido financiación para actividades de formación por parte de Novartis y Janssen, y para acudir a congresos por parte de Novartis y Glaxo-SmithKline, y ha sido asesor durante un año de laboratorios Andrómaco (actual Grunenthal). **Marián Muchada López** ha recibido financiación para programas educativos y actividades de formación, y apoyo para asistencia a reuniones y congresos por parte de Boehringer-Ingelheim, Ferrer, Glaxo-SmithKline, Grunenthal, Janssen-Cilag, Lundbeck, Novartis, Solvay y UCB Pharma. **Jesús Olivares Romero** ha recibido honorarios por su participación en ponencias de reuniones organizadas por Boehringer-Ingelheim, Glaxo-SmithKline, Lundbeck, Novartis y UCB Pharma. **Jesús M. Vega Pérez** ha partici-

pado en actividades formativas financiadas y ha recibido apoyo para asistir a congresos y reuniones por parte de Boehringer Ingelheim, Glaxo-SmithKline, Lundbeck y Novartis.

José Salvador Alegre Herrera, Fátima Carrillo García, Alfonso Castro García, Clementina Del Canto Pérez, Beatriz Espejo Martínez, Marta García Caballos, Verónica González Torres, Javier Gutiérrez García, Pablo Mir Rivera, Mercedes Muñoz Pasadas, Teresa Ortega León, María José Pérez Navarro, Mark Andreas Sagner, Nuria Segura Bruna y Ángel Sesar Ignacio han declarado ausencia de conflicto de intereses.

Anexo II. Niveles de evidencia y grados de recomendación

Niveles de evidencia y recomendaciones para el desarrollo de guías de práctica clínica oficiales de la Sociedad Española de Neurología (<http://www.sen.es/profesionales/ac3.htm>).

- La **clasificación de la evidencia** disponible respecto a los **procedimientos diagnósticos** debe realizarse según los siguientes criterios:
 - **Nivel I.** Estudios prospectivos bien diseñados que incluyan un espectro amplio de personas en los que se sospecha la enfermedad. El test diagnóstico debe evaluarse de manera «ciega». La definición de la enfermedad debe basarse en criterios *gold standard*.
 - **Nivel II.** Estudios prospectivos bien diseñados que incluyen un espectro reducido de personas en los que se sospecha la enfermedad. Estudios retrospectivos bien diseñados en los que se incluye un espectro amplio de pacientes con la enfermedad según criterios *gold standard* comparado con un espectro amplio de controles. La evaluación del test diagnóstico debe haberse realizado de manera «ciega».
 - **Nivel III.** Estudios retrospectivos en los que el test diagnóstico se evalúa de manera «ciega» pero con un espectro reducido tanto de pacientes como de controles.

- **Nivel IV.** Estudios en los que el test diagnóstico no se evalúa de manera «ciega». Opiniones de expertos. Series de casos.
- La **clasificación de la evidencia** disponible respecto a las **intervenciones terapéuticas** debe realizarse según los siguientes criterios:
 - **Nivel I.** Evidencia procedente de un ensayo clínico aleatorio o metaanálisis con las siguientes características: a) la población estudiada debe ser representativa, b) los objetivos deben estar claramente definidos, c) criterios de inclusión y exclusión claramente establecidos, d) la valoración del resultado debe ser «ciega» respecto al tratamiento realizado, e) justificación adecuada de las pérdidas de pacientes (generalmente se recomienda que la pérdida de pacientes debe ser inferior al 10 %), f) las características basales relevantes deben ser equiparables en los grupos estudiados.
 - **Nivel II.** Ensayos clínicos aleatorios que no cumplen los criterios para ser clasificados como nivel de evidencia I. También se incluyen como nivel de evidencia II los estudios prospectivos no aleatorios en poblaciones representativas, con grupo control, con valoración «ciega» del resultado y que cumplen las características señaladas en el párrafo anterior.
 - **Nivel III.** Otros estudios con grupo control en los que la valoración del resultado es independiente del tratamiento recibido.
 - **Nivel IV.** Estudios sin grupo control. Series de casos. Opiniones de expertos.
- Las **recomendaciones** se clasificarán en los siguientes **grados en función del nivel de evidencia** en que se basan:

Grados de recomendación

GRADO A	Apoyado en al menos un trabajo (preferiblemente más de uno) con nivel de evidencia I
GRADO B	Apoyado en al menos un trabajo con un nivel de evidencia II
GRADO C	Apoyado por estudios con nivel de evidencia III o IV

Anexo III. Abreviaturas más utilizadas

AA: Antipsicóticos atípicos
 AD: Agonista dopaminérgico
 AMS: Atrofia multisistémica
 AMS-P: Forma parkinsoniana de la atrofia multisistémica
 DaT: Transportador de dopamina
 DaTSCAN: SPECT con ¹²³I-ioflupano
 DCB: Degeneración corticobasal
 DCL: Demencia con cuerpos de Lewy
 D-M-D: Discinesias-mejoría-discinesias
 ECP: Estimulación del núcleo subtalámico
 EP: Enfermedad de Parkinson
 EPI: Enfermedad de Parkinson idiopática
 FDG: ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa
 GATM: Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento
 Gpi: Globo pálido interno
 HO: Hipotensión ortostática
 IBZM: ¹²³I-iodobenzamida
 ICOMT: Inhibidor de la catecol-orto-metiltransferasa
 ID: Intraduodenal
 IDD: Inhibidor de la DOPA descarboxilasa
 IMAO-B: Inhibidor de la monoaminoxidasa B

ISRS: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
LD: L-dopa o levodopa
LI: Liberación Inmediata
LR: Liberación Retardada
LRRK2: Kinasa 2 rica en repeticiones de leucina
M-D-M: Mejoría-discinesias-mejoría
MIBG: Metaiodobenzilguanidina
NICE: Instituto Nacional de la Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido
NMDA: N-metil-D-aspartato
NST: Núcleo subtalámico
OMS: Organización Mundial de la Salud
PIF: Psicosis inducida por fármacos
PET: Tomografía por emisión de positrones
PSP: Parálisis supranuclear progresiva
PSP-P: Forma parkinsoniana de la parálisis supranuclear progresiva
REM: Fase del sueño caracterizada por movimientos rápidos de los ojos
RM: Resonancia magnética
SAN: Sociedad Andaluza de Neurología
SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño
SNCA: Gen que codifica la alfa-sinucleína
SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón único
SPI: Síndrome de piernas inquietas
ST: Sonografía transcraneal
TA: Tensión arterial
TAC: Tomografía axial computarizada
TCSREM: Trastorno de conducta del sueño en fase REM
UCHL1: Hidroxilasa de la ubiquitina C-terminal
UK-PDSBB: Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido
UPDRS-III: Subescala motora de la escala unificada para la enfermedad de Parkinson
Vim: Núcleo ventral intermedio talámico

