

Recomendaciones de Práctica Clínica en la  
**ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM)  
Sociedad Andaluza de Neurología (SAN)

**2017**

EDITORES

Francisco Escamilla Sevilla  
Jesús Olivares Romero



## **Editores**

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

**Jesús Olivares Romero.** Servicio de Neurología.  
Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería.

ISBN: 978-84-7429-668-6

DL B. 9083-2017

© 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

Prólogo	7
Presentación	9
Autores y colaboraciones	11
Introducción	17
Alcance y objetivos	19
Metodología	21

## 1.ª SECCIÓN: DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

1. Criterios diagnósticos. Jesús Olivares Romero	27
• ¿Son válidos los criterios clínicos vigentes para el diagnóstico de EPI?	
• ¿Existen síntomas preclínicos que puedan predecir el desarrollo de EPI?	
2. Signos de alarma ( <i>red flags</i> ) en el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos. Test de levodopa y apomorfina. Francisco José Hernández Ramos, Javier Pinel Ríos	35
• ¿Pueden ayudar los hallazgos clínicos en el diagnóstico diferencial de los síndromes parkinsonianos?	
• ¿En qué consiste el test de levodopa?	
• ¿En qué consiste el test de apomorfina?	
• ¿Son válidas estas pruebas farmacológicas como método diagnóstico?	
3. Neuroimagen estructural: TAC, RM y sonografía craneal. M.ª del Carmen Fernández Moreno, Antonio Arjona Padillo	43
• ¿Es útil la resonancia magnética cerebral en el diagnóstico de EPI?	

- ¿Es útil la resonancia magnética cerebral en el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos?
  - ¿Es útil la sonografía transcraneal en el diagnóstico de la EPI?
  - ¿Es útil la sonografía transcraneal en el diagnóstico diferencial entre EPI y temblor esencial?\*
  - ¿Es útil la sonografía transcraneal en el diagnóstico diferencial de los síndromes parkinsonianos?
  - ¿Puede ayudar la sonografía transcraneal en el diagnóstico preclínico de la EPI?
4. Neuroimagen funcional: SPECT, PET y gammagrafía cardíaca. Víctor M. Campos Arillo, Nuria Segura Bruna 49
- ¿Cuándo realizar un DaTscan™?
  - ¿Cuándo realizar un IBZM-SPECT?
  - ¿Cuándo realizar un FDG-PET?
  - ¿Cuándo realizar una gammagrafía cardíaca con MIBG?
  - ¿Tiene la gammagrafía cardíaca con MIBG implicaciones clínicas o pronósticas?
5. Estudios de laboratorio y pruebas genéticas. M.ª Teresa Cáceres Redondo, Raúl Espinosa Rosso 57
- ¿Qué estudios y cuándo realizarlos?
  - ¿Cuándo debemos sospechar una forma genética de EP?
  - ¿Existen síntomas diferenciadores de la EP de origen genético?
  - ¿Es necesario solicitar estudio genético en pacientes con EP?
6. Escalas de evaluación recomendadas en el diagnóstico y seguimiento#. Silvia Jesús Maestre, Pablo Mir Rivera 63
- ¿Son útiles las escalas clínicas en el manejo de la EP?\*
  - Tipos de escalas.\*

## 2.ª SECCIÓN: TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

7. Enfermedad de Parkinson inicial. Verónica González Torres, Jesús Manuel Vega Pérez 73
- ¿Cuándo iniciar el tratamiento?
  - ¿Con qué fármaco iniciar el tratamiento?
  - ¿Cuándo modificar el tratamiento una vez iniciado?

8. Complicaciones motoras.		
Javier Gutiérrez García, Rafael Merino de Torres		83
• ¿Cuáles son las complicaciones motoras de la EP?		
• ¿Qué estrategias terapéuticas se emplean de forma general?		
• ¿Cómo tratar las fluctuaciones motoras?		
• ¿Cómo tratar las discinesias?		
• ¿Qué otras consideraciones debemos hacer sobre los cambios de medicación?		
9. Manifestaciones motoras refractarias.		
Manio von Maravic, María José Gómez Heredia		97
• ¿Cómo manejar la disfagia?		
• ¿Cómo manejar la disartria?		
• ¿Cómo manejar los trastornos de la marcha?		
• ¿Cómo manejar la camptocormia?*		
10. Manifestaciones psiquiátricas y cognitivas.		
José Rafael Chacón Peña, Eduardo Durán Ferrera, José Manuel García Moreno		103
• ¿Cómo tratar la PsIF?		
• ¿Cuáles son y cómo se manejan los trastornos de conducta complejos?		
• ¿Cómo tratar la depresión?		
• ¿Cómo tratar la demencia?		
• ¿Cómo tratar la apatía?*		
11. Disautonomía.		
María José Pérez Navarro, Raquel Piñar Morales		113
• ¿Cuándo y cómo tratar la hipotensión ortostática?		
• ¿Cómo tratar la hipotensión posprandial?		
• ¿Cómo tratar la hiperhidrosis?		
• ¿Cómo tratar el estreñimiento?		
• ¿Cómo tratar la sialorrea?		
• ¿Cómo tratar la disfunción urinaria?		
• ¿Cómo tratar la disfunción sexual?		
• ¿Qué se debe hacer ante una pérdida de peso significativa?		
12. Trastornos del sueño.		
Mercedes Muñoz Pasadas, Javier Pelegrina Molina		121
• ¿Cómo evaluar el insomnio?*		
• ¿Cómo tratar el insomnio?		
• ¿Cómo tratar la hipersomnia?		
• ¿Cómo tratar el TCSREM?		
• ¿Cómo tratar el SPI?		

13. Perfiles de los candidatos y adecuación de las terapias de segunda línea<sup>#</sup>.  
Francisco Escamilla Sevilla, Víctor M. Campos Arillo 131
- ¿Qué manifestaciones refractarias contraindican una TSL?\*
  - ¿Qué pacientes son candidatos a una TSL?\*
  - ¿Desde y hasta cuándo debemos considerar una TSL?\*
  - ¿Cuáles son los objetivos de las TSL?\*
  - ¿Qué TSL es más adecuada para nuestro paciente?\*
14. Terapias de segunda línea (I): Apomorfina subcutánea.  
Manuel Carballo Cordero, Francisco Pérez Errazquin 145
- ¿Qué aporta la apomorfina en inyección intermitente?\*
  - ¿Cuándo, cómo y por qué usar la perfusión subcutánea continua de apomorfina?\*
  - ¿Es la apomorfina subcutánea una terapia segura?\*
15. Terapias de segunda línea (II): Perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa.  
Carlos J. Madrid Navarro, Fátima Carrillo García 151
- ¿Qué ventajas aporta respecto al tratamiento oral?
  - ¿Es la PICLC un tratamiento seguro?
  - ¿Es la PICLC una terapia coste-efectiva?
16. Terapias de segunda línea (III): Tratamiento quirúrgico.  
Adolfo Mínguez Castellanos, Teresa Muñoz Ruiz 159
- ¿Qué resultados se obtienen?
  - ¿Es una terapia coste-efectiva?
  - ¿Qué pacientes son candidatos?
  - ¿Qué diana quirúrgica es mejor?
  - ¿Cuándo indicar cirugía *versus* sistemas de perfusión?
17. Tratamiento rehabilitador.  
Francisca Carrión Pérez, María Belén Pérez Ureña 167
- ¿Es efectivo el tratamiento fisioterápico en el paciente con EP?\*
  - ¿Qué tipos de tratamiento fisioterápico se pueden emplear?\*
  - ¿Son superiores unas modalidades terapéuticas sobre otras?\*
  - ¿Es eficaz el ejercicio terapéutico para prevenir las caídas?\*
  - ¿Es eficaz el tratamiento con terapia ocupacional en la EP?
  - ¿Qué técnica de terapia ocupacional es más eficaz?\*
  - ¿Es eficaz la terapia ocupacional domiciliaria?\*
  - ¿Es eficaz el tratamiento logopédico en la EP?
  - ¿Existe alguna técnica de tratamiento logopédico más eficaz que otra?\*
  - ¿Son eficaces las estrategias compensatorias para mejorar la seguridad deglutoria?\*

- ¿Son eficaces las estrategias rehabilitadoras para mejorar la seguridad deglutoria?\*

## 18. Manejo del paciente en atención primaria.

Fármacos parkinsonizantes.

Marta García Caballos, Mónica Jiménez Jiménez

177

- ¿Cómo sospechar el diagnóstico de EP y cómo actuar en atención primaria?
- ¿Cuál es el papel de la medicina de familia ante un paciente diagnosticado de EP?
- ¿Cuál es el papel del profesional de atención primaria en cuanto a la medicación antiparkinsoniana?\*
- ¿Cómo llevar a cabo la revisión de la medicación en atención primaria?
- ¿Cómo manejar el empeoramiento de los síntomas motores o mentales desde atención primaria?
- ¿Qué papel podría tener en el futuro la atención primaria en relación con el riesgo de sufrir EP?\*

## 19. Manejo del paciente en urgencias.

Clementina del Canto Pérez, Jesús M. Romero Imbroda

185

- ¿Cómo manejar las principales urgencias por empeoramiento de la EP?
- ¿Cómo manejar las principales urgencias en pacientes portadores de ECP?
- ¿Cómo manejar las principales urgencias en pacientes portadores de un sistema de perfusión intestinal continua de levodopa-carbidopa?\*

## 20. Manejo del paciente durante la hospitalización.

Pedro Alarcón Blanco, David Esteva Fernández

195

- ¿Cuáles son las causas de ingreso en pacientes con EP?\*
- ¿Cómo se manejan las principales complicaciones durante el ingreso?\*
- ¿Cómo manejar al paciente con EP durante la cirugía general?\*

## 21. Cuidados paliativos en la enfermedad de Parkinson.

Raquel Gutiérrez Zúñiga, Isabel Ródenas Iruela,

Francisco Escamilla Sevilla

205

- ¿Cuáles son los principios que rigen los CP?\*
- ¿Qué son los CP avanzados?\*
- ¿Cómo debe informarse al paciente y al cuidador?\*
- ¿Cuándo se considera indicado un tratamiento paliativo en la EP?\*
- ¿Qué se entiende por fase terminal de la EP?\*
- ¿Cómo detectar los síntomas que dominan el cuadro clínico en fase terminal?\*

- ¿Cómo debemos tratar los síntomas principales de la EP en fase terminal?\*
- ¿Cómo actuar en los últimos días?
- ¿Cuáles son las causas del fallecimiento y dónde suele producirse?\*

22. Seguimiento en consulta de trastornos del movimiento.	
Benito Galeano Bilbao, Miguel Ángel Moya Molina	217
• ¿Qué profesionales deben diagnosticar y dirigir el tratamiento de los pacientes con EP?	
• ¿Cuánto tiempo debe transcurrir entre las revisiones?	
• ¿Qué profesionales debe incluir una unidad de trastornos del movimiento?	
• ¿Qué papel tienen las nuevas tecnologías en el seguimiento de pacientes con EP?	
23. Relevancia de las asociaciones de pacientes#.	
Ana Rodríguez Fernández, Macarena Toral Irazo	223
• ¿Por qué son importantes las asociaciones de pacientes?*	
• ¿Cómo ofrecer una atención de calidad en las asociaciones de pacientes?*	
• ¿Qué servicios prestan las asociaciones de pacientes?*	
• ¿Por qué es importante pertenecer a una asociación?*	

## ANEXOS

Anexo I. Conflicto de intereses	233
Anexo II. Niveles de evidencia y grados de recomendación	235
Anexo III. Abreviaturas más utilizadas	237

\*Pregunta nueva en la actualización 2017

#Tema nuevo en la actualización 2017

# PRÓLOGO

Uno de los privilegios de ser coordinador de un grupo de estudio es la de dirigir a todo un conjunto de personas con una alta cualificación para abordar un proyecto científico.

Este privilegio de dirección entraña una enorme responsabilidad: ser capaz de aunar y dar un sentido de conjunto, de ser conciso, claro y útil. Todas estas características se reúnen en esta segunda edición de las *Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson* del Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM) de la Sociedad Andaluza de Neurología, un trabajo coral, fruto de un gran talento y entusiasmo colectivo bajo la batuta de sus editores, el Dr. Escamilla y el Dr. Olivares, actuales secretario y coordinador del GATM, respectivamente, y del que sus autores tienen que sentirse satisfechos. Enhorabuena por ello. La revisión de la obra completa ha sido una labor grata y enriquecedora, por la que quiero mostrar mi agradecimiento a los editores. Esta edición coincide con el año del segundo centenario de la muerte de James Parkinson; es una hermosa forma de recordar su memoria.

Es un trabajo que aborda en su conjunto la enfermedad de Parkinson, con el carácter sistemático de la medicina basada en la evidencia, dando las mejores recomendaciones en cada uno de los apartados específicos del complejo mundo del párkinson. A la edición primera de 2012 se han añadido numerosas recomendaciones nuevas y se han revisado las previas. Todo ello hace de estas *Recomendaciones de práctica clínica* un trabajo de referencia para los neurólogos especializados en trastornos del movimiento, y también para neurólogos generales, médicos de atención primaria, enfermeras y en general de todas las

personas que se dedican al cuidado de los enfermos con párkinson. La mejora en este cuidado es el fin último y el que justifica todo el gran esfuerzo realizado.

**Juan Carlos Martínez Castrillo**

Jefe de la Unidad de Trastornos del Movimiento  
del Hospital Universitario Ramón Cajal. Madrid.

# 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 sociosanitaria. 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<sup>1</sup>.

Uno de los principales logros de este grupo de trabajo fue la edición, en 2012, del manual *Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson*. El esfuerzo de todos los actores implicados en dicho proyecto (neurólogos, médicos de atención primaria, geriatras, asociaciones de pacientes, etc.) fue recompensado con la inclusión del manual en el portal web [guiasalud.es](http://guiasalud.es)<sup>2</sup>, la biblioteca de guías de práctica clínica del Sistema Nacional de Salud, así como su utilización para el desarrollo del «Proceso Asistencial Integrado: Enfermedad de Parkinson», de la Consejería de Salud andaluza<sup>3</sup>. Cinco años después, y coincidiendo con el bicentenario de la publicación del famoso ensayo de James Parkinson *An Essay on the shaking palsy*, hemos abordado el trabajo de actualización con la misma ilusión y rigor metodológico, respetando, al máximo, la simplicidad y el pragmatismo del formato original. Nuestro objetivo principal sigue siendo el de proporcionar una

herramienta diagnóstico-terapéutica, actualizada y homogénea, que sea útil en la práctica clínica diaria.

Esta reedición ha sido posible gracias al apoyo de Abbvie, Teva y Zambon, al compromiso de los autores y al entusiasmo de todos los integrantes del GATM, en especial, del Dr. Francisco Escamilla Sevilla, secretario del grupo, incansable motivador y amigo.

## **Jesús Olivares Romero**

Coordinador del GATM

1. Mínguez Castellanos A. Presentación. En: Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellanos A. Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento. Barcelona: Editorial Glosa; 2012. p. 3-4.
2. Disponible en: [www.guiasalud.es/](http://www.guiasalud.es/)
3. Junta de Andalucía. Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales. Proceso Asistencial Integrado: Enfermedad de Parkinson ; 2015.

# AUTORES Y COLABORACIONES

## Junta Directiva del Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento

**Coordinador: Jesús Olivares Romero**

Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería.

**Secretario: Francisco Escamilla Sevilla**

Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología. Hospital Campus de la Salud. Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada.

## Editores

**Francisco Escamilla Sevilla**

Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología. Hospital Campus de la Salud. Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada.

**Jesús Olivares Romero**

Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería.

## Grupo de Trabajo (por orden alfabético)

**Pedro Alarcón Blanco**

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Complejo Hospitalario Universitario de Granada.

**Antonio Arjona Padillo**

Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería.

**María Teresa Cáceres Redondo**

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

**Víctor Manuel Campos Arillo**

Área de Neurociencias. Hospital Vithas Xanit Internacional. Benalmádena (Málaga).

**Clementina del Canto Pérez**

Unidad de Neurología. Hospital Comarcal de Melilla.

**Manuel Carballo Cordero**

Unidad de Trastornos del Movimiento. UGC Neurociencias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Instituto de Biomedicina de Sevilla.

**Fátima Carrillo García**

Unidad de Trastornos del Movimiento. UGC Neurociencias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Instituto de Biomedicina de Sevilla.

**Francisca Carrión Pérez**

Médica especialista en Medicina Física y Rehabilitación. UGC de Medicina Física y Rehabilitación. Hospital Campus de la Salud. Complejo Hospitalario Universitario de Granada.

**José Rafael Chacón Peña**

Unidad de Neurología. Hospital Quirónsalud Infanta Luisa. Sevilla.

**Eduardo Durán Ferreras**

Unidad de Gestión Clínica de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario de Huelva.

**Francisco Escamilla Sevilla**

Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología. Hospital Campus de la Salud. Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada.

**Raúl Espinosa Rosso**

Unidad de Neurociencias. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

**David Esteva Fernández**

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Complejo Hospitalario Universitario de Granada.

**M.ª del Carmen Fernández Moreno**

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla.

**Benito Galeano Bilbao**

Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Ceuta.

**Marta García Caballos**

Médica de familia. UGC Peligros. Distrito de atención primaria Granada-Metropolitano.

**José Manuel García Moreno**

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

**María José Gómez Heredia**

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

**Verónica González Torres**

Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario de Jaén.

**Javier Gutiérrez García**

Servicio de Neurología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

**Raquel Gutiérrez Zúñiga**

Servicio de Neurología. Hospital Campus de la Salud. Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada.

**Francisco José Hernández Ramos**

Unidad de Neurología. Hospital Quirónsalud Infanta Luisa. Sevilla.

**Silvia Jesús Maestre**

Unidad de Trastornos del Movimiento. UGC Neurociencias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Instituto de Biomedicina de Sevilla.

**Mónica Jiménez Jiménez**

Médico de familia. UGC Peligros. Distrito de atención primaria Granada-Metropolitano.

**Carlos Javier Madrid Navarro**

Servicio de Neurología. Hospital Campus de la Salud. Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada.

**Manio von Maravic**

Servicio de Neurología. Hospital Quirónsalud Marbella. Málaga.

**Rafael E. Merino de Torres**

Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Ceuta.

**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. UGC Neurociencias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Instituto de Biomedicina de Sevilla.

**Miguel Ángel Moya Molina**

Unidad de Neurociencias. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

**Mercedes Muñoz Pasadas**

Unidad de Neurología. Hospital Gutiérrez Ortega. Valdepeñas (Ciudad Real).

**Teresa Muñoz Ruiz**

Servicio de Neurología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

**Jesús Olivares Romero**

Servicio de Neurología. Hospital Torrecárdenas. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería.

**Javier Pelegrina Molina**

Unidad de Neurología. Hospital Vithas La Salud. Granada.

**Francisco Pérez Errazquin**

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

**María José Pérez Navarro**

Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología. Hospital Campus de la Salud. Complejo Hospitalario Universitario de Granada.

**María Belén Pérez Ureña**

Médica especialista en Medicina Física y Rehabilitación. UGC de Medicina Física y Rehabilitación. Hospital Campus de la Salud. Complejo Hospitalario Universitario de Granada.

**Javier Pinel Ríos**

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

**Raquel Piñar Morales**

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

**Isabel Ródenas Iruela**

Geriatra. Hospital Universitario San Rafael. Granada.

**Ana Rodríguez Fernández**

Psicóloga. Asociación Parkinson Granada.

**Jesús Romero Imbroda**

Unidad de Neurología. Hospital Comarcal de Melilla.

**Nuria Segura Bruna**

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

**Macarena Toral Iranzo**

Trabajadora social. Asociación Parkinson Granada.

**Jesús Manuel Vega Pérez**

Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario de Jaén.

**Revisión externa****Juan Carlos Martínez Castrillo**

Jefe de Unidad de Enfermedades Neurodegenerativas. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

**Declaración de intereses**

Todos los miembros del Grupo de Trabajo han realizado la declaración de intereses que se presenta en el Anexo I.

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

# INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa tras la enfermedad de Alzheimer y también un problema sociosanitario 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 % (intervalo de confianza al 95 % [IC95]: 1,2-1,8) en mayores de 65 años, lo que supone que en Andalucía haya en la actualidad más de 22 000 pacientes con EP. Tomando como referencia los datos del IMSERSO y las proyecciones de población del INE (INE, 2012), se puede estimar que la prevalencia de la EP pasará de una tasa de 239,4 casos por cada 100 000 habitantes en 2014 a 566,9 en 2050<sup>1,2</sup>.

Sus síntomas fundamentales son lentitud/dificultad de movimiento, rigidez, temblor y alteraciones de la postura y de la 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, denominadas *no motoras*, entre las que se incluyen trastornos del olfato, del sueño, anímicos, cognitivos, digestivos o genitourinarios, entre otros. Estos síntomas están presentes en un 97 % de los casos y repercuten de un modo importante en la calidad de vida de los pacientes<sup>1,2</sup>.

El diagnóstico de la EP es clínico y, aunque muchas veces es ya sospechado en atención primaria, se precisa su confirmación por parte del neurólogo. Sin embargo, es el tratamiento lo que requiere una mayor pericia por parte del especialista, en particular 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 supo-

nen un reto terapéutico desde el principio, sin olvidar que, cuando son discapacitantes, no debería retrasarse la indicación de terapias de segunda línea como la cirugía funcional o los dispositivos de perfusión continua (levodopa intestinal o apomorfina subcutánea); del mismo modo, en fases más avanzadas no ha de demorarse el adecuado tratamiento de las manifestaciones cognitivo-conductuales.

El impacto de la EP es multidimensional, pues 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 continuo, 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, médicos internistas, neurocirujanos, neuropsicólogos, psicólogos, psiquiatras, rehabilitadores, trabajadores sociales, otras especialidades médicas, etc.). En este sentido, es de reconocer 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 reeditado 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 los agentes referidos.

Este manual de recomendaciones pretende 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 hay que establecer el seguimiento de la enfermedad e, incluso, qué actitud es la más correcta en las fases terminales<sup>1</sup>.

1. Introducción. En: Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellanos A, eds. Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento. Barcelona: Editorial Glosa; 2012. p. 11-2.
2. Documento sobre «Iniciativa estratégica de salud de la enfermedad de Parkinson». Grupo de Expertos en Enfermedad de Parkinson. Barcelona: Pulso Ediciones; 2016.

# 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, geriatría, psiquiatría, rehabilitación, e incluso a otras especialidades hospitalarias en relación con el paciente hospitalizado (medicina interna, especialistas de los servicios de urgencias, anestesia, etc.).

El objetivo principal es que se trate de una herramienta de consulta cómoda, y 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 guía en el desarrollo e implementación de vías clínicas o procesos asistenciales, para mejorar el trabajo coordinado y multidisciplinar entre los distintos niveles. Por último, también es su objetivo servir como herramienta docente, formativa y divulgativa<sup>1</sup>.

1. Alcance y objetivos. En: Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellanos A, eds. Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento. Barcelona: Editorial Glosa; 2012. p. 13.



# METODOLOGÍA

En la reedición de este Manual de Recomendaciones se han mantenido las directrices metodológicas para la realización de guías de práctica clínica (GPC) del Sistema Nacional de Salud<sup>1</sup> utilizadas en la primera edición<sup>2</sup>. Igualmente se mantiene la 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 mismos que en la primera edición<sup>2</sup>:

- 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 (geriatría, medicina interna, rehabilitación, psicología, trabajo social 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, 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 noviembre de 2011 hasta noviembre de 2016. Idiomas: castellano e inglés. Se ha realizado una búsqueda de GPC,

de revisiones sistemáticas en las bases de datos y de los estudios originales (ensayos controlados aleatorizados, 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 con los criterios utilizados por la Sociedad Española de Neurología. Las recomendaciones controvertidas o con ausencia de evidencia se han resuelto por consenso dentro del grupo elaborador.
- De acuerdo con las previsiones, se ha realizado la primera actualización del Manual a los cinco años, manteniéndose el mismo período de tiempo para sucesivas.
- Para armonizar, simplificar y facilitar la lectura de este Manual se han indexado todas las preguntas clínicas, se han unificado temas (signos de alarma/test de respuesta a terapia dopaminérgica, neuroimagen funcional y estudios de laboratorio/genéticos) y se ha analizado por separado el manejo del paciente en urgencias y durante la hospitalización.
- Los editores del Manual han decidido incluir en esta reedición dos temas no desarrollados en la anterior y que, por su importancia e idoneidad, resultan pertinentes en la enfermedad que nos ocupa: las escalas de evaluación en la EP y la opinión de las asociaciones de pacientes.
- Del mismo modo, los editores han considerado oportuno, en base a los avances que se han producido en los últimos años, la inclusión de un tema dedicado al perfil y adecuación de los candidatos a terapias de segunda línea y de un tema de rehabilitación redactado por médicas especialistas en rehabilitación.

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 otro 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. La estimulación cerebral profunda estaría 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 la referencia para la implementación en nuestra comunidad del actual «Proceso Asistencial Integrado: Enfermedad de Parkinson»<sup>3</sup> que venga a mejorar la atención a los pacientes con EP.

1. Disponible en: [www.guiasalud.es](http://www.guiasalud.es)
2. Metodología. En: Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellanos A. Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento. Barcelona: Editorial Glosa; 2012. p. 15-7.
3. Proceso Asistencial Integrado: Enfermedad de Parkinson. Junta de Andalucía. Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales; 2015. Disponible en: [www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/cs salud/galerias/documentos/p\\_3\\_p\\_3\\_procesos\\_asistenciales\\_integrados/enfermedad\\_parkinson/enfermedad\\_parkinson\\_29\\_mayo\\_2015.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/cs salud/galerias/documentos/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/enfermedad_parkinson/enfermedad_parkinson_29_mayo_2015.pdf)



1.<sup>a</sup> SECCIÓN:  
DIAGNÓSTICO DE  
LA ENFERMEDAD  
DE PARKINSON



# 1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS<sup>1</sup>

Jesús Olivares Romero

ACTUALIZACIÓN 2017

1 Metaanálisis<sup>2</sup>, 2 Estudios de cohortes<sup>7,10</sup>  
y Criterios de sociedad científica<sup>6,9</sup> añadidos  
Reformulación de recomendación sin modificaciones  
Nueva recomendación

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 el metaanálisis realizado por Rizzo *et al.*<sup>2</sup> para evaluar la precisión del diagnóstico clínico de EPI se seleccionaron 11 estudios, en los que se utilizó el examen anatomopatológico como método de referencia (*gold standard*). En dos de ellos<sup>3,4</sup> se aplicaron los criterios del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK-PDSBB) (Tabla I) para el diagnóstico clínico inicial, alcanzándose una sensibilidad del 90,8 %, una especificidad el 34 % y una precisión diagnóstica del 82,7 % (nivel de evidencia II). Si se aplican los criterios propuestos por Gelb *et al.*<sup>5</sup> (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). La Movement Disorder Society (MDS) ha propuesto una

Tabla I. Criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK-PDSBB)<sup>4</sup>

### 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 tres años
- Parálisis supranuclear de la mirada
- Signos cerebelosos
- Disfunción autonómica precoz
- Demencia grave precoz con alteración de memoria, lenguaje y praxias
- Signo de Babinski
- Presencia de tumor o hidrocefalia comunicante en TAC craneal
- Ausencia de respuesta en dosis elevadas de levodopa (excluyendo malabsorción)
- Exposición a MPTP

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

- Inicio unilateral
- Presencia de temblor de reposo
- Curso progresivo
- Síntomas de inicio asimétrico
- Respuesta excelente (70-100 %) a levodopa
- Corea grave inducida por levodopa
- Respuesta a levodopa mantenida  $\geq$  5 años
- Curso clínico  $\geq$  10 años

Abreviaturas: véase Anexo III

serie de criterios clínicos para el diagnóstico de EP (MDS-PD Criterios)<sup>6</sup> cuya sensibilidad y especificidad diagnóstica se encuentran en proceso de validación (Tabla IV).

**Tabla II. Criterios diagnósticos de enfermedad de Parkinson (Gelb et al., 1999)<sup>5</sup>**

**Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson POSIBLE**

Presencia de 2 de los 4 síntomas del grupo A, siendo necesario que uno de ellos sea temblor o bradicinesia (consúltese Tabla III)

**Adicionalmente:**

- Ninguno de los hallazgos del grupo B deben estar presentes, o
- Los síntomas del grupo A han estado presentes durante menos de 3 años y ninguno de los hallazgos del grupo B han aparecido hasta la fecha (consúltese 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 3 de los 4 síntomas del grupo A (consúltese 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) (consúltese Tabla III), y
- Respuesta sustancial y sostenida 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 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 3 primeros 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
- Disautonomía grave 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)

Tabla IV. Criterios de la Movement Disorder Society para la EP (MDS-PD)<sup>6</sup>

El criterio esencial es el parkinsonismo, que se define como bradicinesia en combinación con al menos uno de temblor de reposo o rigidez

**EP clínicamente ESTABLECIDA**

1. Ausencia de criterios de exclusión absolutos
2. Al menos dos criterios de apoyo, y
3. Ausencia de señales de alerta\*

**EP clínicamente PROBABLE**

1. Ausencia de criterios de exclusión absolutos
2. Presencia de señales de alerta contrarrestadas por criterios de apoyo:
  - Si está presente una señal de alerta, también tiene que haber, al menos, un criterio de apoyo
  - Si hay dos señales de alerta, se necesitan, al menos, dos criterios de apoyo
  - No están permitidas más de dos señales de alerta

Continúa

**Tabla IV. Criterios de la Movement Disorder Society para la EP (MDS-PD)<sup>6</sup> (continuación)**

**Criterios de apoyo**

1. Respuesta beneficiosa clara y considerable a la terapia dopaminérgica. Con el tratamiento inicial, el paciente consigue un nivel de funcionalidad normal o casi normal. En ausencia de documentación clara de la respuesta inicial, se puede clasificar como respuesta considerable cuando se da:
  - a) Marcada mejoría con aumentos de dosis o marcado empeoramiento cuando la dosis disminuye. Los cambios leves no califican. Esto puede documentarse objetivamente (> 30 % en UPDRS III con cambio en el tratamiento) o subjetivamente (historia claramente documentada por el paciente o un cuidador fiable de los cambios)
  - b) Marcadas e inequívocas fluctuaciones *on/off*, que incluyan, en algún momento, deterioro fin de dosis
2. Presencia de discinesias inducidas por levodopa
3. Temblor de reposo en una extremidad clínicamente documentado (ya sea en el pasado o en el examen actual)
4. Presencia de pérdida olfatoria y/o denervación simpática cardíaca en escintigrafía-MIBG

**Criterios de exclusión absolutos** (la presencia de cualquiera de estos excluye EP)

1. Anomalías cerebelosas inequívocas, como marcha cerebelosa, ataxia de las extremidades o alteraciones oculomotoras de tipo cerebeloso (p. ej., nistagmo con mirada sostenida, sacudidas de onda cuadrada, sacadas hiperométricas)
2. Parálisis supranuclear de la mirada vertical o ralentización de los movimientos sacádicos verticales descendentes
3. El diagnóstico, en los primeros 5 años de la enfermedad, de la variante conductual de demencia frontotemporal o afasia primaria progresiva probables, definidas de acuerdo con los criterios de consenso
4. Parkinsonismo restringido a las extremidades inferiores durante más de 3 años
5. Tratamiento con bloqueantes de receptores dopaminérgicos o depletores de dopamina en dosis-tiempo consistentes con parkinsonismo inducido por fármacos
6. Ausencia de respuesta observable con dosis altas de levodopa al menos en una fase moderada de la enfermedad
7. Pérdida sensorial cortical inequívoca (p. ej., grafoestesia, estereognosia con modalidades sensitivas primarias intactas), apraxia ideomotora clara de una extremidad o afasia progresiva
8. Neuroimagen funcional normal del sistema dopaminérgico presináptico
9. La documentación de una condición alternativa capaz de producir parkinsonismo y plausiblemente conectada a los síntomas del paciente o síndrome alternativo a EP emitido por un médico experto y basado en una completa evaluación diagnóstica

*Continúa*

Tabla IV. Criterios de la Movement Disorder Society para la EP (MDS-PD)<sup>6</sup> (continuación)

### Señales de alerta (*red flags*)

1. Rápida progresión del deterioro de la marcha que lleve al uso regular de silla de ruedas en los 5 primeros años de la enfermedad
2. Ausencia completa de progresión de signos y síntomas motores en 5 o más años, salvo que la estabilidad esté relacionada con el tratamiento
3. Disfunción bulbar precoz: disfonía grave o disartria (habla ininteligible la mayor parte del tiempo) o disfagia grave (requiere alimentos blandos, sonda nasogástrica o alimentación por gastrostomía) en los primeros 5 años de enfermedad
4. Disfunción respiratoria inspiratoria: cualquier estridor inspiratorio diurno o nocturno o suspiros inspiratorios frecuentes
5. Insuficiencia autonómica severa en los primeros 5 años de la enfermedad. Esto puede incluir:
  - Hipotensión ortostática: disminución de al menos 30 mmHg en la presión arterial sistólica o 15 mmHg en la diastólica a los 3 minutos de adoptar la bipedestación, en ausencia de deshidratación, medicamentos u otras enfermedades que pudieran explicar la disfunción autonómica
  - Retención urinaria grave o incontinencia urinaria en los primeros 5 años de la enfermedad (con exclusión de incontinencia de esfuerzo de larga duración y pequeña cantidad en las mujeres). En los hombres, la retención urinaria no debe ser atribuible a enfermedad de la próstata y se asociará con disfunción eréctil
6. Caídas recurrentes (>1/año), debidas a alteración del equilibrio, en los primeros 3 años de enfermedad
7. Anterocolis desproporcionado (disonía) o contracturas de las manos o de los pies dentro de los primeros 10 años de enfermedad
8. Ausencia de cualquiera de los síntomas no motores comunes de la enfermedad después de 5 años de evolución. Estos incluyen la disfunción del sueño (insomnio de mantenimiento, somnolencia diurna excesiva, trastorno de conducta del sueño REM), disfunción autonómica (estreñimiento, urgencia urinaria durante el día, ortostatismo sintomático), hiposmia o disfunción psiquiátrica (depresión, ansiedad o alucinaciones)
9. Signos piramidales no explicables por otra causa y definidos como debilidad piramidal o hiperreflexia patológica evidente (excluyendo leve asimetría de reflejos y respuesta plantar extensora aislada)
10. Parkinsonismo simétrico: el paciente o el cuidador informan de la aparición de los síntomas de forma simétrica y no se observa asimetría en el examen clínico

\* Véase tema 2. Abreviaturas: véase Anexo III

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

Boeve *et al.*<sup>7</sup> analizaron una cohorte de 172 pacientes con trastorno de conducta de sueño REM (TCSREM) a los que se realizó estudio anatomopatológico tras su fallecimiento. En casi todos (n = 170) se confirmó una enfermedad neurodegenerativa, siendo la sinucleopatía la más frecuente (n = 160). La asociación TCSREM-sinucleinopatía fue particularmente alta cuando el TCSREM precedió a la aparición de otras características clínicas del síndrome neurodegenerativo (nivel de evidencia II).

Aunque existen numerosos estudios que demuestran que la hiposmia, el estreñimiento y la depresión pueden preceder a la aparición de EPI, ninguno de ellos de manera aislada posee suficiente fiabilidad como predictor de EPI<sup>8</sup> (nivel de evidencia II).

La MDS ha definido unos criterios de investigación para la EP prodrómica<sup>9</sup> que se basan en la presencia de marcadores prodrómicos y de riesgo. Los que tienen un cociente de probabilidad positivo más elevado son el TCSREM probado mediante polisomnografía (130), déficit claro de captación dopaminérgica en tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) (40), posible parkinsonismo subclínico (puntuación superior a 3 en el apartado III [«Exploración de aspectos motores»] de la escala unificada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson [UPDRS], excluido temblor de acción) (10), hermano con EP iniciado antes de los 50 años (7,5), hiperecogenicidad de SN (4,7) y pérdida olfatoria (4).

Mahlknecht *et al.*<sup>10</sup>, aplicando dichos criterios a una cohorte retrospectiva, obtienen una sensibilidad del 54,6 %, una especificidad del 99,2 %, un valor predictivo positivo del 60 % y un valor predictivo negativo del 99 % para el diagnóstico de EP incidente desde un estado de EP prodrómica probable (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**

El TCSREM es un marcador de riesgo para el desarrollo de enfermedad neurodegenerativa, principalmente sinucleinopatía **RECOMENDACIÓN GRADO B**  
**Actualización 2017**

Entre los factores o marcadores de riesgo que sugieren una EPI destacan estreñimiento, TCSREM, familiar de primer grado con EPI, hiposmia idiopática, hiperecogenicidad de la sustancia negra en la ST y déficit claro de captación dopaminérgica en PET/SPECT **RECOMENDACIÓN GRADO C**  
**Actualización 2017**

*Abreviaturas: véase Anexo III*

## REFERENCIAS

1. Olivares Romero J. Criterios diagnósticos. En: Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellanos A. Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento. Barcelona: Editorial Glosa; 2012. p. 21-5.
2. Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, et al. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease. A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2016;86:1-11.
3. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, et al. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*. 2002;125:861-70.
4. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:181-4.
5. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1999;56:33-9.
6. Postuma RB, Berg D, Stern, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30:1591-9.
7. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, et al. Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Med*. 2013;14:754-62.
8. Postuma RB, Gagnon JF, Montplaisir J. Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:1008-13.
9. Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS Research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30:1600-11.
10. Mahlknecht P, Gasperi A, Willeit P, et al. Prodromal Parkinson's disease as defined per MDS research criteria in the general elderly community. *Mov Disord*. 2016;31:1405-8.

# 2 SEÑALES DE ALERTA (*RED FLAGS*) EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS PARKINSONISMOS<sup>1</sup>. TEST DE LEVODOPA Y APOMORFINA<sup>2</sup>

**Francisco José Hernández Ramos, Javier Pinel Ríos**

ACTUALIZACIÓN 2017

1 Estudio de cohortes<sup>7</sup> y Criterios de sociedad científica<sup>6</sup> añadidos  
Nueva tabla  
Reformulación de recomendaciones sin modificaciones

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

La respuesta crónica a fármacos dopaminérgicos es un factor importante para distinguir la 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 enfermedad<sup>3</sup>.

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

La Guía de Práctica Clínica de la Academia Americana de Neurología<sup>3</sup> recoge la presencia de distintos hallazgos en etapas iniciales de la enfermedad (caídas, mala 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 retrospectivo<sup>4</sup> se compararon las características clínicas de un grupo de pacientes con la forma parkinsoniana de la parálisis supranuclear progresiva (PSP-P) demostrada anatómicamente frente a otros parkinsonismos [EPI, atrofia multisistémica (AMS), demencia con cuerpos de Lewy (DLC) 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 y controles<sup>5</sup> mostró que solo el 18% de los pacientes con parkinsonismo atípico realizaba correctamente la marcha en tándem, en contraste con el 92% de los pacientes con EPI (nivel de evidencia III).

Los nuevos criterios diagnósticos propuestos por la Movement Disorder Society (MDS) para la EP, conocidos como MDS-PD<sup>6</sup>, agrupan un total de diez elementos considerados como señales de alerta (*red flags*) (véase la Tabla IV de tema anterior).

En la Tabla I se muestran las principales señales de alerta y el diagnóstico a considerar cuando aparecen<sup>7,8</sup> (nivel de evidencia II).

**Tabla 1. Señales de alerta (*red flags*) y diagnóstico a considerar. Actualización 2017**

<b>Curso de la enfermedad</b>	
– Rápidamente progresiva (alcanzar un estadio III de Hoehn y Yahr en $\leq 3$ años)	PSP, AMS
– Escalonado	PV
– Remisión	PV, parkinsonismo inducido por fármacos
– Inicio agudo	PV, inducido por fármacos
<b>Medicación</b>	
– No/insuficiente respuesta a levodopa (>1 g por día durante un mes)	No respuesta: PSP, DCB. Respuesta parcial: AMS
– Rápida/profunda intolerancia a levodopa	DCL, PV
<b>Patrón de distribución</b>	
– Simétrico	PSP, AMS
– Muy asimétrico	DCB
– Miembros inferiores	PV
<b>Temblores</b>	
– Irregular	AMS, DCB
– Ausencia de temblor	PSP
<b>Mioclonías</b>	AMS (dedos extendidos), DCB, PSP, DCL, SCA de tipo 2, <i>PARK9</i>
<b>Disfagia y disartria</b>	
– Precoz y grave disartria	PA
– Precoz y grave disfagia	PSP, AMS
– Disfonía espasmódica	AMS
<b>Equilibrio y reflejos posturales</b>	
– Caídas precoces	AMS, PSP (hacia atrás), DCB
– Uso de apoyos para caminar/silla de ruedas	<3 años: AMS, PSP
<b>Trastornos de la vía piramidal</b>	PV, AMS, <i>PARK2</i> , <i>PARK9</i>
<b>Ataxia (cerebelosa)</b>	AMS, SCA de tipos 2, 3, 17

Continúa

Tabla I. Señales de alerta (*red flags*) y diagnóstico a considerar. Actualización 2017 (*continuación*)

**Anomalías en el movimiento ocular**

– Parálisis supranuclear	PSP
– Sacadas verticales ralentizadas	PSP
– Retraso en el inicio de las sacadas	DCB
– Dismetría y nistagmus	AMS, SCA
– Apraxia ocular	DCB
– Crisis ocológica	Parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo juvenil, lesiones talámicas bilaterales
– Sacadas en onda cuadrada	AMS, PSP

**Distonía**

– Orofacial	AMS, PSP (blefaroespasm), inducido por fármacos
– Cervical	AMS (anterócolis), PSP (retrócolis)

**Trastornos sensitivos**

– Cortical	DCB
– Polineuropatía	Inducido por fármacos, infeccioso, tóxico, paraneoplásico, endocrino, AMS, metabólico, mitocondrial

**Demencia**

– Precoz y profunda (frontal, subcortical)	PSP, DCB (apraxia)
--	--------------------

**Disfunción autonómica**

– Precoz y grave	AMS, DCL
– Signo de las manos frías	AMS

**Síntomas psiquiátricos**

– Apatía precoz	PSP
– Alucinaciones precoces	DCL

**Trastornos del sueño**

– Síndrome de apnea del sueño	AMS
– Estridor inspiratorio nocturno	AMS

Abreviaturas: véase Anexo III

## ¿En qué consiste el test de levodopa?

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

1. Premedicación con domperidona (10 mg cada 8 horas) durante al menos dos 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 basal, y después, cada 30 minutos.

Habitualmente se considera positivo cuando la puntuación en la subescala 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 en 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:

- Premedicación con domperidona (10 mg cada 8 horas) durante, al menos, dos días antes.
- En ayunas y sin medicación antiparkinsoniana en las 12 horas previas (*off* basal).
- Colocación de una vía periférica.
- Inyección de 1 mg de apomorfina subcutánea. Si fuera ineficaz, se inyectan 3 mg a los 40 minutos. Si fuera 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).
- Evaluación del estado motor (UPDRS-III) en condiciones basales y a los 15-30 minutos tras cada inyección de apomorfina.

- Control de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca 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, bostezos, 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, que, a diferencia de otros antieméticos, atraviesa mínimamente la barrera hematoencefálica, por lo que carece de efectos secundarios extrapiramidales. Dado el riesgo de arritmias ventriculares secundarias a la prolongación del intervalo QT, debe evitarse el uso de domperidona en pacientes que tomen otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT o que sean inhibidores potentes del citocromo CYP3A4, y en aquellos que presenten alteraciones del ritmo o de la conducción cardíaca.

## ¿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)<sup>9</sup>. En otro estudio que comparaba ambas pruebas entre sí no se encontraron diferencias (nivel de evidencia II)<sup>10</sup>. En un estudio con enmascaramiento doble («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)<sup>11</sup>. 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 bilateral<sup>12</sup>. 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)<sup>10</sup>. Las guías NICE desaconsejan el test de apomorfina para el diagnóstico de la EP.

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<sup>13,14</sup>.

## RECOMENDACIONES DEL GATM

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

- Caídas precoces
- Mala respuesta a levodopa
- Inicio simétrico de la clínica
- Rápida progresión de la enfermedad (alcanzar un estadio III de Hoehn y Yahr en  $\leq 3$  años)
- Ausencia de temblor o temblor irregular
- Presencia de disautonomía precoz: incontinencia fecal y/o urinaria o urgencia miccional, retención urinaria que requiera sondaje, disfunción eréctil persistente o hipotensión ortostática sintomática
- Ausencia de progresión de los síntomas motores o signos de 5 o más años, a menos que la estabilidad esté relacionada con el tratamiento
- Uso de apoyos para caminar/silla de ruedas en menos de 3 años
- Disfagia y disartria precoz y grave
- Demencia precoz
- Alucinaciones precoces
- Signos de la vía piramidal (inexplicables por otras causas)

RECOMENDACIÓN GRADO B

### Actualización 2017

En el diagnóstico diferencial entre PSP-P y EPI, la aparición de alucinaciones visuales, disfunción autonómica y discinesias yatrógenas orientan el diagnóstico hacia EPI

RECOMENDACIÓN GRADO B

### Actualización 2017

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

RECOMENDACIÓN GRADO C

Los test de levodopa/apomorfina no suponen ninguna ventaja sobre el tratamiento crónico con levodopa para diferenciar la EP inicial de otros síndromes parkinsonianos ni para el diagnóstico diferencial de los distintos síndromes parkinsonianos

RECOMENDACIÓN GRADO B

### Actualización 2017

Los test de levodopa/apomorfina podrían aplicarse en casos dudosos

RECOMENDACIÓN GRADO C

Abreviaturas: véase Anexo III

## REFERENCIAS

1. Olivares Romero J. «Banderas rojas» en el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos. En: Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellanos A. Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento. Barcelona: Editorial Glosa; 2012. p. 27-9.
2. Bravo Utrera M, Del Canto Pérez C. Test de levodopa y apomorfina En: Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellanos A. Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento. Barcelona: Editorial Glosa; 2012. p. 31-4.
3. 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's disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66:968-75.
4. Williams DR, Lees AJ. What features improve the accuracy of the clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy-parkinsonism (PSP-P)? *Mov Disord*. 2010;25:357-62.
5. Abdo WF, Borm GF, Munneke M, et al. Ten steps to identify atypical parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:1367-9.
6. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30:1591-601.
7. Respondek G, Stamelou M, Kurz C, et al. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Mov Disord*. 2014;29:1758-66.
8. Stamelou M, Bhatia KP. Atypical parkinsonism: diagnosis and treatment. *Neurol Clin*. 2015;33:39-56.
9. Clarke CE, Davies P. Systematic review of acute levodopa and apomorphine challenge test in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69:590-4.
10. Rossi P, Colosimo C, Moro E, et al. Acute challenge with apomorphine and levodopa in parkinsonismo. *Eur Neurol* 2000;43:95-101.
11. Merello M, Nouzeilles MI, Arce GP, et al. Accuracy of acute levodopa challenge for clinical prediction of sustained long-term levodopa response as mayor criterion for idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disorders*. 2002;17:795-8.
12. Kleiner-Fishman G, Herzog J, Fisman D, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disorders*. 2006;21(suppl 14):S290-S304.
13. 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.
14. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2010.

# 3

## NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL: TAC, RM Y SONOGRAFÍA CRANEAL<sup>1</sup>

M.<sup>a</sup> del Carmen Fernández Moreno,  
Antonio Arjona Padillo

ACTUALIZACIÓN 2017

3 Estudios de cohortes<sup>4,7,9</sup> añadidos  
Nuevas recomendaciones  
Actualización de tabla

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 resonancia magnética cerebral en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson idiopática?

La RM convencional no es una técnica útil para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson idiopática (EPI) (nivel de evidencia II), salvo para la exclusión de otros parkinsonismos cuando existen datos clínicos atípicos<sup>2</sup>.

Nuevos equipos (RM de alto campo) o técnicas especiales (imágenes con susceptibilidad ponderada [DWI] o cuantificación de neuromelanina en la SN [NM-RM]) parecen prometedores, pero se requieren protocolos estandarizados para aumentar su precisión diagnóstica.

## ¿Es útil la resonancia magnética 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<sup>2</sup> (nivel de evidencia II). Las nuevas técnicas de RM pueden aumentar la sensibilidad<sup>3</sup>. En RM de 3 teslas, las secuencias potenciadas en difusión (DWI) mejoran la precisión diagnóstica de la AMS-P frente a la EPI en estadios iniciales de la enfermedad, mostrando hipointensidad en putamen<sup>4</sup> (nivel de evidencia II).

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 (niveles de evidencia II y III)<sup>3</sup>.

Tabla I. Características en la RM encefálica de los parkinsonismos degenerativos\*

	EPI	AMS-P	PSP
<b>RM convencional</b>			
Normal	++	-	-
Atrofia putaminal	-	++	++
Halo hiperintenso putaminal	+	++	+
Hipointensidad putaminal	-	++	-
Atrofia pontina y cerebelo-vermiana	-	++	+

Continúa

**Tabla I. Características en la RM encefálica de los parkinsonismos degenerativos (continuación)**

	EPI	AMS-P	PSP
<b>RM convencional</b>			
Cambios de señal en protuberancia o pedúnculo cerebeloso medio, incluido el signo de la cruz y/o del santiagoño	–	++	–
Atrofia mesencefálica, incluyendo signos indirectos (silueta del pingüino o colibrí)	–	–	++
<b>Planimetría</b>			
Reducción del diámetro mesencefálico anteroposterior	–	+	++
Reducción de la proporción entre área mesencefálica y pontina	–	–	+++
<b>Imágenes potenciadas en difusión (DWI)</b>			
Aumento en la difusividad putaminal	–	+++	++
Aumento en la difusividad del pedúnculo cerebeloso superior	–	–	+++
<b>RM de 3 teslas (DWI)</b>			
Hipointensidad putaminal	+	+++	+

\* Actualización 2017

## ¿Es útil la sonografía transcraneal en el diagnóstico de la EPI?

En la EPI es característica la presencia por ST de hiperecogenicidad de la sustancia negra mesencefálica, y esta puede ser detectada, salvo en casos de ventana temporal inadecuada, con buena fiabilidad interobservador por exploradores entrenados adecuadamente. Varios grupos de trabajo independientes dotados de diversos equipos de ultrasonografía han mostrado la utilidad diagnóstica de la ST en el diagnóstico de EPI, observándose aumento de ecogenicidad en el 87-90 % de los pacientes con EPI y en el 8-10 % de sujetos sanos, con una sensibilidad del 90 %, una especificidad del 82 % y un valor predictivo positivo del 93 % en el estudio con mejor diseño<sup>5</sup> (nivel de evidencia II).

## ¿Es útil la sonografía transcraneal en el diagnóstico diferencial entre EPI y temblor esencial?

La ST puede diferenciar EPI de temblor esencial con una sensibilidad del 75-91 % y una especificidad del 84-94 %<sup>6</sup> (nivel de evidencia II). El subgrupo de estos pacientes con temblor esencial que tienen hiperecogenicidad de la sustancia negra tiene un riesgo relativo de 7 para desarrollar una EPI a los 6 años<sup>7</sup>.

## ¿Es útil la sonografía transcraneal en el diagnóstico diferencial de los síndromes parkinsonianos?

Varios trabajos independientes han mostrado que la ST realizada por un neurosonólogo experimentado permite el diagnóstico diferencial, con un valor predictivo positivo superior al 90 %, entre EPI y parkinsonismos atípicos, valorando sustancia negra, ecogenicidad lenticular y tamaño del tercer ventrículo<sup>8</sup>. 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 normoecogenicidad 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*

Los estudios en el diagnóstico diferencial entre EPI y parkinsonismo vascular o yatrogénico no son concluyentes y no permiten establecer recomendaciones.

## ¿Puede ayudar la sonografía transcraneal en el diagnóstico preclínico de la EPI?

Berg *et al.*<sup>9</sup>, en un estudio longitudinal y prospectivo en 1271 sujetos asintomáticos mayores de 50 años (PRIPS), observaron que, a los cinco años, en 21 de ellos se manifestaba una EPI, diagnosticada por un neurólogo independiente, y que, de ellos, 14 presentaban hiperecogenicidad de la sustancia negra, lo que supone un riesgo relativo de 20 y un valor predictivo negativo del 99,7 %, aunque con un valor predictivo positivo muy bajo (6,5 %) (nivel de evidencia II).

### 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 RM de 3 teslas (DWI) puede ser útil en el diagnóstico diferencial entre EPI y AMS-P

**RECOMENDACIÓN GRADO B**  
**Actualización 2017**

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

**RECOMENDACIÓN GRADO B**

La ST puede resultar útil en el diagnóstico diferencial entre EPI y temblor esencial

**RECOMENDACIÓN GRADO B**  
**Actualización 2017**

La ST puede ayudar a la identificación de pacientes en fase preclínica de EPI

**RECOMENDACIÓN GRADO B**  
**Actualización 2017**

*Abreviaturas: véase Anexo III*

### REFERENCIAS

- Olivares Romero J. Diagnóstico por imagen I: TAC, RM y sonografía craneal. En: Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellanos A. Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento. Barcelona: Editorial Glosa; 2012. p. 35-9.
- Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES/ENS recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013;20:16-34.
- Seppi K, Poewe W. Brain magnetic resonance imaging techniques in the diagnosis of parkinsonian syndromes. *Neuroimaging Clin N Am.* 2010;20:29-55.
- Meijer FJ, van Rumund A, Fasen BB, et al. Susceptibility-weighted imaging improves the diagnostic accuracy of 3T brain MRI in the work-up of Parkinsonism. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36:454-60.
- 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: 417-24.

6. Pilotto A, Yilmaz R, Berg D. Developments in the role of transcranial sonography for the differential diagnosis of parkinsonism. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15:43.
7. Sprenger FS, Wurster I, Seppi K, et al. Substantia nigra hyperechogenicity and Parkinson's disease risk in patients with essential tremor. *Mov Disord.* 2016;31:579-83.
8. Bouwmans AE, Vlaar AM, Srulijes K, et al. Transcranial sonography for the discrimination of idiopathic Parkinson's disease from the atypical parkinsonian syndromes. *Int Rev Neurobiol.* 2010;90:121-46.
9. Berg D, Behnke S, Seppi K, et al. Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28:216-9.

# 4 NEUROIMAGEN FUNCIONAL: SPECT, PET Y GAMMAGRAFÍA CARDÍACA<sup>1,2</sup>

Víctor M. Campos Arillo, Nuria Segura Bruna

ACTUALIZACIÓN 2017

Recomendaciones de guía clínica<sup>4</sup>,  
4 Revisiones sistemáticas<sup>5,8,19,23</sup>, 1 Metaanálisis<sup>15</sup>,  
2 Estudios de cohortes<sup>11,22</sup> y 3 Estudios de casos-controles<sup>6,7,14</sup> añadidos  
Reformulación de recomendaciones sin modificaciones  
Nuevas recomendaciones

## PET y SPECT cerebrales

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 presináptica como post-sináptica.

## Estudio de la vía dopaminérgica presináptica

En el estudio presináptico, el radioligando más utilizado en el SPECT es el <sup>123</sup>I-ioflupano o <sup>123</sup>I-FP-CIT (DaTscan™), que estima la densidad del transportador de dopamina (DaT) en las terminales del estriado,

siendo un marcador indirecto de degeneración de la vía nigroestriatal. El 99mTc-TRODAT-1 es otro radioligando con propiedades similares al DaTscan™ que puede ser útil para identificar sujetos con EP<sup>3</sup>. 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 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 utilizan como marcador del DaT el PET con <sup>11</sup>C-metilfenidato.

Otros estudios presinápticos para la investigación son el PET con <sup>18</sup>F-fluorodopa (marcador de la síntesis de dopamina en la terminal dopaminérgica) y con <sup>11</sup>C-dihidrotetrabenazina (marcador de los transportadores vesiculares de monoaminas tipo 2).

La utilidad del estudio de la vía dopaminérgica presináptica en la EP es incuestionable y, quizás por ello, en los recientes criterios diagnósticos propuestos por la MDS, la neuroimagen funcional normal de dicha vía se considera un criterio de exclusión absoluto de EP (véase tema 1).

### ¿CUÁNDO REALIZAR UN DaTscan™?

El DaTscan™ puede usarse como estudio de apoyo en el diagnóstico diferencial de la EP respecto a otras enfermedades, especialmente temblor esencial, con una sensibilidad del 100 % (intervalo de confianza al 95 % [IC95]: 87-100) y una especificidad del 73,6 % (IC95: 48,6-89,9) (nivel de evidencia I)<sup>4</sup>. Al igual que en el temblor esencial, el DaTscan™ resulta normal en parkinsonismos no degenerativos<sup>5</sup>, tales como parkinsonismo de origen farmacológico, vascular o psicógeno. Así pues, el DaTscan™<sup>6</sup> es un método eficaz para diferenciar la EP de parkinsonismos no degenerativos.

Otros parkinsonismos degenerativos también muestran hipocaptación estriatal del radiotrazador, por lo que el DaTscan™ no permite habitualmente distinguir entre EP, atrofia multisistémica (AMS), parálisis supranuclear progresiva (PSP) o degeneración corticobasal (DCB) (Tabla I). Aun así, existen pequeñas diferencias en dicha hipocaptación: en la EP suele existir mayor afectación de la región dorsolateral o posterior del putamen, predominantemente asimétrica, mientras que en la AMS y

en la PSP se ven afectadas de igual manera las proyecciones dopaminérgicas al putamen y caudado, habitualmente de un modo más simétrico. No obstante, a veces estas diferencias son sutiles y existe un importante solapamiento en la interpretación. En un estudio con fluorodopa  $^{18}\text{F}$ -FP-CIT-PET<sup>7</sup> se observa una diferencia significativa con una pérdida más prominente y temprana del transportador de dopamina en el caudado anterior en la PSP y en el putamen ventral en la AMS con respecto a la EP (mayor afectación de putamen posterior).

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

ESTUDIO PATOLOGÍA	SISTEMA DOPAMINÉRGICO PRESINÁPTICO	SISTEMA DOPAMINÉRGICO POSTSINÁPTICO D <sub>2</sub>	METABOLISMO
EPI	Hipocaptación	Captación normal o aumentada	Hipocaptación
AMS	Hipocaptación	Hipocaptación	Hipocaptación
PSP	Hipocaptación	Hipocaptación	Hipocaptación
DCB	Hipocaptación	Captación normal o reducida	Hipocaptación

*Abreviaturas: véase Anexo III*

Antes de indicar un DaTscan™ hay que considerar una serie de posibles interacciones farmacológicas. Así, cocaína, amfetamina, metanfetamina, metilfenidato, dexanfetamina, modafinilo, bupropión y benzatropina pueden reducir la captación de  $^{123}\text{I}$ -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 serotonina, amantadina, memantina, fenilefrina, pimozide y ziprasidona, tienen un menor efecto sobre esta captación (menor del 15%).

## Estudio de la vía dopaminérgica postsináptica

Se emplean radioligandos frente a los receptores dopaminérgicos postsinápticos, especialmente D<sub>2</sub>:  $^{11}\text{C}$ -raclopride para el PET y  $^{123}\text{I}$ -iodobenzamida (IBZM) para el SPECT. En la AMS y la PSP, la captación estriatal está reducida, mientras que en la EP está normal o aumentada. En la

DCB, los estudios de receptores D<sub>2</sub> tienen menos valor, ya que con frecuencia la captación es normal. Existe, pues, la recomendación de la Sociedad Alemana de Neurología y de la Sociedad Alemana de Medicina Nuclear de emplear la IBZM (y no los estudios del DaT con ioflupano) para el diagnóstico diferencial de EP con parkinsonismos atípicos como AMS y PSP<sup>8</sup>.

### ¿CUÁNDO REALIZAR UN IBZM-SPECT?

Puede ser de utilidad cuando se plantea el diagnóstico diferencial entre EP y AMS o PSP, con una sensibilidad del 76 % y una especificidad del 77 %<sup>9</sup>. Otros estudios demostraron un valor predictivo positivo del 90 % (nivel de evidencia II)<sup>10</sup>. 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 la flunaricina y la cinarizina, que ocasionan una falsa hipocaptación en el IBZM-SPECT y en el <sup>11</sup>C-raclopride-PET.

## Estudio del metabolismo cerebral

Las técnicas de neuroimagen funcional también permiten el estudio del metabolismo cerebral mediante PET con <sup>18</sup>F-fluorodesoxiglucosa (FDG). Al contrario de lo que ocurre en la AMS y la PSP, en la EP existe precozmente un hipermetabolismo relativo del núcleo lenticular (principalmente en la porción dorsolateral del putamen en relación con la hiperactividad de la vía indirecta), tálamo, protuberancia, cerebelo y corteza sensitivomotora; concretamente en la AMS se observa un marcado hipometabolismo del putamen, protuberancia y cerebelo, mientras que en la PSP el hipometabolismo se encuentra principalmente en el córtex frontal medial y dorsal, mesencéfalo y protuberancia, además del caudado, putamen y tálamo. En la DCB se objetiva asimetría, con hipometabolismo cortical frontoparietal y estriatal y talámico contralateral al hemicuerpo más afectado. El patrón típico de hipermetabolismo lenticular en la EP 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. Sin embargo, es una herramienta mucho más útil que  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT-SPECT,  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT y  $^{123}\text{I}$ -MIBG (metaiodobencilguanidina) cardíaca para el diagnóstico diferencial de EP con parkinsonismos atípicos y, a su vez, entre ellos<sup>8,11</sup> (nivel de evidencia II).

## Gammagrafía cardíaca con metaiodobencilguanidina (MIBG)

Es cada vez más aceptado que la afectación noradrenérgica cardíaca, de tipo postsináptico y demostrable gracias al uso del radiofármaco específico  $^{123}\text{I}$ -MIBG, es característica de las enfermedades en las que existen agregados patológicos de alfa-sinucleína intraneuronal, como la enfermedad de Parkinson idiopática (EPI). Desde hace décadas, numerosos estudios han confirmado que esta afectación autonómica cardíaca es precoz en la EPI<sup>12</sup> al igual que en otras sinucleopatías, como la demencia con cuerpos de Lewy (DCL)<sup>13</sup> (nivel de evidencia II). Sin embargo, no es patognomónica, pues también puede ocurrir en otras enfermedades neurológicas (SCA de tipo 2)<sup>14</sup>, sistémicas (diabetes, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, polineuropatías) o por fármacos de uso común (betabloqueantes, simpaticomiméticos, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina [ISRS], trazodona, antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoaminoxidasa B [IMAO-B]), que suelen ser habituales por encima de los 65 años. Para evitar un falso positivo, se recomienda retirar estos fármacos unas semanas antes de la realización de la prueba. Por otro lado, los estudios con MIBG suelen ser normales en parkinsonismos tremóricos de inicio precoz, con antecedentes familiares de EP y, por extensión, en algunas formas genéticas como *PARK2* o *PARK8* (falsos negativos).

## ¿CUÁNDO REALIZAR UNA GAMMAGRAFÍA CARDÍACA CON MIBG?

Cuando el diagnóstico de EP es clínicamente claro, este tipo de estudios no son necesarios; sin embargo, cada vez hay más evidencia de su utilidad en el diagnóstico diferencial con otros parkinsonismos degenerativos.

Varios metaanálisis<sup>15,16</sup> concluyen que tanto la sensibilidad como la especificidad de esta técnica están por encima del 80 % en el diagnóstico diferencial entre EP y parkinsonismos degenerativos como la forma parkinsoniana de la atrofia multisistémica (AMS-P), PSP y DCB (nivel de evidencia II). Asimismo, también puede distinguir la DCL de la enfermedad de Alzheimer<sup>16</sup>. A la evaluación cualitativa del estudio debe añadirse la información cuantitativa: los 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-P<sup>17</sup>.

En un estudio prospectivo, la combinación de la gammagrafía cardíaca 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 %) <sup>18</sup> (nivel de evidencia III).

Una revisión reciente evalúa la importancia de este tipo de estudios en la EP «premotora», a la que otorgan una importancia similar a la de los trastornos de conducta del sueño en la fase de movimientos oculares rápidos (REM), las alteraciones en la olfacción, el estreñimiento, el trastorno de memoria leve o la hipotensión ortostática<sup>19</sup> (nivel de evidencia III).

Los nuevos criterios diagnósticos de la MDS incluyen la denervación simpática cardíaca en escintigrafía-MIBG como un criterio de apoyo para el diagnóstico de EP (véase tema 1).

## ¿TIENE LA GAMMAGRAFÍA CARDÍACA CON MIBG IMPLICACIONES CLÍNICAS O PRONÓSTICAS?

Algunos estudios concluyen que el resultado de la gammagrafía miocárdica con MIBG, traducido en términos de denervación cardíaca, no parece acompañarse de sintomatología clínica relevante y no guarda correlación con el balance simpático-vagal, la presión arterial u otros parámetros autonómicos<sup>20</sup>.

Por otro lado, parece que la anomalía en el lavado del isótopo se correlaciona más con un fenotipo rígido-hipocinético de la EPI<sup>21</sup>, mientras que la leve o nula captación del mismo lo hace con un fenotipo de aparición precoz, progresión lenta de la alteración motora y mayor preservación cognitiva<sup>22</sup> (nivel de evidencia III).

## NEUROIMAGEN FUNCIONAL SIN EVIDENCIA DE DÉFICIT DOPAMINÉRGICO (SWEDD)

El término SWEDD (*scans without evidence for dopaminergic deficit*) hace referencia a la ausencia, en lugar de la presencia, de una hipocaptación presináptica de radiotrazador en pacientes con un presunto diagnóstico clínico de EP. La mayoría de los casos «SWEDD» se deben a un diagnóstico clínico erróneo de EP; sin embargo, existe una pequeña proporción de pacientes que pueden tener, realmente, una EP en base a una respuesta positiva a levodopa, progresión clínica y/o evidencia genética<sup>23</sup>. En cualquier caso, la utilización de este término es controvertida por lo que, en la actualidad, se aboga por el abandono de su uso.

### RECOMENDACIONES DEL GATM

En el ámbito de una consulta especializada, el DaTscan™ puede ayudar en el diagnóstico diferencial de EP y parkinsonismos no degenerativos (temblor esencial, parkinsonismo farmacológico y parkinsonismo vascular)

**RECOMENDACIÓN GRADO A**  
Actualización 2017

El estudio mediante <sup>18</sup>F-DG-PET y <sup>18</sup>F-FP-CIT-PET puede ser de utilidad en el diagnóstico diferencial entre EP, AMS y PSP

**RECOMENDACIÓN GRADO B**  
Actualización 2017

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**

En el ámbito de una consulta especializada, la gammagrafía cardíaca con MIBG puede aportar datos en el diagnóstico precoz de EPI y DCL, y ser de utilidad en el diagnóstico diferencial entre EP y otros parkinsonismos degenerativos (AMS, PSP y DCB)

**RECOMENDACIÓN GRADO B**  
Actualización 2017

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

**RECOMENDACIÓN GRADO C**

Abreviaturas: véase Anexo III

## REFERENCIAS

1. Segura Bruna N. Diagnóstico por imagen II: SPECT y PET cerebral. En: Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellanos A. Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento. Barcelona: Editorial Glosa; 2012. p. 41-6.
2. Campos Arillo V. Diagnóstico por imagen III: gammagrafía cardiaca. En: Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellanos A. Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento. Barcelona: Editorial Glosa; p. 2012. 47-50.
3. Bor-Seng-Shu E, Felicio AC, Braga-Neto P, et al. Dopamine transporter imaging using 99mTc-TRODAT-1 SPECT in Parkinson's disease. *Med Sci Monit.* 2014;20:1413-8.
4. Benamer HT, Oertel WH, Patterson J, et al. Prospective study of presynaptic dopaminergic imaging in patients with mild parkinsonism and tremor disorders: part 1. Baseline and 3-month observations. *Mov Disord.* 2003;18:977-84.
5. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013;20:16-34.
6. Bajaj N, Hauser RA, Grachev ID. Clinical utility of dopamine transporter single photon emission CT (DaT-SPECT) with (123I) ioflupane in diagnosis of parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2013;84:1288-95.
7. Oh M, Kim JS, Kim JY, et al. Subregional patterns of preferential striatal dopamine transporter loss differ in Parkinson disease, progressive supranuclear palsy, and multiple-system atrophy. *J Nucl Med.* 2012;53:399-406.
8. Meyer PT, Amtagte F, Hellwig S. Differential diagnostics of Parkinson's disease with nuclear medicine procedures. *Nervenarzt.* 2014;85:680-9.
9. Lorenzo-Bosquet C, Hernández-Vara J, Castell-Conesa J, et al. Functional neuroimaging with SPECT in Parkinson's disease and Parkinsonisms. *Rev Neurol.* 2008;46:430-5.
10. Paniagua Correa C, García Alonso P, Balsa Bretón MA, 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.
11. Hellwig S, Amtagte F, Kreft A, et al. [18F]FDG-PET is superior to [123I]IBZM-SPECT for the differential diagnosis of parkinsonism. *Neurology.* 2012;79:1314-22.
12. Takatsu H, Nichida H, Matsuo H, et al. Cardiac sympathetic denervation from the early stage of Parkinson's disease: clinical and experimental studies with radiolabeled MIBG. *J Nucl Med.* 2000;41:71-7.
13. Estorch M, Camacho V, Paredes P, et al. Cardiac 123I-metaiodobenzylguanidine imagen allows early identification of dementia with Lewy bodies during life. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;1:71-7.
14. De Rosa A, Papatá S, Pellegrino T, et al. Reduced cardiac 123I-metaiodobenzylguanidine uptake in patients with spinocerebellar ataxia type 2: a comparative study with Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:1914-21.
15. King AE, Mintz J, Royall DR. Meta-analysis of 123I-MIBG cardiac scintigraphy for the diagnosis of lewy body-related disorders. *Mov Disord.* 2011;26:1218-24.
16. Chung EJ, Lee WI, Yoon WT, et al. MIBG scintigraphy for differentiating Parkinson's disease with autonomic dysfunction from Parkinsonism-predominant multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2009;24:1650-5.
17. 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;52:733-40.
18. Sakakibara R, Tateno F, Kishi M, et al. MIBG myocardial scintigraphy in pre-motor Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20:267-73.
19. Haensch CA, Lerch H, Jörg J, et al. Cardiac denervation occurs independent of orthostatic hypotension and impaired heart rate variability in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15:134-7.
20. Spiegel J, Hellwig D, Farmakis G, et al. Myocardial sympathetic degeneration correlates with clinical phenotype of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22:1004-8.
21. Tshukawa K, Hasegawa Y, Yokoi S, et al. Chronological changes of 123I-MIBG myocardial scintigraphy and clinical features of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:945-51.
22. Erro R, Schneider SA, Stamelou M, et al. What do patients with scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) have? New evidence and continuing controversies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87:319-23.

# 5 ESTUDIOS DE LABORATORIO Y PRUEBAS GENÉTICAS<sup>1,2</sup>

M.<sup>a</sup> Teresa Cáceres Redondo, Raúl Espinosa Rosso

ACTUALIZACIÓN 2017

Recomendaciones de Guía clínica<sup>8</sup>  
y 3 Revisiones sistemáticas<sup>4,7,9</sup> añadidas  
Recomendaciones modificadas  
Nueva tabla  
Actualización de tablas

## Estudios de laboratorio

Entendemos por «estudios de laboratorio» 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 líquido cefalorraquídeo) 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 función de la sospecha clínica, vitamina B<sub>12</sub>, serología luética, metales pesados, niveles de fármacos (valproato) o autoinmunidad (ANA [anticuerpos antinucleares] / ENA [antígenos nucleares extraíbles]). En pacientes

jóvenes o con rasgos atípicos es necesario considerar el estudio del metabolismo del cobre para el cribado 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 recientes<sup>3,4</sup> ni en guías de práctica clínica como la Guía NICE británica<sup>5</sup>.

## Pruebas genéticas

Aunque la 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 Kalinderi *et al.*<sup>9</sup>. Actualización 2017)

Acrónimo PARK	Herencia	Locus	Gen	Edad de inicio (años)	Características clínicas
PARK 1	AD	4q21-22	SNCA	40-50	EOPD
PARK 2	AR	6q25.2-27	<i>Parkina</i>	20-40	EOPD
PARK 3	AD	2p13	?	60's	Típico
PARK 4 = PARK 1	AD	4q21-23	SNCA	30's	EOPD
PARK 5	AD	4p13	<i>UCHL1</i>	50	Típico
PARK 6	AR	1p35-36	<i>PINK1</i>	20-40	EOPD
PARK 7	AR	1p36	DJ1	20-40	EOPD
PARK 8	AD	12q12	<i>LRRK2</i>	>50	Típico
PARK 9	AR	1p36	<i>ATP13A2</i>	<20	Demencia, espasticidad y parálisis supranuclear
PARK 10	FR	1p32	?	>50	Típico

Continúa

Tabla I. Formas de EP monogénicas (modificado de Kalinderi *et al.*<sup>9</sup>. Actualización 2017) (continuación)

Acrónimo PARK	Herencia	Locus	Gen	Edad de inicio (años)	Características clínicas
PARK 11	AD	2q36-37	?	>50	Típico
PARK 12	Ligada a X	Xq21-25	?	>50	Típico
PARK 13	AD o FR	2p12	<i>HTRA2</i>	>50	Típico
PARK 14	AR	22q13.1	<i>PLA2G6</i>	20-40	Distonía
PARK 15	AR	22q12-13	<i>FBXO7</i>	20-40	Síndrome piramidal
PARK 16	FR	1q32	?	>50	Típico
PARK 17	AD	16q11.2	<i>VPS35</i>	>50	Típico
PARK 18	AD	3q27.1	<i>EIFG4G1</i>	>50	Típico
PARK 19	AR	1p31.3	<i>DNAJC6</i>	<20	Atípico
PARK 20	AR	21q22.11	<i>SYNJ1</i>	<20	Atípico
PARK 21	AD	3q22.1	<i>DNAJC13</i>	>60	Típico

Abreviaturas: AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; EOPD: early onset Parkinson disease; FR: factor de riesgo. Resto de las abreviaturas y nombres oficiales de los genes: 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 *LRKK2*), además de que también pueden ocurrir mutaciones *de novo*<sup>6</sup>.

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<sup>7</sup>.

**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.)

La mutación heterocigota del gen de la glucocerebrosidasa (GBA) se caracteriza, clínicamente, por una peor evolución y por un mayor riesgo de desarrollo de demencia. Esta mutación no se considera una causa monogénica de EP por su elevada frecuencia.

## ¿ES NECESARIO SOLICITAR ESTUDIOS GENÉTICOS EN PACIENTES CON EP?

Salvo unas pocas excepciones en algunas poblaciones, menos del 5% de todos los casos de EP son causados por mutaciones en un solo gen. Por tanto, las pruebas genéticas permitirán un diagnóstico etiológico preciso solo en una minoría de pacientes. Dado que no existe un tratamiento específico para los casos genéticos, el propósito de las pruebas genéticas en la EP está orientado fundamentalmente al paciente y sus familiares, al asesoramiento con respecto al pronóstico de la enfermedad y el riesgo genético de parientes no afectados.

Los resultados de las pruebas genéticas tienen implicaciones tanto en el plano psicológico como en el social y profesional de los pacientes y sus familiares. Así pues, son aspectos importantes el consentimiento informado y la garantía de privacidad. Además, la prueba genética

debe ser realizada por un equipo de profesionales que aporte un consejo pretest y después de la prueba.

La evidencia disponible proporciona una recomendación de grado B para el uso de pruebas genéticas en el diagnóstico de la EP<sup>8</sup>. Se recomienda realizar pruebas para detectar mutaciones específicas basándose en aspectos individuales y características específicas del cuadro, como son los antecedentes familiares y la edad de inicio de los síntomas. Las Tablas III y IV dan información específica al respecto.

**Tabla III. Recomendaciones de estudio genético en función de la historia familiar y edad de presentación (modificado de Berardelli et al.<sup>8</sup>. Actualización 2017)**

	Juvenil (<20 años)	De inicio temprano (20-40 años)	De inicio tardío (>40 años)
	AR: – <i>Parkina</i> – <i>PINK1</i> – DJ1	AD: – <i>LRRK2</i> – <i>SNCA</i>	AD: – <i>LRRK2</i> – <i>SNCA</i>
Familiar	Si lo anterior es negativo, considerar: – <i>ATP13A2</i> – <i>PLA2G6</i> – <i>FBXO7</i>	AR: – <i>Parkina</i> – <i>PINK1</i> – DJ1	AR: – <i>Parkina</i> – <i>PINK1</i> – DJ1
Esporádica	AR: – <i>Parkina</i> – <i>PINK1</i> – DJ1	Es raro encontrar mutaciones	Es muy raro encontrar mutaciones

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva. Resto de las abreviaturas y nombres oficiales de los genes: Véase Anexo III

**Tabla IV. Recomendaciones adicionales para la solicitud de estudio genético en EP. Actualización 2017**

En pacientes con EP esporádica, los estudios de mutaciones *LRRK2* deben limitarse a conocer mutaciones fundadoras en poblaciones específicas (G2019S en judíos askenazíes y árabes norteafricanos; R1441G en el País Vasco)

Los estudios de mutaciones del gen *GBA* deben limitarse a conocer mutaciones fundadoras en poblaciones donde está establecido un papel patogénico (N370S en judíos askenazíes)

## 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**

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 B**  
**Actualización 2017**

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

**RECOMENDACIÓN GRADO B**  
**Actualización 2017**

## REFERENCIAS

1. Campos Arillo VM. Estudios de laboratorio. En: Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellanos A. Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento. Barcelona: Editorial Glosa; 2012. p. 51-2.
2. Espinosa Rosso R. Estudios genéticos. En: Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellanos A. Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento. Barcelona: Editorial Glosa; 2012. p. 53-57.
3. Fahn S, Jankovic J. Parkinsonism and differential diagnosis. En: Fahn S, Jankovic J, eds. Principles and practice of movements disorders. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2007. p 79-103.
4. Müller T, Baas H, Kassubek J, et al. Laboratory assessments in the course of Parkinson's disease: a clinician's perspective. J Neural Trasm (Vienna). 2016;123:65-71.
5. 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.
6. Klein C. Implications of genetics on the diagnosis and care of patients with Parkinson disease. Arch Neurol. 2006;63:328-34.
7. Mullin S, Schapira A. The genetics of Parkinson disease. Br Med Bull. 2015;114:39-52.
8. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES recommendations for de diagnosis of Parkinson's disease. Eur J Neurology. 2013;20:16-34.
9. Kalinderi K, Bostantjopoulou S, Fidani L. The genetic background of Parkinson's disease: current progress and future prospects. Acta Neurol Scand. 2016;134:314-26.

# 6 ESCALAS DE EVALUACIÓN RECOMENDADAS EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

Silvia Jesús Maestre, Pablo Mir Rivera

ACTUALIZACIÓN 2017

Nuevo tema

## ¿Son útiles las escalas clínicas en el manejo de la enfermedad de Parkinson?

El uso de escalas puede ayudar a la detección de diferentes síntomas, así como de las complicaciones asociadas a la enfermedad de Parkinson (EP). Además, proporciona una evaluación estandarizada y objetiva que aporta ventajas para el control de la respuesta terapéutica a fármacos o intervenciones, comparar datos interobservador y estratificar la gravedad de la enfermedad.

## Tipos de escalas

Existen numerosas escalas que evalúan aspectos motores (agilidad, marcha, equilibrio) y no motores (ansiedad, fatiga, depresión, cognición y conducta, sueño, disautonomía), complicaciones, gravedad, discapacidad, calidad de vida y múltiples dimensiones (multidimensionales) de la enfermedad.

Las Tablas I y II recogen las escalas de evaluación en la EP recomendadas por la Movement Disorder Society (MDS) y algunas características de las más utilizadas en la práctica clínica diaria.

Tabla I. Escalas de evaluación en la EP recomendadas por la MDS

	Fuente	Recomendadas	Sugeridas
Discapacidad	MDS-Task force <sup>1</sup>	Functional Status Questionnaire Lawton-Brody-ADL Nottingham-ADL Schwab and England Self-Assessment PD Disability SCOPA UPDRS-II UPDRS-MDS PROMIS® Neuro-QoL Physical Function	
Postura, marcha y equilibrio	MDS-RSC <sup>2</sup>	UPDRS-PIGD score Berg Balance Scale Mini-BESTest Dynamic Gait Index FOG-Q A-BCS Falls Efficacy Scale Survey of Activities FFE-M	TBS FOG Score
Manifestaciones neuropsiquiátricas	MDS-Task force <sup>3,4</sup>	Parkinson Anxiety Scale Geriatric Anxiety Inventory LARS QUIP SAST-PD Beck Depression Inventory Hamilton Depression Scale HADS Geriatric Depression Scale MADRS	
Sueño	MDS-Task force <sup>5</sup>	PD Sleep Scale Pittsburgh Sleep Quality Index SCOPA-Sleep Epworth Sleepiness Scale	ISCS SSS
Fatiga	MDS-Task force <sup>6</sup>	Fatigue Severity Scale FACIT-F MFI Parkinson Fatigue Scale	
Disautonomía	MDS-Task force <sup>7</sup>	SCOPA-Autonomic NMSQuest	NMSS
Discinesias	MDS-Task force <sup>8</sup>	AIMS Rush Dyskinesia Rating Scale	UDysRS
Trastorno cognitivo	Kulisevsky <i>et al.</i> <sup>9</sup>	SCOPA-Cognition PD-CRS	MMSE

Abreviaturas: véase Anexo III

Tabla II. Características de las escalas clínicas más utilizadas en la EP

Escala	Ítems	Estructura	Principales características
<b>Escalas multidimensionales</b>			
UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale	42	Cuatro secciones: I (cognición y conducta), II (actividades de la vida diaria), III (exploración de aspectos motores) y IV (complicaciones del tratamiento)	Consistencia interna Buena correlación test-retest Fiabilidad interobservador
MDS-UPDRS	55	Incluye síntomas no motores y motores en secciones I y II Recoge información por parte del cuidador	Revisión de la MDS Validada en castellano
ISAPD: Intermediate Scale for Assessment of Parkinson's Disease	13	Tres dominios: actividades de la vida diaria, movilidad y complicaciones motoras	Breve Consistencia interna Fiabilidad interobservador
SCOPA: Scales for Outcomes of Parkinson Disease	21	Cuatro secciones: actividades básicas de la vida diaria, estado motor, complicaciones motoras y estado mental	Alternativa a UPDRS Efecto suelo y techo en complicaciones
<b>Escalas motoras</b>			
PIGD: Postural Instability/Gait Difficulty score	5	Valora marcha y equilibrio	Poco útil en EP leve No informa sobre <i>freezing</i>
FOG-Q: Freezing of Gait Questionnaire	6	Evaluación cuantitativa y cualitativa de <i>freezing</i> y otros trastornos de la marcha	
<b>Escalas de gravedad</b>			
Hoehn y Yahr	6	Seis niveles (0-5) de gravedad Categoriza en estadio leve, moderado o grave	Clasifica en función de lateralidad (uni- o bi-) de la clínica y afectación axial

Continúa

Tabla II. Características de las escalas clínicas más utilizadas en la EP  
(continuación)

Escala	Ítems	Estructura	Principales características
<b>Escalas de gravedad</b>			
CISI-PD	4	Cuatro dominios: signos motores, complicaciones motoras, discapacidad y cognición	
<b>Escalas de discapacidad</b>			
Schwab e England	10	La puntuación se expresa en porcentaje: de 0 (confinado en cama y con alteraciones vegetativas) a 100 (estado normal)	Por debajo del 70 % aparece dependencia No evalúa discinesias ni síntomas no motores
Lawton-Brody	6	Dos dominios: actividades básicas de la vida diaria y actividades instrumentales (uso del teléfono, realización de tareas domésticas, etc.)	A mayor puntuación, mayor grado de independencia
<b>Escalas de síntomas no motores</b>			
NMSS: Non-Motor Symptoms Scale of Parkinson disease	30	Nueve dominios: cardiovascular, sueño/fatiga, ánimo y cognición, problemas perceptivos/alucinaciones, atención/memoria, tracto gastrointestinal, función urinaria, función sexual y miscelánea	Evalúa frecuencia y gravedad de cada síntoma
NMS-Q: Non-Motor Symptoms questionnaire for Parkinson disease <sup>10</sup>	30	Mismos dominios que NMS	Solo evalúa la presencia o no de síntomas en el último mes. Autoadministrado. Mayor simplicidad y mayor utilidad práctica
PDSS-2: Parkinson's Disease Sleep Scale-2	15	Tres dominios: calidad del sueño, complicaciones nocturnas (piernas inquietas, acinesia, nicturia, pesadillas) y somnolencia diurna	Breve y de fácil aplicación A menor puntuación, mayor alteración en sueño

Continúa

Tabla II. Características de las escalas clínicas más utilizadas en la EP (continuación)

Escala	Ítems	Estructura	Principales características
<b>Escalas de síntomas no motores</b>			
SCOPA-S: Scales for Outcomes of Parkinson Disease-Sleep	12	Dos subescalas: sueño nocturno e hipersomnía diurna Rango de puntuaciones: de 0 ('nunca') a 3 ('con frecuencia') Incluye un ítem de evaluación de la calidad del sueño nocturno que no forma parte de la puntuación total.	Características similares a PDSS-2
SCOPA-AUT	25	Evalúa sistema gastrointestinal, cardiovascular, genitourinario y sudación	Más breve que la NMSS
QUIP-RS	30	Los ítems se agrupan en 13 preguntas sobre hipersexualidad, juego patológico, compras y comida compulsivas, conductas repetitivas y abuso de medicación	Útil para monitorización de la respuesta ante cambios terapéuticos Existe una versión reducida con 6 ítems
<b>Escalas de depresión y ansiedad</b>			
Escala de Depresión de Hamilton	17	Numerosos dominios: humor, suicidio, insomnio, sentimientos de culpa, síntomas somáticos, pérdida de peso	Estratifica gravedad Punto de corte en EP $\geq 16$ No es útil en demencia
PAS: Parkinson's Anxiety Scale	12	–	Poco fiable en demencia No tiene en cuenta fluctuaciones motoras
LARS: Lille Apathy Rating Scale	33	Nueve dominios: productividad diaria, aficiones, iniciativa, búsqueda de novedades, motivación, respuesta emocional, preocupación, vida social y autoconciencia	Util en cribado y seguimiento. Punto de corte en EP $\geq 16$

Continúa

Tabla II. Características de las escalas clínicas más utilizadas en la EP  
(continuación)

Escala	Ítems	Estructura	Principales características
<b>Escalas de valoración de deterioro cognitivo</b>			
MoCA: Montreal Cognitive Assessment	30	Cuatro dominios: función ejecutiva, lenguaje, memoria y procesamiento visuoespacial	Buena correlación con MMSE y SCOPA-COG. Deterioro cognitivo con puntuaciones $\leq 26$
MMSE: Mini-Mental State Examination	30	Mismos dominios que MoCA	Debe ser completado con test del reloj y fluencia verbal Deterioro cognitivo con puntuaciones $\leq 26$
SCOPA-COG: Scales for Outcomes of Parkinson Disease- Cognition	10	—	No útil para distinción entre deterioro cognitivo leve y demencia Deterioro cognitivo con puntuaciones $< 20$
PDD-SS: Parkinson's Disease Dementia- Short Screen	8	Cuatro dominios: memoria inmediata y diferida, función ejecutiva, fluencia verbal y existencia de trastornos psiquiátricos	Útil y rápida para cribado de deterioro cognitivo en EP si la puntuación $\leq 13$
<b>Escalas de valoración de complicaciones</b>			
UDysRS: Unified Dyskinesia Rating Scale	26	Dos apartados: información histórica en relación con las discinesias y exploración objetiva	Útil para el seguimiento tras intervenciones terapéuticas
DIARIO <sup>11</sup>	24	Dos columnas que recogen información horaria: una sobre situación motora y otra sobre gravedad de discinesias	Autocompletado por los pacientes. Valora discinesias discapacitantes
<b>Escalas de calidad de vida</b>			
PDQ39: Parkinson's Disease Question- naire-39	39	Ocho dominios: movilidad, actividades de la vida cotidiana, bienestar emocional, estigmatización, apoyo social, estado cognitivo, comunicación y dolor	PDQ-8: versión breve con 8 ítems

Abreviaturas: véase Anexo III

## RECOMENDACIONES DEL GATM

Las escalas de evaluación clínica de la EP son útiles para la detección y seguimiento de síntomas y complicaciones, para comparar datos interobservador y para estratificar la gravedad de la enfermedad

**RECOMENDACIÓN GRADO C**

El GATM recomienda que en cada visita queden reflejados en la historia clínica del paciente el grado de discapacidad, mediante la escala de Schwab e England, y el de gravedad, mediante la de Hoehn y Yahr

**RECOMENDACIÓN GRADO C**

## REFERENCIAS

1. Shulman LM, Armstrong M, Ellis T, et al. Disability rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2016;31:1455-65.
2. Bloem BR, Marinus J, Almeida Q, et al.; Movement Disorder Society Rating Scales Committee. Measurement instruments to assess posture, gait, and balance in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2016;31:1342-55.
3. Martínez-Martín P, Leentjens AF, de Pedro-Cuesta J, et al. Accuracy of screening instruments for detection of neuropsychiatric syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2016;31:270-9.
4. Schrag A, Barone P, Brown RG, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2007;22:1077-92.
5. Högl B, Arnulf I, Comella C, et al. Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2010;25:2704-16.
6. Friedman JH, Alves G, Hagell P, et al. Fatigue rating scales critique and recommendations by the Movement Disorder Society task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25:805-22.
7. Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, et al. Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: sialorrhea, dysphagia, and constipation: critique and recommendations by Movement Disorders Task Force on Rating Scales for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24:635-46.
8. Colosimo C, Martínez-Martín P, Fabbrini G, et al. Task force report on scales to assess dyskinesia in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2010;25:1131-42.
9. Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Cognitive impairment in Parkinson's disease: tools for diagnosis and assessment. *Mov Disord.* 2009;24:1103-10.
10. Chaudhuri KR, Martínez-Martín P, Schapira AH, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord.* 2006;21:916-23.
11. Hauser RA, Friedlander J, Zesiewicz TA, et al. A home diary to assess functional status in patients with Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia. *Clin Neuropharmacol.* 2000;23:75-81.



2.<sup>a</sup> SECCIÓN:  
TRATAMIENTO DE  
LA ENFERMEDAD  
DE PARKINSON



# 7

## ENFERMEDAD DE PARKINSON INICIAL<sup>1</sup>

Verónica González Torres, Jesús Manuel Vega Pérez

### ACTUALIZACIÓN 2017

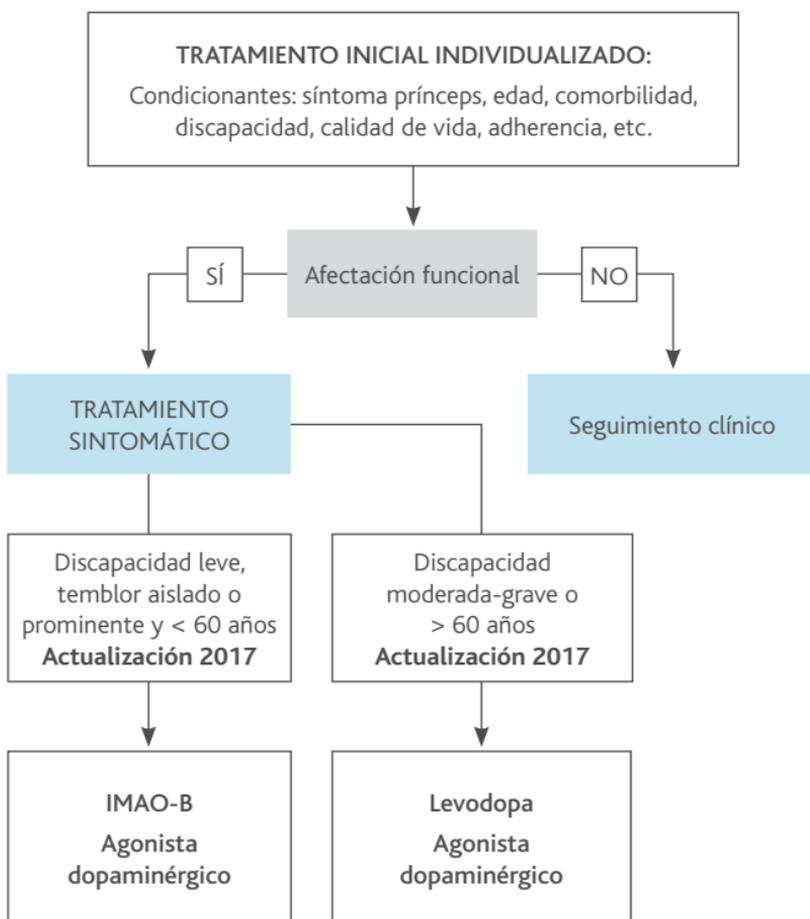
Recomendaciones de Guía clínica<sup>3</sup>, 1 Revisión sistemática<sup>4</sup>,  
1 Metaanálisis<sup>19</sup>, 1 Ensayo clínico<sup>12</sup>, 3 Estudios de cohortes<sup>11,17,21</sup>  
y 1 Alerta sanitaria<sup>22</sup> añadidos  
Desaparecen recomendaciones  
Reformulación de recomendaciones sin modificaciones  
Actualización de algoritmo

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 aliviar los síntomas motores y mantener la autonomía. Sin embargo, hay controversia 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.<sup>2-4</sup> (Figura I).

Figura I. Algoritmo terapéutico en la EP inicial



## ¿Con qué fármaco iniciar el tratamiento?

En la actualidad no disponemos de fármacos con efecto neuroprotector. 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 inhibidor de la monoaminoxidasa B (IMAO-B). Cuando la sintomatología es leve, el temblor es el único o más prominente síntoma y en menores de 60 años podría optarse inicialmente por un AD o un IMAO-B<sup>2</sup> (Tabla I y Figura I). A continuación se exponen estos tres principales grupos farmacológicos y después se abordarán otros fármacos sobre los que

no existen evidencias sólidas (anticolinérgicos, amantadina y betabloqueantes).

**Tabla I. Opciones de tratamiento en la EP inicial (adaptación de la Guía NICE<sup>2</sup>)**

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

Abreviaturas: véase Anexo III

## LEVODOPA

Sigue siendo el fármaco más eficaz 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<sup>5</sup> (nivel de evidencia I). 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 tolerabilidad. Se recomienda empezar con dosis bajas y hacer 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-grave 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<sup>6</sup> (nivel de evidencia I).

La adición de un **inhibidor de la catecol-orto-metiltransferasa** (ICOMT) como la entacapona mejora la biodisponibilidad de la LD y podría inducir una estimulación dopaminérgica más fisiológica. Comenzar con LD/carbidopa más entacapona (en lugar de LD/carbidopa solo) incrementa la mejoría funcional a los 9 meses, aunque con más incidencia de náuseas y diarrea<sup>7</sup> (nivel de evidencia I). La adición de entacapona al tratamiento inicial con LD/carbidopa no solo no previene la aparición de discinesias tras 2,5 años de tratamiento, sino que las incrementa<sup>8</sup> (nivel de evidencia I).

## AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS (AD) (TABLA II)

Dos revisiones sistemáticas<sup>9,10</sup> 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). No obstante, estudios recientes sugieren que la elección de la terapia inicial para la EP tiene poco impacto en el resultado a largo plazo en términos de fluctuaciones motoras o discinesias<sup>11</sup>.

La eficacia sintomática de los AD es moderada, aunque puede ser determinante en algunos pacientes o sobre síntomas refractarios a la LD, como es el caso del temblor. El pramipexol también ha demostrado poseer un efecto antidepresivo<sup>12</sup>. Además, se pueden mantener en monoterapia durante varios años o en tratamiento combinado con LD. Los AD poseen diversas ventajas en comparación con la LD: ausencia de competición con otros aminoácidos en su absorción, larga vida media, 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).

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 formula-

**Tabla II. Principales agonistas dopaminérgicos utilizados en la EP inicial**

	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento	Vm	Metabolismo	Receptores
<b>No ergóticos</b>					
Pramipexol LI	0,09 mg/8 h*	0,7 mg/8 h*	6-8 h	Eliminación renal	D <sub>3</sub> +++/ D <sub>2</sub> ++
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	D <sub>3</sub> +++/ D <sub>2</sub>
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	D <sub>3</sub> +++/ D <sub>2</sub> ++/ D <sub>1</sub> +
<b>Ergóticos<sup>†</sup></b>					
Cabergolina	0,25-0,5 mg/24 h	3-6 mg/24 h	65 h	Hepático	D <sub>2</sub> +++/ D <sub>1</sub> +/ 5-HT
Pergolida	0,05 mg/8 h	1-2 mg/8 h	6-8 h	Hepático	D <sub>2</sub> +++/ D <sub>1</sub> ++/ 5-HT
Bromocriptina	1,25/12 h	5 mg/8 h	4-6 h	Hepático	D <sub>2</sub> +++/ 5-HT

Abreviaturas: LI: Liberación inmediata; LR: Liberación retardada; Vm: Vida media

\* Dosis expresadas en mg de pramipexol base

<sup>†</sup> 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

ciones de liberación prolongada de ropinirol<sup>13</sup> y pramipexol<sup>14</sup> 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 ropinirol<sup>15</sup> (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 tendencia a inducir valvulopatía cardíaca de tipo fibrótico<sup>16</sup>. Su uso solo estaría justificado tras el fracaso de los AD no ergóticos y con una es-

trecha monitorización (ecocardiografía, radiografía de tórax, función renal y velocidad de sedimentación)<sup>2</sup> (nivel de evidencia II).

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), hipersomnia (e, incluso, somnolencia súbita), edemas, aumento de la libido y trastorno del control de los impulsos (como la ludopatía). Se debe advertir a los pacientes de tales efectos secundarios, especialmente en cuanto a la somnolencia y los riesgos relacionados con la conducción<sup>9</sup>. Hasta en un 20% de pacientes a los que se les suprimen de forma brusca y completa los AD aparecen síntomas conductuales como apatía, irritabilidad y disforia<sup>17</sup>. Se le ha denominado *síndrome de privación dopaminérgica*, y para su prevención se recomienda una retirada gradual del AD.

## INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA B (IMAO-B)

En las revisiones sistemáticas y metaanálisis con selegilina y rasagilina en la EP inicial<sup>18,19</sup> se demuestra su eficacia sobre los síntomas motores (nivel de evidencia I).

De este grupo de fármacos, el más empleado en la actualidad es la rasagilina, principio activo que parecía tener un efecto modificador del curso de la enfermedad<sup>20</sup>, aunque posteriores este aspecto no se ha visto corroborado por estudios de seguimiento a más largo plazo<sup>21</sup>. 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. Un reciente estudio de seguimiento a largo plazo concluye que su eficacia es menor a la LD, pero similar a los AD en el control de la movilidad<sup>11</sup>. Destaca su posología fácil (1 mg/día), su metabolismo no anfetamínico 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 sufren menor riesgo de bloqueos 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 opiáceos, ISRS y otros IMAO por el riesgo de crisis hipertensivas o síndrome serotoninérgico.

La safinamida también es un IMAO-B con el que no se han realizado estudios en EP inicial. En la actualidad, está indicada como tratamiento adyuvante en la EP con complicaciones motoras, por lo que se tratará, con mayor detalle, en el tema 8.

## 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 el trihexifenidilo y el biperideno. Se han utilizado en pacientes jóvenes con temblor grave refractario. Sus posibles efectos adversos limitan su uso: confusión, alucinaciones, sequedad de mucosas, aumento de la presión intraocular, retención urinaria, etc.
- **Amantadina**, que tiene efecto antiparkinsoniano por un mecanismo de acción múltiple: incrementa la liberación de dopamina, retrasa su reabsorción, es agonista dopaminérgico y antagonista de los receptores NMDA (*N*-metil-D-aspartato). Se utilizó en la EP inicial para retrasar el inicio de la LD antes del desarrollo de los actuales AD e IMAO-B.
- Betabloqueantes. El propranolol puede ser útil para reducir el temblor de acción refractario a otros fármacos<sup>2</sup>.

Existe una amplia experiencia con el uso de domperidona (10 mg/8 h) al inicio del tratamiento con fármacos dopaminérgicos, con lo que mejora su tolerabilidad. Si tras un tiempo el paciente ya no presenta efectos adversos, como náuseas o vómitos, debería intentarse su supresión. Recientemente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, dado el riesgo de arritmias ventriculares secundarias a la prolongación del intervalo QT, ha restringido su uso para el tratamiento de las náuseas y vómitos al menor tiempo posible en dosis máxima de 10 mg por vía oral tres veces al día, o bien en forma de supositorios de 30 mg dos veces al día. Debe evitarse su uso en pacientes que tomen otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT o que sean inhibidores potentes del citocromo CYP3A4, y en aquellos que presenten alteraciones del ritmo o de la conducción cardíaca<sup>22</sup>.

## ¿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 a mantener una biterapia o politerapia (IMAO-B ± AD ± LD) utilizando la mínima dosis necesaria de LD (hasta 400 mg/día). En el paciente anciano, en especial si hubiera deterioro cognitivo asociado, se suele optar 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 deber 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 no ergótico o LD

RECOMENDACIÓN GRADO A

#### Actualización 2017

Los IMAO-B (selegilina, rasagilina) y los AD no ergóticos en monoterapia pueden ser eficaces en la EP inicial

RECOMENDACIÓN GRADO A  
Actualización 2017

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 solo 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

- González Torres V, Vega Pérez JM. Enfermedad de Parkinson inicial. En: Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellanos A. Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento. Barcelona: Editorial Glosa; 2012. p. 61-9.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease: a national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2010.
- Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013;20:5-15.
- Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA*. 2014;311:1670-83.
- Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. 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.
- Koller WC, Hutton JT, Tolosa E, et al. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year randomized multicenter study. Carbidopa/Levodopa Study Group. *Neurology*. 1999;53:1012-9.
- Hauser RA, 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;24:541-50.
- Stocchi F, Rascol O, Kiebertz 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 RL, Ives NJ, Clarke C, et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD006564.
- Van Hilten JJ, Ramaker CC, Stowe RL, et al. Bromocriptine versus levodopa in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD003634.
- Gray R, Ives N, Rick C, et al. PD Med Collaborative Group. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet*. 2014;384:1196-205.
- Barone P, Scarzella L, Marconi R et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol*. 2006;253:601-7.
- Stocchi F, Hersh BP, Scott BL, 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;24:2883-95.
- Hauser RA, Schapira AH, Rascol O, et al. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25:2542-9.
- Giladi N, Borojerdi B, Korczyn AD, et al. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov Disord*. 2007;22:2398-404.
- 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.
- Rabinak CA, Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010;67:58-63.
- Macleod AD, Counsell CE, Ives N, et al. Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005:CD004898.
- Hauser RA, Abler V, Eyal E, et al. Efficacy of rasagiline in early Parkinson's disease: a meta-analysis of data from the TEMPO and ADAGIO studies. *Int J Neurosci*. 2016;126:942-6.
- Rascol O, Fitzer-Attas CJ, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. *Lancet Neurol*. 2011;10:415-23.
- Rascol O, Hauser RA, Stocchi F, et al.; AFU Investigators. Long-term effects of rasagiline and the natural history of treated Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016;31:1489-96.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Domperidona y riesgo cardíaco: restricciones en las condiciones de autorización. Madrid: AEMPS; 2014. Disponible en: [www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH\\_FV\\_04-2014-domperidona.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_04-2014-domperidona.pdf). Acceso: 15-05-2014.



# 8

## COMPLICACIONES MOTORAS<sup>1</sup>

Javier Gutiérrez García, Rafael Merino de Torres

### ACTUALIZACIÓN 2017

1 Ensayo clínico<sup>14</sup>, 1 estudio de cohortes<sup>11</sup>  
y 1 Recomendación de expertos<sup>2</sup> añadidos  
Reformulación de recomendación sin modificaciones  
Actualización de tablas

En el reciente estudio de consenso CEPA<sup>2</sup> se ha definido como enfermedad de Parkinson avanzada (EPA) la aparición de alguno de los siguientes síntomas: necesidad de ayuda para tareas de la vida diaria, demencia, disfagia grave, caídas recurrentes o fluctuaciones motoras con *off* discapacitante durante más del 25 % del tiempo de vigilia. La combinación de dos o más de estos síntomas también se considera EPA: tiempo de evolución superior a 10 años, discapacidad para las actividades diarias sin necesidad de ayuda, disfagia moderada, disartria moderada-grave, bloqueo de la marcha (*freezing of gait*), alucinaciones y un 25 % o más del tiempo de vigilia en *on* con discinesias incapacitantes. El desarrollo de complicaciones motoras se ha relacionado con el tratamiento con levodopa (LD) y la propia evolución de la EP<sup>2</sup>. La LD sigue 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 enfermedad<sup>3</sup>.

## ¿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<sup>3,4</sup>.

La forma más frecuente y precoz de fluctuación clínica es el denominado deterioro fin de dosis (*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<sup>3,4</sup>.

**Tabla I. Fluctuaciones motoras en la enfermedad de Parkinson**

Síntomas	Características
Deterioro fin de dosis ( <i>wearing off</i> )	Habitualmente predecible: relacionado con la vida media de la medicación, 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
Bloqueo motor ( <i>freezing</i> )	Puede aparecer en situación <i>off</i> u <i>on</i>
Acinesia matinal <b>Actualización 2017</b>	Aparece a primera hora de la mañana en relación con tiempo prolongado desde la última toma de LD
Acinesia posprandial <b>Actualización 2017</b>	Tras las comidas y en probable relación con alteraciones en absorción de LD

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 períodos *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, que por lo general son peor toleradas por los pacientes<sup>3,4</sup> (Tabla II).

**Tabla II. Discinesias en la enfermedad de Parkinson**

Síntomas	Características
Discinesias coreicas, coreodistónicas o coreoatetósicas	De localización craneal (oromandibular), cervical, truncal y/o en las extremidades (mayor intensidad en el hemicuero más afectado)
– Discinesias «pico de dosis» (M-D-M)	Aparecen y son más graves 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, habitualmente dolorosas y muy mal toleradas. 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/ desregulación respiratoria	–

*D-M-D: discinesias-mejoría-discinesias; M-D-M: mejoría-discinesias-mejoría (véase texto)*

## ¿Qué estrategias terapéuticas se emplean de forma general?

Las estrategias de tratamiento de las complicaciones motoras comprenden, de menor a mayor grado de invasividad<sup>3-7</sup>:

- 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<sup>8</sup> (nivel de evidencia IV).

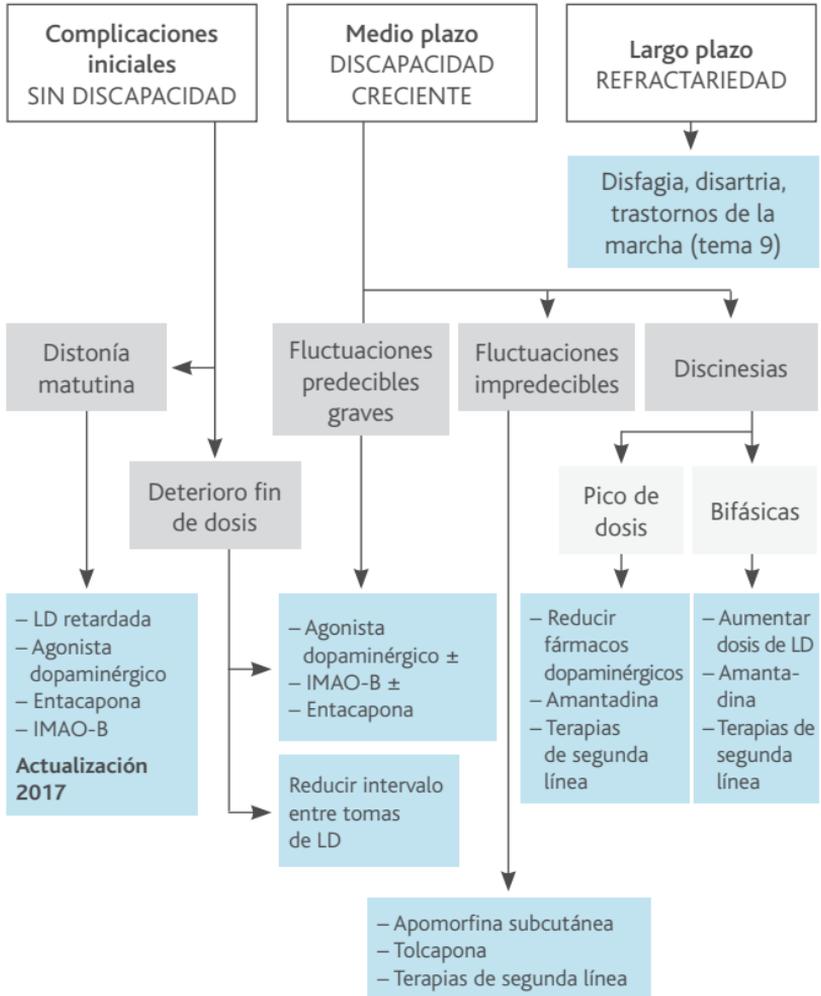
- Ajustar la pauta posológica de la LD (intervalos y dosis por toma) en función del patrón de fluctuaciones o discinesias. Aunque estos cambios pueden optimizar la situación motora durante un tiempo, suelen ser insuficientes a medio plazo.
- Añadir nuevos fármacos: Tras varios años de tratamiento con uno o dos fármacos, la aparición de complicaciones motoras conduce habitualmente a la politerapia: inhibidor de la monoaminoxidasa 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 tratamiento con apomorfina subcutánea en bolos.
- Terapias de segunda línea (TSL) en pacientes candidatos sin respuesta satisfactoria a otras estrategias: infusiones continuas de fármacos (apomorfina subcutánea y LD-carbidopa intestinal) o bien tratamiento quirúrgico. Estos procedimientos se abordarán en los temas 13-16.

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? (Figura I)

En este apartado nos referiremos fundamentalmente a las fluctuaciones motoras predecibles (deterioro fin de dosis), con menor o mayor gravedad. 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.

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



Abreviaturas: véase Anexo III

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 TSL.

## LEVODOPA

En el deterioro fin de dosis se puede intentar incrementar la frecuencia de tomas de LD, lo que en ocasiones puede ser la única alternativa.

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

Fármacos	Nivel de evidencia
Rasagilina, safinamida <b>Actualización 2017</b>	I
Pramipexol, ropirinol, rotigotina, cabergolina*, pergolida*	I
Bromocriptina*	II
Entacapona, tolcapona†	I
Apomorfina subcutánea intermitente	I
Apomorfina subcutánea en perfusión continua	IV
Perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa <b>Actualización 2017</b>	I
Selegilina	II
Levodopa (liberación inmediata y retardada)	—

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

† Precaución por el riesgo de hepatotoxicidad

Los resultados de los estudios realizados con **formulaciones de liberación retardada** han sido controvertidos<sup>7</sup>. 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 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 mantiene resguardada 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

En el tema 7 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)<sup>3-7</sup>, 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 similar<sup>3-7</sup>. Los estudios comparativos entre AD son escasos: cabe destacar la eficacia similar de la bromocriptina y el ropinirol<sup>9</sup> y la no inferioridad de la rotigotina respecto al pramipexol<sup>10</sup>. Las formulaciones de liberación prolongada de ropinirol y pramipexol son equivalentes a las formulaciones estándar, con la ventaja añadida de su administración en una sola toma al día y el menor riesgo de trastorno de control de impulsos al fluctuar menos los niveles plasmáticos<sup>11</sup>. 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 períodos *off* (nivel de evidencia I) o en perfusión continua (nivel de evidencia IV), si bien, por los inconvenientes de su uso, se reserva para pacientes seleccionados (véase tema 14).

## INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA B

En el tema 7 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<sup>3,4-7,12,13</sup> (nivel de evidencia II).

La safinamida es un fármaco con un mecanismo de acción dual, tanto sobre la vía dopaminérgica (IMAO-B altamente selectivo y reversible), como no dopaminérgica (inhibiendo la liberación excesiva de glutamato), que, como terapia adyuvante a LD, ha demostrado un incremento significativo en el tiempo *on* sin discinesias o sin discinesias discapacitantes, así como una disminución del tiempo *off* diario, con un impacto positivo significativo sobre la calidad de vida<sup>14,15</sup> (nivel de evidencia I).

## INHIBIDORES DE LA CATECOL-ORTO-METILTRANSFERASA

La adición de entacapona o tolcapona al tratamiento con LD se acompaña de una reducción del tiempo *off* en pacientes con fluctuaciones motoras<sup>3,4-7,13</sup> (nivel de evidencia I).

La entacapona 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 entacapona solo y combinado con LD/carbidopa (Tabla IV). La eficacia del entacapona para reducir el tiempo *off* es similar a la de la rasagilina<sup>13</sup>.

**Tabla IV. Combinaciones farmacológicas con entacapona y equivalencias en las sustituciones**

Combinación de entacapona	Fármacos sustituidos
Levodopa 50 mg / Carbidopa 12,5 mg / Entacapona 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 / Entacapona 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 / Entacapona 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
Levodopa 125 mg / Carbidopa 31,25 mg / Entacapona 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 / Entacapona 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 / Entacapona 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. c.: comprimido; LR: liberación retardada

La tolcapona, un inhibidor de la COMT periférica y central, es aparentemente más potente que el entacapona, pero 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, después, cada 8 semanas).

## ¿Cómo tratar las discinesias? (Figura I)

### DISTONÍA MATUTINA (O DEL PERÍODO OFF)

El manejo es similar al del deterioro fin de dosis y suele mejorar en pacientes sometidos a TSL. Cuando fracasa la terapia dopaminérgica, para la distonía dolorosa del pie puede plantearse 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<sup>3-7</sup>:

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).
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)<sup>16</sup> (nivel de evidencia II).
6. TSL como perfusiones continuas de fármacos y, sobre todo, tratamiento quirúrgico sobre el globo pálido interno o el núcleo subtalámico (nivel de evidencia III-IV) (temas 14-16).

## 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 este, pero rara vez se trata de estrategias efectivas a medio plazo. Se puede recurrir a la amantadina y, cuando son graves, a las TSL (estimulación cerebral profunda y perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa).

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

Toda sustitución o retirada de un fármaco dopaminérgico conlleva riesgos, siendo los más destacados, por su relevancia clínica, el síndrome de privación de agonistas dopaminérgicos (equiparable a la abstinencia por drogas de abuso) y el síndrome de parkinsonismo-hiperpirexia. Sin embargo, con frecuencia, es necesario hacerlo por diversos motivos (ineficacia, efectos adversos, comodidad posológica, cirugía, economía, etc.), recomendándose que tales modificaciones sean 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 (Tabla V)<sup>17</sup> (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
<b>Levodopa</b>	
– LD de LI	100 mg
– LD de LR	133 mg
– LD de administración intraduodenal	90 mg

*Continúa*

**Tabla V. Equivalencias aproximadas en cuanto a potencia de diferentes fármacos antiparkinsonianos (continuación)**

Fármacos	Equivalencia respecto a 100 mg de LD de LI
<b>Agonistas dopaminérgicos</b>	
– 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
<b>IMAO-B</b>	
– Rasagilina	1 mg
– Selegilina	10 mg
– Safinamida	Desconocida
<b>Actualización 2017</b>	
<b>ICOMT</b>	
– Entacapona	LD × 0,33*
– Tolcapona	LD × 0,50*
<b>Amantadina</b>	100 mg

\* El cálculo se hace en relación con la dosis de levodopa, independientemente del número de tomas del ICOMT. Abreviaturas: véase Anexo III

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 dopaminérgicos<sup>18</sup>, a excepción de la LD, que deberá ajustarse en virtud de las equivalencias referidas (nivel de evidencia IV).

## 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 que precisan una estrecha monitorización por el riesgo de valvulopatía cardíaca **RECOMENDACIÓN GRADO B**

La rasagilina y la safinamida son eficaces en el tratamiento de las fluctuaciones motoras para reducir el tiempo *off* **RECOMENDACIÓN GRADO A**

### Actualización 2017

La entacapona y la tolcapona son eficaces en el tratamiento de las fluctuaciones motoras para reducir el tiempo *off* **RECOMENDACIÓN GRADO A**

Sin embargo, tolcapona es un fármaco de segunda línea que precisa una estrecha monitorización por el riesgo de hepatotoxicidad **RECOMENDACIÓN GRADO C**

La amantadina es eficaz para reducir las discinesias **RECOMENDACIÓN GRADO B**

### Actualización 2017

*Abreviaturas: véase Anexo III*

## REFERENCIAS

1. Barrero Hernández FJ, Gutiérrez García J, Bravo Utrera M. Complicaciones motoras. En: Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellanos A. Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento. Barcelona: Editorial Glosa; 2012. p. 71-83.
2. Luquin MR, Kulisevsky J, Mir P, et al. CEPA Project Members, Spanish; Clinical features of advanced Parkinson's disease. Results from Spanish consensus group of advanced Parkinson's disease (CEPA project) [abstract]. *Mov Disord.* 2014;29 Suppl 1:1040.
3. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology.* 2009;72(suppl 4):S1-136.
4. Stowe R, Ives N, Clarke CE, 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;13:1186-202.
6. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006;66:983-95.

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, et al. Low-protein and protein-redistribution diets for Parkinson's disease patients with motor fluctuations: a systematic review. *Mov Disord.* 2010;25:2021-34.
9. Clarke CE, Deane KHO. Ropinirole versus bromocriptine for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;CD001517.
10. Poewe WH, 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;6:475-6.
11. Rizos A, Sauerbier A, Antonini A, et al. A European multicentre survey of impulse control behaviours in Parkinson's disease patients treated with short- and long-acting dopamine agonists. *Eur J Neurol.* 2016;23:1255-61.
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;15:500-5.
13. Rascol O, Brooks DJ, 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;365:947-54.
14. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord.* 2014;29:229-37.
15. Cattaneo C, Sardina M, Bonizzoni E. Safinamide as add-on therapy to levodopa in mid- to late-stage Parkinson's disease fluctuating patients: post hoc analyses of studies O16 and SETTLE. *J Parkinsons Dis.* 2016;6:165-73.
16. Durif F, Debilly B, Galitz M, et al. Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 2004;62:381-8.
17. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25:2649-53.
18. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease: a national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2010.



# 9 MANIFESTACIONES MOTORAS REFRACTARIAS<sup>1</sup>

Manio von Maravic, María José Gómez Heredia

ACTUALIZACIÓN 2017

2 Revisiones sistemáticas<sup>5,15</sup>, 5 Ensayos clínicos<sup>10-14</sup>,  
1 Estudio caso-control<sup>7</sup> y 2 Series de casos<sup>16,17</sup>

Nuevas recomendaciones

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

## Disfagia

Es un problema muy frecuente en estadios avanzados (puede llegar a afectar hasta al 90 % de los pacientes), aunque también puede aparecer en fases iniciales de la enfermedad. 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 autónomo periférico. Se suelen ver afectadas todas las fases de la deglución.

Las principales complicaciones de la disfagia son:

- Aspiración, 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*. Ha de tenerse en cuenta que la disfagia no responde de forma completa a la optimización de la medicación dopaminérgica. (Las estrategias compensatorias [modificaciones de la consistencia de la dieta y maniobras posturales para mejorar la seguridad deglutoria] y las restitutivas serán comentadas en el tema 17, dedicado al tratamiento rehabilitador).
- 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. Este procedimiento tiene un alto riesgo de penetración laríngea y aspiración de jugos gástricos en pacientes con EP<sup>2</sup>.

## Disartria

La disartria hipocinética suele ser una causa importante de alteración de la calidad de vida en fases avanzadas de la EP. Aunque inicialmente las alteraciones en la articulación y prosodia (no así la hipofonía) mejoran con la estimulación dopaminérgica, con el tiempo se hacen refractarias.

## ¿CÓMO MANEJAR LA DISARTRIA?

- Optimizar el tratamiento dopaminérgico.
- Remitir al paciente a un logopeda, pues se ha comprobado la eficacia de determinadas terapias, como la técnica de Lee Silverman y otras, sobre la voz (nivel de evidencia II)<sup>3,4</sup>.

- 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 el sujeto mejora, debería intentarse un ajuste de la programación.
- La utilidad de la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) sobre la disartria en la EP es todavía dudosa, por lo que, en general, no se recomienda su uso<sup>5</sup>.

## 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 o efectos adversos farmacológicos. Son causa de caídas y de retraimiento social, con una importante repercusión en la calidad de vida.

El fenómeno de bloqueo de la marcha (también denominado congelación motora, imantación o *freezing*) es un trastorno que afecta a más del 30% de los pacientes con EP, y más frecuente en estadios avanzados. Se ha definido como la incapacidad episódica (de unos 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 superior<sup>6</sup>. Aparece fundamentalmente en situación *off*, pero también puede presentarse en *on* (en este caso, su frecuencia, duración y el beneficio obtenido con pista externa 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, en su caso, corregir) 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 6), mientras que cuando aparecen en *on* a veces mejoran con la reducción de la terapia dopaminérgica (nivel de evidencia III)<sup>7</sup>.
- Desafortunadamente, con la ECP, después de una respuesta inicial favorable, con el curso progresivo de la enfermedad se desarrollan trastornos graves de la marcha que son resistentes a cualquier manipulación (nivel de evidencia III y IV).
- Fisioterapia y programas de prevención de caídas: reeducación de la marcha, actividad aeróbica, ejercicios de reequilibración, rehabilitación con señales auditivas, visuales, somato-sensoriales y cognitivas (nivel de evidencia III)<sup>8</sup>.
- Se han ensayado distintos fármacos para el tratamiento de los trastornos de la marcha en la EP: la selegilina parece retrasar la aparición del *freezing*<sup>9</sup>, pero su eficacia no está demostrada una vez instaurado. El uso del metilfenidato es controvertido, ya que aunque algunos estudios abiertos y un ensayo clínico en pacientes sometidos a estimulación cerebral profunda<sup>10</sup> demostraron que podría aliviar la hipocinesia de la marcha y el *freezing*, otros ensayos clínicos no han demostrado su eficacia frente a placebo<sup>11</sup>. Un ensayo clínico controlado con amantadina intravenosa no mostró mejoría en las puntuaciones globales del cuestionario FOG, aunque redujo la gravedad del *freezing* y mejoró la movilidad de los pacientes<sup>12</sup>. Los anticolinesterásicos (rivastigmina y donepezilo) reducen la frecuencia de caídas mejorando la estabilidad en pacientes sin *freezing*<sup>13,14</sup> (nivel de evidencia II). La eficacia de la toxina botulínica y la cafeína es controvertida.

## Camptocormia

Se define como una flexión extrema hacia delante de la columna dorsolumbar que aumenta al andar y disminuye al tumbarse. Su causa no está clara, aunque se cree relacionada con distonía de los músculos abdominales o con miopatía de los músculos extensores paravertebrales.

## ¿CÓMO MANEJAR LA CAMPTOCORMIA?

- No existe ningún tratamiento bien definido o aprobado. Su manejo se reduce al soporte medico-técnico y al tratamiento del dolor.
- En algunos casos mejora inicialmente con estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico.
- Las inyecciones de toxina botulínica en los músculos abdominales o el psoas ilíaco han obtenido resultados variables en camptocormia distónica<sup>15</sup>.
- En pacientes con EP y camptocormia superior, las inyecciones repetidas de lidocaína en los músculos oblicuos externos de forma bilateral pueden ser eficaces<sup>16</sup>.
- La cirugía espinal correctiva ha mostrado beneficio en casos aislados<sup>17</sup>.

### RECOMENDACIONES DEL GATM

La disfgia debe ser identificada precozmente y manejada de forma individualizada	RECOMENDACIÓN GRADO C
El tratamiento rehabilitador logopédico puede ser eficaz en el manejo de la disfgia y la disartria	RECOMENDACIÓN GRADO C
En los pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada se debe determinar el riesgo de caídas y tratar las distintas causas médicas	RECOMENDACIÓN GRADO C
La rehabilitación puede ser útil en los trastornos de la marcha	RECOMENDACIÓN GRADO C
La fisioterapia (ejercicio aeróbico supervisado, ejercicios de resistencia progresiva, etc.) debe estar disponible para las personas con enfermedad de Parkinson durante todo el proceso de la enfermedad	RECOMENDACION GRADO B Actualización 2017
Las congelaciones de la marcha en <i>off se</i> tratan como el deterioro fin de dosis. Cuando suceden en <i>on</i> , a veces es útil una reducción de la medicación dopaminérgica	RECOMENDACIÓN GRADO C
Ningún fármaco ha demostrado eficacia significativa en el tratamiento del <i>freezing</i> , aunque los anticolinesterásicos (rivastigmina y donepezilo) reducen la frecuencia de caídas en estos pacientes	RECOMENDACION GRADO B Actualización 2017

## REFERENCIAS

1. Ortega León T, Escamilla Sevilla F. Manifestaciones motoras refractarias. En: Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellanos A. Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento. Barcelona: Editorial Glosa; 2012. p. 85-90.
2. Duranceau A. Cricopharyngeal myotomy in the management of neurogenic and muscular dysphagia. *Neuromuscul Disord.* 1997(Suppl 1):S85-9.
3. Ramig LO, 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;71:493-8.
4. 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;12:426-36.
5. Gadenz CD, Moreira TC, Capobianco DM, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in the rehabilitation of communication and deglutition disorders: systematic review of randomized controlled trials. *Folia Phoniatr Logop.* 2015;67:97-105.
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):S423-5
7. Moreno Izco F, Poza Aldea JJ, Martí Massó JF, et al. Análisis de la marcha en la enfermedad de Parkinson y su respuesta al tratamiento dopaminérgico. *Med Clin (Barc).* 2005;22:124:50-2.
8. Nieuwboer A. Cueing for freezing of gait in patients with Parkinson's disease: a rehabilitation perspective. *Mov Disord.* 2008;23:S475-81.
9. Giladi N, McDermott MP, Fahn S, et al.; Parkinson Study Group. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology.* 2001;56:1712-21.
10. Moreau C, Delval A, Defebvre L, et al. Methylphenidate for gait hypokinesia and freezing in patients with Parkinson's disease undergoing subthalamic stimulation: a multicentre, parallel, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012;11: 589-96.
11. Espay AJ, Dwivedi AK, Payne M, et al. Methylphenidate for gait impairment in Parkinson disease: a randomized clinical trial. *Neurology.* 2011;76:1256-62.
12. Lee JY, Oh S, Kim JM, et al. Intravenous amantadine on freezing of gait in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *J Neurol.* 2013;260:3030-8.
13. Henderson E, Lord S, Brodie M, et al. Rivastigmine for gait stability in patients with Parkinson's disease (ReSPonD): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016; 15:249-58.
14. Chung KA, Lobb BM, Nutt JG, et al. Effects of a central cholinesterase inhibitor on reducing falls in Parkinson disease. *Neurology.* 2010;75:1263-9.
15. Margraf NG, Wrede A, Deuschl G, et al. Pathophysiological concepts and treatment of camptocormia. *J Parkinsons Dis.* 2016;6:485-501.
16. Furusawa Y, Mukai Y, Kawazoe T, et al. Long-term effect of repeated lidocaine injections into the external oblique for upper camptocormia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013; 19:350-4.
17. Wadia PM, Tan G, Munhoz RP, et al. Surgical correction of kyphosis in patients with camptocormia due to Parkinson's disease: a retrospective evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82: 364-8.

# 10 MANIFESTACIONES PSIQUIÁTRICAS Y COGNITIVAS<sup>1</sup>

José Rafael Chacón Peña, Eduardo Durán Ferrera,  
José Manuel García Moreno

## ACTUALIZACIÓN 2017

7 Revisiones sistemáticas<sup>2,3,13-15,20,24</sup>, 5 Metaanálisis<sup>8,16,17,21,22</sup>,  
2 Ensayos clínicos<sup>19,23</sup>, 2 Estudios de cohortes<sup>12,18</sup>  
y 1 Estudio caso-control<sup>10</sup> añadidos  
Recomendaciones modificadas  
Nuevas recomendaciones

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

## Psicosis inducida por fármacos (PsIF)

El espectro clínico de la PsIF 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 y su interrelación con la propia enfermedad, y es más frecuente a edades avanzadas y en pacientes con deterioro cognitivo. En su patogenia están implicadas la sobreestimulación dopaminérgica de los sistemas mesolímbico y mesocortical y la insuficiencia de los sis-

temas serotoninérgicos<sup>2</sup>. 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); sin embargo, una revisión reciente ha concluido que no existe ninguna escala que permita un cribado adecuado de los síntomas psicóticos en la EP, recomendando el desarrollo de una específica para tal fin<sup>3</sup>.

## ¿CÓMO TRATAR LA PsIF?

En el pasado, las PsIF 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 PsIF incluye<sup>4</sup>:

- Corrección de posibles factores exógenos (deshidratación, trastornos hidroelectrolíticos, estados hiperosmolares, lesiones orgánicas cerebrales, etc.).
- Retirada de anticolinérgicos y fármacos relacionados.
- Reducir (o, si fuera posible, retirar) la dosis de otros fármacos antiparkinsonianos. En cualquier caso, siempre de forma lenta y por este orden (además de anticolinérgicos): amantadina, inhibidor de la monoaminoxidasa B (IMAO-B), agonista dopaminérgico (AD) y, si fuera necesario, inhibidor de la catecol-orto-metiltransferasa (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-HT<sub>2</sub> que por los de la dopamina y, entre estos últimos, bloquean preferentemente los mesolímbicos y mesocorticales respecto a los estriatales.

Como se ha comentado, la retirada de los fármacos antiparkinsonianos debe hacerse de forma lenta y progresiva para evitar la aparición de un síndrome de privación dopaminérgica (agonistas dopaminérgicos) o un síndrome neuroléptico-like (LD).

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

- **Clozapina:** Es un derivado tricíclico de la benzodiazepina que actúa sobre diferentes receptores. Fue el primer AA utilizado para esta indicación. Dos ensayos clínicos, controlados con placebo, han mostrado mejoría significativa de la PsIF sin acompañarse de empeoramiento motor<sup>5,6</sup> (nivel de evidencia II). Se ha planteado su posible uso para prevenir recaídas, lo que permitiría el incremento 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 D<sub>2</sub> y carece de la intensa actividad serotoninérgica para los receptores 5-HT<sub>2A</sub> de otros AA, así como de la afinidad muscarínica M<sub>1</sub>. Aunque algunos estudios abiertos demuestran su eficacia y seguridad para controlar la PsIF sin empeorar el parkinsonismo<sup>7</sup>, un reciente metaanálisis concluye que no reduce significativamente los síntomas psicóticos en comparación con el placebo<sup>8</sup>.
- **Olanzapina:** Es un análogo de la clozapina, con baja afinidad por los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> estriatales. En estudios controlados con placebo no ha demostrado eficacia, y con frecuencia empeora el parkinsonismo<sup>9</sup> (nivel de evidencia II).
- **Ziprasidona:** Ha demostrado eficacia similar a la clozapina en estudios abiertos<sup>10</sup>.

Otros AA, como el aripiprazol, se han evaluado en pequeños estudios abiertos<sup>11</sup> (nivel de evidencia IV), mostrándose dudosamente útiles y con frecuentes efectos adversos extrapiramidales.

## 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 desregulación dopaminérgica y conductas estereotipadas o repetitivas. Estos trastornos son frecuentes y, a menudo, infradiagnos-

ticados. En todos ellos subyace la búsqueda de recompensa y el principal factor de riesgo para su desarrollo es la terapia de reposición dopaminérgica. Su etiopatogenia parece estar relacionada con la reducción de los transportadores de dopamina en el estriado ventral, la disfunción de la vía mesocórtico-límbica y la existencia de polimorfismos de los receptores D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub> de la dopamina<sup>12,13</sup>.

## ¿CÚALES SON Y CÓMO SE MANEJAN LOS TRASTORNOS DE CONDUCTA COMPLEJOS?

### Trastorno del control de impulsos (TCI)

Consiste en la imposibilidad de resistir un impulso, atracción o tentación para realizar un acto que acaba resultando dañino para el sujeto o para su entorno. Las formas más frecuentes son la ludopatía, la hipersexualidad y la compulsión por las compras o la comida. Su prevalencia global se ha estimado entre el 10 y el 14 %<sup>14</sup>, siendo los principales factores predisponentes el sexo masculino, el comienzo temprano de la enfermedad y las dosis altas de medicación, especialmente de AD.

El manejo de estos trastornos se basa en datos empíricos, dada la ausencia de ensayos clínicos (nivel de evidencia III-IV), y pasa fundamentalmente por<sup>15</sup>:

1. Prevenir la aparición de los mismos informando previamente a los enfermos de estos potenciales efectos secundarios, particularmente en aquellos con factores de riesgo para desarrollarlos.
2. Identificación precoz de los mismos, ya que el paciente no suele relacionar dichas conductas con la enfermedad ni su tratamiento y, a menudo, tiende a ocultarlas. La versión reducida del cuestionario para trastornos impulsivo-compulsivos en la EP (QUIP-s) puede ser de utilidad para tal fin.
3. Reducción o retirada de los AD ajustando la dosis de levodopa.
4. La adición de ICOMT, IMAO-B, amantadina, perfusión subcutánea de apomorfina o perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa puede ser considerada en caso de empeoramiento motor.
5. El tratamiento con terapia cognitiva conductual o la adición de antipsicóticos atípicos (quetiapina), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), ansiolíticos, antiepilépticos o

naltrexona puede ser considerada solo a partir de comunicaciones personales o pequeños estudios controlados. El acetato de ciproterona se ha usado para tratar la hipersexualidad.

### **Síndrome de desregulación dopaminérgica**

Consiste en el consumo compulsivo de levodopa en dosis superiores a las necesarias para obtener un buen control de los síntomas motores. Su prevalencia se sitúa en el 0,4 %, aunque parece subestimada<sup>14</sup>. Los factores de riesgo son los mismos que para el TCI, siendo el principal el tratamiento con dosis altas de levodopa a largo plazo. Estos pacientes pueden experimentar en situación *on* violentas discinesias que no parecen generarle mayores problemas y pueden asociar hipomanía, manía, psicosis u otros trastornos, como las conductas repetitivas.

Su manejo, nuevamente fundamentado en observaciones empíricas, consiste en el ajuste de la medicación dopaminérgica, particularmente de la levodopa<sup>15</sup> (nivel de evidencia IV). El tratamiento con perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa es controvertido.

### **Conductas estereotipadas o repetitivas (*punding*, *hobbysm* y *walkabout*)**

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 (*punding*), construcción de dispositivos, jardinería, escritura, dibujo o artesanía (*hobbysm*) o vagabundeo (*walkabout*), en general sin utilidad manifiesta. Los pacientes pueden sentir satisfacción o indiferencia cuando realizan estas tareas; sin embargo, cualquier interrupción o disrupción de la actividad puede producirles irritación, ansiedad y frustración. Su prevalencia se calcula en torno al 3,7 %<sup>14</sup>. Se piensa que se trata de una desinhibición de los programas motores aprendidos debido a la hiperestimulación del estriado ventral.

El manejo empírico de las conductas estereotipadas pasa por la reducción de la dosis total de levodopa y la adición de ICOMT si fuera preciso, evitar el uso de selegilina, probar la amantadina y añadir antipsicóticos atípicos (quetiapina) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)<sup>15</sup> (nivel de evidencia III-IV).

## 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: en cuanto a las primeras, dos recientes metaanálisis<sup>16,17</sup> concluyen que los antidepresivos tricíclicos (ATC) son más eficaces que el placebo en el tratamiento de la depresión y que no existe efecto significativo ni suficiente evidencia para apoyar el uso de los ISRS, de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN) o del pramipexol (nivel de evidencia I). Por lo que respecta a los tratamientos no farmacológicos, la terapia cognitivo-conductual parece ser un tratamiento eficaz para la ansiedad y la depresión asociadas a la EP<sup>18</sup>; la estimulación magnética transcraneal repetitiva sobre el córtex motor en un grupo de 46 pacientes con EP y depresión leve-moderada ha mostrado un efecto beneficioso antidepresivo y sobre la calidad de vida<sup>19</sup> (nivel de evidencia II); y una revisión reciente concluye que la terapia electroconvulsiva puede mejorar la depresión grave en la EP sin que haya repercusión cognitiva<sup>20</sup> (nivel de evidencia IV).

## 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 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 visuoespaciales y la velocidad de procesamiento de la información, junto con cambios de la personalidad y la conducta. Antes de establecer un diagnóstico de demencia asociada a EP deberían descartarse causas intercurrentes y potencialmente tratables (déficits vitamínicos, alteraciones tiroideas, neurolúes o lesiones cerebrales estructurales).

### ¿CÓMO TRATAR LA DEMENCIA?

En el manejo de los pacientes es necesario, en primer lugar, el cribado de otras patologías que pudieran actuar como agravantes y suspender

fármacos con potenciales efectos adversos cognitivos (anticolinérgicos, ATC, benzodiazepinas). Como tratamiento específico, se han ensayado distintos fármacos empleados en la demencia tipo Alzheimer:

- **Anticolinesterásicos:** Varios metaanálisis<sup>21,22</sup> han demostrado la eficacia de la rivastigmina y el donepezilo, mejorando, además de la cognición, los síntomas conductuales, las actividades de la vida diaria, la sobrecarga del cuidador y la impresión global (nivel de evidencia I). Solo la rivastigmina en comprimidos cuenta con la aprobación para esta indicación. Un ensayo clínico reciente muestra una tendencia positiva de mejoría cognitiva global en pacientes con deterioro cognitivo ligero asociado a EP tratados con rivastigmina transdérmica<sup>23</sup>. No existe evidencia relevante sobre la eficacia de la galantamina.
- **Memantina:** Uno de esos metaanálisis<sup>22</sup> concluye que la memantina no mejora la función cognitiva en su conjunto, pero sí lo hace en la impresión global del paciente y en algunos dominios como la atención (nivel de evidencia II).

## Apatía<sup>24</sup>

Es un trastorno emocional, relacionado con la denervación dopaminérgica de las vías mesolímbicas y mesocorticales, en el que se reduce la motivación, y disminuyen los comportamientos orientados a la consecución de objetivos emocionales y cognitivos.

Los datos de prevalencia en la EP son muy variables (15-70 %) debido a la falta de uniformidad en el enfoque diagnóstico, por lo que es necesario el desarrollo de escalas específicas para este trastorno. En los pacientes *de novo*, la apatía disminuye tras la introducción del tratamiento dopaminérgico, pero la frecuencia aumenta al cabo de los años, sobre todo si se asocia demencia. Los pacientes sometidos a estimulación del núcleo subtalámico desarrollan, con frecuencia, apatía transitoria que se cree relacionada con la reducción de la medicación dopaminérgica y el desarrollo de síndrome de privación a agonistas.

## ¿CÓMO TRATAR LA APATÍA?<sup>24</sup>

El anticolinesterásico rivastigmina y el agonista dopaminérgico piri-bedil han demostrado su eficacia, en ensayos clínicos, mejorando la

apatía en pacientes sin demencia ni depresión (nivel de evidencia II). Otros agonistas, como el ropinirol, el pramipexol y la rotigotina, lo han hecho en estudios abiertos (nivel de evidencia III-IV). Estudios preliminares sugieren que el metilfenidato parece un fármaco prometedor para el tratamiento de la apatía, mientras que el uso de los ISRS resulta controvertido.

## RECOMENDACIONES DEL GATM

### PSICOSIS INDUCIDA POR FÁRMACOS (PsIF)

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

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

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

– Clozapina (de elección con controles hematológicos) **RECOMENDACIÓN GRADO B Actualización 2017**

– Quetiapina o ziprasidona (alternativa a clozapina) **RECOMENDACIÓN GRADO C Actualización 2017**

– No utilizar olanzapina **RECOMENDACIÓN GRADO B**

En caso de demencia asociada, considerar rivastigmina **RECOMENDACION GRADO B Actualización 2017**

### TRASTORNOS DE CONDUCTA COMPLEJOS

Se recomienda informar de su posible aparición y estar alerta ante la posibilidad de estos trastornos, interrogando específicamente a pacientes de riesgo (especialmente varones jóvenes con altas dosis de medicación) **RECOMENDACION GRADO C Actualización 2017**

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 **RECOMENDACION GRADO C**

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

*Continúa*

**RECOMENDACIONES DEL GATM (CONTINUACIÓN)****DEPRESIÓN****Actualización 2017**

## Terapia farmacológica:

– ATC (siempre que el balance beneficio/riesgo se considere aceptable teniendo en cuenta sus efectos adversos anticolinérgicos) **RECOMENDACION GRADO A**

– ISRS y/o pramipexol en caso de intolerancia a ATC **RECOMENDACION GRADO C**

## Terapia no farmacológica:

– Estimulación magnética transcraneal repetitiva **RECOMENDACION GRADO B**

**DEMENCIA**

En primer lugar, considerar otras patologías agravantes y suspender fármacos con potenciales efectos cognitivos adversos (anticolinérgicos, ATC, benzodiazepinas) **RECOMENDACION GRADO C**

## Inhibidores de la colinesterasa:

– Rivastigmina **RECOMENDACION GRADO A**

– Donepezilo **RECOMENDACION GRADO B**

**APATÍA****Actualización 2017**

## Inhibidores de la colinesterasa:

– Rivastigmina **RECOMENDACION GRADO B**

## Agonistas dopaminérgicos:

– Piribedil **RECOMENDACION GRADO B**

– Rotigotina, pramipexol y ropinirol **RECOMENDACION GRADO C**

*Abreviaturas: véase Anexo III*

**REFERENCIAS**

1. Chacón Peña JR, Castro García A, Durán Ferreras E, et al. Manifestaciones psiquiátricas y cognitivas. En: Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellanos A. Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento. Barcelona: Editorial Glosa; 2012. p. 91-100.
2. Beaulieu-Boire I, Lang AE. Behavioral effects of Levodopa. *Mov Disord.* 2015;30:90-102.
3. Martínez-Martín P, Leentjens AF, De Pedro-Cuesta J, et al. Accuracy of screening instruments for detection of neuropsychiatric syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2016;31:270-9.
4. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. *Neurology.* 2001;56(Suppl 5):S1-88.

5. The Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1999;340:757-63.
6. Pollak P, Tison F, Rascol O, et al. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:689-95.
7. López del Val LJ, Santos S. Quetiapina y ziprasidona en el tratamiento de los trastornos psicóticos de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol.* 2004;39:661-7.
8. Desmarais P, Massoud F, Filion J, et al. Quetiapine for psychosis in Parkinson disease and neurodegenerative parkinsonian disorders: a systematic review. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2016;29:227-36.
9. Ondo W, Levy JK, Vuong KD, et al. Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord.* 2002;17:1031-35.
10. Pintor L, Valldeoriola F, Baillé E, et al. Ziprasidone versus clozapine in the treatment of psychotic symptoms in Parkinson disease: a randomized open clinical trial. *Clin Neuropharmacol.* 2012;35:61-6.
11. Friedman JH, Berman RM, Goetz CG, 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;21:2078-81.
12. Vriend C, Nordbeck AH, Booij J, et al. Reduced dopamine transporter binding predates impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29:904-11.
13. Balarajah S, Cavanna AE. The pathophysiology of impulse control disorders in Parkinson disease. *Behav Neurol.* 2013;26:237-44.
14. Callesen MB, Scheel-Krüger J, Kringelbach ML, et al. A systematic review of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2013;3:105-38.
15. Samuel M, Rodríguez-Oroz M, Antonini A, et al. Management of impulse control disorders in Parkinson's disease: controversies and future approaches. *Mov Disord.* 2015;30:150-9.
16. Troeung L, Egan SJ, Gasson N. A meta-analysis of randomised placebo-controlled treatment trials for depression and anxiety in Parkinson's disease. *PLoS One.* 2013;8:e79510.
17. Liu J, Dong J, Wang L, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants in Parkinson's disease: a network meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8:e76651.
18. Troeung L, Egan SJ, Gasson N. A waitlist-controlled trial of group cognitive behavioural therapy for depression and anxiety in Parkinson's disease. *BMC Psychiatry.* 2014;14:19.
19. Makkos A, Pál E, Aschermann Z, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation can improve depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neuropsychobiology.* 2016;73:169-77.
20. Borisovskaya A, Bryson WC, Buchholz J, et al. Electroconvulsive therapy for depression in Parkinson's disease: systematic review of evidence and recommendations. *Neurodegener Dis Manag.* 2016;6:161-76.
21. Pagano G, Rengo G, Pasqualetti G, et al. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:767-73.
22. Wang HF, Yu JT, Tang SW, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:135-43.
23. Mamikonyam E, Xie SX, Melvin E, et al. Rivastigmine for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a placebo-controlled study. *Mov Disord.* 2015;30:912-8.
24. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, et al. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2015;14:518-31.

# 11

## DISAUTONOMÍA<sup>1</sup>

María José Pérez Navarro, Raquel Piñar Morales

### ACTUALIZACIÓN 2017

3 Ensayos clínicos aleatorizados<sup>9,20,21</sup>, 2 Estudios transversales<sup>4,5</sup>,  
1 Serie de casos<sup>14</sup> y 4 Revisiones<sup>3,6,7,11</sup> añadidos  
Nuevas recomendaciones y reformulación de recomendaciones previas

### Hipotensión ortostática (HO)

Se define como el descenso  $\geq 20$  mmHg en la tensión arterial (TA) sistólica o  $\geq 15$  mmHg en la TA diastólica, o bien una TA sistólica  $< 90$  mmHg durante los tres primeros minutos de la bipedestación<sup>2</sup>. 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 presíncope, 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. La HO se ha relacionado con deterioro cognitivo en la EP<sup>3</sup>.

Para su diagnóstico debe realizarse (nivel de evidencia III)<sup>2</sup>:

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

## ¿CUÁNDO Y CÓMO TRATAR LA HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA?

Se debe tratar siempre que produzca incapacidad directa, además hay que tener en cuenta que incluso la HO no sintomática está relacionada con el deterioro de las actividades de la vida diaria<sup>4</sup>. En un estudio reciente se propone como punto de corte para indicar tratamiento una TA media menor de 75 mmHg en bipedestación (mediante test de mesa basculante o *active standing*)<sup>5</sup>. En la Tabla I se muestran las medidas no farmacológicas y farmacológicas más habituales<sup>6</sup>.

**Tabla I. Tratamiento de la hipotensión ortostática (HO)**

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO (nivel de evidencia IV)	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
En todos los casos:	<b>DOMPERIDONA</b> (nivel de evidencia III) 10 mg/8 h
– Eliminar o reducir la medicación antihipertensiva	
– Considerar reducir o cambiar la medicación antiparkinsoniana	<b>FLUDROCORTISONA</b> (nivel de evidencia III) 0,05-0,2 mg /24 h. Precaución en cardiópatas y vigilar el desarrollo de edemas en miembros. Suplementar con potasio.
– Tratamiento de la anemia si existe	
Aumentar la ingesta de sal (8-10 g/24 h) y fluidos (agua: 2-2,5 l/24 h)	
Evitar la cafeína por la noche	<b>MIDODRINA</b> (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 pacientes con hepatopatía
Realizar comidas frecuentes y pequeñas	
Evitar el alcohol	
Elevar el cabecero de la cama 30-40°	<b>DROXIDOPA</b> <sup>21</sup> (nivel de evidencia II) 100-300 mg/24 h
Ejercicio moderado aeróbico (en especial, el que aumente el tono en miembros inferiores, como caminar o ejercicios en piscina)	
Uso de medias compresivas o faja abdominal	<b>VASOPRESINA</b> (intranasal 5-40 µg al acostarse)
	<b>ERITROPOYETINA</b> (4000 U × 2 semanales/6 semanas)

Junto a lo previo, es conveniente vigilar la aparición de **hipertensión supina** con monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA), especialmente cuando se trata la HO con fármacos (nivel de evidencia III). El tratamiento de la hipertensión supina incluye también medidas no farmacológicas (p. ej. elevación del cabecero de la cama, evitar la ingesta excesiva de agua a la hora de acostarse e hipertensores por la tarde). Si tras estas medidas no es suficiente, se pueden prescribir fármacos hipotensores de vida media corta, a dosis bajas, a la hora de acostarse (p. ej. captopril, losartán, nitratos)<sup>7</sup> (nivel de evidencia III).

## 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 grave o no relacionada con las situaciones descritas, se recomienda considerar una infección crónica, tirotoxicosis o posmenopausia<sup>8</sup>. La sudoración profusa, con frecuencia nocturna, puede deberse al tratamiento concomitante con ISRS.

### ¿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). Otra alternativa es el uso de oxibutinina<sup>9</sup> en dosis bajas (nivel de evidencia II) y, en formas focales, está indicada la toxina botulínica<sup>10</sup> 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 los pacientes probablemente por la confluencia de distintos factores: descenso de la motilidad colónica con enlentecimiento del tránsito, por el efecto de determinados fármacos con acción anticolinérgica y, en algunos casos, por disfunción anorrectal. Se define como dificultad defecatoria o existencia de menos de tres deposiciones a la semana<sup>11</sup>. 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 fecal<sup>12</sup>.

### ¿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"> <li>– 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)</li> <li>– Ejercicio físico</li> <li>– Intentar evitar fármacos que favorezcan la aparición de estreñimiento</li> <li>– Como norma general, evitar el uso prolongado de laxantes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Suplementos de fibra como <i>Psyllium</i> o metilcelulosa</li> <li>– Domperidona 10 mg/8 h</li> <li>– Reblandecedor de heces como docusato sódico</li> <li>– Enemas acuosos ocasionales</li> <li>– Laxantes osmóticos: lactulosa, lactitol y, sobre todo, <b>macrogol</b> (polietilenglicol): Movicol® (nivel de evidencia II), 1-3 sobres al día<sup>11,18</sup></li> <li>– En la disfunción anorrectal:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxina botulínica en el músculo puborrectal (nivel de evidencia III)<sup>10,19</sup></li> <li>• Apomorfina subcutánea en <i>off</i> graves</li> <li>• Terapia de <i>biofeedback</i><sup>20</sup></li> </ul> </li> </ul>

## 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)<sup>13</sup>.
- En casos más graves:
  - Colector de saliva portátil<sup>8</sup>.
  - Solución oftálmica de atropina al 1 % sublingual<sup>8</sup>.
  - Infiltración de toxina botulínica en las glándulas salivales (nivel de evidencia II)<sup>10</sup>.

## Disfunción urinaria

Más del 75 % de los pacientes desarrollan 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 DISFUNCIÓN 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 farmacológicas 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 tropio (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 tropio, el resto atraviesan la barrera hematoencefálica, con riesgo de síndrome confusional (nivel de evidencia IV).

- **Otras terapias:** Algunos pacientes mejoran de los síntomas miccionales con la apomorfina subcutánea, incluso tras ser intervenidos mediante un procedimiento de estimulación cerebral profunda<sup>8</sup> (nivel de evidencia IV). En la hiperactividad del detrusor puede indicarse el tratamiento con toxina botulínica (nivel de evidencia III)<sup>10,14,15</sup>.

## 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 (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, betabloqueantes y alfabloqueantes, etc.). La disfunción eréctil se puede tratar con inhibidores de la fosfodiesterasa como el sildenafil (nivel de evidencia II)<sup>16</sup>, 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 gravedad de la sintomatología y con una probable disfunción hipotalámica<sup>17</sup>.

### ¿QUÉ SE DEBE HACER ANTE UNA PÉRDIDA DE PESO SIGNIFICATIVA?

Descartar otras causas médicas (neoplasias, enfermedades endocrinológicas), investigar si existe una dificultad deglutoria, tratar las com-

plicaciones motoras y considerar suplementos dietéticos o la valoración por dietética<sup>8</sup>.

### 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 (TA media en ortostatismo < 75 mmHg), se puede optar por iniciar tratamiento con fludrocortisona.

**RECOMENDACIÓN GRADO C**  
Actualización 2017

Considerar la MAPA para la detección de hipertensión supina.

**RECOMENDACIÓN GRADO C**  
Actualización 2017

La hipotensión posprandial debe manejarse con modificaciones dietéticas

**RECOMENDACIÓN GRADO C**

En la hipertensión supina debe considerarse un hipotensor nocturno de vida media corta si no son suficientes las medidas no farmacológicas.

**RECOMENDACIÓN GRADO C**  
Actualización 2017

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

**RECOMENDACIÓN GRADO C**

El tratamiento del estreñimiento debe comenzar con medidas no farmacológicas

**RECOMENDACIÓN GRADO C**

En el estreñimiento grave puede considerarse el tratamiento con macrogol

**RECOMENDACIÓN GRADO B**

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

**RECOMENDACIÓN GRADO B**

En los síntomas miccionales por hiperreflexia del detrusor se pueden usar, con precaución, anticolinérgicos, 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. Pérez Navarro MJ. Disautonomía. En: Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellanos A, eds. Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento. Sociedad Andaluza de Neurología. Barcelona: Glosa, 2012; p. 101-8.
2. Lahrmann H, Cortelli P, Hilz M, et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. *Eur J Neurol*. 2006;13:930-6.
3. Udow SJ, Robertson AD, MacIntosh BJ, et al. 'Under pressure': is there a link between orthostatic hypotension and cognitive impairment in  $\alpha$ -synucleinopathies? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87(12):1311-21.
4. Merola A, Romagnolo A, Rosso M, et al. Orthostatic hypotension in Parkinson's disease: Does it matter if asymptomatic? *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;33:65-71.
5. Palma JA, Gómez-Esteban JC, Norcliffe-Kaufman L, et al. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: how much you fall or how low you go? *Mov Disord*. 2015;30(5):639-45.
6. Biaggioni I. New developments in the management of neurogenic orthostatic hypotension. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16:542.
7. Sinn DI, Gibbons CH. Pathophysiology and treatment of orthostatic hypotension in parkinsonian disorders. *Curr Treat Options Neurol*. 2016;18:28.
8. 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.
9. Schollhammer M, Brenaut E, Menard-Andivot N, et al. Oxybutynin as a treatment for generalized hyperhidrosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2015;173:1163-8.
10. Naumann M, So Y, Argoff CE, 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;70:1707-14.
11. Rossi M, Merello M, Pérez-Lloret S. Management of constipation in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16:547-57.
12. Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, et al. Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2008;115:443-60.
13. South AR, Somers SM, Jog MS. Gum chewing improves swallow frequency and latency in Parkinson patients: a preliminary study. *Neurology*. 2010;74:1198-202.
14. Anderson R, Orenberg EK, Glowe P. OnabotulinumtoxinA office treatment for neurogenic bladder incontinence in Parkinson's disease. *Urology*. 2014;83:22-7.
15. 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;186:960-4.
16. Hussain IF, Brady CM, Swinn MJ, 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;71:371-4.
17. Escamilla-Sevilla F, Pérez-Navarro MJ, Muñoz-Pasadas M, et al. Change of the melanocortin system caused by bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2011;124:275-81.
18. 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;22:1239-44.
19. Albanese A, Brisinda G, Bentivoglio AR, et al. Treatment of outlet obstruction constipation in Parkinson's disease with botulinum neurotoxin A. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1439-40.
20. Rao S, Valestin J, Brown CK, et al. Long-term efficacy of biofeedback therapy for dyssynergic defecation: randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:890-6.
21. Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, et al. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Neurology*. 2014;83:328-35.

# 12

## TRASTORNOS DEL SUEÑO<sup>1</sup>

Mercedes Muñoz Pasadas, Javier Pelegrina Molina

### ACTUALIZACIÓN 2017

1 Revisión sistemática y metanálisis<sup>5</sup>, 1 Ensayo clínico aleatorizado<sup>7</sup>, 1 Estudio de casos y controles<sup>4</sup> añadidos  
Nuevas recomendaciones y reformulaciones

A lo largo del proceso evolutivo de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), el sueño se ve alterado en el 70-98 % de los casos, por lo que su calidad de vida se ve seriamente deteriorada. La fisiopatología de los trastornos del sueño en esta enfermedad se relaciona con factores primarios (por degeneración de las estructuras implicadas en la fisiología del sueño: núcleo pedúnculo pontino, hipotálamo y área tegmental ventral) y factores secundarios en relación con trastornos motores, no motores y derivados de la propia medicación.

El estudio polisomnográfico de estos pacientes muestra una reducción de las imágenes típicas del sueño no REM (*rapid eye movements*) (husos y complejos K9), despertares frecuentes, disminución de sueño lento profundo y del sueño REM y del tiempo total del sueño. Ocasionalmente, puede observarse una intrusión del sueño REM en el sueño no REM perdiéndose su alternancia clínica. También se han descrito ataques de sueño diurno integrados por la fase N2 de sueño no REM. El descenso del sueño REM está relacionado con la afectación del *locus coeruleus* noradrenérgico, y la disminución del sueño lento profundo, con la del núcleo serotoninérgico del rafe, mientras que la pérdida de la atonía muscular durante el sueño REM puede desen-

cadena por la afectación del *perilocus coeruleus pars alfa* del puente.

En estadios avanzados de la enfermedad, la levodopa puede mostrar un efecto supresor sobre el sueño REM. El insomnio es el trastorno más frecuente (37 %); más del 20 % de los pacientes padecen hipersomnias; casi el 30 % sufre trastornos de conducta del sueño REM (TCSREM); y más del 15 %, síndrome de piernas inquietas (SPI)<sup>2,3</sup>.

## Insomnio

Los pacientes refieren dificultad tanto para conciliar el sueño como para mantenerlo; se observa un incremento de despertares y una fragmentación del sueño. Están implicados múltiples factores:

- Motores: acinesia nocturna, distonía *off*, etc.
- Efectos adversos farmacológicos:
  - Alteraciones primarias del sueño (amantadina, agonistas dopaminérgicos, selegilina).
  - Movimientos anormales o parasomnias.
- Trastorno ansioso-depresivo.
- Otros: movimientos periódicos de las piernas (MPP), SPI, TCSREM, nicturia, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), etc.

Diversos factores predicen la aparición de insomnio en la EP, como el sexo femenino, la coexistencia de depresión y una mayor duración de la enfermedad<sup>2,3</sup>.

## ¿CÓMO EVALUAR EL INSOMNIO?

En los pacientes con insomnio debe realizarse una historia clínica de forma minuciosa para reconocer el tipo de insomnio e identificar los factores implicados.

Para la valoración se han evaluado diversas escalas (Pittsburg Sleep Quality Index [PSQI], UPDRS, Parkinson Disease Sleep Scale [PDSS], SCOPA Sleep, MDS-UPDRS [Movement Disorder Society-UPDRS] o NMSS [Non-Motor Symptoms Scale]), todas ellas insuficientes en la evaluación. En 2010, considerando la importancia de las alteraciones del sueño y su impacto, se elaboró la PDSS-2. Consta de 15 ítems, y

la puntuación oscila de 0 a 60. Evalúa aspectos motores (acinesia, distonía, temblor, movimiento periódico de piernas y SPI), síntomas no motores (alucinaciones, calambres, dolor, etc.) y otros en relación con el sueño como el insomnio y la nicturia<sup>2,3</sup>.

En determinados casos podría realizarse una actigrafía, considerando la dificultad en ocasiones para la anamnesis y, según esta, valorar la necesidad de la realización de una polisomnografía<sup>4</sup>.

### ¿CÓMO TRATAR EL INSOMNIO?<sup>5,6</sup>

- Recomendaciones sobre la higiene de sueño (nivel de evidencia IV): evitar el alcohol durante la noche, la cafeína y el tabaco.
- Retirar o reducir fármacos con efectos estimulantes (nivel de evidencia IV).
- Tratar factores como SAOS (CPAP [*continuous positive airway pressure*]), SPI, nicturia (con oxibutinina, tolterodina o flavoxato).
- Evaluar el estado motor y considerar la administración de agonistas dopaminérgicos: rotigotina (nivel de evidencia I), aumentar el número de tomas de levodopa/carbidopa reduciendo la cantidad en cada toma y/o la administración de levodopa/carbidopa antes de ir a dormir o el primer microdespertar. Estudios con rotigotina demuestran no solo la mejoría en las escalas PDSS y PSQI, sino también parámetros polisomnográficos<sup>7</sup>.
- Melatonina 5-50 mg (nivel de evidencia II).
- En pacientes con ansiedad o depresión, o con ambas, deben considerarse antidepresivos con acción sedante, decantándose por los ISRS y los antidepresivos tricíclicos (ATC) como la primera elección. Si son ineficaces, pueden indicarse benzodiazepinas de vida media-corta o hipnóticos (zopiclona) en dosis bajas y durante el menor tiempo posible (nivel evidencia IV).
- La estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico y del pálido interno, y las terapias mediante perfusión continua de apomorfina subcutánea y levodopa/carbidopa intestinal mejoran la calidad del sueño, aunque no están indicadas con este objetivo (nivel de evidencia III).

## Hipersomnia

Puede dividirse en:

- Hipersomnia diurna: sensación continua de sueño con empeoramientos puntuales a lo largo del día. Los factores relacionados son edad, sexo masculino, estadio de la enfermedad, uso de agonistas dopaminérgicos (AD), antidepresivos o ansiolíticos.
- Ataques de sueño: episodios de somnolencia intensa e irresistible sin pródomos, de corta duración, que conllevan alto riesgo de accidentes de tráfico y domésticos. Se han relacionado con los AD, aunque también con la levodopa, sobre todo con formulaciones retardadas.

La hipersomnia puede evaluarse con diferentes escalas, como la escala de Epworth, la sección de sueño diurno de la escala SCOPA o la escala de sueño de Stanford (SSS), considerando la variabilidad que puede existir en las quejas subjetivas y factores asociados como la fatiga, la depresión, etc.

De forma objetiva, contamos con dos pruebas: el test de latencias múltiples (MSLT) y el test de mantenimiento de la vigilia (MWT). En el MSLT, una latencia inferior a cinco minutos o el inicio en sueño REM en más del 50 % de los ensayos es indicativa de una somnolencia patológica; por su parte, el MWT mide la capacidad del paciente para estar despierto, y una latencia media del sueño inferior a 8 minutos se considera patológica<sup>1</sup>. El MSLT es el más usado en clínica para evaluar la somnolencia diurna, aunque el método de referencia (*gold standard*) es la polisomnografía<sup>1-3</sup>.

### ¿CÓMO TRATAR LA HIPERSOMNIA?<sup>1,5,6</sup>

- Descartar otras patologías que puedan producir hipersomnia, y en tal caso tratarlas.
- Valorar la reducción de fármacos que puedan producir hipersomnia, incluyendo AD, con el riesgo de exacerbar síntomas motores.
- En cuanto a la fototerapia, el tratamiento con luz brillante por la mañana es eficaz en casos con retraso de fase, mientras que el mismo tratamiento en las primeras horas de la tarde es útil en el avance de fase. De igual forma, el ejercicio físico pautado por la mañana y por la tarde puede mejorar el ritmo circadiano.

- Hay fármacos que ayudan a mejorar la hipersomnia aunque su indicación no aparezca en ficha técnica:
  - El modafinilo en dosis de 200 mg.
  - La cafeína (200 mg/12 horas), que puede mejorar la percepción subjetiva de sueño, aunque no ha demostrado mejora en puntuación de escalas como la SSS ni pruebas objetivas como el MSLT.
  - El oxibato sódico (nivel de evidencia IV).
  - El metilfenidato 10 mg tres veces al día, que produce mejora significativa de la fatiga.

## Trastorno de conducta del sueño REM

Es la parasomnia más frecuente en la EP, apareciendo hasta en un 59 % de los pacientes y en un porcentaje alto en fases premotoras de la enfermedad. Es más frecuente en el subtipo rígido-acinético y se asocia con peor pronóstico, con hipotensión ortostática, deterioro cognitivo y con mayor dosis de fármacos dopaminérgicos. El TCSREM se caracteriza por la ausencia de atonía durante la fase REM. Los pacientes presentan vocalizaciones, tales como hablar y gritar, y actividad motora violenta con sueños vívidos desagradables que pueden causar lesiones al paciente o a personas cercanas<sup>1</sup>. En la Tabla I se exponen los criterios diagnósticos.

**Tabla I. Criterios diagnósticos del TCSREM**

**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

*Continúa*

**Tabla I. Criterios diagnósticos del TCSREM (continuación)**

**TCSREM definido o confirmado por polisomnografía**

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 relacionado a menudo con persecuciones o ataques por animales o personas
- Tienen a presentarse en la última mitad de la noche

Abreviaturas: véase Anexo III

## ¿CÓMO TRATAR EL TCSREM?

El TCSREM suele tratarse cuando existe un riesgo para el paciente o acompañante o produce una alteración del sueño grave. La terapia no farmacológica gira en torno a las medidas de seguridad, por ejemplo el uso de una cama de hospital con barandas de la cama acolchadas o la retirada de objetos potencialmente peligrosos cerca de esta. El tratamiento más usado es el clonazepam: según diversas series de casos con un tamaño de muestra grande en pacientes con TCSREM (con o sin EP), este agente muestra tasas de respuesta parcial o total del 87-90 %, con dosis típicas de 0,5-2 mg. Otro de los fármacos usados es la melatonina en dosis de 3-12 mg antes de acostarse. Menos usados, pero también válidos, son los AD combinados con clonazepam. Determinados fármacos pueden empeorar el TCSREM<sup>1,5,6</sup> (Tabla II).

**Tabla II. Tratamiento del TCSREM**

- |  |  |
|--|--|
| 1. Retirar fármacos que pueden desencadenar o aumentar su gravedad (nivel de evidencia IV) | – ATC/tetracíclicos: amitriptilina, clomipramina, etc.                     |
|  | – ISRS: sertralina, fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram, etc. |
|  | – ISRSN: venlafaxina, mirtazapina  |
|  | – Betabloqueantes: bisoprolol, etc.  |

Continúa

**Tabla II. Tratamiento del TCSREM (continuación)**

2. Tratamiento farmacológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Clonazepam: 0,5-2 mg por la noche</li> <li>– Melatonina: 3-12 mg por la noche</li> <li>– Fármacos dopaminérgicos: levodopa, pramipexol</li> <li>– Neurolépticos atípicos: clozapina, quetiapina</li> <li>– Otros: desimipramina, imipramina, carbamacepina, clonidina, L-triptófano, gabapentina, donepezilo, galantamina, etc.</li> </ul>
3. Adecuación del medio (nivel de evidencia IV)	Retirar objetos con los que pueda golpearse el paciente; almohadas acolchonadas; otros

Abreviaturas: véase Anexo III

## Síndrome de piernas inquietas

Es un trastorno sensitivomotor caracterizado por la necesidad imperiosa de mover las piernas durante períodos de reposo o inactividad, sobre todo por la noche, y que va acompañado de sensaciones desagradables (parestias, picor, dolor). Hasta el 20% de los pacientes con EP presentan síntomas de SPI. En la Tabla III se exponen los criterios diagnósticos<sup>8</sup>. Puede evaluarse mediante escalas clínicas y, en algunos casos, mediante otros estudios: polisomnografía, test de inmovilización, o actigrafía, técnica esta última que cada vez se usa más gracias a su simplicidad y comodidad<sup>9</sup>.

**Tabla III. Criterios diagnósticos del síndrome de piernas inquietas**

1. Urgencia o necesidad imperiosa de mover las extremidades, habitualmente las piernas, 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

El SPI está relacionado con la EP, sin olvidar que también puede ser secundario a ferropenia, uremia, hipomagnesemia, déficit de vitaminas A o B, polineuropatías o bien ser de un origen familiar o genético. Hay fármacos que puede empeorar el SPI<sup>1,5,6</sup> (Tabla IV).

#### Tabla IV. Fármacos y sustancias que exacerbaban el síndrome de piernas inquietas

- Antidepresivos (especialmente antidepresivos tricíclicos en dosis altas)
- Bloqueantes de receptores dopaminérgicos
- Antieméticos (la mayoría, salvo la 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. En la EP son de elección los AD y la levodopa<sup>1,5,6,10</sup>.

### Movimientos periódicos de las piernas

Los MPP son movimientos involuntarios, repetidos y bruscos que suceden durante el sueño. Es menos frecuente que el SPI en pacientes con EP y en ocasiones se presentan asociados. Una historia clínica minuciosa puede ser suficiente para su sospecha, pero la confirmación del diagnóstico y estimación de la gravedad se realiza mediante polisomnografía. El tratamiento de los movimientos periódicos de las piernas es similar al del SPI (retirar fármacos desencadenantes y administración de AD)<sup>1,5,6</sup>.

### Trastornos respiratorios

La apnea del sueño se ha observado en el 20-40 % de los pacientes con EP. La mayor frecuencia puede estar relacionada con la alteración de los músculos respiratorios por la rigidez y discinesias diafragmáticas y con el cierre intermitente de la vía aérea superior por espasmos laríngeos<sup>1,5,6</sup>.

**Tabla V. Tratamiento del síndrome de piernas inquietas**

NO FARMACOLÓGICO (nivel de evidencia IV)	FARMACOLÓGICO
– Horario regular de sueño y en condiciones tranquilas	– Agonistas dopaminérgicos no ergóticos (nivel de evidencia I corto plazo, nivel III largo plazo, salvo ropinirol nivel II): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pramipexol 0,25-0,75 mg/d</li> <li>• Rotigotina 1-3 mg/d</li> <li>• Ropinirol 0,5-4 mg/d</li> </ul>
– Ejercicio moderado al final de la tarde	– Levodopa: 100 y 200 mg administrados una hora antes de acostarse (nivel I corto plazo, nivel III largo plazo)
– Evitar el consumo de excitantes	– Clonazepam 0,5-2 mg (nivel de evidencia II)
– Baños fríos o calientes antes de acostarse	– Antiepilépticos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gabapentina enacarbil (nivel I corto plazo, nivel II largo plazo)</li> <li>• Gabapentina 800-2400 mg/d repartidos en dos tomas (nivel II)</li> <li>• Pregabalina 150-450 mg/noche (nivel I corto plazo, nivel III largo plazo)</li> </ul>
– Técnicas de relajación	– Derivados opiáceos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxycodona 5-20 mg/d (nivel II corto plazo, nivel IV largo plazo)</li> <li>• Tramadol 50-150 mg/d (nivel IV)</li> <li>• Metadona 10-20 mg/d (nivel IV)</li> </ul>
– Masajes	

## 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 rotigotina	RECOMENDACIÓN GRADO A Actualización 2017
En el insomnio puede ser eficaz la melatonina	RECOMENDACIÓN GRADO B
En la somnolencia diurna, el modafinilo es una opción	RECOMENDACIÓN GRADO B
En el TCSREM y SPI/MPP se debe considerar la retirada de fármacos que puedan empeorarlos	RECOMENDACIÓN GRADO C Actualización 2017
En el TCSREM es útil el clonazepam	RECOMENDACIÓN GRADO B
El SPI y los MPP pueden mejorar con AD y levodopa	RECOMENDACIÓN GRADO B

Abreviaturas: véase Anexo III

## REFERENCIAS

1. Muñoz Pasadas M. Trastornos del sueño. En: Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellanos A, eds. Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento. Sociedad Andaluza de Neurología. Barcelona: Glosa, 2012; p. 109-17.
2. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, et al. Parkinson's disease and sleep/wake disturbances. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15(3):8.
3. Ondo WG. Sleep/wake problems in Parkinson's disease: pathophysiology and clinicopathologic correlations. *J Neural Transm.* 2014;121(Suppl 1):S3-S133.
4. Klingelhofer L, Rizos A, Sauerbier A, et al. Night-time sleep in Parkinson's disease-the potencial use of Parkinson's kinetigraph: a prospective comparative study. *Eur J Neurol.* 2016;23(8):1275-88.
5. Rodríguez TM, Castro Caldas A, Ferreira JJ. Pharmacological interventions for daytime sleepiness and sleep disorders in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;27:25-34.
6. Trotti LM, Bliwise DL. Treatment of the sleep disorders associated with Parkinson's disease. *Neurotherapeutics.* 2014;11(1):68-77.
7. Pierantozzi M, Placidi F, Liguari C, et al. Rotigotine may improve sleep architecture in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled polysomnographic study. *Sleep Med.* 2016; 21:140-4.
8. Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, 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;4:101-19.
9. Stavitsky K, Saurman JL, McNamara P, et al. Sleep in Parkinson's disease: a comparison of actigraphy and subjective measures. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16:280-3.
10. Elshoff JP, Cawello W, Andreas JO, et al. An update on pharmacological, pharmacokinetic properties and drug-drug interactions of rotigotine transdermal system in Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Drugs.* 2015;75(5):487-501.

# 13

## PERFILES DE LOS CANDIDATOS Y ADECUACIÓN DE LAS TERAPIAS DE SEGUNDA LÍNEA

**Francisco Escamilla Sevilla, Víctor M. Campos Arillo**

ACTUALIZACIÓN 2017

Nuevo tema

Las terapias de segunda línea (TSL) o «avanzadas» son un conjunto de tratamientos dirigidos a conseguir una mejoría sintomática y de la calidad de vida en casos seleccionados de pacientes con enfermedad de Parkinson intermedia (EPI) o avanzada (EPA): en aquellos en que tras una optimización terapéutica convencional con los fármacos orales o transcutáneos (temas 7 y 8) existe una insuficiente respuesta en el control de las fluctuaciones motoras (y no motoras), de las discinesias o del temblor. Las TSL están basadas en el uso de dispositivos invasivos, lo que supone riesgos e inconvenientes variables (véanse temas 14, 15 y 16) por lo que, en general, son tratamientos que exigen un alto nivel de cualificación o de equipos multidisciplinares.

En la actualidad distinguimos las siguientes TSL ordenadas conforme a dicha cualidad invasiva creciente:

- Perfusión subcutánea continua de apomorfina (PSCA)\*.
- Perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa (PICLC).
- Estimulación cerebral profunda (ECP).

La mayoría de los pacientes con EPA no son candidatos a tales terapias, pues con el tratamiento convencional en sus distintas formulaciones y combinaciones tienen durante años un aceptable control terapéutico, hasta que aparecen determinadas manifestaciones «refractarias» (temas 9 y 10) que habitualmente contraindican una TSL.

## ¿Qué manifestaciones refractarias contraindican una TSL?

Las TSL están contraindicadas cuando existen manifestaciones propias de la enfermedad en su fase tardía o refractaria (Figura I) como demencia moderada-grave o períodos *on* subóptimos (con síntomas discapacitantes motores refractarios o afectación axial grave)<sup>1</sup> (nivel de evidencia IV). Esta sintomatología aparece con menor tiempo de evolución cuando la EP comienza más allá de los 70 años de edad<sup>2,3</sup> (nivel de evidencia III).

## ¿Qué pacientes son candidatos a una TSL?

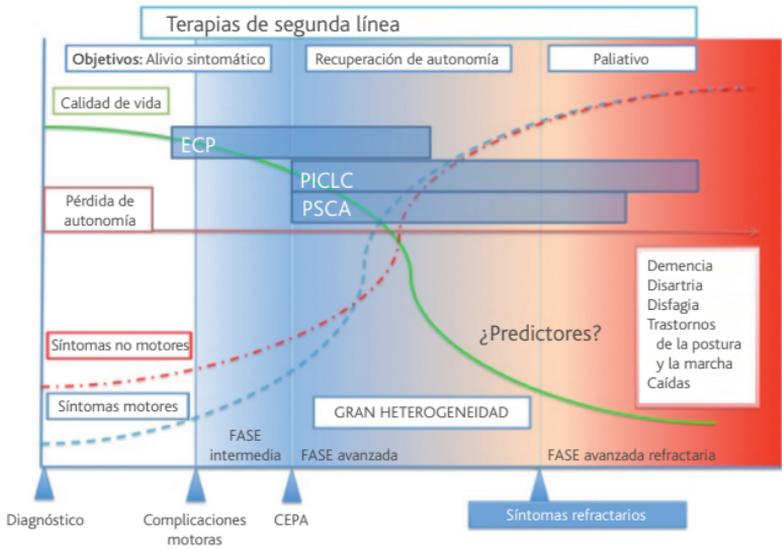
Las características o criterios de selección que debe cumplir el candidato son comunes a las tres TSL y se han asimilado de la indicación de los procedimientos de ECP (Tabla I), salvo en lo que se refiere al temblor refractario, en el que la estimulación es la principal o única opción, sin ser exigible una respuesta a la levodopa (LD). En pacientes con dicho temblor, la indicación se contempla incluso en una fase intermedia de la EP sin ser exigible un contexto de EPA\*\*.

---

\* Las inyecciones de apomorfina subcutánea son consideradas por el GATM como parte del tratamiento convencional (o de primera línea), aunque dentro del presente manual se incluya en el tema 14.

\*\* Consenso sobre la definición de EPA: «Fase de la enfermedad en la que están presentes determinados síntomas y complicaciones que repercuten de forma importante sobre el estado de salud del paciente y responden de forma insuficiente al tratamiento convencional».

**Figura I. Modelo evolutivo de la enfermedad de Parkinson**



Abreviaturas: véase Anexo III

**Tabla I. Características generales del candidato a una terapia de segunda línea (adaptación de los criterios CAPSIT-PD)**

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad de Parkinson idiopática</li> <li>- <math>\geq 4</math> años de evolución</li> <li>- Síntomas motores discapacitantes:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temblor, y/o</li> <li>• Fluctuaciones motoras, y/o</li> <li>• Discinesias</li> </ul> </li> <li>- Sin beneficio satisfactorio tras la optimización del tratamiento médico convencional</li> <li>- Buena respuesta a levodopa</li> <li>- Motivación y expectativas apropiadas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Demencia</li> <li>- Trastornos psiquiátricos activos (depresión grave, psicosis, inestabilidad emocional)</li> <li>- Patologías con mal pronóstico vital o funcional a medio plazo, o que supongan un riesgo quirúrgico inaceptable</li> </ul>

CAPSIT-PD: Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease

to ideal lo es para todas ellas y, con la excepción referida, el principal predictor del resultado resulta ser la respuesta clínica motora (consecución de un *on* óptimo sin sintomatología axial relevante) determinada mediante el test de LD<sup>1</sup>.

## ¿Desde y hasta cuándo debemos considerar una TSL?

Dada la heterogeneidad evolutiva de la EP, no siempre es fácil predecir precozmente qué pacientes van a ser candidatos a una TSL; cuando esto es posible, se les debería informar sobre todas las opciones (nivel de evidencia IV)<sup>1</sup>, de manera ideal en una fase intermedia y de un modo progresivo en las distintas revisiones en consulta (nivel de evidencia IV). En la práctica clínica, esta predicción es de alta probabilidad en la EP de inicio precoz o juvenil o en pacientes con temblor refractario, y poco probable en pacientes que empiezan la EP con más de 70 años, pues la frecuencia de fluctuaciones motoras graves en estos es muy baja, y la de manifestaciones refractarias, elevada.

La elección del momento idóneo debe ajustarse al perfil de cada paciente; no obstante, tras la optimización del tratamiento estándar, existe consenso sobre determinadas características que hacen previsible la indicación de una TSL y, por tanto, la idoneidad de la derivación a una unidad de trastornos del movimiento, incluso aunque hayan transcurrido menos de 4 años desde el inicio de la EP<sup>1</sup>. Estas características serían:

- Más de 5 tomas de LD al día y una duración de los períodos *off* de al menos 2 horas del tiempo en vigilia, especialmente si tales períodos son graves (nivel de evidencia IV); y/o
- Discinesias discapacitantes no controladas con amantadina (100-400 mg/d) (nivel de evidencia IV).

Expresado de otra forma, se considerarían como posibles candidatos a TSL aquellos pacientes fluctuantes con una terapia optimizada convencional (tema 8) que refieran por primera vez necesidad de ayuda para alguna de sus actividades de la vida diaria, aunque se presente en un intervalo de tiempo escaso en el día.

Recientemente, un comité de expertos europeo ha actualizado una herramienta (denominada Stimulus) para mejorar la derivación de los pacientes candidatos a ECP, y que incorpora a la aplicación informática

la evidencia derivada del estudio Earlystim<sup>4</sup>. La versión actual, llamada EARLYSTIMULUS ([www.earlystimulus.com](http://www.earlystimulus.com)), destaca por considerar la derivación desde los 4 años de evolución (en fase intermedia sin criterios de EPA o con temblor refractario) y no exige que las complicaciones motoras (síntomas *off*) o las discinesias sean graves, dependiendo en gran medida del resto de variables incluidas: edad, trastornos de la marcha y/o del equilibrio en *on*, grado de disfunción cognitiva y efectos adversos no motores de los fármacos antiparkinsonianos<sup>5</sup>.

Establecer unos límites en la indicación de una TSL es frecuentemente complejo; en general debe evitarse demorar la decisión y, en la medida de lo posible, indicarlas antes de que la sintomatología refractaria condicione de un modo significativo la calidad de vida. Una vez que se presente dicha sintomatología, se podría asumir la indicación ya en fase paliativa, en casos seleccionados que presentan fluctuaciones, discinesia o un temblor refractario de extraordinaria gravedad (nivel de evidencia IV).

Con objeto de mejorar la información pronóstica, resulta de interés conocer los principales factores de riesgo de una evolución más rápida hacia una EPA tardía o refractaria<sup>2,3,6</sup> (nivel de evidencia IV). Estos serían:

1. Edad superior a 70 años, fenotipo motor (rígido-acinético y predominio de la sintomatología axial sobre la apendicular);
2. Fenotipo no motor (trastorno de conducta del sueño REM [*rapid eye movements*], perfil neuropsicológico de riesgo);
4. Genotipo (p. ej., mutación del gen *GBA*); y
5. Comorbilidad (p. ej., patología cerebrovascular subclínica).

## ¿Cuáles son los objetivos de las TSL?

La decisión de tratar está condicionada por el balance entre el beneficio previsible (calidad de vida) y los riesgos e inconvenientes (según el perfil de paciente y el tipo de terapia), teniendo en cuenta todos los aspectos clínicos, personales y sociales relacionados. Para el éxito se considera imprescindible que el paciente acepte una determinada opción con un alto grado de motivación y unas expectativas apropiadas ajustadas y previamente definidas. También es necesario un adecuado soporte sociofamiliar y una colaboración mantenida con los profesionales sanitarios durante el seguimiento a largo plazo.

Como con todo tratamiento, los objetivos han de quedar predefinidos tras una información adecuada a las características del paciente, de forma que tras la evaluación se le expongan qué manifestaciones son susceptibles de mejorar, cuáles podrían hacerlo y, sobre todo, las que con alta probabilidad no mejorarán (Tabla II). La información será, por tanto, exhaustiva y realista a corto, medio y largo plazo.

**Tabla II. Puntos clave en la información al paciente y su cuidador**

### **Manejo de expectativas**

Las TSL no modifican el curso de la EP

El seguimiento es clave para el éxito de la TSL (durante los primeros meses son necesarias visitas frecuentes)

Hay que definir distintos tipos de objetivos, aclarando qué es lo que podría mejorar y lo que no...:

- A medio y largo plazo
- En términos de mejoría sintomática, funcional y de calidad de vida

### **Consideraciones**

Los pacientes y sus cuidadores deben tener acceso a la información sobre las distintas TSL, aunque esta será más exhaustiva una vez que se seleccione la más adecuada para nuestro paciente: beneficios esperables, inconvenientes y riesgos del procedimiento a corto, medio y largo plazo

*Abreviaturas: véase Anexo III*

Como se ha referido, la respuesta motora tras el test de LD (o apomorfina) sigue siendo el principal predictor del beneficio terapéutico, aunque el objetivo último sea conseguir una mejoría de la calidad de vida, que como constructo multidimensional está condicionada tanto por aspectos motores como no motores. Con las tres TSL se ha comprobado un efecto beneficioso sobre la sintomatología no motora<sup>7,8</sup>, si bien este beneficio es difícil desligarlo del cambio en los síntomas motores<sup>9,10</sup>. En la actualidad, los síntomas no motores sin complicaciones motoras no justifican la indicación de una TSL, por lo que a efectos prácticos podemos sintetizar los objetivos del siguiente modo:

- Disminuir la intensidad y duración de los síntomas motores (y no motores) en *off*.
- Disminuir la intensidad y duración de las discinesias en *on*.

En cuanto al impacto sobre las actividades de la vida diaria, se pretende una mejoría:

- Sintomática en pacientes sin discapacidad (p. ej., temblor refractario).
- Funcional, con recuperación de la autonomía.
- Paliativa, entendida como aquella derivada del alivio sintomático de pacientes discapacitados por manifestaciones refractarias, y que continuarán siendo dependientes en gran medida tras el tratamiento. Puede suponer una mejoría de la calidad de vida del paciente y un alivio de la sobrecarga del cuidador.

## ¿Qué TSL es más adecuada para nuestro paciente?

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 y los cuidadores<sup>11</sup> (nivel de evidencia IV). De manera ideal se debería informar sobre las tres TSL, pues existe un importante solapamiento entre ellas conforme a su indicación (nivel de evidencia IV). En la Tabla III se exponen las ventajas e inconvenientes relativos de cada procedimiento.

<b>Tabla III. Ventajas e inconvenientes relativos de cada terapia de segunda línea</b>			
	<b>ECP</b>	<b>PICLC</b>	<b>PSCA</b>
<b>Fase de la enfermedad</b>	<b>Intermedia o avanzada</b>	<b>Avanzada</b>	<b>Avanzada</b>
Efecto 24 horas	+++	++	++
Mejoría del temblor	+++	++	++
Mejoría de los síntomas no motores	+	+++	++
Mejoría de las discinesias	+++	+	++
Reducción de medicación	+++	+	+

*Continúa*

**Tabla III. Ventajas e inconvenientes relativos de cada terapia de segunda línea (continuación)**

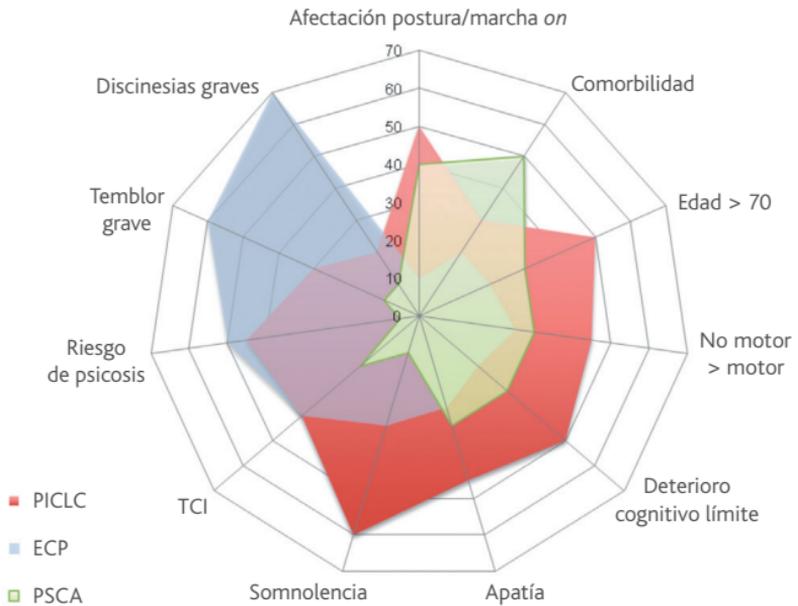
	ECP	PICLC	PSCA
Fase de la enfermedad	Intermedia o avanzada	Avanzada	Avanzada
Invasividad/ riesgos	+++	++	+
Abandono por complicaciones diferidas	+	++	+++
Comodidad/ autonomía	+++	++	+
Necesidad de cuidador	+	+++	+++

Abreviaturas: véase Anexo III

En este sentido, y como ejemplo, la ECP estaría indicada preferiblemente en una fase intermedia o menos evolucionada de la enfermedad y, aunque es más invasiva, tiene un mejor efecto sobre el temblor y las discinesias, permite reducir medicación, y no depende de dispositivos externos, por lo que aporta una mayor comodidad y autonomía al paciente respecto a los sistemas de perfusión. 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 (o si fracasaran los sistemas de perfusión de haber optado por estos inicialmente), el balance beneficio-riesgo o ganancia terapéutica podría ser ya desfavorable.

En muchas ocasiones, dado el solapamiento referido, es necesaria, para la decisión de la indicación de la terapia más adecuada para nuestro paciente, la ponderación de una serie de determinantes que, aun sin ser excluyentes por sí solos, nos orientarán hacia la opción con mayor ganancia terapéutica, previo consenso con el paciente y su cuidador<sup>1,7</sup>. A continuación se recogen los principales determinantes (Figura II).

**Figura II. Gráfico de araña con los principales determinantes en la decisión sobre la adecuación del tipo de TSL en candidatos con EPA y cuidador**



Representación paradigmática con el porcentaje de pacientes seleccionados para cada una de las TSL cuando predomina un determinante sobre el resto. Afectación postura/marcha on: fenotipo clínico en el que persisten algunos signos de afectación postural o de la marcha en *on* o predominan sobre los signos apendiculares en *off/on*. No motor > motor: fenotipo clínico en el que determinados aspectos no motores son más graves que los motores.

Abreviaturas: véase Anexo III

## DETERMINANTES MAYORES DE LA DECISIÓN

- **Edad:** Es un condicionante relativo, negativo en la indicación de la ECP, pues la ganancia terapéutica tiende a ser desfavorable a edades avanzadas por un previsible menor impacto sobre la calidad de vida, mayor riesgo de complicaciones y por el desarrollo precoz de sintomatología refractaria. Por consenso son preferibles las terapias de perfusión en mayores de 70 años, considerándose en este caso la ECP de tercera línea<sup>1</sup> (nivel de evidencia IV).
- **Cuidador:** Su participación es necesaria en las terapias de perfusión, de tal forma que sin su concurso la mayoría de los pacientes no serían candidatos.

- **Comorbilidad:** Condiciona la selección de la TSL, pues nos lleva a priorizar habitualmente las terapias de perfusión o menos invasivas.
- **Opinión del paciente** tras recibir una información individualizada sobre las TSL que se consideren cuando exista solapamiento de la indicación.

## DETERMINANTES MENORES DE LA DECISIÓN

- **Fenotipo motor:**
  - *Discinesias graves con dosis bajas de LD:* La ECP es la principal opción (ECP del núcleo subtalámico [NST] o del globo pálido interno [GPi]), resultando impredecible sobre ellas el beneficio a medio-largo plazo de las terapias de perfusión<sup>1</sup>.
  - *Temblo grave refractario:* La ECP es también la principal opción.
  - *Sintomatología axial (congelaciones de la marcha, inestabilidad y caídas) superior a la apendicular y/o con respuesta incompleta en on:* Cuando se presentan exclusivamente en *off* y, por tanto, se objetiva una adecuada respuesta a la LD, podemos optar por cualquiera de las TSL; no obstante, en sujetos con edad superior a 70 años su evolución tras ECP suele ser menos predecible, pues existen casos de empeoramiento de la sintomatología axial en *on* relacionados, sobre todo, con la estimulación del NST. En general, si existe una sintomatología axial refractaria leve o moderada (p. ej., congelaciones de la marcha) y la gravedad de las fluctuaciones justifican una TSL, debe considerarse en primer lugar una terapia de perfusión, con el conocimiento por parte del paciente y los familiares de que tal aspecto probablemente no mejorará.
- **Fenotipo no motor:** Aquellos síntomas no motores que responden a la LD y que son fluctuantes suelen aliviarse con las TSL<sup>1</sup> (nivel de evidencia IV). Las tres terapias pueden aliviar síntomas depresivos, relacionados con ansiedad, fatiga, dolor e incluso la calidad del sueño<sup>8,9</sup>. En un estudio abierto, el tratamiento mediante PICLC mejoró los síntomas no motores (trastornos del sueño, fatiga, síntomas gastrointestinales y urinarios) en mayor medida que la PSCA, con equivalencia en el cambio de calidad de vida<sup>9</sup> (nivel de evidencia IV).
  - *Deterioro cognitivo:* Si es relevante o con criterios de demencia leve, está contraindicada la ECP; sin embargo, puede considerarse

una terapia de perfusión en casos seleccionados con cuidadores motivados, teniendo presente un sentido de coste/oportunidad. Se deberá tener en cuenta un mayor riesgo de manifestaciones neuropsiquiátricas con la PSCA (nivel de evidencia IV). El deterioro cognitivo debe ser considerado de manera independiente de las fluctuaciones del rendimiento cognitivo en los períodos *off/on*, pues estas pueden beneficiarse de cualquier TSL<sup>1</sup> (nivel de evidencia IV).

- *Riesgo de psicosis*: Las manifestaciones psiquiátricas graves obligan generalmente a diferir una TSL hasta su adecuado control. En pacientes con antecedentes de psicosis dopaminérgica sin deterioro cognitivo significativo, con el objetivo añadido de reducir o retirar agonistas dopaminérgicos (AD), se puede indicar un procedimiento de ECP o mediante PICLC, mientras que la PSCA probablemente tenga un mayor riesgo de desencadenarla como se ha referido (nivel de evidencia IV).
- *Apatía*: Se ha descrito como complicación sobre todo tras la ECP del NST, motivada en parte por la retirada de AD y por el perfil del candidato. Con respecto a las terapias de perfusión, la apomorfinina podría tener menor riesgo de apatía que la PICLC<sup>9</sup> (nivel de evidencia IV).
- *Trastornos del control de los impulsos (TCI)*: A falta de estudios controlados centrados en los TCI, la PICLC podría ser la mejor opción, pues se ha descrito una menor incidencia e incluso mejoría de los TCI tras comenzar el tratamiento. La PSCA tampoco parece aumentar de una manera importante el riesgo de TCI<sup>12</sup>. Más variables son los resultados publicados de la ECP en este sentido. Con independencia de la terapia seleccionada, hay que considerar que los pacientes con TCI pueden tener más riesgo de apatía tras la retirada o reducción de AD y de síndromes de retirada de estos (nivel de evidencia IV).

Cada uno de los determinantes tiene un peso en la decisión y no contraindican de manera absoluta ninguna de las tres TSL si las complicaciones motoras (fluctuaciones) son suficientemente graves. En virtud de los aspectos revisados, la terapia con un aparente mayor espectro de indicaciones es la PICLC, y parece claro que ante un paciente candidato a cualquiera de las TSL siempre es preferible optar por una de ellas a la terapia médica convencional.

## RECOMENDACIONES DEL GATM

Debe evitarse la demora en el reconocimiento y tratamiento de los candidatos a TSL

RECOMENDACIÓN GRADO C

Las TSL están contraindicadas en la demencia moderada-grave, o cuando los períodos *on* son subóptimos con síntomas motores refractarios y/o afectación axial grave

RECOMENDACIÓN GRADO C

Las principales características que hacen previsible la indicación de una TSL son:

- Más de 5 tomas de LD al día y una duración de los períodos *off*  $\geq 2$  horas del tiempo en vigila, especialmente si tales períodos son graves, y/o
- Discinesias discapacitantes no controladas con amantadina, o
- Temblor refractario

RECOMENDACIÓN GRADO C

Se debería informar sobre las tres TSL cuando existe un solapamiento de la indicación

RECOMENDACIÓN GRADO C

Se debe elegir la TSL adecuada de forma individualizada atendiendo a criterios clínicos (perfil del candidato) y a la preferencia de los pacientes y cuidadores

RECOMENDACIÓN GRADO C

En pacientes mayores de 70 años son preferibles las terapias de perfusión, salvo en casos muy seleccionados

RECOMENDACIÓN GRADO C

Abreviaturas: véase Anexo III

## REFERENCIAS

1. Odin P, Chaudhuri KR, Slevin JT, et al. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(10): 1133-44.
2. Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, et al. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain.* 2010;133(Pt 6):1755-62.
3. Velseboer DC, de Bie RM, Wieske L, et al. Development and external validation of a prognostic model in newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology.* 2016;86(11):986-93.
4. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 2013;368:610-22.
5. Moro E, Schüpbach M, Wächter T, et al. Referring Parkinson's disease patients for deep brain stimulation: a RAND/UCLA appropriateness study. *J Neurol.* 2016;263(1):112-9.
6. Brockmann K, Srujijes K, Pflederer S, et al. GBA-associated Parkinson's disease: reduced survival and more rapid progression in a prospective longitudinal study. *Mov Disord.* 2015;30(3):407-11.

7. Worth PF. When the going gets tough: how to select patients with Parkinson's disease for advanced therapies. *Pract Neurol*. 2013;13:140-52.
8. Dafsari HS, Reddy P, Herchenbach C, et al.; IPMDS Non-Motor Symptoms Study Group. Beneficial effects of bilateral subthalamic stimulation on non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Brain Stimul*. 2016;9(1):78-85.
9. Martínez-Martín P, Reddy P, Katzenschlager R, et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(4):510-6.
10. Storch A, Schneider CB, Wolz M, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: Severity and correlation with motor complications. *Neurology*. 2013;80:800-9.
11. Volkmann J, Albanese A, Antonini A, et al. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. *J Neurol*. 2013;260:2701-14.
12. Todorova A, Samuel M, Brown RG, et al. Infusion therapies and development of impulse control disorders in advanced Parkinson disease: clinical experience after 3 years' follow-up. *Clin Neuropharmacol*. 2015;38(4):132-4.



# 14

## TERAPIAS DE SEGUNDA LÍNEA (I): APOMORFINA SUBCUTÁNEA<sup>1</sup>

**Manuel Carballo Cordero, Francisco Pérez Errazquin**

### ACTUALIZACIÓN 2017

2 Documentos de consenso<sup>3,4</sup>, 1 Revisión sistemática<sup>8</sup>,  
3 Estudios de cohortes<sup>11,15,17</sup>, 1 Serie de casos<sup>9</sup>  
y 1 Estudio de costes<sup>16</sup> añadidos  
Nueva recomendación

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 aquella. No es efectiva por vía oral al ser ampliamente metabolizada en el hígado, por lo que se utiliza por vía subcutánea con elevada biodisponibilidad. Se han estudiado otras vías de administración (intranasal, sublingual, transdérmica y rectal) que no han resultado aplicables a la clínica actual, ya sea por dificultades técnicas o por efectos secundarios. Su estructura de amina terciaria (muy parecida a la de la dopamina) le permite un paso rápido por la barrera hematoencefálica y actuar en los receptores dopaminérgicos D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>. Su afinidad por D<sub>2</sub> es tan potente como la de la levodopa. Los efectos antiparkinsonianos de la apomorfina se conocen desde mitad del pasado siglo, antes incluso de la aparición de la levodopa; sin embargo, por sus efectos emético e hipotensor no se incorporó al arsenal terapéutico de la enfermedad de Parkinson (EP) hasta finales de los setenta, con el uso de la domperidona; desde entonces, numerosas publicaciones avalan su utilidad en la EP<sup>2-4</sup>.

La apomorfina está indicada en cualquier paciente con EP que presenta fluctuaciones motoras y no motoras con el tratamiento oral. Su efecto es superponible al de la levodopa, pero de inicio de acción más rápido y predecible. Existen dos modalidades de administración: en inyecciones intermitentes con pluma o como terapia de segunda línea (TSL), mediante perfusión subcutánea continua (PSCA).

## ¿Qué aporta la apomorfina en inyección intermitente?

La apomorfina en inyección intermitente ha sido comparada con placebo en varios estudios, demostrando eficacia en reducir la intensidad y la duración de los períodos *off* en pacientes con EP con complicaciones motoras (nivel de evidencia I-II)<sup>5,6</sup>. En estudios abiertos se ha constatado que este beneficio se mantiene a largo plazo, sin tolerancia ni pérdida de eficacia apreciables (nivel de evidencia IV)<sup>7</sup>. También se ha descrito su eficacia sobre distintos síntomas no motores (dolor, enlentecimiento mental, tristeza) asociados a los períodos *off* (nivel de evidencia IV)<sup>8</sup>.

Es necesario realizar un test de apomorfina que asegure la dosis óptima y tolerancia al fármaco. En el consenso español<sup>3</sup> se ha propuesto una versión simplificada. Su efecto se inicia aproximadamente a los 5-10 minutos y se mantiene hasta 45-60 minutos. La dosis eficaz, que varía en general entre 3 y 7 mg, es única para cada paciente y se mantiene estable y eficaz a lo largo del tiempo. Si no se obtiene respuesta con una dosis superior a 7 mg, probablemente el fármaco no sea eficaz, o lo sea con efectos secundarios limitantes. En pacientes con disautonomía grave, intolerancia a AD o bajo peso, es prudente canalizar una vía y disponer de atropina.

La indicación principal de la apomorfina en pluma es tratar fluctuaciones motoras y no motoras como por ejemplo, episodios de acinesia/distonía matutina, deterioro fin de dosis, retraso en el inicio del efecto, prevención de *off* predecibles, etc.; dichos *off* deben además repercutir negativamente en la calidad de vida del paciente (nivel de evidencia IV). Como terapia de rescate, el tratamiento de base en líneas generales no se modifica. Es aconsejable un adiestramiento del paciente para que reconozca los primeros síntomas del *off* y poder revertirlos de inicio<sup>3</sup>.

## ¿Cuándo, cómo y por qué usar la perfusión subcutánea continua de apomorfina?

La PSCA a través de un sistema de bomba portátil programable con inserción de una aguja en el abdomen (también en hombros, nalgas, muslos) es una de las tres TSL disponibles en la actualidad como tratamiento de la EP avanzada<sup>9</sup>, junto a la perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa (PICLC) y la estimulación cerebral profunda (ECP) (véase tema 13). El candidato tradicional era aquel que, habiendo obtenido una buena respuesta con apomorfina en inyecciones intermitentes, precise cambiar a perfusión continua porque requería un número elevado de inyecciones (>5-6 al día), o por frecuentes o prolongados *off* (>3-4 h o 25-30% del tiempo *off* en vigilia) (nivel de evidencia IV). Sin embargo, hoy día cualquier paciente con episodios *off* múltiples o prolongados y/o con discinesias invalidantes, sin una respuesta adecuada esperable con el tratamiento convencional (oral, transdérmico o con la propia apomorfina subcutánea en inyecciones múltiples), se puede considerar candidato a la terapia; de hecho, la mayoría de los casos no han pasado previamente por apomorfina en pluma (nivel de evidencia IV). El tratamiento se instaura habitualmente en hospital de día o consultas<sup>3,4</sup>, simplificando en gran medida el protocolo original que requería ingreso hospitalario. Puede realizarse un test de apomorfina o bien comenzar con la perfusión directamente (en la mayoría de centros en la actualidad) a razón de 1-2 mg/h, e ir aumentando 0,5-1 mg/h en días/semanas siguientes hasta alcanzar la dosis óptima de mantenimiento.

No existe una directriz fija que marque el ritmo de reducción y/o retirada de la medicación oral a la vez que se sube la dosis de apomorfina. Se aconseja retirar en primer lugar inhibidores de la catecol-orto-metiltransferasa (ICOMT), inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), amantadina y anticolinérgicos; posteriormente, agonistas dopaminérgicos (AD) (vigilando la aparición de síndrome de retirada de AD); y, por último, la levodopa. La aparición de discinesias indicaría la necesidad de bajar la dosis de levodopa. La perfusión se mantiene 12-16 horas con descanso durante las horas del sueño nocturno, aunque en determinadas circunstancias (*off* graves durante el sueño) puede mantenerse las 24 horas del día. No es frecuente conseguir la situación ideal de monoterapia con apomorfina<sup>9</sup>.

Existen series de casos que muestran que la PSCA reduce el tiempo *off*<sup>10-11</sup> y en menor medida las discinesias<sup>12</sup>, permitiendo asimismo la reducción del tratamiento oral concomitante (nivel de evidencia IV), además de mejorar parámetros de calidad de vida. Aunque no existen ensayos comparativos directos con las otras TSL, sí se han publicado series de casos donde se replican mejorías superponibles en reducción de tiempo *off*, siendo el potencial de reducción de las discinesias algo menor<sup>13-15</sup>. La apomorfina en perfusión continua no tiene las restricciones de uso que plantea la ECP en cuanto a edad, presencia de signos axiales y demencia. Es claramente el procedimiento más económico<sup>16</sup> y simple y el menos invasivo de las tres alternativas; y, al igual que la PICLC, completamente reversible.

Hay cierta controversia en cuanto a qué TSL elegir (tema 13), ya que varias pueden ser igualmente válidas; la indicación de apomorfina debe hacerse de forma individualizada, según criterios de idoneidad clínica y sin olvidar la preferencia del paciente (nivel de evidencia IV).

## ¿Es la apomorfina subcutánea una terapia segura?

Como AD, presenta las reacciones adversas habituales de este grupo farmacológico: náuseas, vómitos, hipotensión, discinesias, psicosis, sedación, etc. La especial afinidad por los receptores D<sub>2</sub> (no así D<sub>3</sub>) hace de la apomorfina el AD con menor potencial de complicaciones neuropsiquiátricas o trastorno de control de impulsos (TCI)<sup>17</sup>. La asociación de domperidona oral minimiza la aparición de náuseas y/o hipotensión frecuentes, sobre todo al inicio de la terapia. La European Medicines Agency aconseja no usar domperidona más allá de una semana y en dosis de 10 mg/8 h, por posibles efectos arritmogénicos, debido a lo cual se recomienda realizar un electrocardiograma.

Como efectos adversos típicos de la apomorfina destacan:

- Nódulos subcutáneos en la zona de inyección: son, con diferencia, el efecto secundario más frecuente y limitante del uso de apomorfina a largo plazo. En su mayoría son leves y de fácil manejo, y rara vez suponen una complicación grave (paniculitis o abscesos). Su aparición se previene con una higiene escrupulosa, rotación en los puntos de inyección, masaje de la zona de punción y aplicación de

cremas antinódulos. Si estos aparecen se añadirá a lo anterior la utilización de parches de silicona y sesiones de ultrasonidos<sup>18</sup>.

- Anemia hemolítica autoinmunitaria: aunque infrecuente, es una complicación potencialmente grave, por lo que se aconseja realizar un test de Coombs previo al inicio del tratamiento y de forma periódica cada 3-6 meses.

Distintos estudios describen un porcentaje elevado de pérdidas en el seguimiento de pacientes de hasta un tercio a los 2 años, según las series<sup>10,11</sup>. Estos abandonos son debidos al uso de la PSCA como «terapia puente» (como opción previa o durante el tiempo de espera de otras TSL, como ECP e PICLC), por una percepción de baja eficacia (en ocasiones por infradosificación), por efectos adversos (nódulos, somnolencia, delirio, TCI) y, frecuentemente, por la carga que conlleva en el paciente y su cuidador, las inyecciones diarias y el manejo del dispositivo. Existen guías de actuación para mejorar la adherencia al tratamiento<sup>3,4</sup>.

#### RECOMENDACIONES DEL GATM

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

RECOMENDACIÓN GRADO A

La apomorfina en inyecciones intermitentes es eficaz para reducir los períodos *off* en pacientes con fluctuaciones motoras y no motoras

RECOMENDACIÓN GRADO A

La apomorfina en perfusión continua es eficaz para mejorar las fluctuaciones motoras y no motoras, y, en menor medida, las discinesias en pacientes con EP avanzada

RECOMENDACIÓN GRADO C  
Actualización 2017

Se precisa adiestramiento del paciente y su cuidador en el uso de la apomorfina, y una aceptación de sus posibles complicaciones

RECOMENDACIÓN GRADO C

#### REFERENCIAS

1. Carballo Cordero M, Mínguez Castellanos A. Terapias avanzadas I: apomorfina subcutánea. En: Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellanos A, eds. Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento. Sociedad Andaluza de Neurología. Barcelona: Editorial Glosa; 2012. p. 119-23.
2. Unti E, Ceravolo R, Bonuccelli U. Apomorphine hydrochloride for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(7):723-32.

3. García Ruiz PJ, Luquín MR, Martínez Castrillo JC. Consenso del Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento (GETM) sobre apomorfina subcutánea en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol.* 2012;55(51).
4. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, García Ruiz PJ, et al.; Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease: clinical practice recommendations. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(9):1023-30.
5. Ostergaard L, Werdelin L, Odin P, et al. Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995; 58:681-7.
6. Dewey RB Jr, Hutton JT, LeWitt PA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch Neurol.* 2001;58: 1385-92.
7. Tyne HL, Parsons J, Tyne HL, et al. A 10 year retrospective audit of long-term apomorphine use in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2004;251:1370-4.
8. Todorova A, Ray Chaudhuri K. Subcutaneous apomorphine and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(12):1073-8.
9. Martínez-Martín P, Reddy P, Antonini A, et al. Chronic subcutaneous infusion therapy with apomorphine in advanced Parkinson's disease compared to conventional therapy: a real life study of non motor effect. *J Parkinsons Dis.* 2011;1(2):197-203.
10. García Ruiz PJ, Sesar Ignacio A, Ares Pensado B, et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord.* 2008;23(8):1130-6.
11. Borgemeester RW, Drent M, van Laar T. Motor and non-motor outcomes of continuous apomorphine infusion in 125 Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;23:17-22.
12. Katzenschlager 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(2):151-7.
13. Clarke CE, Worth P, Grosset D, et al. Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15(10):728-41.
14. Antonini A, Isaias IU, 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(4):579-85.
15. Martínez-Martín P, Reddy P, Katzenschlager R, et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(4):510-6.
16. Valdeoriola F, Puig-Junoy J, Puig-Peiró R; Workgroup of the SCOPE study. Cost analysis of the treatments for patients with advanced Parkinson's disease: SCOPE study. *J Med Econ.* 2013;16(2): 191-201.
17. Todorova A, Samuel M, Brown RG, Chaudhuri KR. Infusion therapies and development of impulse control disorders in advanced Parkinson Disease: clinical experience after 3 years' follow-up. *Clin Neuropharmacol.* 2015;38 (4):132-4.
18. Poltawski L, Edwards H, Todd A, et al. Ultrasound treatment of cutaneous side-effects of infused apomorphine: a randomized controlled pilot study. *Mov Disord.* 2009;24(1):115-8.

# 15

## TERAPIAS DE SEGUNDA LÍNEA (II): PERFUSIÓN INTESTINAL CONTINUA DE LEVODOPA/CARBIDOPA<sup>1</sup>

**Carlos J. Madrid Navarro, Fátima Carrillo García**

### ACTUALIZACIÓN 2017

1 Ensayo clínico aleatorizado (fase III)<sup>6,7</sup>, 2 Estudios abiertos (fase IV)<sup>8,9</sup>, 6 Series de casos<sup>10-15</sup> y 1 Estudio de coste-utilidad<sup>17</sup> añadidos  
1 Nueva recomendación (3 recomendaciones actualizadas)

La perfusión intestinal continua de levodopa-carbidopa (PICLC) consiste en una suspensión acuosa de levodopa (20 mg/ml) y carbidopa (5 mg/ml) en un gel de carboximetilcelulosa (Duodopa®), que se administra de forma continua directamente en el duodeno distal/yeyuno proximal. El gel se almacena en casetes conectados a una bomba de perfusión externa y a una sonda gastroduodenal colocada mediante gastrostomía endoscópica percutánea (PEG). La bomba se programa para permitir una dosificación individual, manteniendo la perfusión generalmente unas 16 horas diarias. Antes de practicar la PEG, habitualmente se hace una prueba terapéutica a través de una sonda nasoduodenal<sup>2</sup>.

La PICLC es una terapia indicada en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) avanzada que presentan fluctuaciones motoras que no responden a la medicación oral convencional.

## ¿Qué ventajas aporta respecto al tratamiento oral?

La levodopa (LD) en combinación con un inhibidor de la dopa-descarboxilasa es el tratamiento médico más eficaz para la EP. La fluctuación en los niveles plasmáticos de la LD oral se relaciona con la aparición de complicaciones motoras, debido a la estimulación pulsátil de los receptores de dopamina<sup>3</sup>. La PICLC permite una estimulación continua de los receptores dopaminérgicos a nivel estriatal, además de evitar el vaciamiento gástrico errático. Diversos estudios han valorado la farmacocinética de la LD en perfusión intestinal.

Un estudio abierto sin grupo de control que incluyó 18 pacientes determinó de forma completa el perfil farmacocinético durante 16 horas de perfusión, encontrando que los niveles de LD plasmática mostraban bajas cifras de fluctuación y porcentaje de variación intra-individual (13%)<sup>4</sup>. Con las concentraciones plasmáticas de LD de pacientes que habían participado en los ensayos clínicos de seguridad y eficacia de Duodopa® se pudo diseñar un modelo farmacocinético bicompartimental, que incluyó 45 y 23 sujetos con PICLC y LD oral respectivamente. Quedó demostrado que la perfusión intestinal de LD presentaba una absorción más rápida, una biodisponibilidad media similar a la LD oral (97%) y una variabilidad intrasujeto menor en las concentraciones de LD (nivel de evidencia III)<sup>5</sup>.

La PICLC se ha mostrado efectiva en el tratamiento de las fluctuaciones motoras en la EP avanzada. La principal evidencia deriva de un único ensayo clínico controlado, aleatorizado con doble ciego y doble enmascaramiento, en el que se comparó durante 12 semanas un grupo con PICLC y placebo oral y un grupo de control con medicación oral e perfusión intestinal de placebo en gel. Cada grupo incluía 35 y 31 pacientes, respectivamente<sup>6</sup>; se trataba de pacientes con EP avanzada con un mínimo de 3 horas en *off* al día, sin control a pesar de la optimización de la medicación oral. La PICLC demostró una mejoría importante en la sintomatología motora, con:

- Una reducción significativa del tiempo en *off* respecto al grupo con medicación oral en casi 2 horas ( $-1,91$ ;  $p < 0,0015$ ), y 4 horas en comparación con su momento basal (nivel de evidencia I).
- Mejoría de las discinesias, a expensas del aumento del tiempo en *on* sin discinesias incapacitantes, mientras que no disminuyó el

tiempo en *on* con discinesias. Posiblemente el tiempo en *on* sin discinesias aumentó gracias a la reducción de horas en *off*, y no por la disminución del tiempo con discinesias, que permaneció estable. La evidencia científica del efecto sobre las discinesias fue, por tanto, moderada, ya que, debido al tamaño de la muestra y al bajo nivel de discinesias basal que tenían los pacientes incluidos, el estudio no estaba diseñado para valorar la influencia sobre las discinesias (nivel de evidencia II).

- La mejoría de la sintomatología motora se asoció, además, a una mejora de la calidad de vida frente al tratamiento convencional, con menor puntuación en el índice sumarial del Parkinson's Disease Questionnaire de 39 ítems (PDQ-39) ( $-7,0$ ;  $p < 0,015$ ) y la subescala motora de la escala unificada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson (UPDRS-III) (nivel de evidencia I).

El reducido tamaño de la muestra y el tiempo corto de seguimiento (12 semanas) podrían limitar la validez de los resultados del ensayo. Sin embargo, estudios prospectivos abiertos sin grupo de control han venido a confirmar el buen efecto sobre las complicaciones motoras a largo plazo con un mayor número de pacientes. Un estudio de extensión de 52 semanas del estudio doble ciego anterior, que incluía pacientes que continuaban con la perfusión intestinal o bien comenzaban con ella en el caso de que hubieran estado previamente con medicación oral, confirmó la buena respuesta de la sintomatología motora<sup>7</sup>. Los pacientes que continuaban con la PICLC mantuvieron la reducción del tiempo en *off* previa, mientras que los pacientes *naïve* inicialmente disminuían el tiempo en *off* (2,34 horas;  $p < 0,001$ ) y posteriormente conservaban la estabilidad durante todo el seguimiento. Esta reducción del tiempo en *off* es similar a la encontrada en el grupo que inició la PICLC en el ensayo clínico doble ciego aleatorizado del que proviene la cohorte de extensión<sup>6</sup>, por lo que se trata de un efecto consistente. Resultados similares se encontraron en dos estudios abiertos prospectivos sin grupo de control, con 272 y 172 pacientes respectivamente, con EP avanzada evaluados durante un año, mostrando una reducción del tiempo en *off* respecto a la situación basal muy significativa ( $-4,4 \pm 2,9$ ;  $p < 0,001$  y  $-4,7 \pm 3,4$  horas;  $p < 0,05$ )<sup>8,9</sup>. El efecto sobre las discinesias es variable y la evidencia es más débil a largo plazo. El tiempo con discinesias tendió a mantenerse estable a pesar de la introducción de la PICLC<sup>8</sup>, aunque sí disminuyó de forma significativa en un estudio ( $-1,7 \pm 5,5$  horas;  $p < 0,05$ )<sup>9</sup> (nivel de

evidencia IV). Por tanto, la PICLC obtiene en las complicaciones motoras una mejoría sostenida a largo plazo, principalmente en el control del tiempo en *off* diario y, en menor grado, en la mejoría o reducción de las discinesias (nivel de evidencia III-IV).

En cuanto a los síntomas no motores, la PICLC puede ser efectiva, como se ha objetivado en algunas series de estudios y casos, principalmente sin grupo de control. En una cohorte de 16 pacientes (media de seguimiento de  $32,2 \pm 12,4$  meses) se demostró que la PICLC aportaba una mejoría significativa en las puntuaciones en la escala de síntomas no motores (NMSS), en el total y en el dominio de sueño/fatiga<sup>10</sup>. La mejoría en los síntomas no motores no solo afecta al sueño, sino que se extiende a nivel gastrointestinal y urinario, lo que se asocia a una recuperación de la calidad de vida (PDQ-8;  $p = 0,01$ ) (nivel de evidencia IV)<sup>9</sup>. Un estudio controlado no aleatorizado con 17 pacientes con PICLC y 9 con medicación oral, reafirmó que el beneficio que aporta la PICLC frente al tratamiento convencional sobre los síntomas no motores abarca desde el sueño a los síntomas cardiovasculares, urinarios, gastrointestinales y sexuales, según la puntuación en la NMSS ( $p < 0,027$ ) (nivel de evidencia III)<sup>11</sup>. Aunque no existen ensayos adecuadamente desarrollados para la comparación entre diferentes terapias de segunda línea (tema 13), un estudio abierto con PICLC y perfusión subcutánea continua de apomorfina mostró que, aunque en ambos grupos existió una mejoría significativa en todos los dominios, los pacientes con PICLC obtenían una mejor respuesta en algunos síntomas no motores como el sueño ( $p = 0,017$ ), los síntomas digestivos ( $p = 0,004$ ), urinarios ( $p = 0,0001$ ) y los de la esfera sexual ( $p = 0,001$ ) (nivel de evidencia III)<sup>12</sup>.

## ¿Es la PICLC un tratamiento seguro?

La mayoría de los ensayos que avalan la seguridad de la terapia con PICLC están diseñados de forma prospectiva y sin grupo de control, salvo el ensayo de Olanow *et al.*, en el cual el porcentaje de efectos adversos fue similar entre el grupo con PICLC y el de control<sup>6</sup>. Tanto en este como en otros estudios se ha puesto de manifiesto que el tratamiento con PICLC es seguro a largo plazo<sup>6-9</sup> (nivel de evidencia I). Aunque las complicaciones son frecuentes, de hasta el 95 %, la mayoría son leves y van disminuyendo gradualmente desde el inicio del tratamiento. Asimismo, el porcentaje de pacientes que suspenden el

tratamiento a consecuencia de los efectos adversos es muy bajo, de entre un 3 y un 7%<sup>6-8</sup>.

Las complicaciones más frecuentes se producen fundamentalmente en la primera semana tras el inicio del tratamiento y están relacionadas la mayoría con el procedimiento quirúrgico<sup>6,8,9</sup>. Dentro de este grupo se encuentran dolor abdominal, dolor orofaríngeo, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal y enrojecimiento a nivel del estoma, que, aunque tienen una alta incidencia en las distintas series, suelen ser leves y autolimitadas<sup>6-8</sup>. Asimismo, la técnica quirúrgica mediante PEG conlleva las complicaciones más graves relacionadas con este tipo de terapia. Entre ellas cabe destacar el neumoperitoneo, la peritonitis y las neumonías aspirativas, aunque su incidencia en las distintas series es baja (aproximadamente un 14%). En general se suelen solventar con medidas conservadoras y antibioterapia, y rara vez precisan la retirada del dispositivo<sup>6-9</sup>.

Aunque la forma de administración de la LD a través de la perfusión intestinal continua podría aumentar la biodisponibilidad del fármaco, la incidencia de complicaciones asociadas con la levodopa/carbidopa, como discinesias, psicosis, alucinaciones o hipotensión ortostática, es similar a la observada en pacientes que se encuentran en tratamiento con LD oral<sup>6</sup>. Este tipo de complicaciones suele conllevar el ajuste individualizado del tratamiento dopaminérgico.

Hay que tener en cuenta, además, que la PICLC 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. Los más frecuentes son: migración de la sonda (especialmente hacia el estómago), obstrucción de la sonda, rotura de las conexiones o de la propia sonda interna y fallo en la bomba de perfusión<sup>6,8</sup>. Aunque en general pueden solventarse con medidas conservadoras, a veces requieren la sustitución de los dispositivos mediante una nueva endoscopia oral.

Se han descrito casos de polineuropatía aguda y crónica en distintas series asociadas al tratamiento con PICLC<sup>13</sup>. Mientras la forma crónica suele ser sensitiva, distal, leve y lentamente progresiva, las formas agudas, también llamadas «pseudo-Guillain-Barré», suelen ser rápidamente progresivas y graves y su aparición conlleva la retirada del tratamiento con PICLC. Pueden desarrollarse desde pocas semanas después de haber iniciado al tratamiento hasta tres años más tarde<sup>13</sup>.

La fisiopatología no está del todo aclarada, aunque en las formas crónicas parecen estar involucrados fundamentalmente niveles bajos de vitaminas B<sub>12</sub> y B<sub>6</sub>, niveles altos de homocisteína y dosis altas de LD<sup>14,15</sup>. En las formas agudas parecen intervenir factores metabólicos, como los descritos en las formas crónicas, y mecanismos inflamatorios. Esto último viene sugerido por los hallazgos en biopsias de nervio de pacientes que han desarrollado polineuropatía aguda asociada al tratamiento con PICLC, en las que se ha descrito un infiltrado inflamatorio discreto<sup>10,15</sup>. Dadas las implicaciones que puede llegar a tener el desarrollo de polineuropatía en pacientes en tratamiento con PICLC, es fundamental la prevención de este tipo de complicaciones, para lo cual distintos autores han desarrollado una serie de recomendaciones<sup>13,16</sup> (Tabla I).

#### **Tabla I. Recomendaciones para la prevención de polineuropatía en pacientes en tratamiento con PICLC**

Determinar el índice de masa corporal y el estado nutricional de los pacientes

Identificar causas de malabsorción

Examen neurológico, electroneurograma y electromiograma previos al inicio del tratamiento con PICLC

Controles periódicos (mensualmente durante los primeros 6 meses y, después, cada 3 meses) de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico ( $\pm$  homocisteína,  $\pm$  ácido metil-malónico)

Determinar homocisteína y ácido metil-malónico cuando las cifras de vitamina B<sub>12</sub> sean iguales o inferiores a 300 pg/dl

Si existe un déficit vitamínico antes de comenzar el tratamiento con PICLC, deberá ser tratado durante la terapia

En caso de detectarse una polineuropatía previa al inicio del tratamiento con PICLC, deberá replantearse la terapia

*Abreviaturas: véase Anexo III*

## **¿Es la PICLC una terapia coste-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 coste-efectivo<sup>17</sup> (nivel de evidencia III). En palabras de los autores, este coste adicional estará justificado o no en función de cómo se midan los beneficios y de cómo sean valorados por la sociedad.

#### RECOMENDACIONES DEL GATM

La PICLC es eficaz para el control de las complicaciones motoras en la EP avanzada	<b>RECOMENDACIÓN GRADO A</b> Actualización 2017
La PICLC mejora la biodisponibilidad de LD, obteniéndose unos niveles plasmáticos más estables respecto a su administración oral	<b>RECOMENDACIÓN GRADO C</b>
La PICLC aporta un beneficio añadido a la sintomatología no motora y mejora la calidad de vida	<b>RECOMENDACIÓN GRADO C</b> Actualización 2017
La PICLC constituye una terapia segura en la EP avanzada	<b>RECOMENDACIÓN GRADO A</b> Actualización 2017

Abreviaturas: véase Anexo III

#### REFERENCIAS

- Carrillo García F, Mínguez Castellanos A. Terapias avanzadas II: infusión duodenal del levodopa. En: Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellanos A, eds. Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento. Sociedad Andaluza de Neurología. Barcelona: Editorial Glosa; 2012. p 125-9.
- Lew MF, Slevin JT, Krüger R, et al. Initiation and dose optimization for levodopa-carbidopa intestinal gel: Insights from phase 3 clinical trials. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21:742-8.
- Poewe W, Antonini A. Novel formulations and modes of delivery of levodopa. *Mov Disord.* 2015; 30:114-20.
- Nyholm D, Odin P, Johansson A, et al. Pharmacokinetics of levodopa, carbidopa, and 3-O-methyldopa following 16-hour jejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease patients. *AAPS J.* 2013;15:316-23.
- Othman AA, Dutta S. Population pharmacokinetics of levodopa in subjects with advanced Parkinson's disease: levodopa-carbidopa intestinal gel infusion vs. oral tablets. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78:94-105.
- Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol.* 2014;13:141-9.
- Slevin JT, Fernández HH, Zadikoff C, et al. Long-term safety and maintenance of efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel: an open-label extension of the double-blind pivotal study in advanced Parkinson's disease patients. *J Parkinsons Dis.* 2015;5:165-74.
- Fernández HH, Staendaert DG, Hauser RA, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: Final 12-month, open-label results. *Mov Disord.* 2015;30:500-9.
- Antonini A, Yegin A, Preda C, et al. Global long-term study on motor and non-motor symptoms and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients; 12-month interim outcomes. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21:231-5.

10. Cáceres-Redondo MT, Carrillo F, Lama MJ, et al. Long-term levodopa/carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *J Neurol*. 2014;261:561-9.
11. Reddy P, Martínez-Martín P, Rizos A, et al. Intrajejunal levodopa versus conventional therapy in Parkinson disease: motor and nonmotor effects. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35:205-7.
12. Martínez-Martín P, Reddy P, Katzenschlager R, et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30:510-6.
13. Müller T, van Laar T, Cornblath DR, et al. Peripheral neuropathy in Parkinson's disease: levodopa exposure and implications for duodenal delivery. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19:501-7.
14. Merola A, Romagnolo A, Zibetti M, et al. Peripheral neuropathy associated with levodopa-carbidopa intestinal infusion: a long-term prospective assessment. *Eur J Neurol*. 2016;23:501-9.
15. Uncini A, Eleopra R, Onofrij M. Polyneuropathy associated with duodenal infusion of levodopa in Parkinson's disease: features, pathogenesis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86:490-5.
16. Santos-García D, de la Fuente-Fernández R, Valdeoriola F, et al. Polyneuropathy while on duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease patients: we must be alert. *J Neurol*. 2012;259:1668-72.
17. Kristiansen IS, Binglefors K, Nyholm D, et al. 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;7:167-80.

# 16

## TERAPIAS DE SEGUNDA LÍNEA (III): TRATAMIENTO QUIRÚRGICO<sup>1</sup>

**Adolfo Mínguez Castellanos, Teresa Muñoz Ruiz**

ACTUALIZACIÓN 2017  
2 Metanálisis<sup>11,12</sup>, 2 Revisiones sistemáticas<sup>7,14</sup>,  
2 Ensayos clínicos aleatorizados<sup>5,6</sup>, 1 Estudio cualitativo  
(RAND/UCLA)<sup>10</sup> añadidos  
Nuevas recomendaciones

El tratamiento quirúrgico funcional de la enfermedad de Parkinson (EP) se plantea en la actualidad para mejorar el control sintomático de pacientes seleccionados cuando la respuesta al tratamiento farmacológico, aunque aceptable, resulta insuficiente a lo largo del día o va acompañada 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 riesgo/beneficio, especialmente al permitir procedimientos bilaterales. Consiste en la implantación estereotáctica de electrodos intracerebrales conectados a un generador de impulsos programable. La estimulación eléctrica en alta frecuencia es capaz, por mecanismos no del todo conocidos, de modular los circuitos implicados en las principales manifestaciones motoras (y algunas no motoras), permitiendo un mejor control sinto-

mático de la enfermedad. Las dianas quirúrgicas más utilizadas son el núcleo subtalámico (NST) y el globo pálido interno (GPi).

## ¿Qué resultados se obtienen?

Numerosos estudios han mostrado la eficacia de la ECP bilateral del NST para mejorar los síntomas motores en pacientes tratados con levodopa (LD) que presentan fluctuaciones motoras y discinesias. Los síntomas que mejoran tras la cirugía son los mismos que mejoran con LD (salvo el temblor, que puede controlarse mejor con ECP), con la ventaja añadida de ejercer un efecto constante las 24 horas del día. Respecto a los síntomas axiales, como trastornos posturales, desequilibrio o congelaciones de la marcha que no responden a LD (es decir, que persisten en el mejor *on* farmacológico), no es esperable que mejoren tras 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 existen suficientes estudios que confirman la eficacia de la ECP bilateral del GPi en pacientes con fluctuaciones motoras y discinesias, con la principal diferencia de poseer un efecto antidiscinético directo y no permitir generalmente reducciones importantes de la medicación. La ECP del núcleo ventral intermedio talámico (Vim), aunque eficaz para controlar el temblor parkinsoniano, fue pronto desplazada por no ejercer efectos significativos sobre otras manifestaciones de la EP.

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 LD (inestabilidad postural, congelaciones de la marcha, disartria, deterioro cognitivo) relacionadas con la propia evolución de la enfermedad. Este hecho debe ser tenido en cuenta a la hora de decidir el momento evolutivo más idóneo para la intervención.

Se han llevado a cabo varios estudios con asignación aleatoria para comparar la ECP bilateral del NST o del GPi versus el «mejor tratamiento médico»<sup>2-6</sup>. Estos estudios demuestran la superioridad de la cirugía para mejorar la calidad de vida y el estado motor a los

6-24 meses (nivel de evidencia II). No obstante, hay que tener en cuenta que, al tratarse de estudios «abiertos», no es posible precisar qué parte de esta mejoría podría estar relacionada con el efecto placebo o con el sesgo del evaluador. El estudio Earlystim se centró exclusivamente en pacientes de hasta 60 años de edad y de poco tiempo de evolución ( $\leq 3$  años con complicaciones motoras), confirmando también el mayor beneficio de la cirugía en este grupo<sup>6</sup>; puesto que estos pacientes tardarán más en desarrollar complicaciones tardías refractarias, se sugiere que podrían ser los candidatos con mejores resultados a largo plazo.

La ECP es un procedimiento por lo general bien tolerado, aunque el 1-3% de los pacientes puede sufrir complicaciones potencialmente graves, como una hemorragia cerebral. Pueden aparecer 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 en baterías no recargables). Tras la ECP bilateral del NST se ha descrito la aparición de otros problemas, como apatía, hipomanía, ideación suicida, disartría, apraxia de la apertura palpebral o aumento de peso, algunos de los cuales podrían ser menos frecuentes tras la ECP del GPi. En el tema 19 se tratan con mayor detalle las complicaciones de la ECP y su abordaje urgente.

## ¿Es una terapia coste-efectiva?

Una reciente revisión sistemática basada en nueve estudios internacionales concluye que efectivamente se trata de un procedimiento coste-efectivo<sup>7</sup>. También se ha confirmado como clínicamente rentable en nuestro país, al constatarse una mayor ganancia en calidad de vida y una reducción en el gasto farmacológico (nivel de evidencia III)<sup>8</sup>.

## ¿Qué pacientes son candidatos?

En el tema 13 se revisan las características de los pacientes candidatos a una TSL, pues este aspecto 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 riesgo/beneficio 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 (véanse explicaciones en el texto)**

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

Abreviaturas: véase Anexo III

Se acepta que la cirugía no está indicada en pacientes con 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 LD se considera generalmente un criterio obligado, ya que, además de reforzar el diagnóstico de EP idiopática, es el principal factor predictivo de mejoría clínica para la ECP bilateral del NST (nivel de evidencia II)<sup>9</sup>. La excepción serían aquellos pacientes con temblor predominante refractario a la medi-

cación, ya que también pueden mejorar satisfactoriamente con ECP. La contraindicación o intolerancia absoluta a la LD podría ser teóricamente otra excepción, aunque en la práctica muchos pacientes dispuestos a ser intervenidos bajo este supuesto podrían tener en realidad una intolerancia relativa junto con unas expectativas inapropiadas en la cirugía.

Distintas evidencias sugieren que los pacientes más jóvenes y con menos tiempo de evolución 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)<sup>9</sup>. 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, cuatro de los estudios aleatorizados que han comparado la ECP versus el «mejor tratamiento médico» incluyeron también pacientes entre 70 y 80 años<sup>2-5</sup>, por lo que las ventajas de la cirugía a corto-medio plazo podrían hacerse extensibles a este segmento de edad (nivel de evidencia II). 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 jóvenes.

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 EARLYSTIMULUS ([www.earlystimulus.com/](http://www.earlystimulus.com/))<sup>10</sup>.

## ¿Qué diana quirúrgica es mejor?

Para resolver esta cuestión se han llevado a cabo cuatro estudios con asignación aleatoria comparando la ECP del NST con la del GPi, que

han sido integrados en dos metanálisis<sup>11,12</sup>. Ambos procedimientos pueden ser igualmente eficaces para mejorar las manifestaciones motoras (nivel de evidencia I). Aunque la ECP del NST utiliza un menor voltaje de estimulación y permite una mayor reducción de la medicación, también podría asociarse con una peor evolución en algunas medidas de ánimo y cognición. Queda por dilucidar qué subgrupos de pacientes se beneficiarían más con uno u otro procedimiento. Se ha sugerido que la ECP del GPi podría ser más apropiada para aquellos pacientes con menor umbral para desarrollar discinesias, o con mayor riesgo de deterioro anímico o cognitivo tras la cirugía<sup>13</sup>.

La ECP del Vim solo se plantearía en la actualidad en casos excepcionales, como 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 dianas.

## ¿Cuándo indicar cirugía *versus* sistemas de perfusión?

En la Tabla III del tema 13 se exponen las ventajas e inconvenientes relativos de cada procedimiento. A falta de estudios comparativos adecuados, las evidencias disponibles sugieren elegir la terapia más idónea de forma individualizada atendiendo a criterios clínicos y a la preferencia de los pacientes<sup>14</sup> (nivel de evidencia IV).

**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 riesgo/beneficio inaceptable

**RECOMENDACIÓN GRADO B**

Una fase intermedia de la EP y mantener una buena respuesta a 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**  
Actualización 2017

La ECP del NST y 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 herramienta EARLYSTIMULUS es útil para identificar potenciales candidatos quirúrgicos

**RECOMENDACIÓN GRADO C**  
Actualización 2017*Abreviaturas: véase Anexo III***REFERENCIAS**

- Mínguez Castellanos A, Mir Rivera P. Terapias avanzadas III: tratamiento quirúrgico. En: Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellanos A, eds. Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento. Sociedad Andaluza de Neurología. Barcelona: Editorial Glosa; 2012. p 131-40.
- 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.
- Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301:63-73.

4. 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;9:581-91.
5. Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, et al.; SJM DBS Study Group. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012;11:140-9.
6. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K et al.; EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013; 368: 610-22.
7. Bercera JE, Zorro O, Ruiz-Gaviria R, et al. Economic analysis of deep brain stimulation in Parkinson's disease: systematic review of the literature. *World Neurosurg.* 2016;93:44-9.
8. Valdeoriola 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;22:2183-91.
9. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006;66:983-95.
10. Moro E, Schüpbach M, Wächter T, et al. Referring Parkinson's disease patients for deep brain stimulation: a RAND/UCLA appropriateness study. *J Neurol.* 2016;263(1):112-9.
11. Sako W, Miyazaki Y, Izumi Y, et al. Which target is best for patients with Parkinson's disease? A meta-analysis of pallidal and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85:982-6.
12. Liu Y, Li W, Tan C, et al. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. *J Neurosurg.* 2014;121:709-18.
13. Escamilla-Sevilla F, Mínguez-Castellanos A. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2010;363:987-8.
14. Volkmann J, Albanese A, Antonini A, et al. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. *J Neurol.* 2013;260:2701-14.

# 17

## TRATAMIENTO REHABILITADOR

Francisca Carrión Pérez, María Belén Pérez Ureña

ACTUALIZACIÓN 2017

Nuevo tema

El tratamiento rehabilitador del paciente con enfermedad de Parkinson (EP) se debe realizar de una forma integral, lo que implica el abordaje de los trastornos motores, las alteraciones del lenguaje y de los trastornos deglutorios. Para ello se utilizan distintas modalidades terapéuticas que podemos agrupar en:

1. Tratamiento fisioterápico.
2. Terapia ocupacional.
3. Tratamiento logopédico.
4. Tratamiento de la disfagia.

### Tratamiento fisioterápico y ejercicio terapéutico

#### ¿ES EFECTIVO EL TRATAMIENTO FISIOTERÁPICO EN EL PACIENTE CON EP?

La eficacia del tratamiento fisioterápico y el ejercicio terapéutico en el paciente con EP ha quedado demostrada en una revisión sistemática de la colaboración Cochrane<sup>1</sup> en la que se analizan 39 ensayos clínicos, la mayoría de ellos de mediana calidad, donde se compara la

fisioterapia con la ausencia de intervención. Según este estudio, el tratamiento fisioterápico produce una mejoría significativa a corto plazo, inferior a 3 meses, de la marcha, equilibrio, movilidad y discapacidad, medida esta última por las subescalas II (actividades de la vida diaria) y III (motora) de la escala unificada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson (UPDRS). Los beneficios para la velocidad de marcha, la escala de equilibrio de Berg y UPDRS fueron clínicamente significativos (nivel de evidencia II).

## ¿QUÉ TIPOS DE TRATAMIENTO FISIOTERÁPICO SE PUEDEN EMPLEAR?

El tratamiento fisioterápico incluye una gran variedad de intervenciones que, según la Movement Disorder Society (MDS), podemos agrupar en los siguientes:

- **Tratamiento fisioterápico convencional:** Consideramos como tal aquellas modalidades guiadas por fisioterapeutas, incluyendo estiramientos, reeducación de la marcha y el uso de ejercicios con mecanoterapia convencional. Según la revisión de Tomlinson, este tipo de intervención es efectiva para mejorar la velocidad de marcha y UPDRS<sup>1</sup> (nivel de evidencia II).
- **Entrenamiento en cinta rodante:** Esta modalidad terapéutica ha mostrado ser efectiva<sup>2</sup> y producir mejorías clínicamente significativas de parámetros de la marcha como la velocidad y la longitud del paso; más dudosa es la mejoría de la distancia de la marcha, y no mejora la cadencia. Este tipo de entrenamiento de la marcha parece ser más efectivo que otras intervenciones de fisioterapia convencional y no se describen efectos adversos; ahora bien, no se conoce bien la duración del efecto, y existe una heterogeneidad en la tipología del entrenamiento aplicado (duración e intensidad). Si disponemos de esta técnica, deberíamos utilizarla especialmente en pacientes de mediana edad, con el objetivo de mejorar la velocidad de la marcha (nivel de evidencia II).
- **Entrenamiento con ejercicios de resistencia progresiva:** Su eficacia ha sido objeto de varias revisiones sistemáticas y metaanálisis<sup>3-5</sup>. Esta modalidad de ejercicio tiene importantes efectos beneficiosos sobre la fuerza muscular y el acondicionamiento cardiorrespiratorio de los pacientes con EP, aunque puede no ser

superior a otras modalidades terapéuticas (nivel de evidencia I). No modifica, en cambio, la velocidad de la marcha rápida y confortable, el test de la marcha de 6 minutos, la prueba Timed Up and Go y el consumo máximo de oxígeno.

- **Entrenamiento del movimiento mediante *feedback* con claves externas:** Esta modalidad de tratamiento está dirigida a pacientes con congelaciones de la marcha y caídas. Los estímulos utilizados de forma más frecuente son las señales visuales, auditivas y sensitivas, como la vibración. En la revisión de Tomlinson<sup>6</sup> se describe su eficacia sobre la velocidad y las congelaciones de la marcha, así como sobre los test Timed Up and Go y Functional Reach, y sobre la UPDRS-III (nivel de evidencia II). Las señales auditivas son más efectivas que las visuales para tratar los trastornos de la marcha (especialmente, cadencia y velocidad) de los pacientes con EP; la longitud del paso mejora con ambos tipos de claves<sup>7</sup> (nivel de evidencia II). Pese a lo referido, se desconoce la duración del efecto y su aceptación.
- **Taichí:** Este tipo de ejercicios son ampliamente utilizados en el abordaje comunitario de la EP. En un metaanálisis reciente en el que se incluyen ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, se concluye que el taichí tiene efectos beneficiosos sobre la función motora, el equilibrio y la movilidad, pero no mejora la velocidad de la marcha ni la longitud de paso<sup>8</sup> (nivel de evidencia II).
- **Danza:** Estudios recientes sugieren que movimientos basados en la música, es decir, actividades de baile y danza, pueden mejorar la marcha y la funcionalidad de pacientes con EP. La danza combina estrategias de movimiento con técnicas de retroalimentación, equilibrio y ejercicio físico. En un metaanálisis publicado en 2016, con estudios en los que se empleaban técnicas de entrenamiento individual o en pareja, la danza mejoró la marcha y actividades relacionadas, sin que se conozca la duración del efecto ni la adherencia al tratamiento<sup>9</sup> (nivel de evidencia II).

## ¿SON SUPERIORES UNAS MODALIDADES TERAPÉUTICAS SOBRE OTRAS?

En una revisión sistemática se compararon las siguientes técnicas: fisioterapia general, ejercicio terapéutico, entrenamiento en cinta ro-

dante, entrenamiento con señales externas, danza y artes marciales. Se incluyeron 43 ensayos, con 1673 participantes, y un período de seguimiento que osciló de entre 2 semanas y 24 meses. Los pacientes tenían una media de edad de 67 años, predominantemente varones, con media del estadio de Hoehn y Yahr de 2,5 y un tiempo de evolución medio de 7 años. Se concluyó que no existía suficiente evidencia de que una modalidad superara a las otras<sup>1</sup> (nivel de evidencia II).

## ¿ES EFICAZ EL EJERCICIO TERAPÉUTICO PARA PREVENIR LAS CAÍDAS?

A diferencia de una revisión previa en las que no se encontró una reducción del número de caídas tras ejercicio terapéutico<sup>6</sup>, en un metaanálisis donde se incluyeron 25 ensayos clínicos de una calidad metodológica moderada, se analizó el efecto del ejercicio sobre el equilibrio, la marcha y la repercusión en las caídas, con respecto a la ausencia de intervención o placebo. El análisis mostró beneficio a corto y largo plazo sobre tales aspectos con reducción de la tasa de caídas. Este efecto fue superior cuando el entrenamiento se realizó en medio sanitario frente al domiciliario o en la comunidad<sup>10</sup> (nivel de evidencia II).

## 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 incluye entrenamiento para la mejora de habilidades, búsqueda de estrategias cognitivas o sensoriales y alternativas en la resolución de problemas, además de distintas medidas educativas y de asesoramiento, con o sin equipamiento. En la EP, suele estar enfocada al entrenamiento en las actividades de la vida diaria.

## ¿ES EFICAZ EL TRATAMIENTO CON TERAPIA OCUPACIONAL EN LA EP?

Una revisión sistemática analizó ocho estudios sobre diferentes técnicas de terapia ocupacional (tres, con entrenamiento de tareas; dos, con utilización de refuerzos sensoriales con señales auditivas o visua-

les; y tres, con terapia ocupacional integrada en un programa global de rehabilitación). Algunos ensayos mostraron una mejoría leve, especialmente de la marcha, en todo caso de corta duración<sup>11</sup> (nivel de evidencia II y III).

### ¿QUÉ TÉCNICA DE TERAPIA OCUPACIONAL ES MÁS EFICAZ?

En otra revisión sistemática de 55 trabajos (42 con nivel de evidencia II y 13 con nivel de evidencia III) se analizan tres tipos de intervenciones de terapia ocupacional<sup>12</sup>:

- **Ejercicio y actividad física para mejora de las actividades de la vida diaria:** Incluye entrenamiento con resistencia progresiva, entrenamiento de la marcha, estabilidad postural o equilibrio, con actividades de acondicionamiento físico (caminar, correr, montar en bicicleta, etc.). La revisión sugiere que el entrenamiento motor simple produce una mejoría en las funciones motoras de los pacientes con EP (nivel de evidencia II). Doce ensayos clínicos aleatorizados mostraron escasa evidencia de que el ejercicio intenso fuera más ventajoso que el menos intenso a corto plazo (nivel de evidencia II). El beneficio de los programas dirigidos a mejorar el control motor, la estabilidad postural y el equilibrio fue moderado (nivel de evidencia II); el impacto sobre la duración del efecto en el control postural o sobre el miedo a caerse y el riesgo de caída fue dudoso (nivel de evidencia II). En cambio, aquellos ejercicios que incluyen la realización de actividades multimodales o múltiples (por ejemplo, entrenamiento del autocuidado o alimentación) podrían tener cierto beneficio sobre las actividades de la vida diaria (nivel de evidencia III).
- **Utilización de señales ambientales, estímulos y objetos para mejora de la realización de tareas:** Siete estudios de calidad heterogénea proporcionan pruebas de que los estímulos auditivos rítmicos mejoran la realización de tareas simples en la EP (nivel de evidencia II). Cuatro ensayos clínicos aleatorizados constatan que el uso de señales externas en el hogar tiene efectos sobre el control motor, pero con dudas sobre cuánto tiempo se mantienen dichos efectos (nivel de evidencia III).
- **Estrategias cognitivo-conductuales:** Siete estudios (cinco con nivel de evidencia II y dos con nivel de evidencia III) analizan inter-

venciones centradas en la promoción de iniciativas de bienestar y control personal ayudando a los participantes a modificar su estilo de vida y mejorar su calidad de vida con intervención cognitivo-conductual (educación, fijación de objetivos, desarrollo de aptitudes de rendimiento y retroalimentación en la vida diaria). Los resultados fueron poco concluyentes: hubo beneficio en algunos aspectos de la calidad de vida cuando se fijaban como objetivos la mejora de actividad y participación, pero no se registraron cambios en la participación en el hogar y la comunidad (nivel de evidencia III).

### ¿ES EFICAZ LA TERAPIA OCUPACIONAL DOMICILIARIA?

Un ensayo clínico con algunas limitaciones metodológicas incluyó 124 pacientes con EP y 18 terapeutas ocupacionales con el objetivo de analizar la eficacia de la terapia ocupacional domiciliaria siguiendo un protocolo centrado en la persona, la actividad y su entorno durante 10 semanas<sup>13</sup>. Los pacientes se mostraron satisfechos con la intervención. Se constató que el beneficio dependía especialmente de la duración total de la terapia, del entorno del paciente (cuidador) y de la competencia profesional del terapeuta<sup>12</sup> (nivel de evidencia II).

## Tratamiento logopédico

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.

### ¿ES EFICAZ EL TRATAMIENTO LOGOPÉDICO EN LA EP?

En una revisión Cochrane sobre la eficacia del tratamiento logopédico frente a la no intervención en los problemas de voz y lenguaje en la EP, se analizan tres ensayos clínicos con 63 participantes. Con algunas limitaciones metodológicas, se objetivó una mejoría significativa en la intensidad vocal de la lectura (incremento de 6,3 dB), que perduraba a los seis meses<sup>14</sup> (nivel de evidencia II).

## ¿EXISTE ALGUNA TÉCNICA DE TRATAMIENTO LOGOPÉDICO MÁS EFICAZ QUE OTRA?

En una revisión sistemática se compara la eficacia y efectividad de las nuevas técnicas de terapia del habla y lenguaje frente a un enfoque estándar para el tratamiento de problemas del habla en la EP. Se analizan seis ensayos y en uno de ellos se constata una mejoría con el método Lee Silverman Voice; no obstante, no se encontró evidencia de que ninguna de las terapias fuera superior a las otras<sup>15</sup> (nivel de evidencia II).

## Tratamiento de la disfagia orofaríngea

El diagnóstico y tratamiento de la disfagia orofaríngea son fundamentales en el programa de rehabilitación del paciente con EP, debido a su elevada prevalencia, al impacto en la calidad de vida y a la gravedad de sus complicaciones, ya que la neumonía por aspiración es la principal causa de muerte. Por otra parte, la escasa respuesta de este trastorno al tratamiento con levodopa hace que el principal abordaje de la misma sea el rehabilitador.

El tratamiento rehabilitador de la disfagia podemos agruparlo en dos grandes grupos:

- A. Estrategias compensatorias, que incluyen las modificaciones de la consistencia de la dieta y maniobras posturales para mejorar la seguridad deglutoria.
- B. Estrategias restituyentes o rehabilitadoras, que pretenden mejorar el control motor y sensitivo de la deglución y modificar la fisiología deglutoria.

## ¿SON EFICACES LAS ESTRATEGIAS COMPENSATORIAS PARA MEJORAR LA SEGURIDAD DEGLUTORIA?

En una revisión en la que se incluyeron cuatro estudios de calidad heterogénea, se estudió mediante videofluoroscopia la eficacia en la seguridad deglutoria del cambio de consistencia de los líquidos y de las maniobras posturales, como la flexión cervical. La conclusión fue que el uso de espesantes mejora la seguridad de la deglución<sup>16</sup> (nivel de evidencia IV).

## ¿SON EFICACES LAS ESTRATEGIAS REHABILITADORAS PARA MEJORAR LA SEGURIDAD DEGLUTORIA?

En una revisión sistemática de distintos ensayos clínicos de calidad y metodología heterogénea se obtienen las siguientes conclusiones<sup>17</sup>:

1. El entrenamiento de la musculatura espiratoria durante 4 semanas produce una mejoría según la escala de aspiración y deglución mediante videofluoroscopia<sup>18</sup> (nivel de evidencia I).
2. La electroestimulación de superficie de la musculatura suprahiodea no es superior a la terapia convencional según los resultados de dos ensayos clínicos (nivel de evidencia II).
3. Técnicas de *feedback* visual como la visualización de una grabación del trastorno deglutorio del paciente mejoran la seguridad deglutoria (nivel de evidencia II).
4. La estimulación termotáctil del istmo de las fauces antes de la deglución mejora los parámetros temporales de la videofluoroscopia (nivel de evidencia III).

## RECOMENDACIONES DEL GATM

La fisioterapia debe formar parte del tratamiento sintomático del paciente con EP, siendo sus objetivos:

- Reeducar la marcha y mejorar el equilibrio
- Facilitar el inicio del movimiento
- Mejorar la capacidad aeróbica
- Reducir la discapacidad

**RECOMENDACIÓN GRADO B**

No existen evidencias de la superioridad de unas técnicas de tratamiento fisioterápico sobre otras, por lo que se recomienda individualizar el tratamiento

**RECOMENDACIÓN GRADO B**

Actividades como el taichí o la danza pueden indicarse como una opción entre los ejercicios terapéuticos

**RECOMENDACIÓN GRADO B**

La terapia ocupacional puede mejorar la marcha en los pacientes con EP

**RECOMENDACIÓN GRADO B**

El entrenamiento mediante actividades multimodales puede mejorar la discapacidad

**RECOMENDACIÓN GRADO C**

La terapia ocupacional domiciliaria puede ser eficaz, aunque depende de su duración, del soporte familiar y de la competencia del terapeuta

**RECOMENDACIÓN GRADO B**

El tratamiento logopédico mejora la intensidad vocal

**RECOMENDACIÓN GRADO B**

El método Lee Silverman Voice es un tratamiento logopédico eficaz, aunque no ha demostrado su superioridad con respecto a otras modalidades terapéuticas

**RECOMENDACIÓN GRADO B**

El uso de espesantes en los líquidos puede mejorar la seguridad de la deglución

**RECOMENDACIÓN GRADO C**

Los ejercicios de entrenamiento de la musculatura espiratoria mejoran la seguridad deglutoria

**RECOMENDACIÓN GRADO B**

Técnicas de rehabilitación como los ejercicios de la musculatura orofacial y laríngea deben formar parte del tratamiento de la disfagia en la EP

**RECOMENDACIÓN GRADO C**

## REFERENCIAS

1. Tomlinson CL, Herd CP, Clarke CE, et al. Physiotherapy for Parkinson's disease: a comparison of techniques. The Cochrane Database of Systematic Reviews. En: The Cochrane Library (CD-ROM). The Cochrane Collaboration; Issue 6. Oxford: Update Software; 2014.
2. Mehrholz J, Kugler J, Storch A, et al. Treadmill training for patients with Parkinson's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews. En: The Cochrane Library (CD-ROM). The Cochrane Collaboration; Issue 9. Oxford: Update Software; 2015.
3. Saltychev M, Bärlund E, Paltamaa J, et al. Progressive resistance training in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6:e008756.
4. Roeder L, Costello JT, Smith SS, et al. Effects of resistance training on measures of muscular strength in people with parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132135.
5. Uhrbrand A, Stenager E, Pedersen MS, et al. Parkinson's disease and intensive exercise therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol Sci*. 2015;353:9-19.
6. Tomlinson CL, Patel S, Meek C, et al. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews. En: The Cochrane Library (CD-ROM). The Cochrane Collaboration; Issue 9. Oxford: Update Software; 2013.
7. Spaulding SJ, Barber B, Colby M, et al. Cueing and gait improvement among people with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(3):562-70.
8. Yang Y, Li X-Y, Gong L, et al. Tai Chi for improvement of motor function, balance and gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014;E9(7):e102942.
9. De Dreu MJ, van der Wilk AS, Poppe E, et al. Rehabilitation, exercise therapy and music in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis of the effects of music-based movement therapy on walking ability, balance and quality of life. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(Suppl 1):S114-9.
10. Shen X, Wong-Yu IS, Mak MK. Effects of exercise on falls, balance, and gait ability in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016;30(6):512-27.
11. Rao AK. Enabling functional independence in Parkinson's disease: update on occupational therapy intervention. *Mov Disord*. 2010;25 (Suppl 1):S146-51.
12. Foster ER, Bedekar M, Tickle-Degnen L. Systematic review of the effectiveness of occupational therapy-related interventions for people with Parkinson's disease. *Am J Occup Ther*. 2014;68(1):39-49.
13. Sturkenboom IH, WG Nijhuis-van der Sanden MW, Graff MJ. A process evaluation of a home-based occupational therapy intervention for Parkinson's patients and their caregivers performed alongside a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2016;30(12):1186-99.
14. Herd CP, Tomlinson CL, Deane KHO, et al. Speech and language therapy versus placebo or no intervention for speech problems in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8):CD002812.
15. Herd CP, Tomlinson CL, Deane KHO, et al. Comparison of speech and language therapy techniques for speech problems in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8):CD002814.
16. Smith SK, Roddam H, Sheldrick H. Rehabilitation or compensation: time for a fresh perspective on speech and language therapy for dysphagia and Parkinson's disease? *Int J Lang Commun Disord*. 2012;47(4):351-64.
17. Van Hooren MR, Baijens LW, Voskuilen S, et al. Treatment effects for dysphagia in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:800-7.
18. Troche MS, Okun MS, Rosenbek JC, et al. Aspiration and swallowing in Parkinson disease and rehabilitation with EMST: a randomized trial. *Neurology*. 2010;75:1912-9.

# 18

## MANEJO DEL PACIENTE EN ATENCIÓN PRIMARIA. FÁRMACOS PARKINSONIZANTES<sup>1</sup>

Marta García Caballos, Mónica Jiménez Jiménez

ACTUALIZACIÓN 2017

2 Guías de Práctica Clínica<sup>8,10</sup>, 1 Estudio de casos y controles<sup>9</sup> añadidos

El papel de la medicina 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 el servicio de neurología.

Desde la perspectiva de globalidad de la medicina 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 antiparkinsoniana, su conciliación con el resto de los fármacos y la tolerabilidad al tratamiento, así como al abordaje de nuevas complicaciones<sup>2-5</sup>.

### ¿Cómo sospechar el diagnóstico de EP y cómo actuar en atención primaria?

La sospecha puede surgir bien 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 servicio de neurología, 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 características de la EP. Si se sospecha EP, se debe:

- Informar al paciente de los hallazgos que sustentan esa sospecha y que van a dar lugar a siguientes acciones.
- Derivar al servicio de neurología (preferentemente, a profesionales con experiencia en trastornos del movimiento) lo antes posible y sin haber iniciado ningún tratamiento específico (nivel de evidencia III)<sup>2,3,5</sup>.
- Si el paciente estuviera tomando algún fármaco parkinsonizante, este deberá ser retirado o cambiado desde atención primaria (Tabla I), sin posponer la derivación al servicio de neurología (nivel de evidencia III).
- Idealmente la primera consulta en el servicio de neurología debería ser antes de 6 semanas, salvo en situaciones graves, en que debería ser lo antes posible (nivel de evidencia IV).

**Tabla I. Principales fármacos que por inducir síntomas parkinsonianos deben evitarse en la EP**

Potencial parkinsonizante	Grupo farmacológico / Fármacos	Alternativa
Mayor potencial parkinsonizante	<b>Neurolépticos típicos o clásicos:</b>	
	– Fenotiacinas: clorpromazina, flufenazina, trifluoperazina, tioridazina, tietilperazina, etc.	
	– Butirofenonas: haloperidol, droperidol	Quetiapina Clozapina
	– Difenilbutilpiperidinas: pimocida	
	– Tioxantenos: flupentixol, zuclopentixol	
	<b>Neurolépticos atípicos:</b>	
	olanzapina, risperidona, aripiprazol, etc.	
	<b>Antieméticos/procinéticos:</b>	
	metoclopramida, cleboprida, cinitaprida, etc.	Domperidona Ondansetrón

*Continúa*

**Tabla I. Principales fármacos que por inducir síntomas parkinsonianos deben evitarse en la EP (continuación)**

Potencial parkinsonizante	Grupo farmacológico / Fármacos	Alternativa
Mayor potencial parkinsonizante	<b>Antivertiginosos:</b> sulpirida	Antihistamínicos de 2. <sup>a</sup> generación (excepto cetirizina y loratadina)
	Profilácticos antimigrañosos ( <b>antagonistas del calcio</b> ): cinarizina, flunarizina, etc.	Betabloqueantes Topiramato
Menor potencial parkinsonizante	Amiodarona Ácido valproico ISRS Litio Meperidina Metildopa Inhibidores de la colinesterasa	Según indicación

Abreviaturas: véase Anexo III

## ¿Cuál es el papel de la medicina de familia ante un paciente diagnosticado de EP?

La especificidad de la EP puede hacer pensar que lo único que requiere es un seguimiento estrecho por parte del servicio de neurología una vez realizado el diagnóstico. Sin embargo, las características que definen la atención primaria aportan un valor añadido en el seguimiento de los pacientes con EP, dado que actualmente la complejidad de los pacientes atendidos en los centros de salud es elevada y hay que tener en consideración no solo este diagnóstico y su tratamiento sino muchos otros simultáneamente.

La longitudinalidad de las consultas permite conocer al paciente antes de su diagnóstico y seguir acompañándolo durante y después del mismo. Por otro lado, la asistencia en atención primaria se produce tanto en las consultas como en el propio domicilio de los pacientes, logrando cercanía y conocimiento en profundidad del entorno donde se desarrolla su vida diaria. Será en este ámbito donde habrá que abordar la progresiva eliminación de las barreras arquitectónicas y estar alerta a la necesidad de ayudas técnicas.

En resumen, la atención primaria ofrece una visión global del paciente, apoyo y seguimiento continuo a los pacientes y cuidadores/as (nivel de evidencia III) y busca asegurar una adecuada comunicación con todos ellos dirigida a facilitar su participación en el proceso de toma de decisiones sobre la enfermedad (nivel de evidencia IV). Aparte de este papel integrador esencial de la medicina de familia, cabe reseñar estas otras actuaciones:

- 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 Hospitalaria (Salud Mental, Rehabilitación, Nutrición), servicios sociales comunitarios y asociaciones de enfermos y familiares (en Andalucía: Federación Andaluza de Parkinson, [www.fandep.org](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 neurólogo 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 en general se tomarán desde el servicio de neurología<sup>6</sup>. En los períodos entre consultas hospitalarias, se puede ajustar la medicación según las recomendaciones establecidas (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)<sup>6</sup>.
- Establecer contacto con las Unidades de Cuidados Paliativos cuando el paciente lo requiera, especialmente al final de la vida (nivel de evidencia IV).

## ¿Cuál es el papel del profesional de atención primaria en cuanto a la medicación antiparkinsoniana?<sup>7,8</sup>

Si bien la primera indicación se realiza en la consulta del servicio de neurología, es esencial que el médico de familia conozca la medicación antiparkinsoniana prescrita a sus pacientes con EP, realice la conciliación con el resto de su tratamiento cuando sea necesario y trabaje en

profundidad la adherencia. Debe proporcionar revisiones periódicas de la medicación con el fin de detectar tanto problemas de adherencia como posibles efectos adversos (nivel de evidencia III).

Es esencial reforzar el adiestramiento tanto a pacientes como a cuidadores en el manejo de la medicación, con especial atención al respeto de los horarios de las tomas y su relación con las comidas (nivel de evidencia IV).

Entre las recomendaciones que se ofrecen a los pacientes destacan:

- No suspender bruscamente la medicación antiparkinsoniana por 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).

**Tabla II. Principales interacciones farmacológicas en pacientes con EP**

Antiparkinsoniano	Fármaco a evitar	Riesgo de la interacción
Rasagilina Selegilina Safinamida	Efedrina Pseudoefedrina	Hipertensión arterial (no descrito con safinamida)
	Meperidina	Neurotoxicidad, síndrome serotoninérgico
	Dextrometorfano ISRS Venlafaxina Duloxetina ATC	Síndrome serotoninérgico
Bromocriptina Cabergolina	Eritromicina Claritromicina	Aumento de niveles de antiparkinsonianos
Ropinirol	Ciprofloxacino	Aumento de niveles de ropinirol

Abreviaturas: véase Anexo III

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

## ¿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. Destacan por su frecuencia la hipotensión ortostática (debe plantearse la modificación del tratamiento de la hipertensión arterial), somnolencia y psicosis.
- Repasar la lista de fármacos a evitar (Tabla I) y las posibles interacciones con otros fármacos (Tabla II), facilitando consejos para evitar la automedicación.
- Insistir en la recomendación de no suspender bruscamente la medicación antiparkinsoniana explicando las posibles consecuencias de su suspensión.

## ¿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...).
- Comprobar la adherencia al tratamiento en cuanto en 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.

## ¿Qué papel podría tener en el futuro la atención primaria en relación con el riesgo de sufrir EP?

Actualmente, numerosos estudios de investigación están centrados en el reconocimiento de numerosos factores o marcadores de riesgo de EP que aparecen en una fase prodrómica o premotora de la enfermedad. Si existen tratamientos neuroprotectores o neurorestauradores en el futuro, el médico de familia deberá reconocer tales marcadores de riesgo en fases prodrómicas, con el objetivo de detectar precozmente los sujetos de la población general en los que aplicar tales terapias, para reducir la incidencia o retrasar la progresión de la EP<sup>9</sup>.

### RECOMENDACIONES DEL GATM

Los pacientes en los que se sospeche EP deben ser remitidos al servicio de neurología de forma precoz y, si es posible, sin iniciar tratamiento específico	RECOMENDACIÓN GRADO C
En pacientes con síntomas característicos, deben retirarse aquellos fármacos habitualmente causantes de parkinsonismo yatrogénico, sin demorar la remisión al servicio de neurología	RECOMENDACIÓN GRADO C
El tiempo ideal hasta la primera cita en el servicio de 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 cribado de procesos intercurrentes por parte de atención primaria	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. García Caballos M. Manejo del paciente en atención primaria. Fármacos parkinsonizantes. En: Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellanos A, eds. Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento. Sociedad Andaluza de Neurología. Barcelona: Glosa; 2012. p. 163-9.
2. Torrell Vallespin G. Enfermedades neurodegenerativas. AMF. 2015;11(7):374-83.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease: a national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2010.
4. Clinical Knowledge Summaries (CKS). Parkinson Disease. Jun 2009. Disponible en: [www.cks.nhs.uk/parkinsons\\_disease](http://www.cks.nhs.uk/parkinsons_disease).
5. 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.
6. 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.
7. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. CatSalut. Consideraciones sobre el tratamiento farmacológico en el paciente con Parkinson. *Butll Inf Ter.* 2015;26:10.
8. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Enfermedad de Parkinson. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2014.
9. Schrag A, Horsfall L, Walters K, et al. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2015;14(1):57-64.
10. Comunidad de Madrid. Protocolo de manejo y derivación de pacientes con enfermedad de Parkinson. Madrid: Comunidad de Madrid, SaludMadrid; 2012.

# 19

## MANEJO DEL PACIENTE EN URGENCIAS<sup>1</sup>

Clementina del Canto Pérez, Jesús M. Romero Imbroda

### ACTUALIZACIÓN 2017

1 Estudio de cohortes<sup>3</sup>, 1 Estudio de casos y controles<sup>6</sup>  
y 4 Series de casos<sup>9-11</sup> añadidos  
Nuevas recomendaciones

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)<sup>2</sup>.

Los motivos de consulta en urgencias son diversos, y afectan mayoritariamente a pacientes en estadios avanzados de la enfermedad, con comorbilidades, movilidad reducida y menor calidad de vida<sup>2-4</sup>.

- Patologías médicas (ictus, infarto agudo de miocardio, etc.), quirúrgicas (colecistitis, etc.) o descompensación de otra enfermedad crónica (insuficiencia cardíaca 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) y con otras terapias de segunda línea, como sistemas de perfusión continua o estimulación cerebral profunda (ECP).

Con independencia de la causa, la sintomatología predominante es el empeoramiento de los síntomas motores (por incremento del parkinsonismo o de las discinesias) o bien de los síntomas mentales (psicosis o síndrome confusional) (nivel de evidencia III)<sup>2,4</sup>.

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 de nuevas medicaciones o cambios de las anteriores, infecciones concomitantes, traumatismos, descompensaciones de patologías previas o aparición de otras (insuficiencia renal, hepática, cardíaca o respiratoria; epilepsia, etc.).
- Exploración física completa, tanto general (descartar impactación fecal, retención de orina, etc.) como neurológica, así como de los dispositivos que pudiera tener implantados.
- Pruebas complementarias según la sospecha clínica: hemograma, bioquímica sérica, orina, saturación de oxígeno, electrocardiograma, radiografía de tórax, radiografía de abdomen (p. ej., para valorar la ubicación de la sonda interna si es preciso) o tomografía axial computarizada (TAC) craneal.

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

### DETERIORO DE LOS SÍNTOMAS MOTORES

#### Estado hipocinético

Se define por un aumento del tiempo en *off*, con o 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, deshidratación, etc.), el fallo en el funcionamiento de una terapia basada en dispositivos o la introducción reciente de fármacos parkinsonizantes (véase el tema 18). Siempre habrá que revisar cambios o desajustes en el tratamiento dopaminérgico.

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 se lleva a cabo una reducción importante y brusca de la medicación antiparkinsoniana, principalmente levodopa. Otros precipitantes del síndrome pueden ser procesos intercurrentes (infección, deshidratación, golpe de calor, intervención quirúrgica, inicio de nutrición enteral, etc.) o la suspensión de la ECP. Se caracteriza por la rápida instauración de acinesia extrema, fiebre, rigidez, disminución del nivel de conciencia (coma en casos graves) y disautonomía (taquicardia, fluctuación de la presión arterial, anhidrosis, íleo paralítico, etc.). Se asocia con elevación de la creatinquinasa secundaria a rhabdomiólisis, con riesgo de insuficiencia renal e incluso coagulación intravascular diseminada, complicaciones que conllevan una elevada mortalidad. El tratamiento a seguir es similar al del síndrome neuroléptico maligno: fluidoterapia (2500-3000 ml/24 h) con electrolitos y glucosa, vitamina B<sub>1</sub>, medidas físicas y farmacológicas contra la hipertermia, tratamiento de la infección si la hubiera y reinstauración precoz del tratamiento antiparkinsoniano (oral, por sonda nasogástrica o, si es preciso, apomorfina subcutánea). Si la rigidez es muy intensa, puede ser necesario usar dantroleno intravenoso (1-2,5 mg/kg/6 horas)<sup>2</sup>. También se ha empleado en algunos casos terapia electroconvulsiva o pulsos de corticoides<sup>5</sup>.

En el diagnóstico diferencial se debe tener en cuenta el *síndrome neuroléptico maligno*, que se debe a la exposición a fármacos que bloquean los receptores dopaminérgicos, así como el *síndrome serotoninérgico* si el paciente está siendo tratado con antidepresivos del grupo de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) (especialmente si además tomaba inhibidores de la monoaminoxidasa [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 hiperkinético**

Consiste en el desarrollo de discinesias graves, que en casos extremos llegan a provocar caídas, dolor, fracturas, deshidratación, fiebre e incluso rhabdomiólisis, especialmente si existe un aumento de la temperatura ambiental. Con frecuencia se desencadena por cambios en el tratamiento dopaminérgico (inicio de un inhibidor de la catecol-orto-metiltransferasa [ICOMT] sin reducir la dosis de levodopa, automedi-

cación descontrolada en el síndrome de desregulación 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 cribado de infecciones u otros problemas médicos. En el tema 10 se detalla su manejo y las recomendaciones según la evidencia científica.

### Síndrome confusional

Puede asemejarse a la psicosis dopaminérgica, pero, a diferencia de esta, se caracteriza por una mayor afectación del nivel de atención y los delirios no son tan estructurados ni mantenidos en el tiempo. Junto al cribado 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, agonistas dopaminérgicos y, si fuera necesario, ICOMT y levodopa) y tratamiento con quetiapina o clozapina<sup>2</sup> (nivel de evidencia IV).

### Síndrome por retirada de agonistas dopaminérgicos (AD)

La retirada de AD en pacientes parkinsonianos puede desencadenar un síndrome equiparable al de la abstinencia por drogas de abuso en torno a un 15-19% de los casos, siendo un factor de riesgo importante la existencia previa de trastorno de control de impulsos, y especialmente en varones jóvenes. Clínicamente cursa con ansiedad, agorafobia, ataques de pánico, depresión, disforia, fatiga, apatía, disautonomía, etc. No responde al tratamiento con levodopa o benzodiazepinas; en la mayoría de los casos mejora con el tiempo, si bien algunos pacientes no llegan a tolerar la retirada del AD y es precisa su reintroducción<sup>6</sup>.

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

Las complicaciones de la ECP pueden ser inmediatas o tardías tras la intervención quirúrgica, y constituyen en muchos casos un motivo de consulta urgente<sup>2</sup>:

### COMPLICACIONES INMEDIATAS

Están 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.

### 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 electricidad, 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 intervención, 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 (parestias), 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 las principales urgencias en pacientes portadores de un sistema de perfusión intestinal continua de levodopa-carbidopa?

El hecho de que esta terapia se esté empleando en un creciente número de pacientes en los últimos años ha supuesto que el manejo adecuado de sus complicaciones en el área de urgencias se convierta en un nuevo aspecto a tener en cuenta.

La mayoría de las complicaciones están relacionadas con el procedimiento de la gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) o con el dispositivo de perfusión, son de gravedad leve-moderada, suceden predominantemente en las primeras 2 semanas y suelen resolverse permitiendo la continuidad del tratamiento<sup>7</sup>.

### COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA PEG

A veces se perciben en el propio acto endoscópico, pero otras veces llevan al paciente a consultar en urgencias en los días posteriores. Incluyen: infección del estoma, absceso, inflamación local, neumoperitoneo, peritonitis, hemorragia, dolor abdominal, broncoaspiración, etc.<sup>8,9</sup>.

## COMPLICACIONES RELACIONADAS CON EL DISPOSITIVO DE PERFUSIÓN

Son las más frecuentes, requiriendo a menudo la sustitución de la sonda interna. Incluyen: migración/oclusión/rotura de la sonda interna, extracción involuntaria de la sonda interna por el paciente, problemas de conexión, úlceras intestinales de decúbito, bucles de la sonda interna con oclusión intestinal, etc.<sup>8,9</sup>. Estas complicaciones técnicas son más frecuentes en pacientes con mayor deterioro motor o demencia que en los menos avanzados<sup>10</sup>.

## COMPLICACIONES RELACIONADAS CON EL FÁRMACO

Son las inherentes a la propia levodopa ya comentadas al inicio de este capítulo: aumento de las discinesias, síndrome de desregulación dopaminérgica, privación de agonistas, psicosis dopaminérgica, etc. También se ha descrito la aparición de una polineuropatía, que a veces es aguda/subaguda y grave; en la mayoría de estos casos existe afectación axonal sensitivo-motora, asemejándose algunos casos a un síndrome de Guillain-Barré. La frecuencia de estas formas agudas/subagudas alcanza el 13,6% en una revisión reciente<sup>11</sup>, muy superior a la registrada en los ensayos clínicos de fase III.

Si el paciente presenta alguna de las complicaciones referidas, debe remitirse al neurólogo o gastroenterólogo de referencia en función de si la naturaleza del problema es relativa al fármaco o al dispositivo/procedimiento PEG, respectivamente. En virtud del problema, puede considerarse el apagado de la bomba de perfusión y el correspondiente ajuste de la medicación oral hasta que se lleve a cabo la valoración especializada.

Algunas situaciones a tener en cuenta son:

- En el caso de sospecha de abdomen agudo, se debe solicitar valoración urgente por el servicio de cirugía general. En general, el neuromoperitoneo inmediato tras la PEG no suele requerir más que medidas de soporte.
- Las infecciones del estoma son relativamente frecuentes y se suelen resolver de forma conservadora con antibiótico por vía tópica, y a veces oral<sup>8</sup>.

- Si se sospecha polineuropatía aguda/subaguda y grave en relación con la terapia de perfusión continua de levodopa/carbidopa, esta debe interrumpirse de inmediato, reintroducir la terapia oral con la menor dosis diaria posible y comenzar con suplementos vitamínicos (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, ácido fólico) hasta evaluar los niveles (nivel de evidencia IV). Aunque no hay evidencia de que el tratamiento inmunomodulador sea efectivo en esta polineuropatía en concreto, a veces hay que tenerlo en cuenta mientras se realiza el diagnóstico diferencial con el síndrome de Guillain-Barré, entre otros. En los casos graves se debe ingresar al paciente y solicitar estudios complementarios para hacer un correcto diagnóstico diferencial con otras posibles etiologías (líquido cefalorraquídeo, serologías, estudios neurofisiológicos, etc.)<sup>11</sup>.

#### RECOMENDACIONES DEL GATM

En todo paciente con EP que acude a urgencias por un empeoramiento de su estado motor o mental, debe efectuarse un cribado de cambios de medicación y de procesos intercurrentes, especialmente de infecciones

RECOMENDACIÓN GRADO C

Con independencia del motivo de consulta urgente, siempre debe revisarse la medicación

RECOMENDACIÓN GRADO C

El orden de descenso de la medicación antiparkinsoniana en la psicosis dopaminérgica y en el síndrome confusional agudo debe ser: anticolinérgicos, amantadina, IMAO-B, AD y, si fuera necesario, ICOMT y LD. A veces es necesario añadir además quetiapina o clozapina

RECOMENDACIÓN GRADO C  
Actualización 2017

En todo paciente con EP tratado con PICLC que acude a urgencias con clínica sugerente de polineuropatía aguda/subaguda grave debe suspenderse la perfusión de inmediato, iniciarse terapia oral con LD en la menor dosis posible y administrar suplementos vitamínicos

RECOMENDACIÓN GRADO C  
Actualización 2017

Abreviaturas: véase Anexo III

## REFERENCIAS

1. Espejo Martínez B, Escamilla Sevilla F. Manejo del paciente en urgencias y durante la hospitalización. En: Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellanos A, eds. Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento. Sociedad Andaluza de Neurología. Barcelona: Glosa; 2012. p 153-61.
2. Mínguez-Castellanos A. Urgencias en trastornos del movimiento. En: Mateos-Marcos V, ed. Urgencias neurológicas. Barcelona: Elsevier Masson; 2010. p. 125-38.
3. Hassan A, Wu SS, Schmidt P, et al. High rates and the risk factors for emergency room visits and hospitalization en Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(11):949-54.
4. Klein C, Prokhorov T, Miniovitz A, Dobronevsky E, Rabey JM. Admission of Parkinsonian patients to a neurological ward in a community hospital. *J Neural Transm.* 2009;116:1509-12.
5. Camacho Velásquez JL, Rivero Sanz E, Cruz Tabuenca H, et al. Síndrome de parkinsonismo-hiperpirexia. *Neurología.* 2016 [Epub ahead of print].
6. Pondal M, Marras C, Miyasaki J, et al. Clinical features of dopamine agonist withdrawal syndrome in a movement disorder clinic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:130-5.
7. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al. Continuous intrayeyunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomized, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol.* 2014;13:141-9.
8. Cáceres-Redondo MT, Carrillo F, Lama MJ, et al. Long-term levodopa/carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *J Neurol.* 2014;261(3):561-9.
9. Olivares A, Collado D, Muñoz-Navas M, et al. Complications of percutaneous endoscopic gastrostomy-jejunostomy for levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Gastroenterol Insights.* 2012;4:e4.
10. Devos D. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson Disease. *Mov Disord.* 2009;24(7):993-1000.
11. Uncini A, Eleopra R, Onofrij M. Polineuropathy associated with duodenal infusion of levodopa in Parkinson's disease: features, pathogenesis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86:490-5.
12. Kipps CM, Fung VS, Grattan-Smith P, et al. Movement disorder emergencies. *Mov Disord.* 2005;20: 322-34.



# 20 MANEJO DEL PACIENTE DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN<sup>1</sup>

**Pedro Alarcón Blanco, David Esteva Fernández**

## ACTUALIZACIÓN 2017

2 Revisiones sistemáticas<sup>4,11</sup>, 1 Estudio de cohortes<sup>7</sup>,  
4 Estudios transversales<sup>3,5,8,9</sup> añadidos  
Nuevas recomendaciones

Los pacientes con EP ingresan en el hospital por distintos motivos y con una frecuencia superior a la población general, con estancias más prolongadas y complicadas<sup>2</sup>. En España la tasa de hospitalización anual en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) es de 64 casos por cada 100 000 habitantes, más en mayores de 85 años (749/100 000 hab.), la estancia media de aproximadamente 10 días y la tasa de letalidad del 10,3%. Las principales causas de ingreso se deben a otras patologías relacionadas o no con la EP, pues la tasa de hospitalización directamente relacionada con la enfermedad es de solo 3,38/100 000 hab.<sup>3</sup>. Destacan entre estas últimas aquellas derivadas directamente del trastorno neurológico y sus medicaciones (complicaciones motoras, uso inapropiado de neurolépticos, caídas, etc.) o complicaciones como procesos infecciosos (neumonía en relación con disfagia y aspiración, infecciones de orina por retención urinaria), estreñimiento y trastornos derivados. Además, un paciente con EP que ingresa por otro motivo, con adecuado control domiciliario, puede presentar desajustes medicamentosos y complicaciones durante el ingreso que aumenten su morbimortalidad. Por otro lado, los pacien-

tes con EP que van a ser intervenidos quirúrgicamente tienen ciertas peculiaridades y complejidades de manejo perioperatorio. En la tabla I se exponen las principales medidas preventivas recomendadas en pacientes con EP hospitalizados.

**Tabla I. Principales medidas preventivas recomendadas en pacientes con enfermedad de Parkinson hospitalizados**

<b>Programación del ingreso hospitalario</b> (cirugía programada)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Informar al paciente y a sus familiares sobre los riesgos relacionados con el ingreso</li> <li>– Considerar tratamientos transdérmicos o subcutáneos si se estima que la interrupción de la medicación va a ser prolongada</li> </ul>
--	--

**Recepción del paciente en el hospital:**

Revisión de la lista de todos los medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Identificar y evitar fármacos no indicados y evaluar riesgos si no pueden ser suspendidos</li> </ul>
--	---

Revisión de la pauta de fármacos antiparkinsonianos y de la autonomía del paciente	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 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 siempre que sea posible)</li> <li>– Informar al personal sanitario acerca de la necesidad de respetar la pauta establecida</li> <li>– Asegurar la disponibilidad de fármacos durante el ingreso</li> </ul>
--	---

Evaluación de riesgos de deterioro motor y mental	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Valoración neurológica precoz</li> <li>– Establecer medidas preventivas</li> </ul>
---	---

**Problemas durante la estancia:**

Síndrome confusional y/o psicosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tratamiento causal (infección, fármacos, etc.), aplicar medidas conservadoras (iluminación adecuada, familiar colaborador) y farmacológicas (quetiapina) y de sujeción previo consentimiento familiar en casos refractarios</li> </ul>
-----------------------------------	---

Deterioro motor	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tratamiento causal</li> </ul>
-----------------	--

Disfagia con riesgo de aspiración y malnutrición	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 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</li> </ul>
--	---

*Continúa*

**Tabla I. Principales medidas preventivas recomendadas en pacientes con enfermedad de Parkinson hospitalizados (continuación)****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
Interrupción de la medicación pre/ posoperatoria	– 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:**

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 (andador) 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. Protección de zonas de decúbito y uso de colchones antiescaras
Síndrome confusional	– Identificación de pacientes en 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.
Infecciones respiratorias	– Tratamiento de neumonías, cubriendo bacilos gramnegativos y anaerobios
Infecciones urinarias	– Evitar episodios de retención urinaria con alfabloqueantes. Sondaje urinario solo si es estrictamente necesario

## ¿Cuáles son las causas de ingreso en pacientes con EP?

Si no consideramos las alteraciones motoras derivadas de la propia EP (que en algunos estudios representan hasta el 15 %), las causas de ingreso son fundamentalmente debidas a enfermedades respiratorias (24 %, destacando especialmente neumonía aspirativa), enfermedades cardiocirculatorias (19 %), fracturas y heridas (12 %), enfermedades genitourinarias (11 %), enfermedades digestivas (10 %), neoplasias (5 %), encefalopatía (7 %) y demencia (3 %)<sup>4,5</sup>.

Durante el ingreso debe respetarse la medicación específica de la EP, intentando mantener la posología y las presentaciones farmacológicas tal y como las toma el paciente en domicilio (nivel de evidencia IV). Se debe permitir, al propio enfermo o a sus familiares, el control en las tomas y horarios habituales siempre que sea posible. Además tiene que evitarse el uso de fármacos que empeoren la EP, como la metoclopramida o antipsicóticos con mayor efecto parkinsonizante (haloperidol, risperidona, etc.)<sup>5</sup>.

## ¿Cómo se manejan las principales complicaciones durante el ingreso?

- A. **Deterioro de los síntomas motores:** Ante estas situaciones es fundamental tener en cuenta la posibilidad de patologías intercurrentes (sobre todo, infecciones) o la introducción de fármacos parkinsonizantes (tema 18; véase tema 19 en relación con el estado hipocinético e hiperkinético).
- B. **Caídas y fracturas:** Los pacientes con EP tienen un riesgo incrementado de caídas y fracturas, lo cual puede tener consecuencias devastadoras para su morbimortalidad y calidad de vida. La fractura de cadera es la más frecuente (tres veces mayor que en la población general); y es que, aparte del riesgo de caídas, sufren más riesgo de osteoporosis en relación con diversos factores: disminución de la movilidad, déficit de vitamina D, hiperhomocisteinemia y bajo peso corporal. La mejor forma de evitar dichas fracturas es la prevención de osteoporosis desde el inicio del diagnóstico y el tratamiento precoz de esta con vitamina D, calcio y medicación anti-resortiva (bifosfonatos). Durante el ingreso deberán favorecerse

medidas para la prevención de caídas, como andadores o carritos, evitar medicación sedante o con efectos anticolinérgicos y la asistencia en la movilización y aseo por personal entrenado. Debe favorecerse la movilización y rehabilitación precoz una vez producido el acontecimiento adverso (nivel de evidencia IV)<sup>6</sup>.

- C. **Infecciones:** Las infecciones respiratorias aspirativas son la principal causa de muerte durante la hospitalización en pacientes con EP, dados los frecuentes problemas deglutorios (presentes hasta en el 90 % de los pacientes según los test de disfagia)<sup>5</sup>. Para el tratamiento antibiótico deben considerarse etiológicamente los microorganismos anaerobios de la boca y bacilos gramnegativos de la vía respiratoria superior. Puede utilizarse **amoxicilina-clavulánico, ertapenem o cefalosporinas de 3.ª generación** más **metronidazol** para pacientes ambulatorios o **piperacilina tazobactam u otro carbapenem** (no ertapenem) para pacientes con sospecha de infección nosocomial en que haya que cubrir *Pseudomonas* (nivel de evidencia IV). Para prevenir las aspiraciones, debe tenerse especial cuidado con la alimentación, con comida triturada o con espesantes cuando se requiera. Se realizará un test de disfagia ante la mínima sospecha de aspiraciones, e incluso en pacientes seleccionados podría plantearse la utilización de sondas nasogástricas o gástricas (PEG), aunque los datos respecto a la prevención de neumonías son contradictorios y no están suficientemente estudiados en la EP. Finalmente debe evitarse el descenso en las dosis del tratamiento dopaminérgico, pues es un factor de riesgo independiente de infección aspirativa<sup>7</sup>. En relación con las alteraciones urodinámicas propias de la enfermedad, la tasa de infección urinaria está aumentada respecto a la población general, con mayor utilización de sondas y dispositivos. El diagnóstico de sospecha debe plantearse ante síntomas de fiebre o deterioro del paciente con independencia de la sintomatología urinaria<sup>5</sup>.
- D. **Trastornos cardiovasculares:** La disautonomía es muy frecuente en la EP (véase tema 11). La hipotensión ortostática y otras alteraciones de la presión arterial pueden ser problemas de difícil manejo durante la hospitalización y pueden agravarse con cambios en la medicación antiparkinsoniana. Durante el ingreso deben practicarse tomas tensionales frecuentes tanto en paciente tumbado como en ortostatismo (test de Schellong), e incluso ocasionalmente será de utilidad la realización de un Holter de tensión arterial de

24 horas. En pacientes con hipotensión deberán adoptarse las medidas recomendadas en el tema 11. Por otro lado, es frecuente la utilización de fármacos que pueden producir alteraciones del ritmo cardíaco, especialmente prolongación del intervalo QT<sup>B</sup> (domperidona, citalopram o escitalopram, quinolonas, etc.), en particular en pacientes con patología cardiovascular previa, por lo que en pacientes de riesgo deberá realizarse un electrocardiograma, además de evitar tales fármacos (nivel de evidencia IV).

- E. **Enfermedad tromboembólica:** La incidencia de enfermedad tromboembólica en la EP ha sido un tema poco estudiado, aunque algunos estudios muestran una mayor incidencia de trombosis venosa profunda (hasta un 20 % si se realizan ecografías a todos los pacientes) respecto a la población general<sup>9</sup>. Los factores de riesgo principales son la alteración postural como camptocormia, utilización prolongada de silla de ruedas, diabetes mellitus y el síndrome de parkinsonismo-hiperpirexia. Estos pacientes tienen riesgo de embolia pulmonar, que es una causa documentada de muerte súbita en pacientes con EP y una de las principales causas de fallecimiento durante la hospitalización. En la prevención debe prescribirse al ingreso heparina de bajo peso molecular en dosis profilácticas en pacientes con riesgo de inmovilización (bemiparina 3500 UI/24 h, enoxaparina 40 mg/24 h, tinzaparina 4500 UI/24 h) o la utilización de medidas físicas (vendaje de miembros inferiores) si existe contraindicación para el uso de heparina. Asimismo, debe evitarse en lo posible la inmovilización<sup>5</sup>.
- F. **Delirio/encefalopatía y trastornos psiquiátricos:** Es una causa frecuente de llamadas de urgencia y una fuente de molestias y sufrimiento. Varios factores han sido relacionados con su desarrollo: la hospitalización por sí misma (el paciente se encuentra en un lugar extraño, sin referencias reconocibles), infecciones, cambios en la medicación (retraso en la administración, suspensión de dosis e interacciones medicamentosas) o la presencia de demencia previa. Entre los medicamentos que pueden inducir tales estados se incluyen hipnóticos, anticolinérgicos, analgésicos opioides, ansiolíticos, antidepresivos, antieméticos, antiespasmolíticos, antagonistas de la histamina H<sub>2</sub>, antiarrítmicos, antihipertensivos, antiinflamatorios no esteroideos, etc. Para algunos de ellos, si se emplean, es preferible el horario diurno. Otros cuadros clínicos que se pueden presentar durante el ingreso son la psicosis dopaminérgica, el síndrome por

retirada de AD (véanse temas 10 y 19) o estados de ansiedad con o sin empeoramiento de la depresión, que exigen de tratamiento con benzodiacepinas, pese a los riesgos de desencadenar episodios confusionales, caídas e insomnio. Para la depresión, a veces será necesario iniciar un antidepresivo tricíclico en dosis bajas o un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) (con las necesarias precauciones si el paciente tiene prescrito un inhibidor de la monoaminoxidasa B [IMAO-B]). En casos extremos se puede emplear incluso la terapia electroconvulsiva.

- G. **Trastornos gastrointestinales:** Comprenden síntomas diversos como salivación excesiva, alteraciones en la deglución y disfagia, gastroparesia y estreñimiento. Durante el ingreso debe prestarse especial atención a que las comidas se realicen durante los períodos *on*. Para la gastroparesia puede utilizarse domperidona, agonistas de los receptores de la 5-hidroxitriptamina 4 (5-HT<sub>4</sub>) como la cisaprida o, en última instancia, eritromicina (nivel de evidencia IV). El estreñimiento, presente hasta en el 90 % de los pacientes, es una causa frecuente de morbilidad y puede desencadenar una obstrucción intestinal e infecciones por translocación bacteriana secundaria (véase tema 11).

## ¿Cómo manejar al paciente con EP durante la cirugía general?<sup>5</sup>

Dado el mayor riesgo de complicaciones durante la intervención, se recomienda:

- Valoración neurológica previa, para ajuste de medicación y estimación de riesgos.
- Son de preferencia los procedimientos menos invasivos y con anestesia local.
- Respetar la medicación antiparkinsoniana, incluida la mañana de la intervención, ya que la vida media de la levodopa es breve y su abstinencia puede agravar la rigidez muscular e interferir con la ventilación.
- Deben evitarse las fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), butirofenonas (haloperidol) y metoclopramida, pues pueden exacerbar los síntomas como consecuencia de su actividad antidopaminérgica.

- Pueden prescribirse anticolinérgicos (atropina) o antihistamínicos (difenhidramina), aunque hay que tener en cuenta que pueden incrementar la viscosidad de la saliva y empeorar la deglución, por lo que deben emplearse con precaución.
- Puede usarse difenhidramina como premedicación y sedación intraoperatoria en pacientes con temblor importante.
- La inducción de la anestesia en pacientes que reciben tratamiento con levodopa puede causar hipotensión o hipertensión marcadas, por lo que hay que vigilar estrechamente la presión arterial y asegurar un buen estado de volemia. La hipotensión se puede tratar con dosis pequeñas de vasopresores como adrenalina.
- Como antieméticos es preferible administrar la domperidona por vía rectal debido a su mecanismo de acción periférico, pues la metoclopramida tiene efecto antidopaminérgico central.
- En operaciones con anestesia general en los que se sospeche una situación de íleo posoperatorio más o menos largo o necesidad de nutrición parenteral prolongada, se pueden utilizar fármacos como la apomorfina y la rotigotina (nivel de evidencia III-IV); se emplearán desde el día previo de la cirugía y se realizarán ajuste de dosis equivalentes de dopamina y AD, además de asociar un tratamiento antiemético (p. ej., domperidona)<sup>10</sup>.
- Los pacientes con EP presentan habitualmente mayor grado de restricción pulmonar por la rigidez y bradicinesia de músculos respiratorios. Debe, por tanto, fomentarse la rehabilitación respiratoria con la utilización de incentivos respiratorios y ejercicios de expansión torácica.

## ¿Cómo reducir las hospitalizaciones en pacientes con EP?

En una revisión sistemática reciente se describe una asociación de un número menor de ingresos con la atención neurológica, consultas a demanda y con la adherencia al tratamiento<sup>11</sup> (nivel de evidencia IV).

## RECOMENDACIONES DEL GATM

Cada centro hospitalario debería disponer de una vía clínica de manejo del paciente con enfermedad de Parkinson hospitalizado

**RECOMENDACIÓN GRADO C**

Durante la hospitalización:

- Debe revisarse la medicación, intentando mantener la posología y las presentaciones farmacológicas domiciliarias
- Debe evitarse la medicación parkinsonizante, anticolinérgica y, en lo posible, también la sedante

**RECOMENDACIÓN GRADO C**  
Actualización 2017

Ante la sospecha de infección, se considerarán en primer lugar las infecciones respiratorias aspirativas y las urinarias

**RECOMENDACIÓN GRADO C**  
Actualización 2017

Para prevenir aspiraciones, las comidas deben coincidir con períodos *on*, y si es necesario se utilizarán espesantes e, incluso, sonda

**RECOMENDACIÓN GRADO C**  
Actualización 2017

Durante la hospitalización para una intervención quirúrgica, la medicación debe interrumpirse el mínimo tiempo necesario

**RECOMENDACIÓN GRADO C**

Tras una intervención quirúrgica, se recomienda:

- Ajuste de fármacos antiparkinsonianos, utilizando a ser posible la vía oral
- Movilización/rehabilitación precoz

**RECOMENDACIÓN GRADO C**  
Actualización 2017

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**

La valoración por parte de un neurólogo previene las hospitalizaciones y mejora el resultado del ingreso

**RECOMENDACIÓN GRADO C**  
Actualización 2017

## REFERENCIAS

1. Espejo Martínez B, Escamilla Sevilla F. Manejo del paciente en urgencias y durante la hospitalización. En: Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellanos A, eds. Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento. Sociedad Andaluza de Neurología. Barcelona: Glosa; 2012. p. 153-61.
2. Aminoff MJ, Christine CW, Friedman JH, et al. Management of the hospitalized patient with Parkinson's disease: current state of the field and need for guidelines. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(3):139-45.
3. Gil-Prieto R, Pascual-García R, San-Román-Montero J, et al. Measuring the burden of hospitalization in patients with Parkinson's disease in Spain. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151563.
4. Lyell V, Henderson E, Devine M, et al. Assessment and management of fracture risk in patients with Parkinson's disease. *Age Ageing.* 2015;44(1):34-41.
5. Martínez-Ramírez D, Almeida L, Giugni JC. Rate of aspiration pneumonia in hospitalized Parkinson's disease patients: a cross-sectional study. *BMC Neurol.* 2015;15:104.
6. Lyell V, Henderson E, Devine M, et al. Assessment and management of fracture risk in patients with Parkinson's disease. 2015;44(1):34-41.
7. Segal O, Hassin-Baer S, Rosman M, et al. Decreased dopaminergic treatment of hospitalized Parkinson's disease patients during infectious diseases is associated with poor outcomes. *J Clin Neurosci.* 2015; 22(8):1272-4.
8. Malek NM, Grosset KA, Stewart D, et al. Prescription of drugs with potential adverse effects on cardiac conduction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(6):586-9.
9. Yamane K, Kimura F, Unoda K, et al. Postural abnormality as a risk marker for leg deep venous thrombosis in Parkinson's disease. *PLoS One.* 2013;8(7):e66984.
10. Katus L, Shtilbans A. Perioperative management of patients with Parkinson's disease. *Am J Med.* 2014; 127(4):275-80.
11. Muzerengi S, Herd C, Rick C, et al. A systematic review of interventions to reduce hospitalisation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;24:3-7.

# 21

## CUIDADOS PALIATIVOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

**Raquel Gutiérrez Zúñiga, Isabel Ródenas Iruela,  
Francisco Escamilla Sevilla**

### ACTUALIZACIÓN 2017

1 Guía de Práctica Clínica<sup>4</sup>, 1 Revisión sistemática<sup>11</sup>,  
1 Estudio de cohortes<sup>9</sup>, 4 Estudios transversales<sup>7,10,12,13</sup>  
y 1 Investigación cualitativa (encuesta)<sup>3</sup> añadidos  
2 Nuevas recomendaciones

En la enfermedad de Parkinson (EP) existe una necesidad creciente de cuidados paliativos (CP) por diversos motivos: prevalencia elevada con incremento de la mortalidad, sobrecarga de los cuidadores, limitación del tratamiento de los síntomas no motores y alta demanda de atención sanitaria en los meses finales de la vida<sup>1</sup>. Distintos estudios describen que no existe un tratamiento estandarizado para el paciente ni sus familiares en lo que se refiere al proceso de información de la evolución de la enfermedad, al conocimiento sobre el acceso a las unidades de CP y sobre al derecho de los pacientes a manifestar su voluntad (nivel de evidencia IV)<sup>1-3</sup>.

Este capítulo revisa distintos aspectos que incluyen: la identificación de una fase final en la EP y el control de los síntomas principales en dicha fase, el acceso a los servicios de CP, las directrices para el proceso de información al paciente a lo largo de la enfermedad o cómo realizar y consultar la Declaración de Voluntades Vitales Anticipadas (DVVA).

## ¿Qué entendemos por cuidados paliativos?

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define los CP como un conjunto de medidas de prevención y alivio del sufrimiento para mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedades amenazantes para la vida del paciente y de sus familiares. Estas medidas conllevan la identificación, evaluación correcta y tratamiento del dolor y de otros problemas físicos, psicosociales y espirituales\*.

Los CP deberían comenzar en la fase diagnóstica simultáneamente con los tratamientos curativos, pero es en las fases finales de la enfermedad donde adquieren mayor relevancia. La transición de los cuidados curativos a paliativos es, a menudo, gradual, y debe basarse en las necesidades individuales más que en un plazo concreto de supervivencia esperada<sup>4</sup>.

En Andalucía, los CP son objeto de un proceso asistencial integrado (PAI) desde 2002 en el que se incluyeron las enfermedades no oncológicas en la última revisión (2009), y se centran en la atención del paciente en situación terminal con los recursos necesarios en función de la complejidad<sup>5</sup>.

## ¿Cuáles son los principios que rigen los CP?<sup>6</sup>

- Aliviar el dolor y otros síntomas mediante tratamiento adecuado.
- Asegurar la vida, pero aceptar la muerte como inevitable, sin acelerarla ni posponerla. El objetivo es el bienestar y la calidad de vida, no la duración de esta.
- Fomentar la autonomía del paciente y apoyarlo para vivir tan activamente como le sea posible.
- Aliviar el sufrimiento entendido de forma integral, atendiendo necesidades físicas, psíquicas, sociales y espirituales del enfermo y su familia. Para ello es necesario un equipo multidisciplinar.
- Ofrecer la posibilidad de información gradual, completa y verdadera, respetando también el derecho a no ser informado, pero sin mentir.

---

\* World Health Organization. WHO definition of palliative care. Disponible en: [www.who.int/cancer/palliative/definition/en/](http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/) [acceso: agosto 2016].

- Garantizar que no sea tratado en contra de su voluntad y respetar el derecho a la participación en la toma de decisiones.
- No deben implicar la renuncia a tratamientos curativos y se debe posibilitar la atención en el domicilio como lugar idóneo para CP si el paciente lo desea.

## ¿Qué son los CP avanzados?

Los profesionales de los recursos convencionales son los encargados de hacer una valoración holística del paciente que incluya el contexto clínico, funcional, cognitivo y sociofamiliar; de determinar la situación de fase terminal; y de establecer un plan de actuación inicial (problemas detectados, objetivos, intervenciones previstas), que debe quedar registrado en su historia clínica y ser revisado de forma periódica<sup>6</sup> (Tabla I). Según el PAI andaluz 2008-2012, se consideran «recursos avanzados» los constituidos por equipos multidisciplinares formados por profesionales especializados en CP para dar respuesta a situaciones de alta complejidad tras el requerimiento por parte por los profesionales de los «recursos convencionales» (atención primaria/ hospitalaria con formación básica de CP)<sup>5</sup>.

**Tabla I. Esquema a seguir en cuidados paliativos**

1. Identificar la situación terminal del paciente con enfermedad de Parkinson avanzada
2. Realizar una valoración global del caso
3. Establecer un plan de necesidades del paciente y de sus allegados
4. Reevaluaciones periódicas
5. Intervención de equipos especializados en situaciones de especial complejidad:
  - Presencia de síntomas refractarios
  - Situaciones sociales de difícil abordaje
  - Necesidad especial de ciertos fármacos o técnicas
  - Necesidad de ayuda psicológica en situaciones de alta intensidad
  - Necesidad de coordinación entre los diferentes recursos

## ¿Cómo debe informarse al paciente y al cuidador?

Dar la información sobre el deterioro del paciente no es fácil. En muchas ocasiones, tanto los pacientes como sus familiares desean información sobre el proceso terminal pero no quieren saber el pronóstico (fenómeno *knowing and not wanting to know*)<sup>1,2</sup>. Tanto los pacientes como los familiares necesitan ser informados sobre la evolución de la enfermedad (Tabla II) desde los primeros momentos, de un modo gradual y personalizado, para aceptar su progresión y estar preparados para la llegada de su fase final (nivel de evidencia IV)<sup>2</sup>.

### Tabla II. Recomendaciones sobre la información al paciente y al cuidador

- Informar desde los primeros momentos y de forma progresiva sobre la evolución natural de la enfermedad
- Informar acerca de la necesidad de cuidados en un futuro
- Informar sobre la posibilidad de cambios cognitivos en la evolución
- Informar acerca de la Declaración de Voluntades Vitales Anticipadas en el momento correcto
- Dar apoyo emocional tanto al paciente como a su cuidador principal

Es importante atender también las necesidades de información del cuidador principal. La experiencia del cuidador es imprescindible para calibrar la complejidad de cada paciente<sup>1</sup>. Entender el cambio de roles en la relación entre el cuidador y el paciente durante la progresión de la enfermedad, explicar y consensuar en todo momento las decisiones terapéuticas (entendiendo los pros y contras de cada una de ellas) y vigilar la aparición de síntomas relacionados con el agotamiento (*burn-out*) del cuidador son importantes en todas las fases de la EP para la calidad de vida del paciente, especialmente en los últimos momentos<sup>1</sup>. En un estudio prospectivo en el que pacientes y cuidadores fueron tratados en una unidad multidisciplinar de CP se comprobó una disminución de la carga de los cuidadores (escala de Zarit), y un 81% de los pacientes fallecidos lo hicieron en su domicilio (nivel de evidencia III)<sup>7</sup>.

La planificación anticipada de la atención en la fase terminal supone un acuerdo entre el paciente y el médico responsable sobre aquellas

decisiones médicas que será necesario tomar en el futuro. Para esto deben tenerse en cuenta los valores del paciente, el entendimiento que este tiene sobre su enfermedad, y el pronóstico y las preferencias sobre los tipos de tratamiento e intervenciones que podrían ser beneficiosas en un futuro, así como el posible rechazo de estas. Esta información debe ser debidamente registrada y revisada a lo largo de la evolución<sup>8</sup>.

En el paciente con EP, esta conversación debería tener lugar antes de que la aparición de deterioro cognitivo o demencia ocasione una pérdida de la competencia para la toma de decisiones (nivel de evidencia IV), y una forma de asegurar las futuras actuaciones sanitarias es promover la DVVA. Los profesionales que atienden a pacientes con enfermedades neurodegenerativas deben estar entrenados en sugerir a sus pacientes la realización de dicho documento. Si bien este registro facilita la toma de decisiones finales, no es imprescindible, puesto que una historia de valores y preferencias, o la toma de decisiones subrogada (a través de familiares cercanos respecto a los deseos del paciente), puede ser suficiente.

En Andalucía existe un registro de DVVA, que solo podrá ser consultado por el médico que atiende al paciente y siempre que este no pueda expresarse por sí mismo. El médico deberá llamar al teléfono de Salud Responde (902 50 50 60) para consultar la existencia de esta declaración: de esta forma, queda salvaguardado el principio ético de autonomía del paciente<sup>6</sup>.

## ¿Cuándo se considera indicado un tratamiento paliativo en la EP?

Los estudios que se han publicado sobre esta cuestión son de carácter cualitativo, por lo que la evidencia científica es limitada, pero coinciden en considerar el tratamiento paliativo de la enfermedad desde el inicio de esta, aunque su necesidad es creciente con la progresión<sup>2</sup>, especialmente en la EP con síntomas refractarios y en la fase terminal (nivel de evidencia IV). Una vez definida esta última fase, los pacientes y sus familiares deben ser valorados y atendidos de manera coordinada por parte de los profesionales de atención primaria en la mayoría de las ocasiones, o atención hospitalaria, y en virtud de la complejidad, si es preciso, de manera multidisciplinar en unidades de CP. Con indepen-

dencia de que se apliquen CP en las distintas fases de la EP, la *fase paliativa* es aquella etapa de la enfermedad de Parkinson avanzada (EPA) con síntomas refractarios, habitualmente con deterioro cognitivo progresivo<sup>2</sup>, con o sin comorbilidad grave, en la que el paciente no tiene autonomía en el mejor *on*, por lo que adquieren una importancia mayor los CP.

## ¿Qué se entiende por fase terminal de la EP?

De forma genérica, llamamos *situación o fase 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. Concurren en esta situación terminal: síntomas multifactoriales, cambiantes y de intensidad variable; gran impacto emocional en pacientes y familiares; y demanda de atención. Además, 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 la EP son muy difíciles de establecer y pueden ir acompañados de gran incertidumbre. Ello es debido a diversos factores, entre los que se encuentran:

- Ausencia de modelos predictivos para el pronóstico vital de enfermedades crónicas no oncológicas.
- Oscilaciones en la gravedad clínica, que dificultan establecer el inicio de la fase paliativa y la información sobre el final de la vida.
- Atención a cargo de múltiples profesionales con escasa formación en el abordaje de la atención paliativa.
- Carencia de recursos y circuitos adecuados para los CP 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.

En la Tabla III figuran los principales indicadores que se han propuesto para identificar la fase terminal de enfermedades neurodegenerativas, incluida la EP<sup>2</sup>. Esta fase podría predecirse en pacientes con EP por la concurrencia de cuatro datos clínicos claves: alucinaciones visuales, caídas frecuentes, demencia y el ingreso en una residencia<sup>9</sup> (nivel de evidencia III).

### Tabla III. Principales síntomas que marcan la progresión a la fase terminal de la enfermedad de Parkinson

- Problemas de deglución
- Infecciones recurrentes
- Declive marcado en el estado físico
- Primer episodio de neumonía aspirativa
- Alteraciones cognitivas
- Pérdida de peso
- Concurrencia de síntomas complejos significativos

## ¿Cómo detectar los síntomas que dominan el cuadro clínico en fase terminal?

Es importante identificar cuáles son los síntomas principales en la fase final de la EP con el objetivo de priorizar su tratamiento. La figura del cuidador es clave en este sentido; no obstante, para conocer de manera individualizada la carga que tiene cada síntoma existen escalas como la Palliative Outcome Scale-Symptoms/Parkinson Disease (POS-S/PD)<sup>10</sup>. Es una adaptación para la EPA de la POS que recoge veinte síntomas y que destaca por su relevancia: problemas para caminar o usar las manos, dolor, dificultad para comunicarse, fatiga, salivación excesiva, estreñimiento, insomnio y caídas. Otra escala usada con el mismo propósito es la Edmonton Symptom Assessment System Scale for Parkinson Disease (ESAS-PD), cuya puntuación en EPA se asemeja a la de pacientes con cáncer metastásico<sup>7</sup>.

## ¿Cómo debemos tratar los síntomas principales de la EP en fase terminal?<sup>6</sup>

La optimización del tratamiento dopaminérgico es también primordial en estas fases, con las limitaciones derivadas de la sintomatología neuropsiquiátrica. De igual modo, es necesario un correcto manejo de la demencia, de otros síntomas refractarios, como la disfagia, y de procesos intercurrentes (Tabla IV). Un estudio reciente mostró que la atención en una unidad de CP aliviaba distintos síntomas refractarios: disfagia, estreñimiento, ansiedad, dolor y somnolencia, entre otros<sup>7</sup> (nivel de evidencia IV). Distintos estudios coinciden en destacar el impacto de los síntomas no motores en estas fases de la enfermedad, incluido el dolor.

#### Tabla IV. Principios generales del control de síntomas y uso de fármacos en cuidados paliativos

- Evaluar antes de tratar y explicar las causas del síntoma
- Procurar usar la vía oral y, como alternativa, la vía subcutánea para la administración de fármacos
- La potencia del tratamiento analgésico la determinará la intensidad del dolor y nunca la supervivencia prevista
- Los analgésicos hay que administrarlos en horas fijas, y recurrir a los rescates que sean precisos
- Jamás usar placebo. Ante la duda de si existe dolor o no, tratarlo siempre
- Se pueden utilizar fármacos analgésicos «periféricos» (como antiinflamatorios no esteroideos) con analgésicos centrales (opioides), pero no deben mezclarse dos fármacos opioides, especialmente si son de distinto escalón

## TRATAMIENTO DEL DOLOR

Es el síntoma principal en CP y también uno de los problemas más relevantes en la EP<sup>8</sup>. Sus causas son diversas y, a menudo, no relacionadas directamente con la EP, especialmente en fases avanzadas. Su evaluación es compleja en pacientes con problemas para comunicarse, y a veces las causas pueden pasar inadvertidas (por ejemplo, dolor abdominal por estreñimiento o retención urinaria en situaciones de inmovilización). Se recomienda una comunicación fluida con el cuidador principal, que suele saber interpretar las muestras de dolor del paciente. Con independencia de su origen, siempre hay que tratarlo. En primer lugar, es necesario identificar el tipo de dolor (agudo o crónico, nociceptivo o neuropático) y evaluar su intensidad mediante escalas sencillas, como la escala visual analógica (EVA). Además de considerar medidas físicas, hay que elegir el tratamiento farmacológico más idóneo siguiendo la escalera analgésica de la OMS según su intensidad:

- 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. La dosificación se realiza según efecto y tolerancia. El uso de morfina (por vía oral o por vía subcutánea) es de elección

en el dolor grave o disnea. El fentanilo en administración transdérmica tiene la ventaja de su empleo en parches. En general, son fármacos bien tolerados y muy eficaces si se utilizan adecuadamente. El estreñimiento suele ser el efecto secundario más frecuente, y habrá que tratarlo siempre cuando se usan opioides.

Para el dolor neuropático pueden considerarse gabapentina, pregabalina, benzodiacepinas, antidepresivos, etc. Además del tratamiento analgésico pautado, es necesario dejar prescrito el uso de «rescates» analgésicos para utilizar en exacerbaciones o picos de dolor no controlado.

El tratamiento analgésico debe reevaluarse periódicamente en función de la respuesta y tolerancia.

## TRATAMIENTO DE LA INMOVILIDAD

La inmovilidad mantenida puede dar lugar a diversos problemas, como dolor, rigideces o úlceras por presión, 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 tratamiento con toxina botulínica o, incluso, tenotomías para permitir la higiene (por ejemplo, en contracturas palmares o de las piernas).

## MANEJO DE LA DISFAGIA

El tratamiento de la disfagia exige un abordaje interdisciplinar que incluye a familiares y cuidadores (véase tema 17). A medida que la alimentación se desestructura, el equipo asistencial tendrá que abordar las modificaciones de la dieta y la vía de alimentación. En pacientes con disfagia y desnutrición puede considerarse la indicación de alimentación y nutrición artificial. No existen recomendaciones específicas sobre la colocación de sonda nasogástrica o de gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) en la fase terminal de la EP. En general, se recomienda no mantener una sonda nasogástrica para alimentación enteral más de 3 o 4 semanas; si la necesidad excede de ese tiempo, en casos seleccionados se puede considerar la realización de una PEG.

Es necesario establecer con el paciente (si su estado lo permite) y su familia objetivos reales (hidratación, administración de medicación para el bienestar, etc.).

En líneas generales, la implantación de una sonda nasogástrica o la PEG no han mostrado beneficios evidentes en ancianos con demencia avanzada, pues no parecen evitar broncoaspiraciones ni colonizaciones de las secreciones orales, y no mejoran los parámetros nutricionales ni aumentan la supervivencia<sup>11</sup>.

## ¿Cómo actuar en los últimos días?

En los últimos momentos (días u horas), se produce un notable y rápido deterioro del estado general que se caracteriza por ingesta mínima o nula, debilidad extrema, bajo nivel de conciencia, aparición de estertores y signos de mala perfusión hística. El objetivo es la muerte digna y el apoyo a los familiares. Deben retirarse los fármacos innecesarios y se pueden utilizar otras vías (subcutánea) en función de los síntomas predominantes. 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<sup>6</sup>. En ocasiones puede ser necesaria la sedación paliativa.

## ¿Cuáles son las causas del fallecimiento y dónde suele producirse?

La neumonía aspirativa resulta la principal causa de muerte, ya que es el evento desencadenante en hasta el 45 % de los pacientes en esa situación (nivel de evidencia III)<sup>1,10</sup>. Otras causas de fallecimiento son: malnutrición, embolismo pulmonar, enfermedad cerebrovascular o síndromes cardiovasculares<sup>12</sup>.

A diferencia de otras patologías crónicas con un sufrimiento similar, un porcentaje elevado (40-80 %) de pacientes con EP fallecen en el ámbito hospitalario<sup>1</sup>. Un estudio reciente con una muestra de 236 pacientes mostró que el 47 % habían fallecido en el hospital, el 23,7 % en su domicilio y el 25 % en una residencia. Respecto al grupo de los fallecidos en el hospital, en dicho trabajo se refiere que solo tres pacientes y siete familiares recordaban haber mantenido una conver-

sación acerca de la preferencia sobre el lugar del fallecimiento, y solo el 13,6 % de los enfermos fueron remitidos a una unidad de CP<sup>13</sup> (nivel de evidencia III).

### RECOMENDACIONES DEL GATM

- |  |  |
|--|--|
| Los cuidados paliativos deben aplicarse por un equipo multidisciplinar   | <b>RECOMENDACIÓN GRADO C</b>                       |
| La comunicación médico-paciente debe regir el tratamiento en todas las fases de la EP  | <b>RECOMENDACIÓN GRADO C</b>                       |
| La información y planificación anticipada de la atención en la fase terminal del paciente con EP debe realizarse antes de la aparición de deterioro cognitivo o demencia           | <b>RECOMENDACIÓN GRADO C</b><br>Actualización 2017 |
| La fase terminal de la EP puede ser precedida por la concurrencia de cuatro datos clínicos claves: alucinaciones visuales, caídas frecuentes, demencia e ingreso en una residencia | <b>RECOMENDACIÓN GRADO C</b><br>Actualización 2017 |
| En los casos indicados deberá consultarse el Registro de DVVA (teléfono de Salud Responde: 902 50 50 60)   | <b>RECOMENDACIÓN GRADO C</b>                       |
| Para la evaluación del dolor, que debe tratarse siempre, puede seguirse el modelo de escalera analgésica de la OMS.  | <b>RECOMENDACIÓN GRADO C</b>                       |

*Abreviaturas: véase Anexo III*

### REFERENCIAS

- Miyasaki JM, Kluger B. Palliative care for Parkinson's disease: Has the time come? *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15(5):26.
- Richfield EW, Jones EJS, Alty JE. Palliative care for Parkinson's disease: a summary of the evidence and future directions. *Palliat Med.* 2013;27(9):805-10.
- Boersma I, Jones J, Carter J, et al. Parkinson disease patients perspectives on palliative care needs. What are they telling us? *Neurol Clin Pract.* 2016;6:209-19.
- Guía de práctica clínica sobre cuidados paliativos. Guías de práctica clínica en el SNS. Ministerio de Sanidad y Consumo. Victoria-Gasteiz: Estudios Gráficos ZURE; 2008.
- Junta de Andalucía. Consejería de Salud. Plan Andaluz de Cuidados Paliativos, 2008-2012. Guía rápida de cuidados paliativos: Disponible en: [www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p\\_3\\_p\\_3\\_procesos\\_asistenciales\\_integrados/cuidados\\_paliativos/cpali\\_guia\\_rapida.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/cuidados_paliativos/cpali_guia_rapida.pdf) Cartera de servicios SAS: [www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/principal/documentosacc.asp?pagina=gr\\_cartera\\_1\\_2\\_2\\_8](http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/principal/documentosacc.asp?pagina=gr_cartera_1_2_2_8)
- Alegre Herrera JS. Cuidados paliativos en la enfermedad de Parkinson. En: Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellanos A, eds. Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo An-

- daluz de Trastornos del Movimiento. Sociedad Andaluza de Neurología. Barcelona: Editorial Glosa; 2012; p. 145-52.
7. Miyasaki JM, Long J, Mancini D, et al. Palliative care for advanced Parkinson disease: an interdisciplinary clinic and new scale, the ESAS-PD. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18 (suppl 3):S6-9.
  8. Walker RW. Palliative care and end-of-life planning in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2013; 120: 635-8.
  9. Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, et al. Relationship between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain.* 2010;133:1755-62.
  10. Saleem TZ, Higginsin IJ, Chaudhuri KR, et al. Symptoms prevalence, severity and palliative care needs assessment using the Palliative Outcome Scale: a cross-sectional study of patients with Parkinson's disease and related neurological conditions. *Palliat Med.* 2012;27(8):722-31.
  11. Sampson EL, Candy B, Jones L. Enteral tube feeding for older people with advanced dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD007209.
  12. Pennington S, Snell K, Lee M, et al. The cause of death in idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(7):434-7.
  13. Walker RW, Churm D, Dewhurst F, et al. Palliative care in people with idiopathic Parkinson's disease who die in hospital. *BMJ Support Palliat Care.* 2014;4:64-7.

# 22 SEGUIMIENTO EN CONSULTA DE TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO<sup>1</sup>

Benito Galeano Bilbao, Miguel Ángel Moya Molina

ACTUALIZACIÓN 2017

1 Guía de Práctica Clínica<sup>3</sup>, 2 Ensayos clínicos<sup>10,11</sup>,  
1 Estudio de cohortes<sup>5</sup>, 1 Estudio transversal<sup>6</sup>  
y 1 Investigación cualitativa (encuesta)<sup>9</sup> añadidos  
Nueva recomendación

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

El diagnóstico de enfermedad de Parkinson (EP) debe ser realizado por un especialista 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)<sup>2</sup>. Por ello, ante la sospecha de que un paciente pueda padecer una EP, este debe ser remitido a la consulta de neurología de forma preferente (nivel de evidencia III)<sup>3</sup>.

Los errores diagnósticos están en torno al 47 % entre los médicos no neurólogos, sobre el 25 % en los neurólogos generales y entre el 6 % y el 8 % en los especialistas en trastornos del movimiento<sup>2</sup>.

Existe evidencia científica que indica que aquellos pacientes diagnosticados de EP que son tratados por especialistas en neurología presentan menor número de ingresos hospitalarios y tienen menor comorbilidad e incluso menor mortalidad; asimismo, muestran un mejor resultado en el índice de fracturas de cadera, menos infecciones urinarias, neumonías y depresión mayor<sup>4-6</sup> (nivel de evidencia III). Además, aquellos que son tratados por un neurólogo experto en trastornos del movimiento registran mejores resultados, sobre todo, en los siguientes aspectos: fluctuaciones motoras, caídas, síntomas depresivos y alucinaciones<sup>7</sup> (nivel de evidencia III).

Por otro lado, 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<sup>8</sup> (nivel de evidencia IV). 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.
- Mejor manejo de las diferentes medicaciones y terapias de segunda línea.

## ¿Cuánto tiempo debe transcurrir entre las revisiones?

El seguimiento de los pacientes con EP debe ser individualizado, por lo que no se ha establecido una frecuencia fija para las revisiones. Se aconseja hacer un seguimiento basado en la gravedad clínica. Los pacientes con menor tiempo de evolución de la enfermedad y menos complicaciones acuden con menor frecuencia que aquellos más evolucionados<sup>2,9</sup> (nivel de evidencia IV).

Se recomiendan 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. El plazo adecuado sería cada 2-3 meses.

- Cuando se constata una estabilidad de la sintomatología (en EP inicial, intermedia o avanzada), las revisiones pueden ser más espaciadas, por lo que se considera un período adecuado 6 meses.
- En la EP avanzada son comunes las complicaciones motoras o mentales que requieren ajustes de medicación más frecuentes, por lo que las revisiones deberían ser cada 2 o 3 meses.

## ¿Qué profesionales debe incluir una unidad de trastornos del movimiento?

La EP debe ser abordada por un equipo multidisciplinar. Por ello, las unidades de trastornos del movimiento (UTM) deben estar formadas por neurólogos expertos en trastornos del movimiento, enfermeras con experiencia o especialista en pacientes con EP, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales y logopedas. Existe evidencia científica de que aquellos pacientes tratados por un equipo multidisciplinar presentan mejor calidad de vida y mejores puntuaciones en escalas de valoración motora<sup>10</sup> (nivel de evidencia II).

El papel de la enfermera especialista en EP es diverso (Tabla I), por lo que requiere un extenso conocimiento de la enfermedad y sus síntomas<sup>11</sup>. Asimismo, es esencial para la enfermera conocer los efectos de la medicación, tanto del tratamiento oral como de las perfusiones

**Tabla I. Funciones del personal de enfermería especializado en la enfermedad de Parkinson<sup>11</sup>**

Comunicación personalizada con el paciente

Asesoramiento y educación a 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 sociosanitarios 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

continuas de fármacos y de la estimulación cerebral profunda. Por ello, todos los pacientes con EP deberían tener acceso regular a las intervenciones de este personal de enfermería específico<sup>11,12</sup> (nivel de evidencia IV).

## ¿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<sup>13</sup> (nivel de evidencia II).

### RECOMENDACIONES DEL GATM

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

RECOMENDACIÓN GRADO C

Se aconseja establecer el nivel de seguimiento de los pacientes con EP en función de la gravedad clínica

RECOMENDACIÓN GRADO C

Todos los pacientes con EP deberían ser tratados por un equipo multidisciplinar

RECOMENDACIÓN GRADO B  
Actualización 2017

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

RECOMENDACIÓN GRADO C

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

RECOMENDACIÓN GRADO C

Abreviaturas: véase Anexo III

## REFERENCIAS

1. Moya Molina MA, Muchada López M. Seguimiento en consulta de Trastornos del Movimiento. En: Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellanos A, eds. Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento. Sociedad Andaluza de Neurología. Barcelona: Glosa; 2012. p. 171-5.
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.
3. Grimes D, Gordon J, Snelgrove B, et al. Canadian Guidelines on Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci.* 2012;39(4 Suppl 4):S1-30.
4. Willis AW, Schootman M, Evanoff BA, et al. Neurologist care in Parkinson disease: a utilization, outcomes, and survival study. *Neurology.* 2011;77:851-7.
5. Willis AW, Schootman M, Tran R, et al. Neurologist-associated reduction in PD-related hospitalizations and health care expenditures. *Neurology.* 2012;79:774-80.
6. Ney JP, Johnson B, Knabel T, et al. Neurologist ambulatory care, health care utilization, and cost in a large commercial dataset. *Neurology.* 2016;86:367-74.
7. Cheng EM, Swarztrauber K, Siderowf AD, et al. Association of specialist involvement and quality of care for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22:515-22.
8. Dorsey ER, Voss TS, Shprecher DR, et al. A U.S. survey of patients with Parkinson's disease: satisfaction with medical care and support groups. *Mov Disord.* 2010;25:2128-35.
9. Bloem BR, Stocchi F. Move for Change Part III: a European survey evaluating the impact of the EPDA Charter for People with Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2015;22:133-41.
10. Van der Marck M, Bloem B, Borm G, et al. Effectiveness of multidisciplinary care for Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. *Mov Disord.* 2013;28(5):605-11.
11. 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;324:1072-5.
12. Hellqvist C, Berterö C. Support supplied by Parkinson's disease specialist nurses to Parkinson's disease patients and their spouses. *Appl Nurs Res.* 2015;28:86-91.
13. Dorsey ER, Deuel LM, Voss TS, et al. Increasing access to specialty care: a pilot, randomized controlled trial of telemedicine for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25:1652-9.



## 23

# RELEVANCIA DE LAS ASOCIACIONES DE PACIENTES

Ana Rodríguez Fernández, Macarena Toral Iranzo

ACTUALIZACIÓN 2017

Nuevo tema

La EP es un trastorno complejo que causa un gran impacto en la vida del paciente y sus familiares. La propia evolución de la enfermedad, el envejecimiento y la coexistencia con otras patologías son causa de limitaciones, discapacidad o dependencia, que a su vez generan necesidades y demandas, no solo a nivel terapéutico y rehabilitador sino de información, concienciación, integración, etc., que deben ser cubiertas para mantener una buena calidad de vida.

## ¿Por qué son importantes las asociaciones de pacientes?

Es necesario contar con un movimiento asociativo fuerte, capaz de recoger las necesidades y reivindicaciones del colectivo de personas con EP, que actúe como portavoz de cada una de ellas e intermediario con las distintas administraciones, además de ofrecer servicios y tratamientos complementarios.

Las asociaciones de párkinson se crean por iniciativa de las personas afectadas o sus familiares con el objetivo de reivindicar sus derechos

y encontrar apoyo en otras personas en su misma situación; debido a la falta de respuesta y atención por parte de los organismos competentes, han ido asumiendo más funciones para proporcionar los servicios complementarios que necesita este colectivo. Las asociaciones, como las organizaciones no gubernamentales, en ocasiones cuentan con subvenciones públicas y privadas; sin embargo, el objetivo de todas ellas es llegar a ser autosuficientes.

## ¿Cómo ofrecer una atención de calidad en las asociaciones de pacientes?

A medida que la asociación se va consolidando y disponiendo de mayores recursos, va siendo posible mantener un equipo de profesionales en plantilla que pueda ofrecer una atención continuada y de calidad. Para conseguir esa atención de calidad, se establecen unos criterios básicos:

- **Abordaje integral:** Se lleva a cabo gracias a un equipo multidisciplinar: fisioterapia, logopedia, terapia ocupacional, psicología, trabajo social, etc.
- **Evaluación inicial y continua.** Antes de establecer un tratamiento, los profesionales practican evaluaciones de cada nuevo socio para conocer su situación y sus necesidades, así como para poder diseñar un plan de intervención individual con objetivos reales. Dicho plan será reevaluado y, en función de la respuesta, si existe alguna desviación se reorientarán las actividades o tratamientos establecidos para conseguir los objetivos.
- **Continuidad del tratamiento:** La persona con EP ha de implicarse en su propio proceso, y es fundamental que pueda contar siempre con el mismo profesional, ya que, si no, el riesgo de abandono se incrementa de forma considerable.
- **Formación continua:** Se dirige a las personas afectadas, sus familiares y los profesionales. Desde las asociaciones se promueve la formación a través de acciones propias y en coordinación con otras entidades (federaciones, empresas de formación, etc.).
- **Tratamiento personalizado y adaptado:** Cada afectado es diferente en cuanto a su sintomatología, evolución, respuesta al tratamiento y percepción subjetiva de bienestar; por ello, los profesionales de las asociaciones deben ofrecer sus servicios y terapias

de una forma flexible, que permita adaptarse a cada situación y realidad.

- **Orientación a la vida diaria.** Una de las prioridades de las asociaciones es prestar servicios y terapias que mejoren la calidad de vida, por lo que es fundamental mantener la máxima independencia de la persona, potenciando las capacidades que conserva y facilitando las adaptaciones que pueda requerir; se pretende, por tanto, retrasar las situaciones de discapacidad o dependencia.
- **Coordinación con otros profesionales:** Para una atención integral de calidad, los profesionales de las asociaciones se coordinan entre ellos y con profesionales de otros organismos e instituciones, tales como especialistas, médicos de familia, personal de enfermería, trabajadores sociales, representantes políticos o institucionales, etc.

## ¿Qué servicios prestan las asociaciones de pacientes?

### INFORMACIÓN Y FORMACIÓN SOBRE LA EP Y SOBRE RECURSOS DISPONIBLES

La EP es una enfermedad desconocida incluso para quienes la padecen y llevan años conviviendo con ella. Por ello, en las asociaciones, además de informar a personas afectadas, familiares y profesionales sociosanitarios sobre los recursos disponibles, se educa sobre aspectos como *síntomas no motores* (es frecuente encontrar familias que no relacionan la enfermedad con trastornos del sueño, hipotensión ortostática, estreñimiento, sialorrea, etc.), *efectos adversos de los medicamentos* (como trastornos del control de los impulsos), fármacos *parkinsonizantes*, alimentos beneficiosos o que pueden interactuar con los fármacos, etc. Además, desde las asociaciones se educa sobre cuestiones como el respeto de las dosis y tomas, evitar la automedicación, etc. La formación sobre estos aspectos se realiza con consultas personalizadas, talleres específicos, charlas, conferencias y jornadas formativas.

Además de lo anterior, por parte del trabajador social se informa de manera exhaustiva acerca de los recursos sociales que pueden facilitar la integración del paciente (reconocimiento de la situación de discapacidad y dependencia, servicio de ayuda a domicilio, teleasistencia).

## TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS Y REHABILITADORES

Las personas con EP tienen la opción de recibir tratamientos de calidad por múltiples profesionales con experiencia y formación específicas en la enfermedad con el objetivo de mejorar su calidad de vida. Es de vital importancia sensibilizar sobre esta cuestión y que cada vez más profesionales sanitarios informen sobre el tipo de servicios que se proporcionan desde las asociaciones de pacientes, entre los que se incluyen los siguientes:

- **Fisioterapia** (Tabla I), para optimizar la independencia, la seguridad y el bienestar. Se adapta a las condiciones y necesidades de cada paciente.

### Tabla I. Objetivos de la fisioterapia en la asociación de pacientes

- Potenciar la actividad muscular y el buen funcionamiento de todas las articulaciones para prevenir a largo plazo dolores y deformidades
  - Reeducar la postura para prevenir o mejorar dolores relacionados con ella
  - Prevenir trastornos circulatorios ocasionados por la falta de movilidad
  - Mejorar la movilidad, coordinación, equilibrio y marcha
  - Reducir la rigidez muscular
  - Mantener o restablecer la autonomía del paciente
- 
- **Logopedia** (Tabla II), orientada a minimizar los factores que dificultan la comunicación o la deglución (postura incorrecta, malos hábitos alimentarios, efectos secundarios de la medicación).

### Tabla II. Objetivos de la logopedia en la asociación de pacientes

- Mantener la calidad de la voz
  - Mejorar la inteligibilidad del habla
  - Reducir la hipomimia
  - Favorecer una deglución segura y eficaz
  - Aumentar el volumen respiratorio para permitir una mejor adaptación al esfuerzo físico
- 
- **Terapia ocupacional** (Tabla III), con el objetivo principal de conseguir independencia y autonomía del paciente. El terapeuta ocupacional ayuda a la persona con EP y al familiar a organizar su rutina

diaria, favoreciendo la creación de hábitos que refuercen la autonomía, sus roles, ocupaciones y aficiones.

### Tabla III. Objetivos de la terapia ocupacional en la asociación de pacientes

- Mantener la máxima independencia en las actividades de la vida diaria
  - Mejorar o mantener la coordinación de miembros superiores, en especial la motricidad fina
  - Favorecer la comunicación (verbal, no verbal, escrita) necesaria para las actividades instrumentales de la vida diaria (ir de compras, escribir una carta, etc.) potenciándolas y facilitándolas
  - Adiestrar en las actividades básicas de la vida diaria (vestirse, darse vueltas en la cama) para que la persona pueda hacerlas con más facilidad
  - Asesorar y orientar sobre las ayudas técnicas cuando sea necesario
  - Adaptar los objetos de uso cotidiano (cubiertos, bañera, retrete)
- 
- **Psicología** (Tabla IV). Desde esta disciplina se trabaja en dos áreas bien diferenciadas:
    - *Estimulación cognitiva*: Desde el inicio de la EP son frecuentes los déficits cognitivos aislados o múltiples: rendimiento menor de velocidad de procesamiento de la información, de funcionamiento ejecutivo, memoria verbal y capacidad visuoperceptual<sup>1</sup>.
    - *Apoyo psicológico*: Tras recibir el diagnóstico, durante el afrontamiento y aceptación de la enfermedad los sentimientos más comunes suelen ser de negación, miedo al futuro, incertidumbre o tristeza. Por esto, se debe facilitar el asesoramiento y tratamiento

### Tabla IV. Principales objetivos del tratamiento psicológico en la asociación de pacientes

- Aceptación de la enfermedad
- Aceptación y adaptación a los cambios
- Mejorar el estado anímico y el manejo de las emociones
- Promover la calidad de vida
- Fomentar relaciones sociales y familiares
- Estimular la autonomía
- Fomentar la vida activa
- Aumentar el autoconcepto y la autoestima
- Estimular la toma de decisiones
- Favorecer el autocontrol
- Cuidar al cuidador

psicológico en todos aquellos casos en los que sea necesario, ya sea a través de terapia individual, familiar, de pareja o en grupos de ayuda mutua. Un afrontamiento adecuado de la enfermedad, tener una actitud positiva y constructiva, y aprender estrategias que ayuden a enfrentarse a los cambios que presumiblemente van a venir, son recursos fundamentales. La intervención psicológica es importante también cuando la enfermedad avanza, si aparecen trastornos de conducta<sup>2</sup> o en el contexto de una depresión, en cuyo caso es muy importante también la educación del cuidador<sup>3</sup>.

## ASESORAMIENTO LABORAL

En las asociaciones se ofrece asesoramiento para mejorar la adaptación al trabajo, para que las personas conozcan sus derechos (accesibilidad e igualdad laboral), informando también a la empresa o derivando al paciente a los organismos pertinentes si es necesario.

## APOYO AL CUIDADOR

Los familiares son un apoyo fundamental para el afectado desde un punto de vista emocional y vital. En muchos casos son ellos quienes buscan recursos, los animan a seguir manteniéndose activos e, incluso, acuden a las asociaciones de forma individual a informarse y asociarse. Ese apoyo ha de prestarse desde las fases iniciales de la enfermedad, pero cobra especial importancia en fases avanzadas, con su mayor dependencia física y sobrecarga emocional.

El diagnóstico de la enfermedad supone un fuerte impacto para el entorno familiar. A medida que se va asumiendo la nueva situación, la familia comienza a hacerse a la idea, intentando que la vida transcurra lo más natural posible. Con la evolución de la enfermedad, los familiares se convertirán en cuidadores con gran impacto a nivel social, familiar y personal. Entre los factores que alimentan la sobrecarga del cuidador destacan la gravedad de los síntomas motores, los trastornos conductuales y, especialmente, la demencia<sup>3,4</sup>.

Por todo ello, es de gran importancia ofrecer ayuda a los cuidadores: información sobre los diferentes aspectos de la enfermedad, tramitación de ayudas, apoyo psicológico, fisioterapia, etc.

A través de las asociaciones de pacientes y mediante actividades promocionales, preventivas, educativas y de intervención profesional,

se ayuda al cuidador, mejorando su vitalidad, sobrecarga y calidad de vida. Esto impacta positivamente en la vida familiar y reduce la demanda sobre el sistema de salud<sup>5</sup>. Además, gracias a las asociaciones, se les puede proporcionar tiempo libre.

Para conseguir reducir la sobrecarga del cuidador, son recomendables los grupos de ayuda mutua. En ese sentido, influyen positivamente tanto el contacto con otros cuidadores y la generación de redes como un mayor conocimiento acerca de la patología y la validación del rol de cuidador y de su carga emocional, además de la intervención de profesionales en el manejo ambiental.

### AUSPICAR LA INVESTIGACIÓN

Debe ser uno de sus principales objetivos, pues la posición de las asociaciones es inmejorable para servir de nexo entre investigadores, hospitales e industria farmacéutica<sup>6</sup>.

### MEJORAR LA CONCIENCIACIÓN Y SENSIBILIZACIÓN SOCIAL

A pesar de representar el segundo trastorno neurodegenerativo en número de afectados, la EP es poco conocida por la sociedad. Todo ello afecta de forma negativa a quienes la padecen y a sus familiares o cuidadores, pues la falta de comprensión puede generar inseguridad, vergüenza, pérdida de autoestima e incluso aislamiento social, lo que interfiere en el afrontamiento del diagnóstico y la convivencia con la enfermedad.

Por ello, una de las funciones fundamentales de las asociaciones es que la imagen social de la enfermedad sea lo más objetiva, certera y real posible, para avanzar en la inclusión, apoyo y respeto de los afectados. Para ello, las entidades realizan numerosas actividades a lo largo del año: celebración del Día Mundial del Parkinson, charlas en diversos organismos (centros de participación activa de mayores, colegios e institutos, ayuntamientos), jornadas formativas, eventos solidarios (carreras, conciertos, teatros), campañas de información a través de las redes sociales, etc.

Detrás de cada acto, campaña o publicación, los objetivos siempre son los mismos: eliminar falsos mitos y prejuicios, y rebatir el estigma y el aislamiento social de quienes la padecen.

## DEFENSA DE LOS DERECHOS DE LOS ASOCIADOS

Las personas con EP son un colectivo socialmente desfavorecido (nivel de ingresos inferior, tasa de desempleo superior, nivel de participación en la vida social y política limitado). Con independencia de la defensa que ejerza cada persona en particular, las asociaciones tienen el deber y el poder de canalizar demandas individuales, y de concienciar y movilizar los recursos a su alcance, para acabar con esas desigualdades y conseguir un disfrute pleno de los derechos.

## OTROS SERVICIOS: UNIDAD DE ESTANCIA DIURNA Y SERVICIO DE TRANSPORTE ADAPTADO

A medida que avanza la EP, la necesidad de tratamiento aumenta, por lo que en muchos casos las personas necesitan mayor intensidad y continuidad de tratamiento. Por ello, son muchas las asociaciones que disponen de unidades de estancia diurna desde las que prestan una atención de lunes a viernes con mayor franja horaria. Estos centros cuentan, además de con los servicios mencionados anteriormente, con personal de enfermería, auxiliares de clínica, servicio de comedor, servicio de baño, etc. Asimismo, algunas asociaciones disponen de un servicio de transporte adaptado para facilitar el acceso a dichas terapias.

Para mejorar la accesibilidad a la asociación y sus servicios, el trabajador social estudia cada caso y, según la situación y los límites de ingresos por unidad de convivencia, se puede financiar hasta el 100 % del tratamiento necesario de la persona afectada (el llamado «fondo solidario»).

## ¿Por qué es importante pertenecer a una asociación?

Tras recibir el diagnóstico, el asociacionismo no suele ser una prioridad para el paciente, y ello por distintos motivos: desconocimiento de la existencia de la asociación, miedo a enfrentarse a la enfermedad o rechazo a ver a otras personas con EP avanzada. Estos factores hacen que el primer contacto con la asociación se retrase y que se acuda a ella cuando ya la sintomatología es muy evidente y discapacitante<sup>7</sup>.

Determinados rasgos del malestar propio de la EP se ven atenuados por los beneficios de participar en asociaciones, pues ello implica construir una rutina: salir de casa, acudir de manera más o menos regular,

atender tareas, relacionarse con los demás socios y adoptar papeles que supongan implicarse no solo como receptor de servicios sino como miembro activo. El sentimiento de pertenencia a una asociación mejora la confianza del individuo en sí mismo porque aumenta la percepción de control sobre su entorno.

En definitiva, la participación en asociaciones contribuye a formar una ciudadanía activa y responsable, a crear un sentimiento de eficacia política individual, a cimentar la confianza en las instituciones y a favorecer la capacidad crítica hacia ellas. Por lo demás, los beneficios individuales son la integración social y la conformación de un círculo de reconocimiento e inserción en una identidad colectiva, con la consiguiente mejora de la autoestima y de la satisfacción personal: beneficios, pues, tanto afectivos y emocionales como sociales que ayudan a afrontar la enfermedad, desarrollar redes sociales y minimizar el aislamiento social.

### RECOMENDACIONES DE LA ASOCIACIÓN DE PACIENTES

Se aconseja la afiliación en una asociación de pacientes tras el diagnóstico de enfermedad de Parkinson, pues sus profesionales son capaces de mejorar el afrontamiento

Las asociaciones deben ser nexo de comunicación entre todos los agentes implicados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (especialistas, atención primaria, asociaciones de pacientes, servicios sociales, investigadores) y pueden desempeñar un papel relevante en la investigación clínica

### REFERENCIAS

1. Marañón D, Amayra I, Uterga JM, Gómez-Esteban JC. Deterioro neuropsicológico en la enfermedad de Parkinson sin demencia. *Psicothema*. 2011;23(4):732-7.
2. Whitworth SR, Loftus AM, Skinner TC, et al. Personality affects aspects of health-related quality of life in Parkinson's disease via psychological coping strategies disease via psychological coping strategies. *J Parkinsons Dis*. 2013;3(1):45-53.
3. Benavides O, Albuquerque D, Chaná-Cuevas P. Evaluación de la sobrecarga en los cuidadores de los pacientes con enfermedad de Parkinson ambulatorios y sus factores de riesgo. *Rev Med Chil*. 2013; 141(3):320-6.
4. Leroi I, McDonald K, Pantula H, et al. Cognitive impairment in Parkinson disease: impact on quality of life, disability, and caregiver burden. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2012;25:208-14.
5. Rosson S, Fuentealba C, Hormazábal C, et al. Enfermedad de Parkinson y demencia, calidad de vida y sobrecarga del cuidador. Intervención multidisciplinaria en atención primaria. *Rev Chil Salud Pública*. 2013;17(1):48-53.
6. Peñas Domingo E, Gálvez Sierra M, Marín Valero M, et al. La investigación, el reto decisivo. En: Peñas Domingo E, ed. *El libro blanco del Párkinson en España. Aproximación, análisis y propuesta de futuro*. Real Patronato sobre Discapacidad (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) y Federación Española de Párkinson; 2015. p. 17-119.
7. Peñas Domingo E, Gálvez Sierra M, Marín Valero M, et al. Las asociaciones: el valor de articular un tejido asociativo. En: Peñas Domingo E, ed. *El libro blanco del párkinson en España. Aproximación, análisis y propuesta de futuro*. Real Patronato sobre Discapacidad (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) y Federación Española de Párkinson; 2015; p. 161-3.



# ANEXOS

## Anexo I. Conflicto de intereses

**Antonio Arjona Padillo** ha recibido honorarios por actividades científicas de Lundbeck España SA. **Víctor Manuel Campos Arillo** ha recibido honorarios por actividades docentes de Abbvie, UCB Pharma, Teva y Zambon, y por parte de las fundaciones de la Sociedad Española de Neurología y de la Sociedad Andaluza de Neurología por colaboración en la redacción de publicaciones científicas. **Francisca Carrión Pérez** ha recibido honorarios como ponente y apoyo para acudir a congresos y reuniones de las siguientes empresas: Allergan, Ammirall, Fresenius, Grünenthal, Merz y Nestlé Nutrition. **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 (Abbvie, Allergan, Boston Scientific, Italfármaco, Medtronic, Merz, Teva, UCB Pharma y Zambon). **Eduardo Durán Ferreras** ha recibido honorarios como ponente en reuniones por parte de Lundbeck. **Francisco Escamilla Sevilla** ha recibido honorarios como ponente, apoyo para acudir a reuniones científicas y ayudas para la realización de estudios por parte de Abbvie, Allergan, Boston Scientific, Italfármaco, Medtronic, Merz, Teva, UCB Pharma y Zambon. **José Manuel García Moreno** ha recibido honorarios como ponente, consultor y para asistir a congresos por parte de Abbvie, Lundbeck, UCB y Zambon. **Javier Gutiérrez García** ha recibido honorarios por ponencias, recibido apoyo para acudir a congresos y ayudas para la realización de estudios por parte de Abbvie, Allergan, Archimedes, Italfármaco, Med-

tronic, Merz, UCB Pharma y Zambon. **Francisco José Hernández Ramos** ha recibido honorarios para asistir a congresos como ponente por parte de Teva. **Adolfo Mínguez Castellanos** ha recibido honorarios como ponente, consultor y/o ayuda para asistir a reuniones científicas de Abbvie, UCB Pharma y Zambon. **Miguel Ángel Moya Molina** ha recibido honorarios como ponente en reuniones organizadas por Abbvie, Teva, UCB Pharma y Zambon. **Jesús Olivares Romero** ha recibido honorarios por su participación en ponencias de reuniones organizadas por Abbvie, Zambon, TEVA y UCB Pharma. **Ana Rodríguez Fernández** desarrolla su actividad laboral en la Asociación Parkinson Granada. **Macarena Toral Iranzo** desarrolla su actividad laboral en la Asociación Parkinson Granada.

**Pedro Alarcón Blanco, María Teresa Cáceres Redondo, Clementina del Canto Pérez, Manuel Carballo Cordero, Fátima Carrillo García, Raúl Espinosa Rosso, David Esteva Fernández, M.<sup>a</sup> del Carmen Fernández Moreno, Benito Galeano Bilbao, Marta García Caballos, Verónica González Torres, María José Gómez Heredia, Raquel Gutiérrez Zúñiga, Silvia Jesús Maestre, Mónica Jiménez Jiménez, Carlos Javier Madrid Navarro, Manio von Maravic, Rafael E. Merino de Torres, Pablo Mir Rivera, Mercedes Muñoz Pasadas, Teresa Muñoz Ruiz, Javier Pelegrina Molina, Francisco Pérez Errazquin, María José Pérez Navarro, María Belén Pérez Ureña, Javier Pinel Ríos, Raquel Piñar Morales, Isabel Ródenas Iruela, Jesús Romero Imbroda, Nuria Segura Bruna y Jesús M. Vega Pérez** 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 ([www.sen.es/profesional/cientifico/91-articulos/173-guias-diagnostico-terapeuticas-oficiales-de-la-sen](http://www.sen.es/profesional/cientifico/91-articulos/173-guias-diagnostico-terapeuticas-oficiales-de-la-sen)).

- 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 %; y 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 de control, con valoración «ciega» del resultado y que cumplan las características señaladas en el párrafo anterior.
  - **Nivel III:** Otros estudios con grupo de control en los que la valoración del resultado es independiente del tratamiento recibido.
  - **Nivel IV:** Estudios sin grupo de 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

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

### Anexo III. Abreviaturas más utilizadas

AA: antipsicótico atípico

A-BCS: Activities-specific Balance Confidence Scale

AD: agonista dopaminérgico

ADL (*activities of daily living*): actividades de la vida diaria

AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale

AMS: atrofia multisistémica

AMS-P: atrofia multisistémica, forma parkinsoniana

ATC: antidepresivo tricíclico

*ATP13A2: ATPase 13A2*

CEPA: Consenso sobre la definición de Enfermedad de Parkinson Avanzada

CISI-PD: Clinical Global Impression of Severity for Parkinson's disease

CP: cuidados paliativos

D<sub>1</sub> (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>...): receptor dopaminérgico D<sub>1</sub>

DaT: transportador de dopamina

DaTscan™: SPECT con <sup>123</sup>I-ioflupano

DCB: degeneración corticobasal

DCL: demencia con cuerpos de Lewy

DJ1: v. *PARK7*

*DNAJC6: DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C6*

*DNAJC13: DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C13*

DVVA: Declaración de Voluntades Vitales Anticipadas

ECP: estimulación cerebral profunda

*EIF4G1: eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 1*

EP: enfermedad de Parkinson

- EPA: enfermedad de Parkinson avanzada  
EPI: enfermedad de Parkinson idiopática  
ESAS-PD: Edmonton Symptom Assessment System Scale for Parkinson Disease  
EVA: escala visual analógica  
FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue  
*FBXO7: F-box protein 7*  
FDG: <sup>18</sup>F-fluorodesoxiglucosa  
FFE-M: Fear of Falling in the Elderly-Modified  
FOG-Q: Freezing of Gait Questionnaire  
FP-CIT: *N-ω*-fluoropropil-2β-carboximetoxi-3β-(4-iodofenil)nortropano  
GATM: Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento  
*GBA: glucosylceramidase beta*  
Gpi: globo pálido interno  
HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale  
HO: hipotensión ortostática  
HT: hidroxitriptamina  
*HTRA2: HtrA serine peptidase 2*  
IBZM: <sup>123</sup>I-iodobenzamida  
ICOMT: inhibidor de la catecol-orto-metiltransferasa  
IDD: inhibidor de la DOPA-descarboxilasa  
IMAO-B: inhibidor de la monoaminoxidasa B  
ISCS: Inappropriate Sleep Composite Score  
ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina  
ISRSN: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina  
LARS: Lille Apathy Rating Scale  
LD: L-dopa o levodopa  
LI: liberación inmediata  
LR: liberación retardada  
*LRRK2: leucine rich repeat kinase 2*  
MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale  
MDS-RSC: Movement Disorder Society Rating Scales Committee  
MDS: Movement Disorder Society  
MFI: Multidimensional Fatigue Inventory  
MIBG: metaiodobencilguanidina  
MMSE: Mini-Mental State Examination  
MPP: movimientos periódicos de las piernas

- MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
- NICE: Instituto Nacional de la Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido
- NMDA: *N*-metil-D-aspartato
- NMSQues: Nonmotor Symptoms Questionnaire
- NMSS: Non-motor Symptoms Scale
- NST: núcleo subtalámico
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PA: parkinsonismo atípico
- PARK1* [*PARK2*, *PARK3*...]: región 1 del locus cromosómico PARK, asociado a la EP
- PARK7*: *Parkinsonism associated deglycase* [codificante de la proteína DJ-1]
- PD-CRS: Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale
- PEG: gastrostomía endoscópica percutánea
- PET: tomografía por emisión de positrones
- PICLC: perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa
- PINK1*: *PTEN [phosphatase and tensin homolog]-induced putative kinase 1*
- PLA2G6*: *phospholipase A2 group VI*
- POS-S/PD: Palliative Outcome Scale-Symptoms/Parkinson Disease
- PSCA: perfusión subcutánea continua de apomorfina
- PsIF: psicosis inducida por fármacos
- PSP: parálisis supranuclear progresiva
- PSP-P: forma parkinsoniana de la parálisis supranuclear progresiva
- PV: parkinsonismo vascular
- QUIP: Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease
- QUIP-RS: Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale
- REM (*rapid eye movements*): movimientos oculares rápidos
- RM: resonancia magnética
- SAN: Sociedad Andaluza de Neurología
- SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño
- SAST-PD: Parkinson's Disease-Sexual Addiction Screening Test
- SCA: ataxia espinocerebelosa
- SCOPA: Scales for Outcomes in PD
- SCOPA-AUT: Scales for Outcomes of Parkinson Disease-Autonomic dysfunction

*SNCA: synuclein alpha*

SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único

SPI: síndrome de piernas inquietas

SSS: Stanford Sleepiness Scale

ST: sonografía transcraneal

*SYNJ1: synaptotagmin 1*

TA: tensión arterial

TAC: tomografía axial computarizada

TBS: Tinetti Balance Scale

TCl: trastornos del control de los impulsos

TCSREM: trastorno de conducta del sueño en fase REM

TSL: terapia de segunda línea

*UCHL1: ubiquitin C-terminal hydrolase L1*

UDysRS: Unified Dyskinesia Rating Scale

UK-PDSBB (UK PD Society Brain Bank): Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido

UPDRS-I: subescala I (Estado mental, comportamiento y estado de ánimo) de la UPDRS

UPDRS-II: subescala II (Actividades de la vida diaria) de la UPDRS

UPDRS-III: subescala III (Exploración de aspectos motores) de la UPDRS

UPDRS-IV: subescala IV (Complicaciones del tratamiento) de la UPDRS

UPDRS-MDS: Movement Disorder Society UPDRS Motor Experiences of Daily Living

UPDRS-PIGD: UPDRS-derived Postural Instability and Gait Difficulty

UPDRS: escala unificada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson

Vim: núcleo ventral intermedio talámico

*VPS35: VPS35, retromer complex component*



