

Recomendaciones de práctica clínica en la
ENFERMEDAD DE PARKINSON

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

2022

EDITORES

Francisco Escamilla Sevilla

Verónica González Torres

Miguel Ángel Moya Molina



Editores

Francisco Escamilla Sevilla. Unidad de Trastornos del Movimiento.
Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.
Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA.

Verónica González Torres. Servicio de Neurología.
Hospital Universitario de Jaén.

Miguel Ángel Moya Molina. Unidad de Neurociencias.
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

ISBN: 978-84-7429-765-2

© 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	11
Presentación	15
Autores y colaboraciones	17
Introducción	23
Alcance y objetivos	27
Metodología	29
Niveles de evidencia	33

1.ª SECCIÓN: DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

1. Criterios diagnósticos	
Jesús Olivares Romero	37
• ¿Son válidos los criterios clínicos vigentes para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson idiopática?	
• ¿Existen síntomas preclínicos que puedan predecir el desarrollo de la enfermedad de Parkinson idiopática?	
• ¿Cuál es la utilidad del diagnóstico de deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson?*	
2. Señales de alerta en el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos	
Francisco José Hernández Ramos y Javier Pinel Ríos	49
• ¿Pueden ayudar los hallazgos clínicos en el diagnóstico diferencial de los síndromes parkinsonianos?	
• Pruebas farmacológicas	
– ¿En qué consiste la prueba de la levodopa?	
– ¿En qué consiste la prueba de la apomorfina?	
– ¿Son válidas estas pruebas farmacológicas como método diagnóstico?	

3. Neuroimagen estructural: tomografía axial computarizada, resonancia magnética y ecografía craneal
M.^a del Carmen Fernández Moreno y Antonio Arjona Padillo 59
- ¿Es útil la resonancia magnética cerebral en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson?
 - ¿Es útil la resonancia magnética cerebral en el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos?
 - ¿Es útil la ecografía transcraneal en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson?
 - ¿Es útil la ecografía transcraneal en el diagnóstico diferencial entre la enfermedad de Parkinson y el temblor esencial?
 - ¿Es útil la ecografía transcraneal en el diagnóstico diferencial de los síndromes parkinsonianos?
 - ¿Puede ayudar la ecografía transcraneal en la evaluación de los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson?*
 - ¿Puede ayudar la ecografía transcraneal en el diagnóstico preclínico de la enfermedad de Parkinson?
4. Neuroimagen funcional: tomografía computarizada por emisión de fotón único, tomografía por emisión de positrones y gammagrafía cardíaca
Nuria Segura Bruna y Víctor Manuel Campos Arillo 69
- Estudio de la vía dopaminérgica presináptica
 - ¿Cuándo realizar una tomografía computarizada de fotón único para el estudio de la densidad del transportador activo de dopamina (DAT-SPECT)?
 - Estudio de la vía dopaminérgica postsináptica
 - ¿Cuándo realizar una tomografía computarizada por emisión de fotón único con ¹²³I-yodobenzamida (IBZM-SPECT)?
 - Estudio del metabolismo cerebral
 - ¿Cuándo realizar una tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET)?
 - Gammagrafía cardíaca con metayodobencilguanidina (MIBG)
 - ¿Cuándo realizar una gammagrafía cardíaca con metayodobencilguanidina (MIBG)?
 - ¿Tiene la gammagrafía cardíaca con metayodobencilguanidina (MIBG) implicaciones clínicas o pronósticas?
 - Neuroimagen funcional sin evidencia de déficit dopaminérgico (SWEDD)
5. Estudios de laboratorio y pruebas genéticas
María Teresa Cáceres Redondo y Raúl Espinosa Rosso 79
- Estudios de laboratorio
 - ¿Qué estudios y cuándo realizarlos?

- Pruebas genéticas
 - ¿Cuándo se debe sospechar una forma genética de la enfermedad de Parkinson?
 - ¿Existen síntomas diferenciadores de la enfermedad de Parkinson de origen genético?
 - ¿Es necesario solicitar estudios genéticos en pacientes con enfermedad de Parkinson?
 - ¿Es necesario solicitar estudios genéticos en pacientes con enfermedad de Parkinson candidatos a terapias de segunda línea?*

6. Escalas de evaluación recomendadas en el diagnóstico y seguimiento

Silvia Jesús Maestre y Pablo Mir Rivera

87

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

2.ª SECCIÓN: TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

7. Enfermedad de Parkinson inicial

Verónica González Torres y Jesús Manuel Vega Pérez

103

- ¿Cuándo iniciar el tratamiento?
- ¿Con qué fármaco iniciar el tratamiento?
 - Levodopa
 - Agonistas dopaminérgicos
 - Inhibidores de la monoaminoxidasa B
 - Otros grupos farmacológicos
- ¿Cuándo modificar el tratamiento una vez iniciado?

8. Complicaciones motoras

Javier Gutiérrez García

113

- ¿Cuáles son las complicaciones motoras de la enfermedad de Parkinson?
- ¿Qué estrategias terapéuticas se emplean de forma general?
- ¿Cómo tratar las fluctuaciones motoras?
 - Levodopa
 - Agonistas dopaminérgicos
 - Inhibidores de la monoaminoxidasa B
 - Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa
- ¿Cómo tratar las discinesias?
 - Disonía matutina (o del período *off*)
 - Discinesias de «pico de dosis»

- Discinesias bifásicas
- ¿Qué otras consideraciones se deben hacer sobre los cambios de medicación?

9. Manifestaciones motoras refractarias

Javier Abril Jaramillo y María José Gómez Heredia 127

- Disfagia
 - ¿Cómo manejar la disfagia?
- Disartria
 - ¿Cómo manejar la disartria?
- Trastornos de la marcha y del equilibrio
 - ¿Cómo manejar los trastornos de la marcha?
- Trastornos del control postural
 - Anterócolis
 - Camptocormia
 - ♦ ¿Cómo manejar la camptocormia?
 - Síndrome de Pisa

10. Manifestaciones psiquiátricas y cognitivas

José Rafael Chacón Peña y José Manuel García Moreno 139

- Psicosis parkinsoniana
 - ¿Cómo tratar la psicosis parkinsoniana?
- Trastornos de la conducta complejos
 - ¿Cuáles son y cómo se manejan los trastornos de la conducta complejos?
- Depresión
 - ¿Cómo tratar la depresión?
- Ansiedad
 - ¿Cómo tratar la ansiedad?
- Demencia
 - ¿Cómo tratar la demencia?
- Apatía
 - ¿Cómo tratar la apatía?

11. Disautonomía

María José Pérez Navarro y Lucía Triguero Cueva 155

- Hipotensión ortostática
 - ¿Cuándo y cómo tratar la hipotensión ortostática?
- Hipotensión posprandial
 - ¿Cómo tratar la hipotensión posprandial?
- Hiperhidrosis
 - ¿Cómo tratar la hiperhidrosis?
- Estreñimiento

- ¿Cómo tratar el estreñimiento?
- Sialorrea
 - ¿Cómo tratar la sialorrea?
- Disfunción urinaria
 - ¿Cómo tratar la disfunción urinaria?
- Disfunción sexual
 - ¿Cómo tratar la disfunción sexual?
- Pérdida de peso
 - ¿Qué se debe hacer ante una pérdida de peso importante?

12. Trastornos del sueño

Mercedes Muñoz Pasadas y Javier Pelegrina Molina 167

- Insomnio
 - ¿Cómo evaluar el insomnio?
 - ¿Cómo tratar el insomnio?
- Hipersomnia
 - ¿Cómo tratar la hipersomnia?
- Trastorno de la conducta del sueño REM
 - ¿Cómo tratar el trastorno de la conducta del sueño REM?
- Síndrome de las piernas inquietas
 - ¿Cómo tratar el síndrome de las piernas inquietas?
- Movimientos periódicos de las piernas
- Trastornos respiratorios

13. Perfiles de los candidatos y adecuación de las terapias de segunda línea

Francisco Escamilla Sevilla y Víctor Manuel Campos Arillo 179

- ¿Qué manifestaciones refractarias contraindican una terapia de segunda línea?
- ¿Qué pacientes son candidatos a una terapia de segunda línea?
- ¿Desde y hasta cuándo se debe considerar una terapia de segunda línea?
- ¿Cuáles son los objetivos de las terapias de segunda línea?
- ¿Qué terapia de segunda línea es más adecuada para el paciente?

14. Terapias de segunda línea I: apomorfina subcutánea

Francisco Pérez Errazquin y Lucía de Flores García Trujillo 195

- ¿Qué es la apomorfina?*
- ¿Cuándo usar la apomorfina?
- ¿Cómo y por qué usar la apomorfina en inyección subcutánea?
- ¿Qué aportará la apomorfina sublingual?*
- ¿Cuándo, cómo y por qué usar la perfusión subcutánea continua de apomorfina?*

- ¿Qué ventajas aporta la perfusión subcutánea continua de apomorfina con respecto a las otras terapias de segunda línea?*
- ¿Cómo es el efecto de la perfusión subcutánea continua de apomorfina sobre los síntomas no motores?*
- ¿Es la apomorfina subcutánea una terapia segura?
- ¿Cuál es la adherencia en el tiempo de la perfusión subcutánea continua de apomorfina?*

15. Terapias de segunda línea II: perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa

Carlos Javier Madrid Navarro y Fátima Carrillo García 205

- ¿Qué ventajas aporta la perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa respecto al tratamiento oral?
- ¿Es la perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa un tratamiento seguro?
- ¿Es la perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa una terapia coste-efectiva?

16. Terapias de segunda línea III: tratamiento quirúrgico

Adolfo Mínguez Castellanos y Teresa Muñoz Ruiz 213

- ¿Qué resultados se obtienen?
- ¿Es una terapia coste-efectiva?
- ¿Qué pacientes son candidatos?
- ¿Qué diana quirúrgica es mejor?
- ¿Tendrá de nuevo un papel la cirugía ablativa?*

17. Tratamiento rehabilitador

Francisca Carrión Pérez y María Belén Pérez Ureña 223

- Tratamiento fisioterápico y ejercicio terapéutico
 - ¿Es efectivo el tratamiento fisioterápico en el paciente con enfermedad de Parkinson?
 - ¿Cuál es la eficacia de las distintas modalidades de tratamiento fisioterápico?*
 - ¿Son superiores unas modalidades terapéuticas sobre otras?
 - ¿Es eficaz el ejercicio terapéutico para prevenir las caídas?
- Terapia ocupacional
 - ¿Es eficaz la terapia ocupacional en la enfermedad de Parkinson?
 - ¿Qué técnica de terapia ocupacional es más eficaz?
 - ¿Es eficaz la terapia ocupacional domiciliaria?
- Tratamiento logopédico
 - ¿Es eficaz el tratamiento logopédico en la enfermedad de Parkinson?
 - ¿Qué tratamiento logopédico es más eficaz?
- Tratamiento de la disfagia orofaríngea
 - ¿Son eficaces las estrategias compensatorias para mejorar la seguridad deglutoria?

- ¿Son eficaces las estrategias rehabilitadoras para mejorar la seguridad deglutoria?
- Tratamiento con nuevas tecnologías*
 - ¿Son eficaces los programas de telerrehabilitación en el tratamiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson?*
 - ¿Son efectivos los programas de telerrehabilitación mediante inteligencia artificial en la enfermedad de Parkinson?*

18. Manejo del paciente en atención primaria.

Fármacos «parkinsonizantes»

Marta García Caballos y Mónica Jiménez Jiménez 237

- ¿Cómo sospechar el diagnóstico de enfermedad de Parkinson y cómo actuar en atención primaria?
- ¿Cuál es el papel de la medicina de familia ante un paciente diagnosticado de enfermedad de Parkinson?
- ¿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 desarrollar enfermedad de Parkinson?

19. Manejo del paciente en urgencias

Clementina del Canto Pérez y Jesús M. Romero Imbroda 247

- ¿Cómo manejar las principales urgencias por empeoramiento de la enfermedad de Parkinson?
- ¿Cómo manejar las principales urgencias en pacientes portadores de estimulación cerebral profunda?
- ¿Cómo manejar las principales urgencias en paciente portadores de un sistema de perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa?

20. Manejo del paciente durante la hospitalización

Raquel Lorenzo López, David Esteva Fernández

y Pedro Alarcón Blanco

257

- ¿Cuáles son las causas de ingreso en los pacientes con enfermedad de Parkinson?
- ¿Cómo se manejan las principales complicaciones durante el ingreso?
- ¿Cómo manejar al paciente con enfermedad de Parkinson durante la cirugía general?
- ¿Cómo reducir las hospitalizaciones en los pacientes con enfermedad de Parkinson?

21. Cuidados paliativos en la enfermedad de Parkinson
Emilio Ruiz Fernández, Elisa Aguirre Clavero
y Francisco Escamilla Sevilla 269
- ¿Qué se entiende por cuidados paliativos?
 - ¿Cuáles son los principios que rigen los cuidados paliativos?
 - ¿Qué son los cuidados paliativos avanzados?
 - ¿Cómo debe informarse al paciente y al cuidador?
 - ¿Qué es la planificación anticipada de cuidados?*
 - ¿Cuándo se considera indicado un tratamiento paliativo en la enfermedad de Parkinson?
 - ¿Qué se entiende por fase terminal de la enfermedad de Parkinson?
 - ¿Cómo se deben tratar los síntomas principales de la enfermedad de Parkinson en fase terminal?
 - ¿Cuáles son las causas habituales de fallecimiento y cómo actuar en los últimos días?
 - ¿Cómo se efectúa la sedación paliativa?*
22. Seguimiento en consulta de trastornos del movimiento
Raúl Rashid Abdul Rahim López
y Miguel Ángel Moya Molina 287
- ¿Qué profesionales deben diagnosticar y dirigir el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Parkinson?
 - ¿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 los pacientes con enfermedad de Parkinson?
23. Nuevas tecnologías en la atención de los pacientes con enfermedad de Parkinson#
Juan Manuel Oropesa Ruiz 293
- ¿Se pueden evaluar objetiva y cuantitativamente los trastornos del movimiento en la enfermedad de Parkinson?
 - ¿Qué limitaciones existen en la actualidad para el uso de sensores inerciales en la enfermedad de Parkinson?
 - ¿Se dispone de aplicaciones móviles en la enfermedad de Parkinson?
 - ¿Se puede aplicar la telemedicina en la enfermedad de Parkinson?
 - ¿Qué limitaciones existen en la actualidad para el uso de la teleneurología?
24. Relevancia de las asociaciones de pacientes
Ana Rodríguez Fernández y Macarena Toral Iranzo 299
- ¿Por qué son importantes las asociaciones de pacientes?

- ¿Por qué las asociaciones de pacientes ofrecen una atención de calidad?*
- ¿Qué servicios prestan las asociaciones de pacientes?
- ¿Por qué es importante pertenecer a una asociación?

ANEXOS

Anexo I. Conflicto de intereses	311
Anexo II. Abreviaturas más utilizadas	313

*Pregunta nueva en la actualización de 2022.

#Tema nuevo en la actualización de 2022.

PRÓLOGO

La enfermedad de Parkinson (EP) constituye la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente y una de las más ricas desde el punto de vista del manejo, dado que los pacientes pueden desarrollar múltiples síntomas, que son potencialmente tratables. Es un trastorno complejo, que requiere de gran conocimiento en relación con aspectos clave como la identificación de síntomas, el diagnóstico diferencial, los estudios complementarios que solicitar, o decidir no solo cuándo empezar con el tratamiento y con cuál, sino también ir planteando a lo largo de la evolución diferentes terapias con un fin sintomático. Sin duda, el manejo es individualizado para cada paciente y es prioritario disponer de un conocimiento actualizado sobre la enfermedad con intención de poder hacer frente lo mejor posible al gran reto que, como médicos, tenemos: proporcionar la mejor atención de la persona con párkinson.

Cada vez tenemos más interiorizado y hay evidencia científica de que la EP no solo es una enfermedad que cursa con síntomas motores debido al déficit de dopamina en los ganglios basales, sino que también hay síntomas no motores que pueden aparecer como consecuencia del déficit de dopamina en otras áreas cerebrales o bien del déficit de otros neurotransmisores como la serotonina, la noradrenalina o la acetilcolina, entre otros. Todo esto podría explicar —al menos, en parte— la gran variedad y complejidad de síntomas que los pacientes

pueden llegar a desarrollar, como depresión, apatía, fatiga, trastornos del sueño, deterioro cognitivo, demencia, dolor u otros muchos. Pero los síntomas no solo pueden deberse al déficit de un estímulo, sino también al exceso de estímulo, como ocurre, por ejemplo, en el trastorno del control de los impulsos o la psicosis. Los efectos secundarios de los fármacos son algo siempre también que tener en cuenta, siendo prioritaria la monitorización del riesgo/beneficio que cualquier terapia que introduzcamos puede producir en nuestro paciente.

Se suma que los síntomas van a ir progresando, y pueden aparecer en la evolución complicaciones como fluctuaciones clínicas o síntomas axiales. Pero es remarcable que, en los últimos años, hemos mejorado y mucho en el manejo de los pacientes, aprendiendo a utilizar mejor las terapias, y también disponiendo cada vez de más tratamientos sintomáticos que ofrecer. En este punto, cabe destacar que algunos pacientes adecuadamente seleccionados con un control subóptimo pueden beneficiarse de terapias como la cirugía (estimulación cerebral profunda) o la administración de medicación en perfusión mediante bomba (levodopa o apomorfina). Igualmente, es alentador conocer que ha habido un gran avance en los últimos años con respecto a este tipo de terapias y/o dispositivos, así como que han surgido algunos tratamientos emergentes que pueden estar indicados en algunos pacientes concretos, como el uso de ultrasonidos (HIFU; del inglés, *high intensity focused ultrasound*). En concreto, en España, tendremos disponibles nuevos fármacos que podrán resultar de gran utilidad en algunos pacientes en los dos próximos años, ampliando el abanico de posibilidades de terapias que ofrecer. A todo ello se suma que hay muchos fármacos en investigación, no solo con un fin sintomático, sino también con el objetivo de enlentecer, al menos, la progresión de la enfermedad mediante diferentes mecanismos de acción (terapias anti- α -sinucleína y terapias que actuarían a través de otros mecanismos), y que nos permiten, cuando menos, mantener una esperanza con respecto al fin último, que sería encontrar una cura para la enfermedad. Los avances en investigación en otros campos como la identificación de biomarcadores de diagnóstico y pronóstico también nos ayudarán en el futuro a conseguir un mejor manejo de la enfermedad.

A pesar de que hay numerosos aspectos positivos, hay mucho en lo que mejorar también. Tal vez, y de forma resumida y centrándonos solo en algunos puntos, sería necesario avanzar hacia el manejo mucho

más integral de la enfermedad por parte de equipos multidisciplinares y poder implementar de una forma generalizada las terapias complementarias no farmacológicas en nuestros pacientes. Cabe recalcar el esfuerzo de las asociaciones de pacientes en esta labor y la importancia de desarrollar en España unidades de trastornos del movimiento especializadas, que puedan ofrecer la mejor atención a los pacientes. Sería necesario que se llevaran a cabo estrategias de salud que se puedan aplicar para mejorar la atención integral de las personas con párkinson en todo el territorio nacional.

En el ámbito más personal, para mí, es un orgullo que el Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM) haya contado conmigo como revisor externo de la presente guía de *Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson*, además del privilegio de poder compartir con todos estas palabras. **Se trata de un documento de gran valor, que ha sido elaborado por neurólogos con gran conocimiento y experiencia en la EP y que está planteado en formato pregunta-respuesta, con información proporcionada de manera breve y clara, y con material gráfico en forma de tablas y figuras, que resultan de gran utilidad. Sin duda, es un documento para tener siempre a mano y poder consultar sobre diferentes aspectos de la enfermedad (diagnóstico, pruebas, manejo terapéutico, etc.), permitiendo conocer el nivel de evidencia y el grado de recomendación por parte del GATM de acuerdo con la más reciente revisión de la literatura científica.** El contenido es muy amplio y está perfectamente distribuido en 24 temas, repartidos en dos secciones: «Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson» (temas 1 a 6), y «Tratamiento de la enfermedad de Parkinson» (temas 7 a 24). Como en la edición previa, se incluyen temas con recomendaciones menos habituales y de gran valor, como el manejo del paciente en urgencias o en atención primaria, la atención paliativa, o la relevancia de las asociaciones de pacientes. Este trabajo es un exponente de la excelente labor que el GATM está realizando en los trastornos del movimiento. No puedo más que agradecer al GATM su esfuerzo en su labor continuista con la presente guía, que viene a actualizar las previas, de 2012 y 2017, y que nos brinda a los neurólogos la oportunidad de poder disponer de esta excelente información.

En conclusión, quiero felicitar al GATM por el excelente trabajo plasmado en esta nueva actualización de la guía de *Recomendaciones de*

práctica clínica en la enfermedad de Parkinson y, por supuesto, agradecer su labor. El resultado es un documento de gran valor y calidad, que, en mi opinión personal, constituye un referente en su temática correspondiente.

Diego Santos García

Servicio de Neurología del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC).

Servicio de Neurología. Hospital San Rafael. A Coruña.

Coordinador científico del Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la Sociedad Española de Neurología (2020-2022).

Vicepresidente de la Fundación Española de Ayuda a la Investigación en Parkinson y Otras Enfermedades Neurodegenerativas (Degén).

PRESENTACIÓN

Desde que en 1817 James Parkinson a la edad de 62 años publicara «An essay on the shaking palsy», han sido innumerables los avances que se han producido en el conocimiento y en el manejo de la enfermedad de Parkinson. Tal es así que dentro de la Neurología existen profesionales que tan solo se dedican a su estudio con objeto de ofrecer a los pacientes los mejores cuidados, con base en la mejor evidencia científica disponible.

Hace años que el Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM), perteneciente a la Sociedad Andaluza de Neurología (SAN), tiene especial interés en poner de relieve la importancia que para nosotros tiene ayudar a otros profesionales a conocer mejor la enfermedad. Muestra de ello es esta tercera edición del manual de *Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson*, en la que numerosos autores, la mayoría pertenecientes al GATM, han colaborado para actualizar una guía que es ya referente para muchos profesionales de la medicina. De hecho, las dos ediciones anteriores^{1,2} fueron reconocidas con su inclusión en el portal web guiasalud.es y sirvieron de documento de apoyo para la elaboración del «Proceso Asistencial Integrado: Enfermedad de Parkinson», de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía³.

Esta nueva edición de la guía tiene un tema más que la anterior, en el que se aborda todo lo concerniente a la utilización de las nuevas tecnologías en la atención a los pacientes. La evolución tecnológica que estamos viviendo, acelerada durante la pandemia por coronavirus, hacía necesaria la inclusión de dicho tema, cuya relevancia seguirá en aumento en los próximos años.

En definitiva, se presenta de nuevo una guía eminentemente práctica, pero que contiene lo más novedoso y actualizado en el ámbito del diagnóstico y manejo de la enfermedad de Parkinson.

No quiero acabar esta introducción sin agradecer a todos los autores que han participado su esfuerzo por el trabajo realizado. Sacar tiempo en el día a día, compaginándolo con la actividad profesional, es digno de elogio y agradecimiento. Tampoco puedo terminar sin darle las gracias por su apoyo a AbbVie y Zambon para que este manual vea la luz. Y por último, pero no por ello menos importante, mostrar mi más sincero reconocimiento a los dos editores que me acompañan, el Dr. Francisco Escamilla Sevilla y la Dra. Verónica González Torres, por su tesón y capacidad de trabajo, sin quienes no habría sido posible terminar esta apasionante aventura.

Confío en que se disfrute con su lectura, ya que será el mejor reconocimiento a la labor realizada.

Miguel Ángel Moya Molina

Coordinador 2021-2023 del GATM

1. Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellanos A (eds.). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2012. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_521_Enfermedad_parkinson.pdf
2. Escamilla Sevilla F, Olivares Romero J (eds.). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2017. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_561_Enfermedad_Parkinson.pdf
3. Mínguez Castellanos A (coord.). Enfermedad de Parkinson: proceso asistencial integrado. Sevilla: Junta de Andalucía. Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales; 2015. Disponible en: https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud_5af1956fb9ac1_enfermedad_parkinson_29_mayo_2015.pdf

AUTORES Y COLABORACIONES

Junta Directiva del Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento

Coordinador: Miguel Ángel Moya Molina

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

Secretaria: Verónica González Torres

Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Jaén.

Editores

Francisco Escamilla Sevilla

Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA.

Verónica González Torres

Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Jaén.

Miguel Ángel Moya Molina

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

Grupo de Trabajo (por orden alfabético)

Javier Abril Jaramillo

Centro de Neurología Avanzada. Sevilla.

Elisa Aguirre Clavero

Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Pedro Alarcón Blanco

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

Antonio Arjona Padillo

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería.

María Teresa Cáceres Redondo

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Víctor Manuel Campos Arillo

Unidad de Trastornos del Movimiento. Hospitales Vithas Xanit de Benalmádena y Vithas de Málaga.

Fátima Carrillo García

Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica. Instituto de Biomedicina de Sevilla. Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla.

Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED). Madrid.

Francisca Carrión Pérez

Médica especialista en medicina física y rehabilitación. UGC de Medicina Física y Rehabilitación. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

José Rafael Chacón Peña

Unidad de Neurología. Hospital Infanta Luisa. Sevilla.

Lucía de Flores García Trujillo

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

Clementina del Canto Pérez

Unidad de Neurología. Hospital Comarcal. Melilla.

Francisco Escamilla Sevilla

Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA.

Raúl Espinosa Rosso

Consulta monográfica de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Jerez. Cádiz.

David Esteva Fernández

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

M.^a del Carmen Fernández Moreno

Unidad de Gestión Clínica de Neurología. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla.

Marta García Caballos

Médica de familia. Centro de Salud Cartuja. Distrito Granada Metropolitano. Granada.

José Manuel García Moreno

Unidad de Neurología. Centro Médico Virgen de Valle. Sevilla.

María José Gómez Heredia

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

Verónica González Torres

Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Jaén.

Javier Gutiérrez García

Servicio de Neurología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

Francisco José Hernández Ramos

Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Silvia Jesús Maestre

Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica. Instituto de Biomedicina de Sevilla. Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla.

Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED). Madrid.

Mónica Jiménez Jiménez

Médica de familia. Centro de Salud Albaycín. Distrito Granada Metropolitano. Granada.

Raquel Lorenzo López

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Carlos Javier Madrid Navarro

Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA.

Adolfo Mínguez Castellanos

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA.

Pablo Mir Rivera

Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica. Instituto de Biomedicina de Sevilla. Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla.

Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla.

Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED). Madrid.

Miguel Ángel Moya Molina

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

Mercedes Muñoz Pasadas

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

Teresa Muñoz Ruiz

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

Jesús Olivares Romero

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería.

Juan Manuel Oropesa Ruiz

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Javier Pelegrina Molina

Servicio de Neurología. Hospital Universitario San Cecilio. 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 Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

María Belén Pérez Ureña

Médica especialista en medicina física y rehabilitación. Unidad de Gestión Clínica de Medicina Física y Rehabilitación. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Javier Pinel Ríos

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

Raúl Rashid Abdul Rahim López

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

Ana Rodríguez Fernández

Psicóloga. Asociación Parkinson Granada.

Jesús M. Romero Imbroda

Servicio de Neurología. Hospital Quirónsalud Málaga.

Emilio Ruiz Fernández

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida.

Nuria Segura Bruna

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

Macarena Toral Iranzo

Trabajadora social. Asociación Parkinson Granada.

Lucía Triguero Cueva

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA.

Jesús Manuel Vega Pérez

Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Jaén.

Revisión externa**Diego Santos García**

Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

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 de 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 el segundo trastorno neurodegenerativo tras la enfermedad de Alzheimer y también un problema socio-sanitario de primer orden, por su creciente prevalencia en relación con el envejecimiento de la población y la complejidad de su manejo¹. La prevalencia estimada es de 150-200 por cada 100 000 habitantes, alcanzando el 1,5% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 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 Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO) y las proyecciones de población del Instituto Nacional de Estadística (INE), se puede estimar que la prevalencia de la EP alcanzará la tasa de 566,9 por 100 000 habitantes en 2050^{2,3}.

Sus síntomas fundamentales son lentitud/dificultad de movimiento, rigidez, temblor y alteraciones de la postura y marcha, relacionados, en gran parte, con la pérdida neuronal progresiva en la sustancia negra del mesencéfalo. Sin embargo, el proceso degenerativo afecta también a otras estructuras neurales, dando lugar de forma variable a otras manifestaciones clínicas, 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 pacientes¹⁻³.

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

ciona la enfermedad. Desde etapas iniciales, es preciso hacer consideraciones pronósticas en función de las características individuales y el tratamiento seleccionado; por otro lado, las complicaciones motoras suponen un reto terapéutico desde el principio, sin olvidar que, cuando son discapacitantes, no debería retrasarse la indicación de terapias de segunda línea como la cirugía funcional o los dispositivos de perfusión continua (levodopa intestinal o apomorfinas subcutánea); al igual que, en fases más avanzadas, no ha de demorarse el adecuado tratamiento de las manifestaciones cognitivo-conductuales.

El impacto de la EP es multidimensional; afecta a todas las facetas del individuo y también de forma directa a su familia y al entorno social. De ahí que el abordaje ideal sea también múltiple, sin perder la visión integral del paciente y sin interrumpir la continuidad asistencial. Para posibilitar dicho 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 (profesionales de enfermería, fisioterapia, logopedia, terapia ocupacional, trabajo social, psicología, neuropsicología, geriatría, medicina interna, neurocirugía, psiquiatría, rehabilitación, otras especialidades médicas, etc.). Es de reconocer en este sentido el papel de las asociaciones de pacientes, que dan cabida a aquellas funciones y actividades menos cubiertas por los sistemas sanitarios. No es casualidad que este manual haya sido 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 campo¹, sin pretender menoscabar la labor del resto de agentes referidos.

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

La edición actual se ha realizado en un momento en el que esperamos sea el final de la pandemia por la enfermedad por coronavirus de 2019. No cabe duda de que el mundo ha cambiado tras la pandemia, y también muchos aspectos de la medicina, que quedan reflejados en esta guía, como la recuperación del enfoque holístico del paciente en el ámbito especializado y la explosión de la telemedicina.

1. Santos García D, Blázquez-Estrada M, Calopa M, Escamilla-Sevilla F, Freire E, García Ruiz PJ, et al. Present and future of Parkinson's disease in Spain: PARKINSON-2030 Delphi Project. *Brain Sci.* 2021; 11(8):1027.
2. Mínguez Castellanos A. Introducción. En: Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellanos A (eds.). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2012. p. 11-2. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_521_Enfermedad_parkinson.pdf
3. 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 enfermedad de Parkinson (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 relacionadas 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, 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 multidisciplinario entre los distintos niveles. Por último, también es su objetivo servir como herramienta docente, formativa y divulgativa¹.

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 (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2012. p. 13. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_521_Enfermedad_parkinson.pdf

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 Salud¹ utilizadas en la primera y segunda edición^{2,3}. 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» para la versión impresa) y la comodidad de uso (versión digital con sistema avanzado de búsqueda).

Los pasos que se han seguido son los mismos que en las ediciones previas^{2,3}:

- Constitución del Grupo de Trabajo del Manual, integrado, principalmente, por neurólogos expertos en trastornos del movimiento (pertenecientes al GATM), aunque también han participado especialistas de otros ámbitos (cuidados paliativos, 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, The Cochrane Library, Scopus, TripDatabase, 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, las principales GPC del Reino Unido (NICE y SIGN), Canadá y España (Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad

Española de Neurología de 2019). Período temporal: desde noviembre de 2016 hasta abril 2022. Idiomas: español 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 esta segunda 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 mantenido indexadas todas las preguntas clínicas.
- Los editores del manual han decidido incluir en esta reedición un tema no desarrollado en la anterior y que, por su importancia e idoneidad, resulta pertinente en la enfermedad que nos ocupa: «Tema 23. Nuevas tecnologías en la atención de los pacientes con enfermedad de Parkinson».

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 muy recomendables en determinadas situaciones clínicas (la estimulación cerebral profunda estaría en este supuesto). Por lo 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 extensión, 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 siga siendo la referencia para la implementación en nuestra Comunidad del proceso asistencial integrado de la EP⁴ para mejorar la atención a los pacientes con esta enfermedad.

1. Grupo de trabajo para la actualización del Manual de Elaboración de GPC. Elaboración de guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del manual metodológico. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/01/manual_gpc_completo.pdf
2. Metodología. En: Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellanos A (eds). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2012. p. 15-7. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_521_Enfermedad_parkinson.pdf
3. Metodología. En: Escamilla Sevilla F, Olivares Romero J (eds.). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2017. p. 21-3. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_561_Enfermedad_Parkinson.pdf
4. Mínguez Castellanos A (coord.). Enfermedad de Parkinson: proceso asistencial integrado. Sevilla: Junta de Andalucía. Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales; 2015. Disponible en: https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud_5af1956fb9ac1_enfermedad_parkinson_29_mayo_2015.pdf

NIVELES DE EVIDENCIA

Niveles de evidencia y recomendaciones para el desarrollo de guías de práctica clínica oficiales de la Sociedad Española de Neurología.

- **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. La prueba diagnóstica debe evaluarse de manera «ciega». La definición de la enfermedad debe basarse en criterios de referencia.
 - **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 de referencia comparado con un espectro amplio de controles. La evaluación de la prueba diagnóstica debe haberse realizado de manera «ciega».
 - **Nivel III:** estudios retrospectivos en los que la prueba diagnóstica se evalúa de manera «ciega», pero con un espectro reducido tanto de pacientes como de controles.
 - **Nivel IV:** estudios en los que la prueba diagnóstica 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 aleatorizado o metanálisis 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%), e) las características basales relevantes deben ser equiparables en los grupos estudiados.

- **Nivel II:** ensayos clínicos aleatorizados 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 aleatorizados en poblaciones representativas, con grupo de control, con valoración «ciega» del resultado y que cumplen 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:
 - A: Aa A: apoyado en, al menos, un trabajo (preferiblemente, más de uno) con nivel de evidencia I.
 - B: Ap B: apoyado en, al menos, un trabajo con un nivel de evidencia II.
 - C: Ap C: apoyado por estudios con nivel de evidencia III o IV.

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

1

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS¹

Jesús Olivares Romero

ACTUALIZACIÓN DE 2022

Tres guías de práctica clínica¹⁵⁻¹⁷,
dos metanálisis^{11,12}, dos estudios de cohortes^{6,10}
y criterios de sociedad científica^{9,13,14} añadidos.
Reformulación de las recomendaciones previas sin modificaciones.
Nuevas recomendaciones.
Nuevas tablas.

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

¿Son válidos los criterios clínicos vigentes para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson idiopática?

En el metanálisis realizado por Rizzo *et al.*² para evaluar la precisión del diagnóstico clínico de la EPI, se seleccionaron 11 estudios en los que se utilizó el examen anatomopatológico como técnica de referencia. En dos de ellos^{3,4}, se aplicaron los criterios del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK-PDSBB; del inglés, United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank) (tabla I) para el diagnóstico clínico inicial, alcanzándose una sensibilidad del 90,8 %, una especificidad del 34 % y una precisión diagnóstica del 82,7 % (nivel de evidencia II). Si se aplican los criterios

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

Paso 1. Diagnóstico de parkinsonismo

Bradicipnesia y, al menos, uno de los siguientes:

- Rigidez muscular.
- Temblor de reposo de 4-6 Hz.
- Inestabilidad postural no causada por una disfunción primaria visual, vestibular, cerebelosa o propioceptiva.

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

- Antecedentes de ictus repetidos y progresión del parkinsonismo.
- Antecedentes de traumatismos 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 la memoria, el lenguaje y las praxias.
- Signo de Babiński.
- Presencia de tumor o hidrocefalia comunicante en la TAC craneal.
- Ausencia de respuesta a dosis elevadas de levodopa (excluyendo la malabsorción).
- Exposición a MPTP.

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

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

MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,5,6,-tetrahidropiridina o metilfeniltetrahidropiridina (del inglés, 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine); TAC: tomografía axial computarizada.

propuestos por Gelb *et al.*⁵ (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). Por su parte, los criterios clínicos para el diagnóstico de EP de la Movement Disorder Society (MDS) (tabla IV) demostraron una sensibilidad del 94,5 %, una especificidad del 88,5 % y una precisión del 92,6 % para el diagnóstico de EPI probable, tomando como referencia la opinión de un experto en trastornos del movimiento⁶ (nivel de evidencia II).

Tabla II. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Parkinson⁵

Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson POSIBLE

Presencia de dos de los cuatro síntomas del grupo A; siendo necesario que uno de ellos sea temblor o bradicinesia (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 tres años y ninguno de los hallazgos del grupo B han aparecido hasta la fecha (tabla III).

Adicionalmente:

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

Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson PROBABLE

Presencia de tres de los cuatro síntomas del grupo A (tabla III) y ausencia de cualquier hallazgo del grupo B (nota: la duración de los síntomas de, al menos, tres años es necesaria para cumplir este requisito) (tabla III) y respuesta sustancial y mantenida a la levodopa o a los agonistas dopaminérgicos.

Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson DEFINITIVA

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

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

GRUPO A. Hallazgos característicos de la enfermedad de Parkinson

- Temblor de reposo.
- Bradicinesia.
- Rigidez.
- Inicio asimétrico.

GRUPO B. Hallazgos sugestivos de un diagnóstico alternativo

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

Tabla IV. Criterios para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson de la Movement Disorder Society (MDS)⁶

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

El diagnóstico de EP clínicamente establecida requiere:

1. Ausencia de criterios de exclusión absolutos.
2. Al menos, dos criterios de apoyo y
3. Ausencia de banderas rojas.

El diagnóstico de EP clínicamente probable requiere:

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

Continúa

Tabla IV. Criterios para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson de la Movement Disorder Society (MDS)⁶ (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 existen:
 - a. Marcada mejoría con aumentos de la dosis o marcado empeoramiento cuando la dosis disminuye. Los cambios leves no califican. Esto puede documentarse objetivamente (>30 % en la 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 de 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 olfativa y/o denervación simpática cardíaca en la gammagrafía con 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 anormalidades oculomotoras del cerebelo (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 cinco 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 tres años.
5. Tratamiento con bloqueantes de los receptores dopaminérgicos o agentes depletores de dopamina en dosis-tiempo compatibles 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 enfermedad alternativa capaz de producir parkinsonismo y plausiblemente relacionada con 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 para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson de la Movement Disorder Society (MDS)⁶ (continuación)

Banderas rojas:

1. Rápida progresión del deterioro de la marcha, que conduzca al uso regular de silla de ruedas en los cinco primeros años de la enfermedad.
2. Ausencia completa de progresión de signos y síntomas motores en cinco o más años, salvo que la estabilidad esté relacionada con el tratamiento.
3. Disfunción bulbar precoz: disfonía importante o disartria (habla ininteligible la mayor parte del tiempo) o disfagia grave (requiere alimentos blandos, sonda nasogástrica o alimentación por gastrostomía) en los primeros cinco años de enfermedad.
4. Disfunción respiratoria inspiratoria: cualquier estridor inspiratorio diurno o nocturno o suspiros inspiratorios frecuentes.
5. Insuficiencia autonómica grave en los primeros cinco años de la enfermedad. Esto puede incluir:
 - a) Hipotensión ortostática: disminución de, al menos, 30 mm Hg en la presión arterial sistólica o 15 mm Hg 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.
 - b) Retención urinaria grave o incontinencia urinaria en los primeros cinco años de la enfermedad (con exclusión de la 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 debe asociarse a disfunción eréctil.
6. Caídas recurrentes (>1/año), debidas a alteración del equilibrio, en los primeros tres años de enfermedad.
7. Anterócolis desproporcionada (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 cinco 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.

EP: enfermedad de Parkinson; MIBG: metayodobencilguanidina (del inglés, *metaiodobenzylguanidine*); REM: [fase del sueño de] movimientos oculares rápidos (del inglés, *rapid eye movements*); UPDRS-III: subescala motora de la escala unificada para la enfermedad de Parkinson (del inglés, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Motor sections*).

¿Existen síntomas preclínicos que puedan predecir el desarrollo de la enfermedad de Parkinson idiopática?

Boeve *et al.*⁷ analizaron una cohorte de 172 pacientes con trastorno de la conducta del sueño REM (TCSREM), a los que se les realizó un estudio anatomopatológico tras su fallecimiento. En casi todos (tamaño de la muestra [n] = 170), se confirmó una enfermedad neurodegenerativa, siendo la sinucleinopatía la más frecuente (n = 160). La asociación de TCSREM y 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 factor predictivo de EPI⁸ (nivel de evidencia II).

En 2015, la MDS definió unos criterios de investigación para la EP prodrómica, que, posteriormente, fueron actualizados⁹ (tabla V). Dichos criterios están basados en la presencia de una serie de marcadores prodrómicos y de riesgo, a los que, tras la actualización, se sumaron la diabetes, el déficit cognitivo global, la inactividad física y los niveles bajos de uratos plasmáticos. Los marcadores de riesgo que tienen una razón de verosimilitud (LR; del inglés, *likelihood ratio*) positiva más elevada son la hiperecogenicidad de la sustancia negra (LR+ = 3,4) y la existencia de un familiar de primer grado con EP (LR+ = 2,5); los marcadores prodrómicos con mayor verosimilitud positiva son el TCSREM probado mediante polisomnografía (LR+ = 130), el déficit claro de captación dopaminérgica en la tomografía por emisión de positrones/ tomografía computarizada por emisión de fotón único (PET/SPECT; del inglés, *positron emission tomography/single-photon emission computed tomography*) (LR+ = 43,3) y la hipotensión ortostática neurogénica (LR+ = 18,5).

Giagkou *et al.*¹⁰ realizaron una validación prospectiva de los criterios actualizados aplicándolos a una cohorte de 961 individuos >65 años. Con puntos de corte del 10, el 30 y el 50 % de probabilidad de EP prodrómica, la sensibilidad para conversión a EP o demencia con cuerpos de Lewy, a los tres años, osciló entre el 27,3 y el 4,5 % (nivel de evidencia II).

Tabla V. Razón de verosimilitud de riesgo y marcadores para la enfermedad de Parkinson prodrómica

	LR+	LR-
Sexo masculino	1,2 (hombre)	0,8 (mujer)
Exposición regular a plaguicidas	1,5	N/A
Exposición ocupacional a solventes	1,5	N/A
No consumo de cafeína	1,35	0,88
Tabaquismo		
Fumador actual	N/A	0,51
Nunca fumador	1,2	N/A
Exfumador	N/A	0,91
Familiar de primer grado con EP	2,5	N/A
Marcadores de riesgo		
o Mutación genética conocida (con penetrancia de fuerza intermedia)	LR+ depende de la penetrancia relacionada con la edad	N/A
o PRS	1,57 (cuartil más alto de las puntuaciones PRS)	0,45 (cuartil más bajo)
Hiperecogenicidad de la SN	3,4	0,38
Diabetes mellitus (tipo 2)	1,5	0,97
Inactividad física	1,3	0,91
Niveles bajos de urato en plasma	1,8 (en hombres)	0,88 (en hombres)
Marcadores prodrómicos		
TCSREM probado por PSG	130	0,65
Posible TCSREM (cuestionario)	2,8	0,89
PET/SPECT dopaminérgicas claramente anormales (p. ej., <65 % de lo normal, 2 DE por debajo de la media)	43,3	0,66

Continúa

Tabla V. Razón de verosimilitud de riesgo y marcadores para la enfermedad de Parkinson prodrómica (*continuación*)

	LR+	LR-	
Marcadores prodrómicos	Parkinsonismo por debajo del umbral (UPDRS-III >3 excluyendo el temblor de acción, o MDS-UPDRS-III >6 excluyendo el temblor postural y de acción)	9,6	0,55
	o		
	Pruebas motoras cuantitativas anormales	3,5	0,60
	Pérdida olfativa	6,4	0,40
	Estreñimiento	2,5	0,82
	Somnolencia diurna excesiva	2,7	0,86
	HO neurogénica	18,5	0,88
	HO sintomática	3,2	0,80
	Disfunción eréctil	3,4	0,87
	Disfunción urinaria	2,0	0,90
	Depresión (± ansiedad)	1,6	0,88
Déficit cognitivo global	1,8	0,88	

DE: desviación estándar; EP: enfermedad de Parkinson; HO: hipotensión ortostática; LR: razón de verosimilitud (del inglés, *likelihood ratio*); MDS: Sociedad de Trastornos del Movimiento (del inglés, *Movement Disorders Society*); N/A: no aplicable; PET: tomografía por emisión de positrones (del inglés, *positron emission tomography*); PRS: puntuación de riesgo poligénico (del inglés, *Polygenic Risk Score*); PSG: polisomnografía; SN: sustancia negra; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único (del inglés, *single-photon emission computed tomography*); TCSREM: trastorno de la conducta del sueño REM; UPDRS-III: subescala motora de la escala unificada para la enfermedad de Parkinson (del inglés, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Motor sections*).

¿Cuál es la utilidad del diagnóstico de deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson?

La prevalencia de deterioro cognitivo leve en la EP es del 40 %, con una frecuencia más alta para el subtipo multidominio¹¹. Su presencia, determinada mediante los criterios abreviados de diagnóstico propuestos por la MDS¹² (tabla VI), constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de demencia¹³ (nivel de evidencia II).

Tabla VI. Criterios para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve-enfermedad de Parkinson¹³

I. Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson basado en los criterios del UK-PDSBB.
- Disminución gradual, en el contexto de enfermedad de Parkinson establecida, en la capacidad cognitiva informada por el paciente o el informante u observada por el médico.
- Déficits cognitivos en pruebas neuropsicológicas formales o en una escala de habilidades cognitivas globales (detalladas en la sección III).
- Los déficits cognitivos no son suficientes para interferir significativamente en la independencia funcional, aunque pueden presentarse dificultades sutiles en tareas funcionales complejas.

II. Criterios de exclusión:

- Diagnóstico de demencia por enfermedad de Parkinson basado en los criterios propuestos por el MDS Task Force.
- Otras explicaciones principales del deterioro cognitivo (p. ej., delirio, accidente cerebrovascular, depresión mayor, anomalías metabólicas, efectos adversos de la medicación o traumatismo craneoencefálico)
- Otra comorbilidad asociada a la enfermedad de Parkinson (p. ej., deterioro motor o ansiedad grave, depresión, somnolencia diurna excesiva o psicosis) que, en opinión del médico, influyen significativamente en las pruebas cognitivas.

III. Directrices específicas para la categoría deterioro cognitivo leve-enfermedad de Parkinson de nivel I (evaluación abreviada)

- Deterioro en una escala de habilidades cognitivas globales validada para su uso en la enfermedad de Parkinson (**MoCA, PD-CRS, SCOPA-COG, MDRS**) o
- Deterioro en, al menos, dos pruebas, cuando se realiza una batería limitada de pruebas neuropsicológicas (es decir, la batería incluye menos de dos pruebas dentro de cada uno de los cinco dominios cognitivos, o se evalúan menos de cinco dominios cognitivos)*

*Véase el tema 6 sobre las escalas de evaluación con ejemplos de pruebas neuropsicológicas para los cinco dominios cognitivos.

MDRS: escala de demencia de Mattis (del inglés, Mattis Dementia Rating Scale); MDS: Sociedad de Trastornos del Movimiento (del inglés, Movement Disorders Society); MoCA: evaluación cognitiva de Montreal (del inglés, Montreal Cognitive Assessment); PD-CRS: escala de evaluación cognitiva en la enfermedad de Parkinson (del inglés, Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale); SCOPA-COG: escala de evaluación del trastorno cognitivo en la enfermedad de Parkinson (del inglés, Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition); UK-PDSBB: Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (del inglés, UK Parkinson's Disease Society Brain Bank).

En cuanto a los criterios diagnósticos de demencia en la EP, no se han producido modificaciones respecto a los últimos publicados¹⁴.

RECOMENDACIONES DEL GATM DE 2022

Se recomienda utilizar los criterios del UK-PDSBB, los criterios de Gelb <i>et al.</i> o los criterios de la MDS para el diagnóstico clínico de la EPI.	RECOMENDACIÓN DE GRADO B
El TCSREM es un marcador de riesgo para el desarrollo de enfermedad neurodegenerativa, principalmente, sinucleinopatía.	RECOMENDACIÓN DE GRADO B
La aplicación a grupos poblacionales de los criterios actualizados de EP prodrómica, propuestos por la MDS, posee una sensibilidad subóptima.	RECOMENDACIÓN DE GRADO B Actualización de 2022
La identificación del deterioro cognitivo leve en la EP tiene valor pronóstico para predecir demencia.	RECOMENDACIÓN DE GRADO B Actualización de 2022

Abreviaturas: véase anexo II.

BIBLIOGRAFÍA

- Olivares Romero J. Criterios diagnósticos. En: Escamilla Sevilla F, Olivares Romero J (eds.). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2017. p. 27-34. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_561_Enfermedad_Parkinson.pdf
- Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, Martino D, Fontana A, Logroscino G. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2016;86(6):566-76.
- Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*. 2002;125(Pt 4):861-70.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181-4.
- Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1999;56(1):33-9.
- Postuma RB, Poewe W, Litvan I, Lewis S, Lang AE, Halliday G, et al. Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33(10):1601-8.
- Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lin SC, Benarroch EE, Schmeichel AM, 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(8):754-62.
- Postuma RB, Gagnon JF, Montplaisir J. Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(9):1008-13.
- Heinzel S, Berg D, Gasser T, Chen H, Yao C, Postuma RB; MDS Task Force on the Definition of Parkinson's Disease. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2019;34(10):1464-70.
- Giagkou N, Maraki MI, Yannakoulia M, Kosmidis MH, Dardiotis E, Hadjigeorgiou GM, et al. A prospective validation of the updated Movement Disorders Society research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2020;35(10):1802-9.
- Baiano C, Barone P, Trojano L, Santangelo G. Prevalence and clinical aspects of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Mov Disord*. 2020;35(1):45-54.

12. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord.* 2012;27(3):349-56.
13. Hoogland J, Boel JA, De Bie RMA, Schmand BA, Geskus RB, Dalrymple-Alford JC, et al.; MDS Study Group «Validation of Mild Cognitive Impairment in Parkinson Disease». Risk of Parkinson's disease dementia related to level I MDS PD-MCI. *Mov Disord.* 2019;34(3):430-5.
14. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(12):1689-707; quiz 1837.
15. Parkinson's disease in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG71]. Londres: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/resources/parkinsons-disease-in-adults-pdf-1837629189061>
16. Ruiz Martínez J, Infante Ceberio J, Gómez Esteban JC. Diagnóstico por genética. En: Arbelo González JM, López del Val J, Durán MC, Linazasoro Cristóbal G (eds.). Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. 4. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. Madrid: Luzán 5; 2019. p. 67-76. Disponible en: <https://getm.sen.es/pdf/2019/GuiaParkinson.pdf>
17. Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, Miyasaki J, Fon EA, Schlossmacher M, et al. Canadian guideline for Parkinson disease. *CMAJ.* 2019;191(36):E989-1004. Disponible en: <https://www.parkinsonclinicalguidelines.ca/guideline/>

2

SEÑALES DE ALERTA EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS PARKINSONISMOS¹

Francisco José Hernández Ramos y Javier Pinel Ríos

ACTUALIZACIÓN DE 2022

Tres guías de práctica clínica²⁻⁴ añadidas.
Reformulación de las recomendaciones previas sin modificaciones.
Nuevas recomendaciones.

Se consideran señales de alerta o «banderas rojas» (*red flags*) aquellos síntomas/signos atípicos para la enfermedad de Parkinson idiopática (EPI) y que ayudan en el diagnóstico diferencial de los síndromes parkinsonianos.

La respuesta a largo plazo a los distintos fármacos dopaminérgicos es un factor importante para distinguir la EPI de otros síndromes parkinsonianos. De hecho, la respuesta a la levodopa está incluida entre los criterios diagnósticos de la EP, como se ha referido, sin embargo, como se expondrá a continuación, resulta discutible el valor de las pruebas farmacológicas agudas (pruebas de la levodopa y la apomorfina) en fases iniciales de la enfermedad²⁻⁴.

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

En la práctica diaria, el diagnóstico de la EP es clínico, y se basa en la anamnesis y el examen neurológico. La identificación de las llamadas señales de alerta puede acelerar el proceso de diagnóstico, teniendo en cuenta que ninguna bandera roja por sí sola proporciona la certeza definitiva de un diagnóstico específico. Los criterios diagnósticos para la EP propuestos por la MDS-PD agrupan un total de 10 elementos considerados como señales de alerta (*red flags*)⁵ (tabla IV del tema 1).

Un ejemplo de una bandera roja sencilla, aunque no muy específica, es una marcha de base amplia, generalmente, acompañada de un tándem deteriorado (incapacidad de dar 10 pasos consecutivos a lo largo de una línea estrecha), que indica la presencia de una forma de parkinsonismo atípico. Un estudio de casos y controles mostró que solo el 18 % de los pacientes con parkinsonismo atípico realizaba correctamente la marcha en tándem, frente al 92 % de los pacientes con EPI⁶ (nivel de evidencia III).

En un estudio retrospectivo, se examinaron el tiempo y los factores predictivos de caídas en síndromes parkinsonianos confirmados neuropatológicamente y se encontró que la mediana del tiempo hasta la primera caída fue más corta (12 meses) en pacientes con la variante de Richardson de la parálisis supranuclear progresiva (PSP-R), intermedia (42 y 47 meses, respectivamente) en pacientes con atrofia multisistémica (AMS) y con la variante parkinsoniana de la parálisis supranuclear progresiva (PSP-P), y más tardía (108 meses) en pacientes con EP (108 meses)⁷ (nivel de evidencia III). Por lo tanto, preguntar sobre las caídas y cuándo ocurrieron por primera vez tiene utilidad diagnóstica en pacientes con parkinsonismo. Las características de la marcha también son útiles para evaluar. En la PSP, los pacientes, a menudo, caminan con una postura erguida (a diferencia de la postura flexionada de los pacientes con EP) y la marcha tiene, con frecuencia, una cualidad de «bamboleo». El componente anosognóstico de tales pacientes sobre su inestabilidad postural puede llevarlos a caminar de manera imprudente, girando sin tener en cuenta el riesgo de caídas y levantándose rápidamente de una silla: el llamado «signo del cohete».

En otro estudio retrospectivo de cohortes, se compararon las características clínicas de un grupo de pacientes con PSP-P demostrada anatomopatológicamente frente a otros parkinsonismos (EPI, AMS, demencia con cuerpos de Lewy [DLC] y parkinsonismo vascular) en busca de hallazgos clínicos que ayudaran a su diagnóstico diferencial, concluyendo que las alucinaciones visuales, la disfunción autonómica y la presencia de discinesias yatrogénicas son muy poco frecuentes en la PSP-P frente a la EPI⁸ (nivel de evidencia II).

Los errores de diagnóstico son comunes en la práctica diaria; de hecho, en ensayos clínicos, se estima hasta en un 15 % en la fase temprana de la EP⁹. En guías de práctica clínica, se ha recogido la presencia de distintos hallazgos en etapas iniciales de la enfermedad sugestivos de un diagnóstico alternativo a la EPI: caídas, mala respuesta a la levodopa, inicio simétrico de la clínica, rápida progresión, ausencia de temblor o presencia de disautonomía, entre otros^{1-4,10} (nivel de evidencia II). En la tabla I, se muestran las principales señales de alerta y el diagnóstico que considerar cuando aparecen^{11,12} (nivel de evidencia II).

Tabla I. Señales de alerta (*red flags*) y diagnóstico que considerar

Curso de la enfermedad	
<ul style="list-style-type: none"> Rápidamente progresiva (alcanzar un estadio III de Hoehn y Yahr en <3 años) 	PSP, AMS, prionopatía
<ul style="list-style-type: none"> Escalonado Remisión 	PV
<ul style="list-style-type: none"> Inicio agudo o subagudo 	PV, parkinsonismo inducido por fármacos PV, inducido por fármacos, paraneoplásico, mediado por anticuerpos
Medicación	
<ul style="list-style-type: none"> Ausencia de respuesta/respuesta insuficiente a la levodopa (>1 g al día durante un mes) Rápida/profunda intolerancia a la levodopa 	Ausencia de respuesta: PSP, DCB Respuesta parcial: AMS
	DCL, PV
Patrón de distribución	
<ul style="list-style-type: none"> Simétrico Muy asimétrico Miembros inferiores 	PSP, AMS DCB PV

Continúa

Tabla I. Señales de alerta (*red flags*) y diagnóstico que considerar (*continuación*)

Temblor	
• Irregular	AMS, DCB, FXTAS
• Ausencia de temblor	PSP
Mioclonías	AMS (dedos extendidos; poliminimioclonías sensibles a los estímulos), DCB, PSP, DCL, SCA2, PARK9
Disfagia y disartria	
• Disartria precoz y grave	PA
• Disfagia precoz y grave	PSP, AMS
• Disfonía espasmódica	AMS
Equilibrio y reflejos posturales	
• Caídas precoces	AMS, PSP (hacia atrás), DCB
• Uso de apoyos para caminar/silla de ruedas	<3 años: AMS, PSP
Trastornos de la vía piramidal	PV, AMS, PARK2, PARK9, NBIA, HSP (11, 15, 10)
Ataxia (cerebelosa)	AMS, SCA (2, 3 y 17)
Anomalías en el movimiento ocular	
• Parálisis supranuclear	PSP (vertical), enfermedad de Gaucher (horizontal)
• Sacadas verticales ralentizadas	PSP
• Retraso en el inicio de las sacadas	DCB
• Dismetría y nistagmo	AMS, SCA
• Apraxia ocular	DCB
• Crisis oculógira	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)
• Extremidad	DCB
• De la apertura mandibular	NBIA

Continúa

Tabla I. Señales de alerta (*red flags*) y diagnóstico que considerar (*continuación*)

Trastornos sensitivos	
• Cortical	DCB
• Polineuropatía	Parkinsonismo inducido por fármacos, infeccioso, tóxico, paraneoplásico, endocrino, AMS, metabólico, mitocondrial, HSP
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
Signos o síntomas sistémicos	
• Organomegalia	Enfermedad de Gaucher
• Disfunción hepática	Enfermedad de Wilson

AMS: atrofia multisistémica; DCB: degeneración corticobasal; DCL: demencia con cuerpos de Lewy; FXTAS: síndrome de temblor y ataxia asociado al cromosoma X frágil (del inglés, *fragile X-associated tremor/ataxia syndrome*); HSP: paraparesia espástica hereditaria (del inglés, *hereditary spastic paraparesis*); NBIA: neurodegeneración por acumulación de hierro cerebral (del inglés, *neurodegeneration with brain iron accumulation*); PA: parkinsonismos atípicos; PARK9: parkinsonismo asociado a mutaciones del gen *PARK9* o *ATP13A2*; PSP: parálisis supranuclear progresiva; PV: parkinsonismo vascular; SCA: ataxia espinocerebelosa (del inglés, *spinocerebellar ataxia*); SCA2: ataxia espinocerebelosa de tipo 2 (del inglés, *spinocerebellar ataxia type 2*).

Pruebas farmacológicas

¿EN QUÉ CONSISTE LA PRUEBA DE LA LEVODOPA?

Consiste en administrar una dosis única de levodopa/carbidopa o 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 cada 30 minutos después.

Habitualmente, se considera positiva cuando la puntuación en la subescala motora de la escala unificada para la enfermedad de Parkinson (UPDRS-III; del inglés, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Motor sections) 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 que el resultado de la prueba es 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 metros¹.

¿EN QUÉ CONSISTE LA PRUEBA DE LA 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:

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. Colocación de una vía periférica.
4. 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, aunque no se suelen superar los 7 mg).
5. Evaluación del estado motor (UPDRS-III) en condiciones basales y a los 15-30 minutos tras cada inyección de apomorfina.

6. Control de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca basalmente y tras cada inyección de apomorfina.

La prueba se considera positiva 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 cardíacos.

¿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, la EPI evolucionada y los 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)¹³. En otro estudio en el que se comparaban ambas pruebas entre sí, no se encontraron diferencias (nivel de evidencia II)¹⁴. En un estudio doble ciego, la prueba de la levodopa tuvo una sensibilidad del 70,9 % y una especificidad del 81,4 % para predecir el diagnóstico de EPI (nivel de evidencia I)¹⁵. Un metanálisis de 22 estudios, la mayoría con nivel de evidencia IV, encontró que la respuesta a la prueba de la levodopa preoperatoria es un factor predictivo de mejoría tras la estimulación del núcleo subtalámico bilateral¹⁶. Los efectos adversos dopaminérgicos (somnolencia, náuseas, vómitos, hipotensión y sudoración) son más frecuentes con la prueba de la apomorfina que con la de la levodopa, pero se desconoce si la diferencia es estadísticamente significativa (nivel de evidencia III)¹. Distintas guías de práctica clínica desaconsejan las pruebas farmacológicas agudas para el diagnóstico de la EP y recomiendan que se considere el tratamiento crónico con levodopa para ello¹⁻⁴ (nivel de evidencia I). Por lo referido, las pruebas

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 parkinsonianos¹⁻⁴.

RECOMENDACIONES DEL GATM DE 2022

La presencia de los siguientes hallazgos en etapas iniciales es sugestiva de un diagnóstico distinto al 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 ≤ 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/signos motores en cinco o más años, a menos que la estabilidad esté relacionada con el tratamiento.
- Uso de apoyos para caminar/silla de ruedas en < 3 años.
- Disfagia y disartria precoces y graves.
- Demencia precoz.
- Alucinaciones precoces.
- Signos de la vía piramidal (inexplicables por otras causas).

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**

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

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**

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

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

Las pruebas 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
DE GRADO A**
Actualización de 2022

Abreviaturas: véase anexo II.

BIBLIOGRAFÍA

- Hernández Ramos FJ, Pinel Ríos J. Señales de alerta (red flags) en el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos. Test de levodopa y apomorfina. En: Escamilla Sevilla F, Olivares Romero J (eds.). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología. Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2017. p. 35-42. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_561_Enfermedad_Parkinson.pdf
- Bergareche Yarza A, Compta Y, Santos García D. Diagnóstico clínico, test farmacológicos y diagnóstico diferencial. En: Arbelo González JM, López del Val J, Durán MC, Linazasoro Cristóbal G (eds.). Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. 4. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. Madrid: Luzán S; 2019. p. 17-48. Disponible en: <https://getm.sen.es/pdf/2019/GuiaParkinson.pdf>
- Schlossmacher M, Fon E. Diagnosis and progression. En: Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, Miyasaki J, Fon EA, Schlossmacher M, et al. Canadian guideline for Parkinson disease. CMAJ 2019;191(36):E989-1004. Disponible en: <https://www.parkinsonclinicalguidelines.ca/guideline/>
- Parkinson's disease in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG71]. Londres: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/resources/parkinsons-disease-in-adults-pdf-1837629189061>
- Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord. 2015;30(12):1591-601.
- Abdo WF, Borm GF, Munneke M, Verbeek MM, Esselink RAJ, Bloem BR. Ten steps to identify atypical parkinsonism. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77(12):1367-9.
- Williams DR, Watt HC, Lees AJ. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77(4):468-73.
- Williams DR, Lees AJ. What features improve the accuracy of the clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy-parkinsonism (PSP-P)? Mov Disord. 2010;25(3):357-62.
- Beach TG, Adler CH. Importance of low diagnostic accuracy for early Parkinson's disease. Mov Disord. 2018;33(10):1551-4.
- Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner WJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2006;66(7):968-75.
- Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Ferguson LW, Rajput A, Chiu WZ, et al; Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases. Mov Disord. 2014;29(14):1758-66.
- Mulroy E, Stamelou M, Bhatia KP. How to approach a patient with parkinsonism - red flags for atypical parkinsonism. Int Rev Neurobiol. 2019;149:1-34.
- Clarke CE, Davies P. Systematic review of acute levodopa and apomorphine challenge tests in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;69(5):590-4.
- Rossi P, Colosimo C, Moro E, Tonali P, Albanese A. Acute challenge with apomorphine and levodopa in Parkinsonism. Eur Neurol. 2000;43(2):95-101.
- Merello M, Nouzeilles MI, Arce GP, Leiguarda R. Accuracy of acute levodopa challenge for clinical prediction of sustained long-term levodopa response as a major criterion for idiopathic Parkinson's disease diagnosis. Mov Disord. 2002;17(4):795-8.
- Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. Mov Disord. 2006;21 Suppl 14:S290-304.

3

NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL: TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA, RESONANCIA MAGNÉTICA Y ECOGRAFÍA CRANEAL¹

**M.^a del Carmen Fernández Moreno
y Antonio Arjona Padillo**

ACTUALIZACIÓN DE 2022

Tres guías de práctica clínica¹⁴⁻¹⁶, siete metanálisis
y/o revisiones sistemáticas^{2,4,7,8,10-12} y un estudio de cohortes⁵ añadidos.

Nuevas recomendaciones.

Actualización de las tablas.

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?

La RM convencional no es una técnica útil para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson (EP) (nivel de evidencia II), salvo para la exclusión de otros parkinsonismos cuando existen datos clínicos atípicos¹.

Con las nuevas técnicas en RM de alto campo, podemos visualizar los cambios degenerativos en la sustancia negra (SN). Así, la valoración visual de la pérdida de hiperintensidad dorsolateral en la SN en secuencias ponderadas por susceptibilidad (SWI; del inglés, *susceptibility weighted imaging*) en la RM de 3 teslas —conocido como «signo de la cola de golondrina»—, correspondiente al nigrosoma 1, ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad para diferenciar la EP de controles sanos² (nivel de evidencia I). No obstante, la falta de accesibilidad a esta técnica y la necesidad de protocolos estandarizados limitan su uso en la práctica diaria.

Otras secuencias especiales como las imágenes de tensor de difusión (DTI; *diffusion tensor imaging*) de la SN, de cuantificación de neuromelanina en la SN y el locus cerúleo, y de hierro en la SN parecen prometedoras en el diagnóstico de la EP en estadios iniciales de la enfermedad³.

¿Es útil la resonancia magnética cerebral en el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos?

Aunque en determinados parkinsonismos atípicos se describen signos distintivos bastante específicos, la RM convencional carece de sensibilidad suficiente para diferenciar la EP idiopática (EPI) de otros parkinsonismos degenerativos como son: la forma parkinsoniana de la atrofia multisistémica (AMS-P), la parálisis supranuclear progresiva (PSP) o la degeneración corticobasal (DCB). Tampoco permite discriminar entre ellos. Sin embargo, es una herramienta útil para la exclusión de parkinsonismos secundarios a lesiones vasculares, tumores, esclerosis múltiple, hidrocefalia crónica del adulto, enfermedad de Wilson, intoxicación por manganeso y neuroferrinopatías¹, entre otros (nivel de evidencia II). Las nuevas técnicas de RM de alto campo pue-

den aumentar la sensibilidad. En la RM de 3 teslas, mediante imagen potenciada en difusión (DWI; del inglés, *diffusion weighted image*), se mejora la precisión diagnóstica de la AMS-P frente a la EP, en estadios iniciales de la enfermedad, mostrando una marcada hipointensidad en la mitad posterior del putamen¹ (nivel de evidencia II). Las DTI que valoren diferentes parámetros como la fracción anisotrópica y el movimiento libre del agua en múltiples regiones podrían contribuir al diagnóstico diferencial de los distintos parkinsonismos degenerativos³.

Recientemente, se ha publicado un metanálisis en el que se ha demostrado la utilidad de los estudios de planimetría en el diagnóstico diferencial entre la EP, la forma parkinsoniana de la PSP (PSP-P) y la AMS⁴ (nivel de evidencia I). Entre los distintos parámetros, se ha valorado el índice parkinsoniano de RM (MRPI; del inglés, *magnetic resonance parkinsonism index*), que relaciona el área del mesencéfalo y la protuberancia (M/P) y los diámetros de los pedúnculos cerebelosos superior y medio. Una nueva versión, que añade el diámetro del tercer ventrículo y de las astas frontales (MRPI 2.0), aporta una mayor sensibilidad y especificidad para diferenciar la EP de la PSP-P⁵.

Con las limitaciones referidas, los hallazgos en la RM que pueden ayudar en el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos degenerativos⁶ se describen en la tabla I (niveles de evidencia II y III).

Tabla I. Características en la resonancia magnética encefálica de los parkinsonismos degenerativos (adaptado de Reimão et al., 2020⁶)*

Secuencia	EP	AMS-P	PSP	DCB
T1				
Inspección visual	Normal	Atrofia putaminal	Atrofia del mesencéfalo («signo del colibrí», «signo del ratón Mickey»)	Atrofia frontoparietal asimétrica
	Atrofia difusa en estadios avanzados	Atrofia troncoencefálica	Atrofia del PCS	

Continúa

Tabla I. Características en la resonancia magnética encefálica de los parkinsonismos degenerativos (adaptado de Reimão *et al.*, 2020⁶)*
(continuación)

Secuencia	EP	AMS-P	PSP	DCB
Planime- tría	Normal	↓ MRPI (<5) PCM _d < 8 mm	↑ MRPI (>13,55) M _d < 8,9 mm M _a < 98,1 mm ² PCS _d < 3 mm M _d /P _d < 0,54 M _d /P _a M < 0,22 MRPI 2.0 >2,18 (PSP-P)	Normal
T2	Normal	Hipointensidad putaminal e hiperintensidad marginal (anillo hiperintenso putaminal) Hiperintensidad en la protuberancia («signo de la cruz») Hiperintensidad en el PCM	Normal	Hipointensidad putaminal Hiperintensidad en la corteza motora o en la sustancia blanca subcortical
DWI	Normal	Hipointensidad bilateral pronunciada en la mitad posterior del putamen (precoz)	Hipointensidad bilateral putaminal difusa y en el PCS	
ADC	Normal	Hiperintensidad bilateral pronunciada en la mitad posterior del putamen	Hiperintensidad bilateral putaminal difusa	
DTI	↓ AF en la SN	Cambios en el PCM y las fibras pontinas	Cambios en el PCS y su decusación	↓ AF en la región parietal

Continúa

Tabla I. Características en la resonancia magnética encefálica de los parkinsonismos degenerativos (adaptado de Reimão *et al.*, 2020⁶)* (continuación)

Secuencia	EP	AMS-P	PSP	DCB
SWI («hierro»)				
En los ganglios de la base	Variable	↑ putamen (hipointenso)	↑ difuso de hierro en los ganglios de la base (variable); «ojo de tigre»	↑ putamen (variable)
En la SN	Pérdida del nigrosoma 1 (ausencia de la «cola de golondrina»)			
RM-NM	↓↓ (asimétrica lateral en la SN) y el LC	? (↓ bilateral simétrica en la SN)	? (↓ bilateral simétrica en la SN)	?/normal

ADC: coeficiente de difusión aparente (del inglés, *apparent diffusion coefficient*); AF: anisotropía fraccional; AMS-P: forma parkinsoniana de la atrofia multisistémica; DCB: degeneración corticobasal; DT: imágenes de tensor de difusión (del inglés, *diffusion tensor imaging*); DWI: imagen potenciada en difusión (del inglés, *diffusion weighted image*); EP: enfermedad de Parkinson; LC: locus cerúleo; M₁: área mesencefálica; M₁/P₁: razón del área del mesencéfalo al puente; M₂: diámetro mesencefálico; M₂/P₂: razón del diámetro del mesencéfalo al puente; MRPI: índice parkinsoniano de resonancia magnética (del inglés, *magnetic resonance parkinsonism index*); MRPI 2.0: índice producto de las relaciones entre la protuberancia y el área del mesencéfalo, el ancho de los pedúnculos cerebelosos medios a superiores y el diámetro promedio del tercer ventrículo respecto al diámetro máximo del asta frontal [$MRPI\ 2.0 = (P_2/M_2) \times (MCP_d / SCP_d) \times (\text{tercer promedio } V_d / FH_d)$]; PCM: pedúnculo cerebeloso medio; PCM_d: diámetro del pedúnculo cerebeloso medio; PCS: pedúnculo cerebeloso superior; PSP: parálisis supranuclear progresiva; PSP-P: forma parkinsoniana de la parálisis supranuclear progresiva; RM-NM: resonancia magnética sensible a la neuromelanina; SN: sustancia negra; SWI: secuencia potenciada por susceptibilidad (del inglés, *susceptibility weighted imaging*).

*Actualización de 2022.

¿Es útil la ecografía transcraneal en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson?

En la EP, es característica la presencia por ecografía transcraneal de una hiperecogenicidad de la SN, que puede ser detectada, salvo en casos de ventana temporal inadecuada, con buena fiabilidad interobservador por exploradores entrenados adecuadamente y en diversas poblaciones. Varios grupos de trabajo independientes y metanálisis en los que se han utilizado diversos equipos de ecografía han mostrado

la utilidad diagnóstica de la ecografía transcraneal en el diagnóstico de la EP, observándose un aumento de ecogenicidad en el 85-90 % de los pacientes con EP y en un 8-10 % de los sujetos sanos, con una sensibilidad del 82-88 % y una especificidad del 85-92 %^{7,8} (nivel de evidencia I). Esta hiperecogenicidad de la SN es mayor en pacientes con EP de subtipo no tremórico, y su ausencia en sujetos con EP podría predecir una peor respuesta al tratamiento dopaminérgico.

La hiperecogenicidad de la SN también está presente en algunas formas de EP monogénica. Recientemente, mediante ecografía de alta resolución, ha comenzado a estudiarse el nervio vago, por su implicación en la patogenia de la EP, y se han observado algunos signos de atrofia en la EP respecto a los controles, aunque sin utilidad diagnóstica, pues las diferencias fueron pequeñas⁹ (nivel de evidencia II).

¿Es útil la ecografía transcraneal en el diagnóstico diferencial entre la enfermedad de Parkinson y el temblor esencial?

La ecografía transcraneal ha aportado información relevante en la compleja relación entre la EP y el temblor esencial. La ecografía transcraneal puede diferenciar la EP del temblor esencial con una sensibilidad del 78-84,6 % y una especificidad del 83,9-85 % de acuerdo con los resultados de dos metanálisis^{7,10} (nivel de evidencia I). Esta utilidad diagnóstica es similar a la de la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT; del inglés, *single-photon emission computed tomography*) con ioflupano¹⁰ (nivel de evidencia II). Aquellos pacientes con temblor esencial e hiperecogenicidad de la SN (el 15 % en uno de los metanálisis¹⁰) tiene un riesgo relativo de 7 de desarrollo de EP a los seis años¹.

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

Varios trabajos independientes y metanálisis han mostrado que la ecografía transcraneal, realizada por un neuroecografista experimentado, permite el diagnóstico diferencial entre la EP y otros parkinsonismos (AMS-P, PSP y DCB, principalmente), con una sensibilidad del 82-85 % y una especificidad del 71-74 %^{8,11}, entre EPI y parkinsonismos

atípicos (AMS-P y PSP) (nivel de evidencia I) y entre PSP y DCB (nivel de evidencia II), valorando de forma conjunta la SN, la ecogenicidad lenticular y el tamaño del tercer ventrículo.

Estudios más recientes de práctica clínica real muestran una utilidad diagnóstica más baja si únicamente se considera la hiperecogenicidad de la SN como variable ecográfica.

Los estudios de diagnóstico diferencial entre la EP y el parkinsonismo inducido por fármacos son escasos y únicamente uno de ellos ha mostrado que la hiperecogenicidad de la SN puede diferenciar estas dos entidades¹ (nivel de evidencia III).

Con respecto al diagnóstico diferencial con el parkinsonismo vascular, no hay estudios específicos, solo con grupos heterogéneos, por lo que no se pueden establecer recomendaciones al respecto.

¿Puede ayudar la ecografía transcraneal en la evaluación de los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson?

Los pacientes con EP y demencia presentan una dilatación de las astas frontales y del tercer ventrículo, que puede identificarse mediante ecografía transcraneal. El área bajo la curva de eficacia diagnóstica (ROC; del inglés, *receiver operating characteristics*) de estos hallazgos es de 0,7 y 0,69, respectivamente, con una especificidad baja (65 %) para diferenciar la EP con y sin demencia¹² (nivel de evidencia II).

Otros síntomas no motores como la depresión han sido estudiados con ecografía transcraneal, observándose hipoecogenicidad del rafe medio del tronco del encéfalo en el 35-85 % de los pacientes con EP y depresión, comparado con el 6-27 % de controles. No obstante, este hallazgo también se ha observado en pacientes con depresión sin EP, lo que limita su utilidad diagnóstica¹². Se han estudiado otros síntomas no motores como los síntomas autonómicos, el trastorno de la conducta del sueño REM, la hiposmia, el síndrome de las piernas inquietas y los síntomas conductuales, sin que se hayan encontrado de momento diferencias entre los pacientes con y sin síntomas¹².

Los hallazgos ecográficos más relevantes se resumen en la tabla II.

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

La hiperecogenicidad de la sustancia negra es sugestiva de EP frente a PSP o AMS-P.

La hiperecogenicidad del núcleo lenticular es sugestiva de AMS-P o PSP frente a EP.

La dilatación del tercer ventrículo y la disminución de área del mesencéfalo son sugestivas de PSP frente a AMS.

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

La dilatación del tercer ventrículo y de las astas frontales es sugestiva de EPI con demencia.

La hiperecogenicidad de la sustancia negra es sugestiva de EP frente a parkinsonismo inducido por fármacos.

AMS: atrofia multisistémica; AMS-P: forma parkinsoniana de la atrofia multisistémica; DCB: degeneración corticobasal; EP: enfermedad de Parkinson; EPI: enfermedad de Parkinson idiopática; PSP: parálisis supranuclear progresiva.

*Actualización de 2022.

¿Puede ayudar la ecografía transcraneal en el diagnóstico preclínico de la enfermedad de Parkinson?

Berg *et al.* realizaron un estudio (PRIPS) longitudinal y prospectivo en 1271 sujetos asintomáticos mayores de 50 años, en el que observaron que, a los cinco años, 21 de ellos desarrollaron una EP, diagnosticada por un neurólogo independiente, y de ellos, 14 presentaban una hiperecogenicidad de la SN, 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 %) ^{1,13} (nivel de evidencia II).

Tal y como se ha descrito en el apartado de temblor esencial, los pacientes que presentan hiperecogenicidad de la SN muestran un riesgo mayor de desarrollar EP ^{1,10} (nivel de evidencia II).

RECOMENDACIONES DEL GATM DE 2022^{1,14-16}

Se recomienda realizar una prueba de neuroimagen (preferentemente, RM encefálica convencional) ante la sospecha de parkinsonismo secundario.	RECOMENDACIÓN DE GRADO B
La valoración de la hiperintensidad dorsal de la SN en la RM de 3 teslas con SWI puede ser útil en el diagnóstico de la EP.	RECOMENDACIÓN DE GRADO B Actualización de 2022
La RM de 3 teslas con DWI puede ser útil en el diagnóstico diferencial entre la EP y la AMS-P.	RECOMENDACIÓN DE GRADO B
Los estudios de planimetría (p. ej., MRPI) en la RM de 3 teslas pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial entre la EP, la PSP y/o la AMS-P.	RECOMENDACIÓN DE GRADO B Actualización de 2022
La ecografía transcraneal puede resultar útil en la identificación precoz de la EP y en el diagnóstico diferencial entre la EP y otros parkinsonismos.	RECOMENDACIÓN DE GRADO B Actualización de 2022
La ecografía transcraneal puede resultar útil en el diagnóstico diferencial entre la EP y el temblor esencial.	RECOMENDACIÓN DE GRADO B
La ecografía transcraneal puede ayudar en el diagnóstico diferencial entre la EP y el parkinsonismo farmacológico.	RECOMENDACIÓN DE GRADO C Actualización de 2022
La ecografía transcraneal puede ayudar en la identificación de pacientes en fase preclínica o prodrómica de la EP.	RECOMENDACIÓN DE GRADO B
La ecografía transcraneal puede ser útil en el diagnóstico de la demencia asociada a la EPI.	RECOMENDACIÓN DE GRADO C Actualización de 2022

Abreviaturas: véase anexo II.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández Moreno MC, Arjona Padillo A. Neuroimagen estructural: TAC, RM y sonografía craneal. En: Escamilla Sevilla F, Olivares Romero J (eds.). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2017. p. 43-8. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_561_Enfermedad_Parkinson.pdf
2. Mahlknecht P, Krismer F, Poewe W, Seppi K. Meta-analysis of dorsolateral nigral hyperintensity on magnetic resonance imaging as a marker for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2017;32(4):619-23.
3. Peralta C, Strafella AP, Van Eimeren T, Ceravolo R, Seppi K, Kaasinen V, et al.; International Parkinson Movement Disorders Society-Neuroimaging Study Group. Pragmatic approach on neuroimaging techniques for the differential diagnosis of parkinsonisms. *Mov Disord Clin Pract.* 2021;9(1):6-19.

4. Lee W. Conventional magnetic resonance imaging in the diagnosis of parkinsonian disorders: a meta-analysis. *Mov Disord Clin Pract*. 2020;8(2):217-23.
5. Quattrone A, Morelli M, Vescio B, Nigro S, Le Piane E, Sabatini U, et al. Refining initial diagnosis of Parkinson's disease after follow-up: a 4-year prospective clinical and magnetic resonance imaging study. *Mov Disord*. 2019;34(4):487-95.
6. Reimão S, Guerreiro C, Seppi K, Ferreiro JJ, Poewe W. A standardized MR imaging protocol for parkinsonism. *Mov Disord*. 2020;35(10):1745-50.
7. Shafieesabet A, Fereshtehnejad SM, Shafieesabet A, Delbari A, Baradaran HR, Postuma RB, et al. Hyperechogenicity of substantia nigra for differential diagnosis of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;42:1-11.
8. Tao A, Chen G, Deng Y, Xu R. Accuracy of transcranial sonography of the substantia nigra for detection of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Med Biol*. 2019;45(3):628-41.
9. Horsager J, Walter U, Fedorova TD, Andersen KB, Skjærbaek C, Knudsen K, et al. Vagus nerve cross-sectional area in patients with Parkinson's disease-an ultrasound case-control study. *Front Neurol*. 2021;12:681413.
10. Heim B, Peball M, Hammermeister J, Djamshidian A, Krismer F, Seppi K. Differentiating Parkinson's disease from essential tremor using transcranial sonography: a systematic review and meta-analysis. *J Parkinsons Dis*. 2022;12(4):1115-23.
11. Mei YL, Yang J, Wu ZR, Yang Y, Xu YM. Transcranial sonography of the substantia nigra for the differential diagnosis of Parkinson's disease and other movement disorders: a meta-analysis. *Parkinsons Dis*. 2021;2021:8891874.
12. Del Toro Pérez C, Amaya Pascasio L, Arjona Padillo A, Olivares Romero J, Mejías Olmedo MV, Fernández Pérez J, et al. Neurosonological findings related to non-motor features of Parkinson's disease: a systematic review. *Brain Sci*. 2021;11(6):776.
13. Berg D, Behnke S, Seppi K, Godau J, Lerche S, Mahlknecht P, et al. Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(2):216-9.
14. Parkinson's disease in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG71]. Londres: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/resources/parkinsons-disease-in-adults-pdf-1837629189061>
15. Cubo Delgado E, Alonso Cánovas A, Arbizu Lostao J. Diagnóstico por neuroimagen estructural. Neurosonografía. Neuroimagen funcional. En: Arbelo González JM, López del Val J, Durán MC, Linazasoro Cristóbal G (eds.). Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. 4. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. Madrid: Luzán 5; 2019. p. 49-65. Disponible en: <https://getm.sen.es/pdf/2019/GuiaParkinson.pdf>
16. Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, Miyasaki J, Fona EA, Schollosmacher M, et al. Canadian guideline for Parkinson disease. *CMAJ*. 2019;191(36):E989-1004. Disponible en: <https://www.parkinsonclinicalguidelines.ca/guideline/>

4 NEUROIMAGEN FUNCIONAL: TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA POR EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO, TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES Y GAMMAGRAFÍA CARDÍACA¹

Nuria Segura Bruna y Víctor Manuel Campos Arillo

ACTUALIZACIÓN DE 2022

Cuatro guías de práctica clínica^{7-9,25} añadidas.
Reformulación de las recomendaciones previas.
Nuevas recomendaciones.

La tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT; del inglés, *single-photon emission computed tomography*) y la tomografía por emisión de positrones (PET; del inglés, *positron emission tomogra-*

phy) 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 postsináptica. En la práctica clínica diaria, se emplea la SPECT, quedando habitualmente el estudio mediante PET relegado a casos seleccionados, dada su menor accesibilidad¹.

Estudio de la vía dopaminérgica presináptica

Mediante SPECT, se estudia la densidad del transportador activo de dopamina (DAT; del inglés, *dopamine active transporter*) en las terminales del neostriado, siendo un marcador indirecto de degeneración de la vía nigroestriatal. El DAT es una proteína de 80 kDa que interviene en la recaptación de dopamina en la hendidura sináptica. El radioligando utilizado en la práctica clínica es el ¹²³I-ioflupano o ¹²³I-FP-CIT (del inglés, *1(123)-N-fluoropropyl-2-beta-carbomethoxy-3-(4-iodophenyl)nortropine*). Otros marcadores presinápticos son el ^{99m}Tc-TRODAT-1 o el ¹²³I-beta-CIT.

En los sujetos normales, la SPECT para el estudio de la densidad del DAT (DAT-SPECT) ofrece una imagen característica del neostriado (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.

Mediante la PET, el estudio de la vía dopaminérgica presináptica puede realizarse a través de tres vías¹:

- La estimación de la síntesis de dopamina mediante la actividad de la dopa Descarboxilasa con el radiomarcador ¹⁸F-fluorodopa.
- El estudio del transportador de monoaminas vesiculares (almacenamiento de dopamina) mediante la ¹¹C-dihidrotetrabenazina (con la ventaja esta última de estar menos influenciada por cambios compensatorios).
- El estudio del DAT a través de distintos radioligandos: ¹¹C-metilfenidato, ¹⁸F-FP-CIT o ¹¹C-CFT².

¿CUÁNDO REALIZAR UNA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE FOTÓN ÚNICO PARA EL ESTUDIO DE LA DENSIDAD DEL TRANSPORTADOR ACTIVO DE DOPAMINA (DAT-SPECT)?

La DAT-SPECT puede usarse como estudio de apoyo en el diagnóstico diferencial de la EP respecto a otras enfermedades —especialmente, el temblor esencial—, con una sensibilidad del 100 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 87-100) y una especificidad del 73,6 % (IC del 95 %: 48,6-89,9) (nivel de evidencia I)³. Al igual que en el temblor esencial, la DAT-SPECT resulta normal en parkinsonismos no degenerativos, como el parkinsonismo de origen farmacológico o el psicógeno⁴. Su normalidad es criterio de exclusión absoluto para la EP⁵.

Así pues, la SPECT con ¹²³I-FP-CIT y la SPECT con ^{99m}Tc-TRODAT-1 son métodos eficaces para diferenciar la EP del temblor esencial y el parkinsonismo farmacológico¹.

En la EP, se observa una hipocaptación estriatal del radiomarcador, con mayor afectación en la porción posterior del putamen. Otros parkinsonismos degenerativos también muestran hipocaptación estriatal del radiomarcador, por lo que la DAT-SPECT no permite habitualmente distinguir entre EP, atrofia multisistémica (AMS), parálisis supranuclear progresiva (PSP) o degeneración corticobasal (DCB) (tabla I). Aun así, existen pequeñas diferencias (no válidas para establecer un diagnóstico) 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 afectan de igual manera las proyecciones dopaminérgicas al putamen y caudado, habitualmente, de un modo más simétrico. No obstante, estas diferencias son, a veces, sutiles y existe un importante solapamiento en la interpretación.

En un estudio de PET con ¹⁸F-FP-CIT, se observa una diferencia estadísticamente significativa, con una pérdida más prominente y temprana de DAT en el caudado anterior en la PSP y en el putamen ventral en la AMS con respecto a la EP (mayor afectación del putamen posterior)⁶.

Antes de indicar una DAT-SPECT, hay que considerar una serie de posibles interacciones farmacológicas. Así, la cocaína, la anfetamina, la metanfetamina, el metilfenidato, la dexanfetamina, el modafinilo, el bupropión y la benztropina pueden reducir la captación de ¹²³I-ioflupano en más de un 20 %, por lo que deben suspenderse entre

Tabla I. Patrones en la neuroimagen funcional (tomografía computarizada por emisión de fotón único o tomografía por emisión de positrones) de los principales parkinsonismos degenerativos

ESTUDIO PATOLOGÍA	SISTEMA DOPAMINÉRGICO PRESINÁPTICO	SISTEMA DOPAMINÉRGICO POSTSINÁPTICO D ₂	METABOLISMO
EPI	↓ Asimétrica, más acusada en el putamen dorsal y normal en el caudado	Normal o ↑	↑ Aumento del metabolismo en los ganglios basales y el tálamo e hipometabolismo en la corteza premotora y parietal
AMS	↓ Reducida en el estriado sin clara asimetría en la afectación del caudado/putamen	↓	↓ Reducción del metabolismo en los ganglios basales, el putamen, la protuberancia y el cerebelo
PSP	↓ Reducida en el putamen con proporción aumentada de putamen a caudado, pero menor asimetría que en la EPI	↓	↓ Reducción asimétrica del metabolismo en los ganglios basales, el tálamo y la corteza frontotemporal
DCB	↓	↓	↓

AMS: atrofia multisistémica; DCB: degeneración corticobasal; EPI: enfermedad de Parkinson idiopática; PSP: parálisis supranuclear progresiva.

2 y 7 días antes de la prueba. Otros fármacos como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), la amantadina, la memantina, la fenilefrina, la pimozida y la ziprasidona tienen un menor efecto sobre la captación (menor del 15%)¹.

Estudio de la vía dopaminérgica postsináptica

Se emplean radioligandos frente a los receptores dopaminérgicos postsinápticos, especialmente, D₂: ¹¹C-racloprida para la PET y ¹²³I-yodobenzamida (IBZM) para la 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 D₂ tienen menos valor, ya que, con frecuencia, la captación es normal.

¿CUÁNDO REALIZAR UNA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA POR EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO CON ¹²³I-YODOBENZAMIDA (IBZM-SPECT)?

Debido a un bajo valor predictivo negativo, su uso en la práctica clínica está muy limitado y no se recomienda en la actualidad para el diagnóstico diferencial entre la EP y la AMS o la PSP^{1,7}. Su utilidad sería mayor en fases precoces y antes de comenzar la terapia dopaminérgica. Podría emplearse en estudios y ensayos clínicos.

Al igual que se comentó respecto a la DAT-SPECT, también pueden existir interacciones farmacológicas, especialmente, con agentes dopaminérgicos y, sobre todo, antidopaminérgicos como los antipsicóticos, ciertos antieméticos y antagonistas del calcio como la flunarizina y la cinarizina, los cuales ocasionan una falsa hipocaptación en la IBZM-SPECT y en la PET con ¹¹C-racloprida¹.

Estudio del metabolismo cerebral

Las técnicas de neuroimagen funcional también permiten el estudio del metabolismo cerebral mediante PET con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (FDG). En la EP, existe precozmente un relativo hipermetabolismo del núcleo lenticular (principalmente, en la porción dorsolateral del putamen, relacionado con la hiperactividad de la vía indirecta), el tálamo, la protuberancia, el cerebelo y la corteza sensitivomotora; al contrario de lo que ocurre en la AMS y la PSP.

Concretamente, en la AMS, se observa un marcado hipometabolismo del putamen, la protuberancia y el cerebelo. En la PSP, el hipometabolismo se encuentra, principalmente, en la corteza frontal medial y dorsal, el mesencéfalo y la protuberancia, además del caudado, el

putamen y el 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 profunda¹.

¿CUÁNDO REALIZAR UNA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES CON ¹⁸F-FLUORODESOXIGLUCOSA (FDG-PET)?

Atendiendo a guías de práctica clínica⁷⁻⁹, no se recomienda la realización de una FDG-PET para el estudio de la EP y parkinsonismos atípicos de manera rutinaria, recomendándose, fundamentalmente, en el marco de ensayos clínicos. Sin embargo, es una herramienta con mayor rendimiento que la SPECT con ¹²³I-FP-CIT, la SPECT con ¹²³I-IBZM y la gammagrafía cardíaca con ¹²³I-MIBG (metayodobencilguanidina) para el diagnóstico diferencial de la EP con parkinsonismos atípicos y, a su vez, entre ellos¹⁰. En un artículo reciente, se recomienda la realización de una FDG-PET en pacientes con afectación de la vía dopaminérgica presináptica (DAT-SPECT alterada), con una pobre respuesta a la medicación dopaminérgica, junto con la presencia en la resonancia magnética (RM) craneal de banderas rojas para el diagnóstico de EP («signo del colibrí», «signo de la cruz o del santiaguino», atrofia putaminal, atrofia del pedúnculo cerebeloso medio o superior y atrofia frontoparietal asimétrica)¹¹.

Gammagrafía cardíaca con metayodobencilguanidina (MIBG)

La gammagrafía cardíaca con ¹²³I-MIBG, un análogo de la noradrenalina, evalúa la inervación simpática miocárdica posganglionar¹². La valoración visual está limitada por la heterogeneidad de la captación miocárdica, por lo que se utilizan como parámetros cuantitativos los índices de captación corazón/mediastino precoz y tardío y la tasa de lavado (*washout*). Un gran número de estudios han demostrado que su captación está disminuida en las enfermedades con cuerpos de Lewy (EP, demencia con cuerpos de Lewy [DCL] y fallo autonómico puro), en relación con la característica axonopatía distalautonómica periférica¹³. En la EP, la sensibilidad y la especificidad del retraso en la captación (medido por el cociente corazón-mediastino) son del

68,7 % y del 91,7 %, respectivamente, incrementándose según el grado evolutivo (estadio de Hoehn y Yahr), mientras que, en la DCL, la sensibilidad es del 86,3 %, y la especificidad, del 74,0 % (nivel de evidencia II)¹⁴.

Esta alteración no es patognomónica, pues también puede aparecer en otras enfermedades neurológicas como determinadas atrofas espinocerebelosas (p. ej., la ataxia espinocerebelosa de tipo 2 [SCA2]¹⁵) y otras enfermedades (polineuropatías incluida la secundaria a diabetes mellitus o cardiopatía isquémica), además de por determinados fármacos (ISRS, trazodona, inhibidores selectivos de la isoenzima monoaminooxidasa B [IMAO-B]) de uso común en pacientes mayores de 65 años¹⁶. Por otro lado, los estudios con MIBG suelen ser normales en parkinsonismos tremóricos de inicio precoz, en pacientes con antecedentes familiares de EP y, por extensión, en algunas formas genéticas como PARK2 o PARK8 (falsos negativos).

¿CUÁNDO REALIZAR UNA GAMMAGRAFÍA CARDÍACA CON METAYODOBENCILGUANIDINA (MIBG)?

La gammagrafía cardíaca con ¹²³I-MIBG patológica es uno de los «criterios de apoyo» del diagnóstico de EP idiopática según la Movement Disorders Society (MDS)⁵; sin embargo, su uso se limita al diagnóstico diferencial de determinados casos en los que existen dudas entre EP y otros parkinsonismos (AMS y taupatías como la PSP y la DCB)¹. De hecho, en este contexto, la sensibilidad y especificidad están por encima del 80 %¹⁷ (nivel de evidencia II); especialmente, la tasa de lavado parece tener una mejor capacidad para diferenciar entre la EP y la AMS-P¹⁸. Al combinarse con otros estudios de neuroimagen funcional cerebral, el rendimiento diagnóstico con respecto a los parkinsonismos atípicos aumenta: sensibilidad y especificidad del 94 %; valor predictivo positivo del 89 %; valor predictivo negativo del 97 %¹⁹ (nivel de evidencia III).

¿TIENE LA GAMMAGRAFÍA CARDÍACA CON METAYODOBENCILGUANIDINA (MIBG) IMPLICACIONES CLÍNICAS O PRONÓSTICAS?

Aunque, clásicamente, se ha abogado porque la denervación autonómica cardíaca no parece acompañarse de sintomatología clínica rele-

vante y no guarda relación con la presión arterial, el balance simpático-vagal u otros parámetros autonómicos²⁰, esta idea cada vez es más controvertida. En trabajos recientes, se sugiere que la tasa de lavado podría predecir el grado de denervación autonómica²¹. Por otro lado, los resultados podrían estar influidos por el fenotipo, con ausencia de captación en formas rígido-acinéticas con trastorno de la conducta del sueño REM (*body-first*) y preservación de la misma en la forma *brain-first* más habitual en los parkinsonismos genéticos de inicio precoz^{22,23} (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 radiomarcador en pacientes con un presunto diagnóstico clínico de EP. La mayoría de los casos de SWEDD se deben a un diagnóstico clínico erróneo de EP; sin embargo, existe una pequeña proporción de pacientes que pueden tener realmente una EP de acuerdo con una respuesta positiva a la levodopa, la progresión clínica y/o la evidencia genética²⁴. 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 DE 2022

En el ámbito de una consulta especializada, la DAT-SPECT puede ayudar en el diagnóstico diferencial de la EP y los parkinsonismos no degenerativos (temblor esencial o parkinsonismo farmacológico).

RECOMENDACIÓN DE GRADO A

No se recomienda la realización de la PET como parte del diagnóstico diferencial de los síndromes parkinsonianos, salvo en casos seleccionados y en el contexto de ensayos clínicos.

RECOMENDACIÓN DE GRADO A
Actualización de 2022

El estudio mediante ¹⁸F-DG-PET y ¹⁸F-FP-CIT-PET contribuiría en gran medida al diagnóstico diferencial entre la EP, la AMS y la PSP.

RECOMENDACIÓN DE GRADO B

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

RECOMENDACIÓN DE GRADO C

En el ámbito de una consulta especializada, la gammagrafía cardíaca con MIBG puede aportar datos en el diagnóstico precoz de sinucleinopatías y ayudar en el diagnóstico diferencial entre ellas y otros parkinsonismos degenerativos presinápticos sin cuerpos de Lewy (AMS, PSP y DCB).

RECOMENDACIÓN DE GRADO B

En la EP, el grado de alteración de la gammagrafía cardíaca con MIBG podría predecir el grado de afectación autonómica y sus consecuencias clínicas.

RECOMENDACIÓN DE GRADO C
Actualización de 2022

Abreviaturas: véase anexo II.

BIBLIOGRAFÍA

1. Campos Arillo VM, Segura Bruna N. Neuroimagen funcional: SPECT, PET y gammagrafía cardíaca. En: Escamilla Sevilla F, Olivares Romero J (eds.). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2017. p. 49-56. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_561_Enfermedad_Parkinson.pdf
2. Meyer PT, Amtage F, Hellwig S. Differential diagnostics of Parkinson's disease with nuclear medicine procedures. *Nervenarzt*. 2014;85(6):680-9.
3. Benamer HTS, Oertel WH, Patterson J, Hadley DM, Pogarell O, Höffken H, 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(9):977-84.
4. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013;20(1):16-34.

5. Postuma RB, Poewe W, Litvan I, Lewis S, Lang AE, Halliday G, et al. Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018;33(10):1601-8.
6. Oh M, Kim JS, Kim JY, Shin KH, Park SH, Kim HO, 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(3):399-406.
7. Cubo Delgado E, Alonso Cánovas A, Arbizu Lostao J. Diagnóstico por neuroimagen estructural. Neurosonografía. Neuroimagen funcional. En: Arbelo González JM, López del Val J, Durán MC, Linazasoro Cristóbal G (eds.). *Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019.* 4. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. Madrid: Luzán 5; 2019. p. 49-65. Disponible en: <https://getm.sen.es/pdf/2019/GuiaParkinson.pdf>
8. Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, Miyasaki J, Fon EA, Schlossmacher M, et al. Canadian guideline for Parkinson disease. *CMAJ.* 2019;191(36):E989-1004. Disponible en: <https://www.parkinsonclinicalguidelines.ca/guideline/>
9. Parkinson's disease in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG71]. Londres: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/resources/parkinsons-disease-in-adults-pdf-1837629189061>
10. Hellwig S, Amtage F, Kreft A, Buchert R, Winz OH, Vach W, et al. [¹⁸F]FDG-PET is superior to [¹²³I]IBZM-SPECT for the differential diagnosis of parkinsonism. *Neurology.* 2012;79(13):1314-22.
11. Peralta C, Strafella AP, Van Eimeren T, Ceravolo R, Seppi K, Kaasinen V, et al.; International Parkinson Movement Disorders Society-Neuroimaging Study Group. Pragmatic approach on neuroimaging techniques for the differential diagnosis of parkinsonisms. *Mov Disord Clin Pract.* 2021;9(1):6-19.
12. Rascol O, Schelosky L. ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in Parkinson's disease and related disorders. *Mov Disord.* 2009;24 Suppl 2:S732-41.
13. Takahashi M, Ikemura M, Oka T, Uchijara T, Wakabayashi K, Kakita A, et al. Quantitative correlation between cardiac MIBG uptake and remaining axons in the cardiac sympathetic nerve in Lewy body disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(9):939-44.
14. Kawazoe M, Arima H, Maeda T, Tsuji M, Mishima T, Fujioka S, et al. Sensitivity and specificity of cardiac 123I-MIBG scintigraphy for diagnosis of early-phase Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2019;407:116409.
15. De Rosa A, Pappatà S, Pellegrino T, De Leva MF, Maddaluno G, Fiumara G, 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(12):1914-21.
16. Skowronek C, Zange L, Lipp A. Cardiac ¹²³I-MIBG scintigraphy in neurodegenerative Parkinson syndromes: performance and pitfalls in clinical practice. *Front Neurol.* 2019;10:152.
17. 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(7):1218-24.
18. Chung EJ, Lee WY, Yoon WT, Kim BJ, Lee GH. MIBG scintigraphy for differentiating Parkinson's disease with autonomic dysfunction from Parkinsonism-predominant multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2009;24(11):1650-5.
19. Südemeyer M, Antke C, Zizek T, Beu M, Nikolaus S, Wojtecki L, 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(5):733-40.
20. Haensch CA, Lerch H, Jörg J, Isenmann S. Cardiac denervation occurs independent of orthostatic hypotension and impaired heart rate variability in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15(2):134-7.
21. Jeong YJ, Jeong JE, Cheon SM, Yoon BA, Kim JW, Kang DY. Relationship between the washout rate of I-123 MIBG scans and autonomic function in Parkinson's disease. *PLoS One.* 2020;15(3):e0229860.
22. Tsujikawa K, Hasegawa Y, Yokoi S, Yasui K, Nanbu I, Yanagi T, et al. Chronological changes of 123I-MIBG myocardial scintigraphy and clinical features of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(9):945-51.
23. Horsager J, Andersen KB, Knudsen K, Skjærbaek C, Fedorova TD, Okkels N, et al. Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. *Brain.* 2020;143(10):3077-88.
24. Erro R, Schneider SA, Stamelou M, Quinn NP, Bhatia KP. What do patients with scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) have? New evidence and continuing controversies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(3):319-23.
25. Morbelli S, Esposito G, Arbizu J, Barthel H, Boellaard R, Bohnen NI, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for dopaminergic imaging in Parkinsonian syndromes 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(8):1885-912.

5 ESTUDIOS DE LABORATORIO Y PRUEBAS GENÉTICAS¹

María Teresa Cáceres Redondo y Raúl Espinosa Rosso

ACTUALIZACIÓN DE 2022

Tres guías de práctica clínica^{5,6,9}
y tres revisiones sistemáticas y/o metanálisis¹¹⁻¹³ añadidos.
Nuevas recomendaciones.
Actualización de las 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 la enfermedad de Parkinson (EP).

Aunque el diagnóstico de la EP sigue siendo clínico, en los últimos años, ha aumentado el interés por el papel de los biomarcadores en sangre y en LCR, tanto para el diagnóstico de la enfermedad en estadios muy precoces (EP prodrómica) como para ayudar en el diagnóstico diferencial de la EP y otras enfermedades neurodegenerativas². Uno de los biomarcadores más ampliamente estudiados es la determinación de la alfa-sinucleína en sangre, LCR y otros líquidos corporales. Se discute el papel de otros potenciales biomarcadores como la apolipoproteína A₁, la proteína C-reactiva, el ácido úrico y la vitamina D en diferentes fenotipos o subtipos de la EP².

¿QUÉ ESTUDIOS Y CUÁNDO REALIZARLOS?

En la práctica clínica, es frecuente realizar análisis a los pacientes con sospecha de EP, tanto para excluir otras enfermedades como para disponer de un perfil basal para el seguimiento. Los estudios más comunes son el hemograma, la bioquímica sérica, la función tiroidea y, en función de la sospecha clínica, la vitamina B₁₂, la serología luética, los metales pesados, los niveles de fármacos (p. ej., valproato) o la autoinmunidad (anticuerpos antinucleares [ANA; del inglés, *antinuclear antibodies*]/antígenos nucleares extraíbles [ENA; del inglés, *extractable nuclear antigen*]). En pacientes jóvenes o con rasgos atípicos, es necesario considerar el estudio del metabolismo del cobre para el cribado de la enfermedad de Wilson.

Sin embargo, no existen estudios que aborden la solicitud de estos análisis según la medicina basada en la evidencia, dejándose «a criterio médico» la indicación (nivel de evidencia IV). No se hace referencia a estos estudios en revisiones recientes^{3,4}, ni en guías de práctica clínica^{5,6}.

La determinación de biomarcadores en sangre y LCR no se utiliza en la práctica clínica habitual, quedando restringidos al ámbito de la investigación.

Pruebas genéticas

Aunque la EP se presenta habitualmente de forma esporádica, existen diversas variantes de origen genético, que se detallan en la tabla 17. La mayoría se transmiten de forma mendeliana, pero, en otras, el patrón de herencia es desconocido.

¿CUÁNDO SE DEBE SOSPECHAR UNA FORMA GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON?

La existencia de antecedentes familiares de EP con un patrón de herencia autosómico dominante o recesivo es un dato muy sugestivo. También se podría sospechar un origen genético en algunos casos con familias reducidas, adopciones o paternidad desconocida, especialmente, si se considera que existen formas de penetrancia reducida o expresión variable (como ocurre en mutaciones de *LRRK2*), además de que también pueden ocurrir mutaciones *de novo*⁸.

Tabla I. Formas de enfermedad de Parkinson monogénicas (modificado de Blauwendraat *et al.*, 2020⁷)*

Acrónimo PARK	Herencia	Locus	Gen	Edad de inicio (años)	Características clínicas	Nivel de asociación	Frecuencia
PARK1/ PARK4	AD	4q21-23	SNCA	40-50	EOPD + demencia	Muy alto	Muy infrecuente
PARK2	AR	6q25.2-27	Parkina	20-40	EOPD	Muy alto	Infrecuente
PARK3	AD	2p13	?	60	Típico	Bajo	Muy infrecuente
PARK5	AD	4p13	UCHL1	50	Típico	Bajo	No claro
PARK6	AR	1p35-36	PINK1	20-40	EOPD	Alto	Infrecuente
PARK7	AR	1p36	DJ1	20-40	EOPD	Muy alto	Muy infrecuente
PARK8	AD	12q12	LRRK2	>50	Típico	Muy alto	Frecuente
PARK9	AR	1p36	ATP13A2	<20	Demencia, espasticidad y parálisis supranuclear	Muy alto	Muy infrecuente
PARK10	FR	1p32	?	>50	Típico	Bajo	No claro
PARK11	AD	2q36-37	GIGYF2	>50	Típico	Bajo	No claro
PARK12	FR	Xq21-25	?	>50	Típico	Bajo	No claro
PARK13	AD	2p12	Omi/ HTRA2	>50	Típico	Bajo	No claro
PARK14	AR	22q13.1	PLA2G6	20-40	Distonía	Muy alto	Infrecuente
PARK15	AR	22q12-13	FBXO7	20-40	Síndrome piramidal	Muy alto	Muy infrecuente
PARK16	FR	1q32	?	>50	Típico	Bajo	No claro
PARK17	AD	16q11.2	VPS35	>50	Típico	Muy alto	Muy infrecuente
PARK18	AD	3q27.1	EIFG4G1	>50	Típico	Bajo	No claro
PARK19	AR	1p31.3	DNAJC6	<20	EOPD atípico	Alto	Muy infrecuente
PARK20	AR	21q22.11	SYNJ1	<20	EOPD atípico	Alto	Infrecuente
PARK21	AD	3q22.1	DNAJC13	>60	Típico	Bajo	No claro
PARK22	AD	7p11.2	CHCHD2	>60	Típico	Bajo	No claro
PARK23	AR	15q22.2	VPS13C	>60	Atípico	Alto	Infrecuente

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; EOPD: enfermedad de Parkinson de inicio temprano (del inglés, *early onset Parkinson's disease*); FR: factor de riesgo; p: brazo corto del cromosoma; q: brazo largo del cromosoma.

*Actualización de 2022.

Ante un posible caso de EP genética, además de los antecedentes familiares y el posible antecedente de consanguinidad, se debe 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 primero y segundo grado.

¿EXISTEN SÍNTOMAS DIFERENCIADORES DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON DE ORIGEN GENÉTICO?

En la tabla II, se recogen algunas características clínicas que pueden apoyar el diagnóstico de una EP de origen genético⁹.

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

- Aparición concomitante con distonía, sobre todo, en el pie.
- Buena respuesta a los anticolinérgicos y dosis bajas de levodopa.
- Progresión lenta de la enfermedad.
- Alteraciones autonómicas prominentes.
- Reflejos vivos, incluido 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 ENFERMEDAD DE PARKINSON?

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 lo 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 los parientes no afectados.

Los resultados de las pruebas genéticas tienen implicaciones tanto en el plano psicológico como social y profesional de los pacientes y sus familiares. Por lo tanto, 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 antes 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 EP¹⁰. 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 los antecedentes familiares y la edad de presentación (modificado de Berardelli *et al.*, 2013¹⁰)

	Juvenil (<20 años)	Inicio temprano (20-40 años)	Inicio tardío (>40 años)
	AR: • <i>Parkina</i> • <i>PINK1</i> • <i>DJ1</i>	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> • <i>DJ1</i>	AR: • <i>Parkina</i> • <i>PINK1</i> • <i>DJ1</i>
Esporádica	AR: • <i>Parkina</i> • <i>PINK1</i> • <i>DJ1</i>	Es raro encontrar mutaciones	Es muy raro encontrar mutaciones

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva.

Tabla IV. Recomendaciones adicionales para la solicitud de estudio genético en la enfermedad de Parkinson

En pacientes con enfermedad de Parkinson esporádica, los estudios de mutaciones del gen *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).

¿ES NECESARIO SOLICITAR ESTUDIOS GENÉTICOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON CANDIDATOS A TERAPIAS DE SEGUNDA LÍNEA?

En un metanálisis reciente, se sugiere que los pacientes portadores de mutaciones en los genes *LRRK2*, *GBA* y *PRKN* obtienen un beneficio motor tras los procedimientos de estimulación cerebral profunda (ECP) del núcleo subtalámico comparable al de los pacientes con EP idiopática (EPI)¹¹. Sin embargo, dicho beneficio clínico podría categorizarse entre los que obtienen mejores resultados a medio plazo sobre las complicaciones motoras y las actividades de la vida diaria, como la variante *LRRK2* p.G2019S (c.6055G > A); un beneficio bueno, aunque intermedio, en portadores de la mutación en *PRKN*; y los que tienen una peor evolución como las mutaciones en *SNCA*, *LRRK2* p.T2031S (c.6091A > T), *LRRK2* p.R1441G (c.4321C > G) y *GBA*; de hecho, estos últimos desarrollan con frecuencia deterioro cognitivo y síntomas resistentes a la estimulación entre dos y siete años tras la intervención. Sin embargo, el nivel actual de evidencia sigue siendo insuficiente para recomendar el cribado genético en pacientes candidatos a ECP¹¹⁻¹³.

RECOMENDACIONES DEL GATM DE 2022

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

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

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

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

Se recomienda solicitar estudio genético en pacientes con un inicio precoz y/o antecedentes familiares:

- Patrón autosómico dominante: solicitar estudio PARK8 (*LRRK2*).
- Patrón autosómico recesivo: solicitar estudios PARK2 (parkina), PARK6 (*PINK1*) y PARK7 (*DJ1*).

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**
Actualización de 2022

No hay evidencia suficiente para recomendar el cribado genético en pacientes con EP candidatos a ECP.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**
Actualización de 2022

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

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**

Abreviaturas: véase anexo II.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cáceres Redondo MT, Espinosa Rosso R. Estudios de laboratorio y pruebas genéticas. En: Escamilla Sevilla F, Olivares Romero J (eds.). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2017. p. 57-62. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_561_Enfermedad_Parkinson.pdf
2. Parnetti L, Gaetani L, Eusebi P, Paciotti S, Hansson O, El-Agnaf O, et al. CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2019;18(6):573-86.
3. Müller T, Baas H, Kassubek J, Riederer P, Urban PP, Schrader C, et al. Laboratory assessments in the course of Parkinson's disease: a clinician's perspective. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016;123(1):65-71.
4. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet*. 2021;397(10291):2284-303.
5. Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, Miyasaki J, Fon EA, Schlossmacher M, et al. Canadian guideline for Parkinson disease. *CMAJ*. 2019;191(36):E989-1004. Disponible en: <https://www.parkinsonclinicalguidelines.ca/guideline/>
6. Parkinson's disease in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG71]. Londres: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/resources/parkinsons-disease-in-adults-pdf-1837629189061>
7. Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2020;19(2):170-8.

8. Klein C. Implications of genetics on the diagnosis and care of patients with Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2006;63(3):328-34.
9. Ruiz Martínez J, Infante Ceberio J, Gómez Esteban JC. Diagnóstico por genética. En: Arbelo JM, López del Val J, Durán MC, Cristóbal G (eds.). *Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. 4. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson.* Madrid: Luzán S; 2019. p. 67-76. Disponible en: <https://getm.sen.es/pdf/2019/GuiaParkinson.pdf>
10. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013;20(1):16-34. Erratum in: *Eur J Neurol.* 2013;20(2):406.
11. Artusi CA, Dwivedi AK, Romagnolo A, Pal G, Kauffman M, Mata I, et al. Association of subthalamic deep brain stimulation with motor, functional, and pharmacologic outcomes in patients with monogenic Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019;2(2): e187800.
12. Machado de Oliveira L, Barbosa ER, Aquino CC, Puppi Munhoz R, Fasano A, Gisbert Cury R. Deep brain stimulation in patients with mutations in Parkinson's disease-related genes: a systematic review. *Mov Disord Clin Pract.* 2019;6(5):359-68.
13. Kuusimäki T, Korpela J, Pekkonen E, Martikainen MH, Antonini A, Kaasinen V. Deep brain stimulation for monogenic Parkinson's disease: a systematic review. *J Neurol.* 2020;267(4):883-97.

6 ESCALAS DE EVALUACIÓN RECOMENDADAS EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO¹

Silvia Jesús Maestre y Pablo Mir Rivera

ACTUALIZACIÓN DE 2022

Una guía de práctica clínica³¹ y dos revisiones sistemáticas^{23,24} añadidas.
Actualización de las tablas.

¿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, estratificar la gravedad de la enfermedad y medir el impacto de los diferentes síntomas.

Tipos de escalas

Existen numerosas escalas que evalúan aspectos motores (postura, marcha, equilibrio, temblor, bloqueo de la marcha o *freezing*, etc.) 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 Disorders Society (MDS) y algunas características de las más frecuentemente utilizadas en la práctica clínica diaria.

Tabla I. Escalas de evaluación en la enfermedad de Parkinson recomendadas por la Movement Disorders Society (MDS)²

	Fuente	Recomendadas	Sugeridas
Discapacidad	MDS-Task Force ³	Functional Status Questionnaire	
		Lawton-Brody-ADL	
		Nottingham-ADL	
		PROMIS®	
		Neuro-QoL	
		Schwab and England	ISAPD
		Self-Assessment PD Disability	NDS
		SPES-SCOPA	NUDS
		UPDRS-II	OARS
		UPDRS-MDS	PD-ADL
		SCOPA	UCLA
		ADCS-ADL	WHO-DAS
		ALDS [#]	WHO-ICF
		Índice de Barthel [#]	
Functional Independence Measure [#]			
Katz ADL Scale [#]			
Rankin modificado [#]			
Total Functional Capacity Scale [#]			
Postura, marcha y equilibrio	MDS-Task Force ⁴	PIGD	
		UPDRS-PIGD Score	
		Berg Balance Scale	
		Mini-BES Test	
		Dynamic Gait Index	FOG Score
		FOG-Q	Gait and Balance Scale
		ABC	Scale RSGE
		Falls Efficacy Scale	Tinetti Scale
		SAFFE-m	
		6MWT	
		10MWT	
Functional Reach Test			
Timed Up and Go			

Continúa

Tabla I. Escalas de evaluación en la enfermedad de Parkinson recomendadas por la Movement Disorders Society (MDS)² (continuación)

	Fuente	Recomendadas	Sugeridas
Manifestaciones neuropsiquiátricas	MDS-Task Force ⁵⁻⁹	Parkinson Anxiety Scale Geriatric Anxiety Inventory LARS QUIP y QUIP-RS SAST-PD Beck Depression Inventory Hamilton Depression Scale HADS Geriatric Depression Scale Cornell Scale for Depression in Dementia MADRS Zung Self-Rating Depression Scale Apathy Scale Lille Apathy Rating Scale Neuropsychiatric Inventory Brief Psychiatric Rating Scale SAPS	Beck Anxiety Inventory Hamilton Anxiety Rating Scale Hospital Anxiety and Depression Scale PD Anxiety Scale
Sueño	MDS-Task Force ¹⁰	PDSS Pittsburgh Sleep Quality Index SCOPA-S Escala de somnolencia de Epworth	ISCS SSS
Fatiga	MDS-Task Force ¹¹	Fatigue Severity Scale FACIT-F Multidimension Fatigue Inventory Parkinson Fatigue Scale	
Disautonomía	MDS-Task Force ¹²	SCOPA-AUT NMS-Q Composite Autonomic Symptom Scale	NMSS
Discinesias y fluctuaciones	MDS-Task Force ^{13,14}	AIMS Rush Dyskinesia Rating Scale PD Dyskinesia Scale-26	UDysRS NoMoFa
Deterioro cognitivo	MDS-Task Force ¹⁵	DRS-2 PD-CRS MoCA MMP* SCOPA-COG* Wearing Off Questionnaire-9	PDD-SS MMSE ADAS-COG CAMCOG-R PANDA RBANS SPSMQ

Continúa

6MWT: prueba de la marcha de los 6 minutos (del inglés, 6-Minute Walk Test); 10MWT: prueba de la marcha de los 10 metros (del inglés, 10-Metre Walk Test); ABC: escala de confianza en el equilibrio para realizar actividades específicas (del inglés, Activities-Specific Balance Confidence Scale); ADAS-COG: valoración cognitiva de la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (del inglés, Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognition); ADCS-ADL: estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer-actividades de la vida diaria (del inglés, Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living); ADL: actividades de la vida diaria (del inglés, activities of daily living); AIMS: escala de movimientos involuntarios anormales (del inglés, Abnormal Involuntary Movement Scale); ALDS: escala de discapacidad lineal del Academic Medical Center (del inglés, Academic Medical Center Linear Disability Score); BES: sistemas de evaluación del equilibrio (del inglés, Balance Evaluation Systems); CAMCOG-R: evaluación cognitiva de Cambridge revisada (del inglés, Cambridge Cognitive Assessment-Revised); DRS-2: segunda edición de la escala de valoración de la demencia de Mattis (del inglés, Mattis Dementia Rating Scale Second Edition); FACIT-F: valoración de la fatiga en la evaluación funcional para el tratamiento de enfermedades crónicas (del inglés, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue); FOG-Q: cuestionario de bloqueo de la marcha (del inglés, Freezing of Gait Questionnaire); HADS: escala de ansiedad y depresión hospitalarias (del inglés, Hospital Anxiety and Depression Scale); ISAPD: escala intermedia para la evaluación de la enfermedad de Parkinson (del inglés, Intermediate Scale for Assessment of Parkinson's Disease); ISCS: índice compuesto de sueño inapropiado (del inglés, Inappropriate Sleep Composite Score); LARS: escala de apatía de Lille (del inglés, Lille Apathy Rating Scale); MADRS: escala de valoración de la depresión de Montgomery-Asberg (del inglés, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale); MMP: Mini-Mental Parkinson; MMSE: Mini-Mental State Examination; MoCA: evaluación cognitiva de Montreal (del inglés, Montreal Cognitive Assessment); NDS: escala de discapacidad de Nagi (del inglés, Nagi Disability Scale); NMS-Q: cuestionario de síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson (del inglés, Non-Motor Symptoms Questionnaire for Parkinson's Disease); NMSS: escala de síntomas no motores (del inglés, Non-Motor Symptoms Scale); NoMoFa: cuestionario de evaluación de las fluctuaciones no motoras (del inglés, Non-Motor Fluctuations Assessment Questionnaire); NUDS: escala de discapacidad de la Universidad del Noroeste (del inglés, Northwestern University Disability Scale); OARS: escala de evaluación de recursos y servicios para los ancianos en los Estados Unidos (del inglés, Older American Resources and Services); PANDA: evaluación de la demencia neuropsiquiátrica en la enfermedad de Parkinson (del inglés, Parkinson Neuropsychiatric Dementia Assessment); PD: enfermedad de Parkinson (del inglés, Parkinson's disease); PD-ADL: escala de evaluación de las actividades de la vida diaria en la enfermedad de Parkinson (Parkinson's Disease Activities of Daily Living Scale); PD-CRS: escala de evaluación cognitiva en la enfermedad de Parkinson (del inglés, Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale); PDD-SS: instrumento breve de cribado de demencia en la enfermedad de Parkinson (del inglés, Parkinson's Disease Dementia Short Screen); PIGD: inestabilidad postural y trastorno de la marcha (del inglés, Postural Instability and Gait Difficulty); PROMIS: sistema de información de medición de resultados informados por el paciente (del inglés, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System); QoL: calidad de vida (del inglés, quality of life); QUIP: cuestionario de trastornos impulsivo-compulsivos en la enfermedad de Parkinson (del inglés, Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease); QUIO-RS: escala de valoración del cuestionario de trastornos impulsivo-compulsivos en la enfermedad de Parkinson (del inglés, Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale); RBANS: batería repetible para la evaluación del estado neuropsiquiátrico (del inglés, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status); RSGE: escala de valoración para la evaluación de la marcha (del inglés, Rating Scale for Gait Evaluation); SAFFE-m: estudio de las actividades y el miedo a las caídas en ancianos modificado (del inglés, Survey of Activities and Fear of Falling in the Elderly-Modified); SAPS: escala para la evaluación de síntomas positivos (del inglés, Scale for the Assessment of Positive Symptoms); SAST-PD: prueba de cribado de adicción sexual en la enfermedad de Parkinson (del inglés, Parkinson's Disease-Sexual Addiction Screening Test); SCOPA: escalas de evaluación de la enfermedad de Parkinson (del inglés, Scales for Outcomes in Parkinson's Disease); SCOPA-COG: escala de evaluación del trastorno cognitivo en la enfermedad de Parkinson (del inglés, Scales for Outcomes of Parkinson's Disease-Cognition); SPES: escala breve de evaluación del pàrkinson (del inglés, Short Parkinson's Evaluation Scale); SPSMQ: cuestionario abreviado para la evaluación del estado mental (del inglés, Short Portable Mental Status Questionnaire); SSS: escala de somnolencia de Stanford (del inglés, Stanford Sleepiness Scale); UCLA: escala de discapacidad de la Universidad de California, Los Ángeles (del inglés, University of California Los Angeles Disability Scale); UDysRS: escala unificada de valoración de la discinesia (del inglés, Unified Dyskinesia Rating Scale); UPDRS-II: subescala de actividades de la vida diaria de la escala unificada para la enfermedad de Parkinson (del inglés, Unified Parkinson's Disease Rating Scale-II: Activities of Daily Living); UPDRS-MDS: escala unificada para la enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (del inglés, Unified Parkinson's Disease Rating Scale-Movement Disorders Society); UPDRS-PIGD Score: subescala de inestabilidad postural y trastorno de la marcha derivada de la escala unificada para la enfermedad de Parkinson (del inglés, Unified Parkinson's Disease Rating Scale-Derived Postural Instability and Gait Difficulty Score); WHO-DAS: cuestionario para la evaluación de la discapacidad de la Organización Mundial de la Salud (del inglés, World Health Organization Disability Assessment Schedule); WHO-ICF: clasificación internacional del funcionamiento de la discapacidad y de la salud de la Organización Mundial de la Salud (del inglés, WHO International Classification of Functioning Disability and Health).

*Recomendadas, precisando validación adicional.

*Recomendadas con advertencias.

Tabla II. Características de las escalas clínicas más frecuentemente utilizadas en la enfermedad de Parkinson

Escala	Ítems	Estructura	Principales características
Escalas multidimensionales			
UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale ¹⁶	42	Cuatro secciones: I-cognición y conducta, II-actividades de la vida diaria, III-motor, y IV-complicaciones del tratamiento.	Consistencia interna. Buena correlación test-retest. Fiabilidad interobservador.
MDS-UPDRS: Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale ¹⁷	55	Incluye síntomas no motores y motores en las secciones I y II. Recoge información por parte del cuidador.	Las partes I y II son más extensas y permiten la categorización en gravedad según la puntuación.
ISAPD: Intermediate Scale for Assessment of Parkinson's Disease ¹⁸	13	Tres dominios: actividades de la vida diaria, movilidad y complicaciones motoras.	Breve. Consistencia interna. Fiabilidad interobservador.
SCOPA: Scales for Outcomes of Parkinson Disease ¹⁹	21	Cuatro secciones: actividades básicas de la vida diaria, estado motor, complicaciones motoras y estado mental.	Alternativa a la UPDRS. Efecto suelo y techo en las complicaciones.
Escalas motoras			
PIGD: Postural Instability and Gait Difficulty Score ⁴	5	Valora la marcha y el equilibrio. Permite discriminar entre subtipos de enfermedad de Parkinson.	Poco útil en la enfermedad de Parkinson leve. No informa sobre el bloqueo de la marcha (<i>freezing</i>). Escasa sensibilidad al cambio.
FOG-Q: Freezing of Gait Questionnaire ⁴	6	Evaluación cuantitativa y cualitativa del bloqueo (<i>freezing</i>) y otros trastornos de la marcha. Prueba breve.	Se basa en el autorregistro, en vez de en la valoración objetiva de la marcha.

Continúa

Tabla II. Características de las escalas clínicas más frecuentemente utilizadas en la enfermedad de Parkinson (*continuación*)

Escala	Ítems	Estructura	Principales características
6MWT ⁴	6	Buen factor predictivo de la capacidad del paciente de deambular de forma independiente. Herramienta de valoración útil tras intervenciones terapéuticas.	Escasa correlación con la parte motora de la UPDRS.
Escalas de gravedad			
Hoehn y Yahr	6	Seis niveles (0-5) de gravedad. Categoriza en estadio leve, moderado o grave.	Clasifica en función de la lateralidad (unilateral o bilateral) de la clínica y la afectación axial.
CISI-PD	4	Cuatro dominios: signos motores, complicaciones motoras, discapacidad y cognición.	
Escalas de discapacidad			
Schawb y England	10	La puntuación se expresa en %, del 0 (confinado en cama y con alteraciones vegetativas) al 100 (estado normal).	Por debajo del 70 %, aparece dependencia. No evalúa las discinesias ni los síntomas no motores.
Lawton-Brody ²⁰	6	Dos dominios: actividades básicas de la vida diaria y actividades instrumentales (uso del teléfono, realización de tareas domésticas, etc.).	Buena validez interna. A mayor puntuación, mayor grado de independencia.

Continúa

Tabla II. Características de las escalas clínicas más frecuentemente utilizadas en la enfermedad de Parkinson (continuación)

Escala	Ítems	Estructura	Principales características
Escalas de síntomas no motores			
NMSS	30	Nueve dominios: cardiovascular, sueño/fatiga, ánimo y cognición, problemas perceptivos/alucinaciones, atención/memoria, tracto gastrointestinal, función urinaria, función sexual y miscelánea.	Evalúa la frecuencia y la gravedad de cada síntoma.
NMS-Q	30	Los mismos dominios que la NMSS.	Solo evalúa la presencia o no de síntomas en el último mes. Autoadministrado. Mayor simplicidad. No evalúa la frecuencia.
MDS-NMS ²¹	52	13 dominios: depresión, ansiedad, apatía, psicosis, trastorno del control de los impulsos, cognición, hipotensión ortostática, urinaria, sexual, gastrointestinal, sueño, dolor y otros.	En proceso de validación al español. Valora la frecuencia y la gravedad. Subescala para las fluctuaciones.
PDSS-2	15	Tres dominios: calidad del sueño, complicaciones nocturnas (piernas inquietas, acinesia, nicturia, pesadillas) y somnolencia diurna.	Breve y fácil de aplicar. A menor puntuación, mayor alteración del sueño.

Continúa

Tabla II. Características de las escalas clínicas más frecuentemente utilizadas en la enfermedad de Parkinson (*continuación*)

Escala	Ítems	Estructura	Principales características
SCOPA-S	12	Dos subescalas: sueño nocturno e hipersomnia diurna. Intervalo 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 la PDSS-2.
Escala de somnolencia de Epworth	8	Evalúa la probabilidad de dormirse en diferentes situaciones.	Útil como cribado de la somnolencia diurna. No detecta ataques de sueño. Útil para evaluar la gravedad y la respuesta a los tratamientos.
SCOPA-AUT	25	Evalúa los sistemas gastrointestinal, cardiovascular, genitourinario y la sudoración.	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.	Cribado y gravedad. Útil para la monitorización de la respuesta ante cambios terapéuticos.

Continúa

Tabla II. Características de las escalas clínicas más frecuentemente utilizadas en la enfermedad de Parkinson (continuación)

Escala	Ítems	Estructura	Principales características
Escalas de depresión y ansiedad			
Inventario de Depresión de Beck-II	21	Múltiples dominios: humor, sentimiento de culpa, suicidio, síntomas somáticos, toma de decisiones, autoimagen.	Útil para cribado y gravedad. Permite categorizar entre depresión subclínica, menor y mayor.
Escala de Depresión de Hamilton	17	Numerosos dominios: humor, suicidio, insomnio, sentimientos de culpa, síntomas somáticos, pérdida de peso.	Estratifica la gravedad. Punto de corte en la enfermedad de Parkinson ≥ 16 . No es útil en la demencia.
PAS ²²	12	Tres subescalas para ansiedad episódica, persistente y comportamientos evasivos.	Poco fiable en la demencia. No tiene en cuenta las fluctuaciones motoras.
LARS ^{23,24}	33	Nueve dominios: productividad diaria, aficiones, iniciativa, búsqueda de novedades, motivación, respuesta emocional, preocupación, vida social y autoconsciencia.	Útil en el cribado y el seguimiento. Punto de corte en la enfermedad de Parkinson ≥ 16 .
Escala de Apatía de Starkstein ^{23,24}	14	Evalúa los síntomas cognitivos, conductuales y emocionales de la apatía.	Sensible al cambio. Útil en fases tempranas de la enfermedad de Parkinson. Punto de corte ≥ 14 .

Continúa

Tabla II. Características de las escalas clínicas más frecuentemente utilizadas en la enfermedad de Parkinson (*continuación*)

Escala	Ítems	Estructura	Principales características
Escalas de valoración de deterioro cognitivo			
MoCA ¹⁵	12	Cuatro dominios: función ejecutiva, lenguaje, memoria y procesamiento visuoespacial.	Buena correlación con la MMSE y la SCOPA-COG. Deterioro cognitivo leve $\leq 25-26$ y enfermedad de Parkinson-demencia $\leq 20-21$.
DRS-2 ^{15,25}	36	Cinco dominios: atención, iniciación/perseveración, construcción, contextualización y memoria.	Útil para diferenciar el deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. Enfermedad de Parkinson-demencia ≤ 132 y deterioro cognitivo leve $\leq 139-140$.
PD-CRS ^{15,26}	9	Puntuación frontosubcortical y cortical posterior. Nueve dominios: memoria verbal inmediata y diferida, denominación, atención, memoria de trabajo, función visuoespacial, fluidez verbal alternante y de acción.	Discrimina con una sensibilidad y especificidad altas la demencia en la enfermedad de Parkinson ($\leq 62-64$) y en el deterioro cognitivo leve (≤ 81).
MMP ²⁷	7	Siete dominios: atención, conceptualización, orientación, <i>set shifting</i> , fluidez, memoria visual y registro visual.	Fácil de administrar. Puede detectar fases tempranas de deterioro cognitivo. Enfermedad de Parkinson-demencia ≤ 17 .

Continúa

Tabla II. Características de las escalas clínicas más frecuentemente utilizadas en la enfermedad de Parkinson (continuación)

Escala	Ítems	Estructura	Principales características
SCOPA-COG ²⁸	10	Cuatro dominios: atención, memoria, función visuoespacial y ejecutiva.	Escasa valoración de las funciones atencionales. Enfermedad de Parkinson-demencia ≤ 20 .
PDD-SS ²⁹	8	Cuatro dominios: memoria inmediata y diferida, función ejecutiva, fluidez verbal y existencia de trastornos psiquiátricos.	Útil y rápida para el cribado de deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson. Enfermedad de Parkinson-demencia ≤ 13 .
MMSE ¹⁵	30	Cuatro dominios: función ejecutiva, lenguaje, memoria y procesamiento visuoespacial.	Debe ser completada con la prueba del reloj y fluidez verbal. Deterioro cognitivo con puntuaciones ≤ 26 .
Escalas de valoración de complicaciones			
UDysRS	26	Dos apartados: información histórica en relación con las discinesias y exploración objetiva.	Útil para el seguimiento tras intervenciones terapéuticas.
Diario ³⁰	24	Dos columnas que recogen información horaria: una sobre la situación motora y otra sobre la gravedad de las discinesias.	Autocompletado por los pacientes. Valora las discinesias discapacitantes.
Escalas de calidad de vida			
PDQ-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 II.

RECOMENDACIONES DEL GATM DE 2022

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

RECOMENDACIÓN DE GRADO C

El GATM recomienda que en cada visita quede reflejado en la historia clínica del paciente el grado de discapacidad en *on* y *off*, mediante la escala de Schwab y England, y el de gravedad, mediante la de Hoehn y Yahr.

RECOMENDACIÓN DE GRADO C

Abreviaturas: véase anexo II.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jesús Maestre S, Mir Rivera P. Escalas de evaluación recomendadas en el diagnóstico y seguimiento. En: Escamilla Sevilla F, Olivares Romero J (eds.). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2017. p. 63-72. Disponible en: https://portal.guiasa-lud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_561_Enfermedad_Parkinson.pdf
2. International Parkinson and Movement Disorder Society. MDS-recommended rating scales. Disponible en: <https://www.movementdisorders.org/MDS/Education/Rating-Scales/MDS-Recommended-Rating-Scales.htm>
3. Shulman LM, Armstrong M, Ellis T, Gruber-Baldini A, Horak F, Nieuwboer A, et al. Disability rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2016;31(10):1455-65.
4. Bloem BR, Marinus J, Almeida Q, Dibble L, Nieuwboer A, Post B, et al.; Movement Disorders Society Rating Scales Committee. Measurement instruments to assess posture, gait, and balance in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2016;31(9):1342-55.
5. Torbey E, Pachana NA, Dissanayaka NNW. Depression rating scales in Parkinson's disease: a critical review updating recent literature. *J Affect Disord.* 2015;184:216-24.
6. Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AFG, McDonald WM, Starkstein S, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2007;22(8):1077-92.
7. Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L, Martínez-Martín P, Richard IH, Starkstein SE, et al. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2008;23(14):2015-25.
8. Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L, Richard IH, Starkstein SE, Martínez-Martín P. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: a validation study of the Hamilton anxiety rating scale, the Beck anxiety inventory, and the hospital anxiety and depression scale. *Mov Disord.* 2011;26(3):407-15.
9. Martínez-Martín P, Leentjens AFG, De Pedro-Cuesta J, Chaudhuri KR, Schrag AE, Weintraub D. Accuracy of screening instruments for detection of neuropsychiatric syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2016;31(3):270-9.
10. Högl B, Arnulf I, Comella C, Ferrerira J, Irazo A, Tilley B, et al. Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2010;25(16):2704-16.
11. Friedman JH, Alves G, Hagell P, Marinus J, Marsh L, Martínez-Martín P, et al. Fatigue rating scales critique and recommendations by the Movement Disorders Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2010;25(7):805-22.
12. Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, Cubo E, Hinson V, Kompolti K, 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(5):635-46.

13. Colosimo C, Martínez-Martín P, Fabbri G, Hauser RA, Merello M, Miyasaki J, et al. Task force report on scales to assess dyskinesia in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2010;25(9):1131-42.
14. Kleiner G, Fernández HH, Chou KL, Fasano A, Duque KR, Hengartner D, et al.; PSG NoMoFA Study Group. Non-motor fluctuations in Parkinson's disease: validation of the Non-Motor Fluctuation Assessment Questionnaire. *Mov Disord.* 2021;36(6):1392-400.
15. Skorvanek M, Goldman JG, Jahanshahi M, Marras C, Rektorova I, Schmand B, et al; members of the MDS Rating Scales Review Committee. Global scales for cognitive screening in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2018;33(2):208-18.
16. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord.* 2003;18(7):738-50.
17. Goetz CG, Fahn S, Martínez-Martín P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord.* 2007;22(1):41-7.
18. Cooperative Multicentric Group; Martínez-Martín P, Gil-Nagel A, Morlán Gracia L, Balseiro Gómez J, Martínez-Sarriés FJ, Bermejo F, et al. Intermediate Scale for Assessment of Parkinson's Disease. Characteristics and structure. *Parkinsonism Relat Disord.* 1995;1(2):97-102.
19. Martínez-Martín P, Benito-León J, Burguera JA, Castro A, Linazasoro G, Martínez-Castrillo JC, et al. The SCOPA-Motor Scale for Assessment of Parkinson's Disease is a consistent and valid measure. *J Clin Epidemiol.* 2005;58(7):674-9.
20. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969;9(3):179-86.
21. Chaudhuri KR, Schrag A, Weintraub D, Rizos A, Rodríguez-Blázquez C, Mamikonyan E, et al. The Movement Disorder Society Nonmotor Rating Scale: initial validation study. *Mov Disord.* 2020;35(1):116-33. Erratum in: *Mov Disord.* 2020;35(10):1892.
22. Leentjens AF, Dujardin K, Pontone GM, Starkstein SE, Weintraub D, Martínez-Martín P. The Parkinson Anxiety Scale (PAS): development and validation of a new anxiety scale. *Mov Disord.* 2014;29(8):1035-43.
23. Carrozzino D. Clinimetric approach to rating scales for the assessment of apathy in Parkinson's disease: a systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019;94:109641.
24. Mohammad D, Ellis C, Rau A, Ruthirakuhan M, Lanctôt KL, Herrmann N. Psychometric properties of apathy scales in Parkinson's disease: a systematic review. *Neurodegener Dis Manag.* 2018;8(4):267-82.
25. Jurica PJ, Leitten CL, Mattis S. DRS-2: Dementia Rating Scale-2: professional manual. Lutz: Psychological Assessment Resources; 2001.
26. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A. Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(7):998-1005.
27. Mahieux F, Michelet D, Manificier MJ, Boller F, Fermanian J, Guillard A. Mini-Mental Parkinson: first validation study of a new bedside test constructed for Parkinson's disease. *Behav Neurol.* 1995;8(1):15-22.
28. Marinus J, Visser M, Verwey NA, Verhey FRJ, Middelkoop HAM, Stiggelbout AM, et al. Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology.* 2003;61(9):1222-8.
29. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Martínez-Corral M, et al. PDD-Short Screen: a brief cognitive test for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(4):440-6.
30. Hauser RA, Friedlander J, Zesiewicz TA, Adler CH, Seeberger LC, O'Brien CF, et al. Factor SA. A home diary to assess functional status in patients with Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia. *Clin Neuropharmacol.* 2000;23(2):75-81.
31. Martínez Martín P, Rodríguez Blázquez C. Evaluación de la enfermedad. En: Arbelo González JM, López del Val J, Durán MC, Linazasoro Cristóbal G. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. 4. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. Madrid: Luzán S; 2019. p. 77-94. Disponible en: <https://getm.sen.es/pdf/2019/GuiaParkinson.pdf>

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

7

ENFERMEDAD DE PARKINSON INICIAL¹

Verónica González Torres y Jesús Manuel Vega Pérez

ACTUALIZACIÓN DE 2022

Cuatro guías de práctica clínica²⁻⁵ añadidas.

Reformulación de las recomendaciones previas sin modificaciones.

Nueva recomendación.

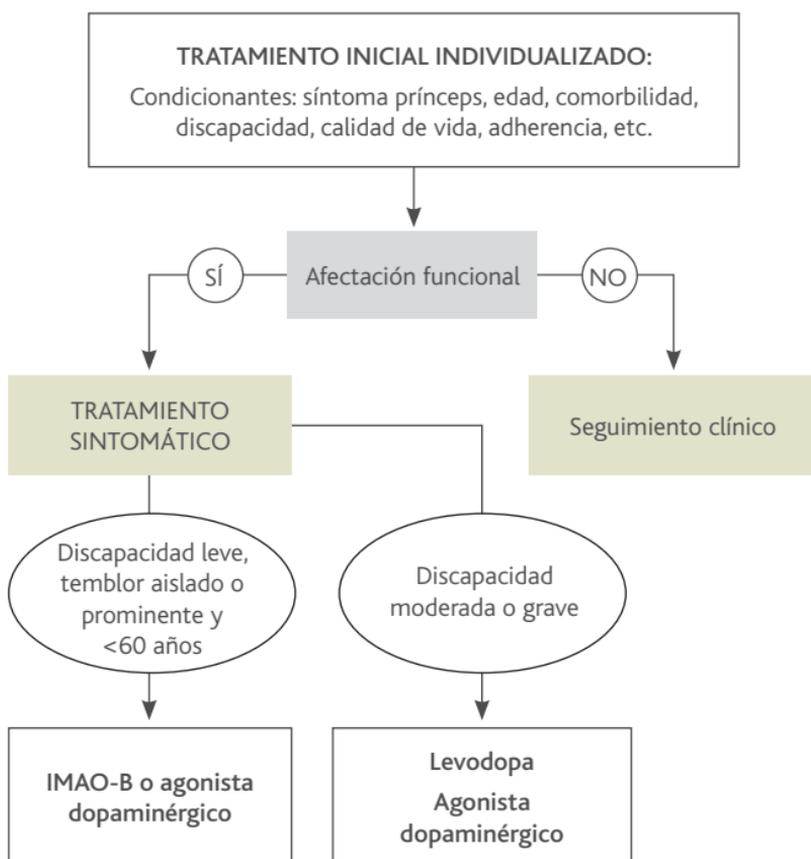
Actualización del algoritmo.

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 el tratamiento farmacológico con el objetivo de mejorar los síntomas motores y mantener la autonomía. En aquellos pacientes con sintomatología no discapacitante, se podría optar por diferir el inicio del tratamiento, manteniendo un seguimiento estrecho. En general, la decisión de cuándo y con qué tratar ha de ser individualizada, atendiendo a las características de cada paciente: edad, perfil clínico, actividad diaria (física, laboral, etc.), comorbilidad, cumplimiento terapéutico, preferencias, etc.¹⁻⁵ (fig. 1).

Figura I. Algoritmo terapéutico en la enfermedad de Parkinson inicial.



IMAO-B: inhibidor de la monoaminoxidasa B.

¿Con qué fármaco iniciar el tratamiento?

En la actualidad, no se dispone 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 síntoma o el más prominente de ellos y en menores de 60 años, podría optarse inicialmente por un AD o un IMAO-B¹⁻⁵. Por el contrario, en aquellos pacientes cuya sintomatología provoque una discapacidad moderada o grave, se optará por iniciar el tratamiento con LD o AD¹⁻⁵ (tabla I y fig. I).

Tabla I. Opciones de tratamiento en la enfermedad de Parkinson inicial (adaptación de la guía del National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2017^{1,4})

Tratamiento inicial	Primera elección	Control de los 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

AD: agonista dopaminérgico; IMAO-B: inhibidor de la monoaminoxidasa B; LD: levodopa.

A continuación, se exponen estos tres principales grupos farmacológicos y, finalmente, se abordarán otros fármacos sobre los que no existe firme evidencia (anticolinérgicos, amantadina y betabloqueantes).

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-LD⁶ (nivel de evidencia I). Prácticamente todos los pacientes llegan a tomar LD a lo largo de la evolución de la enfermedad. 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 (fig. 1), teniendo en cuenta que su uso se asocia a la aparición más temprana de complicaciones motoras en comparación con otros

fármacos. Factores como una menor edad al inicio de la enfermedad, un índice de masa corporal más bajo, el sexo femenino o la sintomatología motora prominente parecen estar relacionados con una mayor predisposición a desarrollar discinesias inducidas por LD, pero, sobre todo, las complicaciones motoras se relacionan con la progresión de la enfermedad⁷. No obstante, en el seguimiento, la prevalencia de discinesias discapacitantes es baja^{1,8}, y tampoco parece adecuado retrasar su prescripción si el paciente precisa un efecto sintomático potente, especialmente, si presenta discapacidad moderada o grave o alteración de los reflejos posturales (nivel de evidencia II y III)¹.

Existen **formulaciones de liberación retardada**, pero no se ha demostrado un mayor beneficio en la EP inicial, ni capacidad para prevenir la aparición de complicaciones motoras⁹ (nivel de evidencia I).

La adición de un **inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (ICOMT)** como la entacapona a la LD/carbidopa mejora la biodisponibilidad de la LD, con incremento de la mejoría funcional a los nueve meses, pero con más incidencia de náuseas y diarrea¹⁰ (nivel de evidencia I), y un aumento de las discinesias tras 2,5 años de tratamiento¹¹ (nivel de evidencia I) y, aunque es dependiente de la dosis de LD, no se recomienda esta práctica en la fase inicial.

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS (TABLA II)

Diversas guías de práctica clínica¹⁻⁶ 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, los estudios recientes revelan 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 y de calidad de vida⁸.

La eficacia sintomática de los AD es moderada, aunque puede ser contundente en algunos pacientes o sobre síntomas refractarios a la LD, como es el caso del temblor. En el caso del pramipexol, también se ha demostrado que posee un efecto antidepresivo¹². 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, semivida larga, ausencia de conversión metabólica y acción

Tabla II. Principales agonistas dopaminérgicos utilizados en la enfermedad de Parkinson inicial

	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento	t _{1/2}	Metabolismo	Receptores
No ergóticos					
Pramipexol LI	0,09 mg/8 h*	0,7 mg/8 h*	6-8 h	Eliminación renal	D ₃ +++/ D ₂ ++
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 P-450	D ₃ +++/ D ₂
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 P-450 y glucuronidación	D ₃ +++/ D ₂ ++/ D ₁ +
Ergóticos[†]					
Cabergolina	0,25-0,5 mg/24 h	3-6 mg/24 h	65 h	Hepático	D ₂ +++/ D ₁ +/ 5-HT
Pergolida	0,05 mg/8 h	1-2 mg/8 h	6-8 h	Hepático	D ₂ +++/ D ₁ ++/ 5-HT
Bromocriptina	1,25/12 h	5 mg/8 h	4-6 h	Hepático	D ₂ +++/ 5-HT

LI: liberación inmediata; LR: liberación retardada; t_{1/2}: semivida.

*Dosis expresadas en mg de pramipexol base.

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

directa sobre los receptores postsinápticos de forma continua (estimulación dopaminérgica más 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 formulaciones de liberación prolongada de ropinirol¹³ y pramipexol¹⁴ son equivalentes a las de 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 rotigo-

tina no es inferior al ropinirol¹⁵ (nivel de evidencia II). La rotigotina sería preferible siempre que se desee evitar la vía oral, aunque se añadiría la posibilidad de efectos adversos cutáneos.

- AD ergóticos: cabergolina, pergolida, lisurida y bromocriptina. Estos últimos se usan muy escasamente en la actualidad, por su tendencia a inducir valvulopatía cardíaca de tipo fibrótico¹⁶. Su uso solo estaría justificado tras el fracaso de los AD no ergóticos y con una estrecha monitorización (ecocardiografía, radiografía de tórax, valoración de la función renal y determinación de la velocidad de sedimentación globular)¹ (nivel de evidencia II).

Los AD suelen ser peor tolerados que la LD debido a la frecuencia de efectos adversos, especialmente, en pacientes ancianos. Destacan: psicosis dopaminérgica con alucinaciones visuales y delirios (celotipia), trastorno del control de los impulsos (TCI), hipersomnolia (e, incluso, somnolencia súbita), edemas, náuseas e hipotensión ortostática. Se debe advertir a los pacientes de tales efectos secundarios, especialmente, de la somnolencia y de los riesgos relacionados con la conducción¹⁻⁶, así como del TCI¹⁷, e interrogar acerca de la aparición de estos en sucesivas revisiones.

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 disforia¹⁸. Este cuadro se ha denominado *síndrome de privación dopaminérgica* y, para su prevención, se recomienda realizar una retirada gradual del AD¹.

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA B

En revisiones sistemáticas, metanálisis y guías de práctica clínica, se recoge la eficacia de la selegilina y la rasagilina sobre la sintomatología motora en la EP inicial^{1-6,19,20} (nivel de evidencia I). De este grupo de fármacos, el más empleado en la actualidad en esta fase de la enfermedad es la rasagilina, principio activo que parecía tener un efecto modificador del curso de la enfermedad²¹, aunque posteriores estudios de seguimiento a más largo plazo no lo corroboraron²². 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 estudio de seguimiento a largo plazo concluyó que su eficacia es menor que la de la LD,

pero similar a la de los AD en el control de la movilidad⁸. 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 tampoco un efecto modificador de la enfermedad a largo plazo, aunque parece que los pacientes que la han tomado durante años tienen 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, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) y otros IMAO, por el riesgo de crisis hipertensivas o síndrome serotoninérgico.

La safinamida también es un IMAO-B que tiene otros mecanismos de acción no dopaminérgicos, modulando la liberación anormal de glutamato. No se han realizado estudios en la EP inicial, de manera que, en la actualidad, está indicada como tratamiento adyuvante en la EP con complicaciones motoras, por lo que su uso se revisa en el tema 8.

OTROS GRUPOS FARMACOLÓGICOS

Históricamente, se han utilizado otros fármacos en la EP inicial, aunque no existe firme evidencia proveniente 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. Tiene efecto antiparkinsoniano por un mecanismo de acción múltiple: incrementa la liberación de dopamina, retrasa su reabsorción, es AD y antagonista de los receptores glutamatérgicos NMDA (N-metil-D-aspartato). Se utilizó en la EP inicial para retrasar el inicio del tratamiento con 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 fármacos¹.

Existe una amplia experiencia con el uso de la 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/vómitos, debería intentarse su supresión. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), 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 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 cardíacos²³.

¿Cuándo modificar el tratamiento una vez iniciado?

No existe clara evidencia al respecto, por lo que las modificaciones deben ser individualizadas para mantener la autonomía y la 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 (≤ 400 mg/día). En el paciente anciano —especialmente, si hubiera deterioro cognitivo asociado—, habitualmente, se opta por la LD en monoterapia, dados los frecuentes efectos adversos con otros fármacos y el bajo riesgo de complicaciones motoras (nivel de evidencia II).

RECOMENDACIONES DEL GATM DE 2022

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

RECOMENDACIÓN DE GRADO C

Cualquiera de los siguientes grupos farmacológicos está indicado en la EP inicial: IMAO-B, AD no ergótico o LD.

RECOMENDACIÓN DE GRADO A

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

RECOMENDACIÓN DE GRADO A

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

RECOMENDACIÓN DE GRADO C

Los pacientes en tratamiento con AD deben ser interrogados en sucesivas revisiones acerca de aparición de efectos adversos, especialmente, del TCI.

RECOMENDACIÓN DE GRADO C
Actualización de 2022

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

RECOMENDACIÓN DE GRADO B

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

RECOMENDACIÓN DE GRADO B

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

RECOMENDACIÓN DE GRADO C

Abreviaturas: véase anexo II.

BIBLIOGRAFÍA

1. González Torres V, Vega Pérez JM. Enfermedad de Parkinson inicial. En: Escamilla Sevilla F, Olivares Romero J (eds.). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2017. p. 73-81. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_561_Enfermedad_Parkinson.pdf
2. Pringsheim T, Day GS, Smith DB, Rae-Grant A, Licking N, Armstrong MJ, et al; Guideline Subcommittee of the AAN. Dopaminergic therapy for motor symptoms in early Parkinson disease practice guideline summary: a report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology*. 2021;97(20):942-57.
3. Rajput A, Suchowersky O. Pharmacologic therapy for motor symptoms in early Parkinson disease. En: Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, Miyasaki J, Fon EA, Schlossmacher M, et al. Canadian guideline for Parkinson disease. *CMAJ*. 2019;191(36):E989-1004. Disponible en: <https://www.parkinsonclinicalguidelines.ca/guideline/>
4. Parkinson's disease in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG71]. Londres: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/resources/parkinsons-disease-in-adults-pdf-1837629189061>

5. Pascual Sedano B, Valero Merino C, Posada Rodríguez IJ. Tratamiento de los síntomas motores en la fase primaria de la enfermedad. En: Arbelo González JM, López del Val J, Durán MC, Linazasoro Cris-tóbal G (eds.). Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. 4. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. Madrid: Luzán S; 2019. p. 123-9. Disponible en: <https://getm.sen.es/pdf/2019/GuiaParkinson.pdf>
6. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, De Bie RMA, Seppi K, et al; Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee. International Parkinson and Movement Disorder Society evidence-based medicine review: update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33(8):1248-66. Erratum in: *Mov Disord* 201833(12):1992.
7. Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, Cham M, Amboni M, Cereda E, et al. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain*. 2014;137(Pt 10):2731-42.
8. PD Med Collaborative Group; Gray R, Ives N, Rick C, Patel S, Gray A, Jenkinson C, et al. 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(9949):1196-205. Erratum in: *Lancet*. 2014;384(9949):1186.
9. Koller WC, Hutton JT, Tolosa E, Capilldeo R. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year randomized multicenter study. *Carbidopa/Levodopa Study Group. Neurology*. 1999;53(5):1012-9.
10. Hauser RA, Panisset M, Abbruzzese G, Mancione L, Dronamraju N, Kakariki A; FIRST-STEP Study Group. Double-blind trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(4):541-50.
11. Stocchi F, Rascol O, Kiebertz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E, et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol*. 2010;68(1):18-27. Erratum in: *Ann Neurol* 2010;68(3):412-3.
12. Barone P, Scarzella L, Marconi R, Antonini A, Morgante L, Bracco F, et al.; Depression/Parkinson Italian Study Group. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol*. 2006;253(5):601-7.
13. Stocchi F, Hersh BP, Scott BL, Nausieda PA, Giorgi L; Ease-PD Monotherapy Study Investigators. 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(10):2883-95.
14. Hauser RA, Schapira AHV, Rascol O, Barone P, Mizuno Y, Salin L, et al. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(15):2542-9.
15. Giladi N, Boroojerdi B, Korczyn AD, Burn DJ, Clarke CE, Schapira AHV; SP513 investigators. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov Disord*. 2007;22(16):2398-404.
16. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med*. 2007;356(1):29-38.
17. Marković V, Stanković I, Petrović I, Stojković T, Dragašević-Mišković N, Radovanović S, et al. Dynamics of impulsive-compulsive behaviors in early Parkinson's disease: a prospective study. *J Neurol*. 2020;267(4):1127-36.
18. Rabinak CA, Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010;67(1):58-63.
19. Macleod AD, Counsell CE, Ives N, Sowe R. Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2005(3):CD004898.
20. Hauser RA, Ablner V, Eyal E, Eliaz RE. Efficacy of rasagiline in early Parkinson's disease: a meta-analysis of data from the TEMPO and ADAGIO studies. *Int J Neurosci*. 2016;126(10):942-6.
21. Rascol O, Fitzer-Attas CJ, Hauser R, Jankovic J, Lang A, Langston JW, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. *Lancet Neurol*. 2011;10(5):415-23. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2012;11(12):1021.
22. Rascol O, Hauser RA, Stocchi F, Fitzer-Attas CJ, Sidi Y, Ablner V, et al.; AFU Investigators. Long-term effects of rasagiline and the natural history of treated Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016; 31(10):1489-96.
23. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Domperidona y riesgo cardíaco: restricciones en las condiciones de autorización (Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo-PRAC). Madrid: AEMPS; 2014. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NIMUH_FV_04-2014-domperidona.pdf;x85339

8

COMPLICACIONES MOTORAS¹

Javier Gutiérrez García

ACTUALIZACIÓN DE 2022

Una revisión sistemática y metanálisis⁸, tres ensayos clínicos^{11,14,15} y tres guías de práctica clínica⁴⁻⁶ añadidos.

Reformulación de las recomendaciones previas.

Nuevas recomendaciones.

Actualización de las tablas y la figura.

El tema actual se centra en el manejo del paciente con complicaciones motoras (fluctuaciones y discinesias) e, incluso, de aquellas fluctuaciones no motoras que responden a terapias dopaminérgicas, con independencia de que el paciente se encuentre en fase avanzada o intermedia («paciente fluctuante»).

En un estudio de consenso (CEPA)², se ha definido la enfermedad de Parkinson avanzada (EPA) como aquella en la aparece alguno de los siguientes síntomas: necesidad de ayuda para las 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 o 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 EP³. 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 enfermedad¹.

¿Cuáles son las complicaciones motoras de la enfermedad de Parkinson?

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^{1,4-6}.

Tabla I. Fluctuaciones motoras en la enfermedad de Parkinson

Síntomas	Características
Deterioro de fin de dosis (<i>wearing-off</i>)	Habitualmente predecible: relacionado con la semivida de la medicación, las comidas, etc. Puede ser impredecible. Gradual o súbito.
Fenómenos <i>on-off</i>	Cambios impredecibles.
Retraso del <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 matutina	Aparece a primera hora de la mañana en relación con el tiempo prolongado desde la última toma de LD.
Acinesia posprandial	Tras las comidas y, probablemente, relacionada con alteraciones en la absorción de la LD.

LD: levodopa.

Tabla II. Discinesias en la enfermedad de Parkinson

Síntomas	Características
Discinesias coreicas, coreodistónicas o coreoatéticas	De localización craneal (oromandibular), cervical, troncal y/o en las extremidades (mayor intensidad en el hemicuerpo más afectado).
• Discinesias de «pico de dosis» (M-D-M)	Aparecen y son más intensas coincidiendo con el pico plasmático de la levodopa.
• Discinesias bifásicas (D-M-D)	De predominio coreodistónico en los 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 de fin de dosis matutino.
Mioclonía	En vigilia y durante el sueño.
Acatisia	Con deterioro de fin de dosis o con el «pico de dosis».
Discinesias/ desregulación respiratoria	

D-M-D: discinesias-mejoría-discinesias; M-D-M: mejoría-discinesias-mejoría (v. texto).

La forma más frecuente y precoz de fluctuación clínica es el denominado deterioro de 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 y con mayor impacto en la calidad de vida que los propios síntomas motores^{1,4-6}.

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 de «pico de dosis», que coinciden con el máximo efecto de la medicación, siguiendo la 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 de «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 ca-

racterizan por la secuencia discinesias-mejoría-discinesias (D-M-D), siendo, por lo general, peor toleradas por los pacientes^{1,4-6} (tabla II).

¿Qué estrategias terapéuticas se emplean de forma general?

Las estrategias de tratamiento de las complicaciones motoras comprenden, de menor a mayor grado de invasividad^{1,4-6}:

- 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 seguir una dieta de redistribución proteica (desayuno y almuerzo con menor contenido proteico que la cena) pueden ser útiles en la EPA⁷ (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, habitualmente, conduce 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-O-metiltransferasa (ICOMT) o la amantadina. En algunos casos, puede plantearse el tratamiento con apomorfina subcutánea en bolos.
- Terapias de segunda línea (TSL) en pacientes candidatos sin respuesta satisfactoria a otras estrategias: perfusiones continuas de fármacos (apomorfina subcutánea y LD/carbidopa intestinal) o bien tratamiento quirúrgico. Estos procedimientos se abordarán en los temas 13-16.

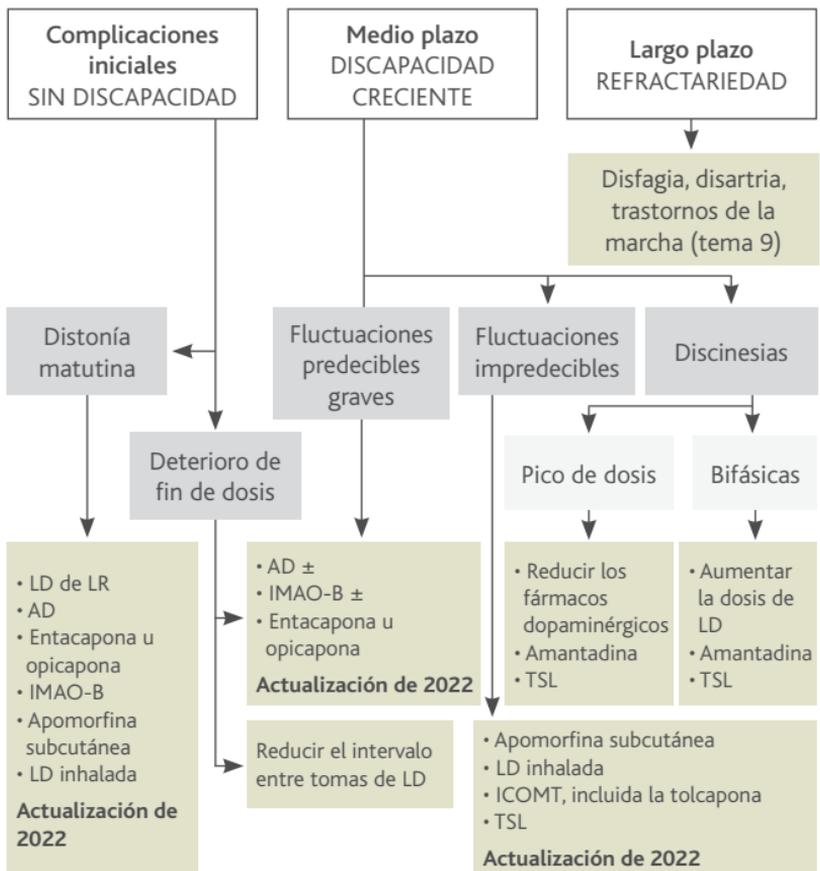
De nuevo, como se comentó con respecto a la EP inicial, la decisión para elegir la estrategia más adecuada y los fármacos que considerar en primer lugar estará condicionada por las características clínicas y otros factores individuales de los pacientes (edad, comorbilidad, otros

tratamientos farmacológicos, riesgo de psicosis, etc.), así como por la experiencia del médico.

¿Cómo tratar las fluctuaciones motoras? (Fig. 1)

En este apartado, se hará referencia, fundamentalmente, a las fluctuaciones motoras predecibles (deterioro de 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 1. Algoritmo terapéutico en las complicaciones motoras de la enfermedad de Parkinson.



AD: agonista dopaminérgico; ICOMT: inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa; IMAO-B: inhibidor de la monoaminoxidasa B; LD: levodopa; LR: liberación retardada; TSL: terapias de segunda línea.

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.

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

Fármacos	Nivel de evidencia
Rasagilina, safinamida	I
Pramipexol, ropinirol, rotigotina, cabergolina [#] , pergolida [#]	I
Bromocriptina [#]	II
Entacapona, tolcapona [†] y opicapona [*]	I
Apomorfina subcutánea intermitente	I
Apomorfina subcutánea en perfusión continua ^{21*}	I
Perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa	I
Selegilina	II
Levodopa (liberación inmediata y retardada)	-

*Actualización de 2022.

[#]Los agonistas ergóticos deben evitarse por el riesgo de fibrosis valvular.

[†]Precaución por el riesgo de hepatotoxicidad.

LEVODOPA

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

Los resultados de los estudios realizados con **formulaciones de liberación retardada** han sido controvertidos^{1,4-6}. 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 el tratamiento con **LD en solución**, ya que las presentaciones líquidas tienen una mejor absor-

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

La **LD inhalada**, aunque todavía no está comercializada en España, es una opción que considerar en el manejo de las fluctuaciones motoras, pues se ha demostrado que es eficaz, rápida y segura en diversos estudios⁸ (nivel de evidencia I).

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)^{1,4-6}, aunque los ergóticos apenas se utilizan en la actualidad por el riesgo de inducir valvulopatía cardíaca. Las comparaciones indirectas con otros fármacos para reducir el tiempo *off* (IMAO-B, ICOMT) apuntan a una mayor eficacia de los AD, con un perfil de efectos adversos similar^{1,4-6}. Los estudios comparativos entre AD son escasos: cabe destacar la eficacia similar de la bromocriptina y el ropinirol⁹ y la no inferioridad de la rotigotina respecto al pramipexol¹⁰. 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 día¹. La rotigotina transdérmica sería preferible siempre que se desee evitar la vía oral, aunque se añadiría la posibilidad de efectos adversos cutáneos^{1,10}.

La apomorfina es un AD no ergótico de administración subcutánea, que puede utilizarse de forma intermitente en los períodos *off* (nivel de evidencia I)¹ o en perfusión continua (nivel de evidencia I)¹¹, si bien, por los inconvenientes de su uso, se reserva para pacientes seleccionados (v. 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^{1,4-6} (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^{1,4-6} (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 la 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^{12,13} (nivel de evidencia I).

INHIBIDORES DE LA CATECOL-O-METILTRANSFERASA

La adición de entacapona, tolcapona u opicapona al tratamiento con LD se acompaña de una reducción del tiempo *off* en pacientes con fluctuaciones motoras^{1,4-6,14,15} (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 sola y combinada con LD/carbidopa. La eficacia de la entacapona para reducir el tiempo *off* es similar a la de la rasagilina¹.

La tolcapona es un inhibidor de la COMT periférica y central y es aparentemente más potente que la 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 dos semanas durante el primer año; cada cuatro semanas durante los siguientes seis meses; y, después, cada ocho semanas).

La opicapona es un inhibidor reversible de la COMT periférica, que produce una inhibición más potente y sostenida que la entacapona. Dos ensayos clínicos^{14,15}, con más de 800 pacientes, han demostrado que una única dosis diaria de 50 mg, 1 hora antes o después de la última toma de LD, reduce el tiempo *off* y aumenta el tiempo *on* sin discinesias discapacitantes. Su eficacia no es inferior a la de la entacapona¹⁴, no tiñe la orina y el perfil de seguridad es similar, aunque con menor incidencia de diarrea.

¿Cómo tratar las discinesias? (Fig. I)

DISTONÍA MATUTINA (O DEL PERÍODO OFF)

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

DISCINESIAS DE «PICO DE DOSIS»

Cuando son intensas, es necesario considerar la siguiente secuencia de medidas terapéuticas^{1,4-6}:

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)¹⁶ (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) (v. temas 14-16).

DISCINESIAS BIFÁSICAS

Su manejo deriva de la experiencia con las discinesias de «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 de «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 LD/carbidopa).

¿Qué otras consideraciones se deben hacer sobre los cambios de medicación?

Toda sustitución o retirada de un fármaco dopaminérgico conlleva unos 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, que se exponen en la tabla IV^{1,17} (nivel de evidencia IV).

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^{1,4-6}, a excepción de la LD, que deberá ajustarse en virtud de las equivalencias referidas (nivel de evidencia IV).

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

Fármacos	Equivalencia respecto a 100 mg de LD de LI
Levodopa:	
• LD de LI	100 mg
• LD de LR	133 mg
• LD de administración intraduodenal	90 mg
AD:	
• No ergóticos:	
Apomorfina	10 mg
Pramipexol (base)	0,7 mg
Ropinirol	5 mg
Rotigotina	3,3 mg
• Ergóticos:	
Bromocriptina	10 mg
Cabergolina	1,5 mg
Pergolida	1 mg
IMAO-B:	
• Rasagilina	1 mg
• Selegilina	10 mg
• Safinamida	100 mg [#]
ICOMT:	
• Entacapona	LD × 0,33*
• Tolcapona	LD × 0,50*
• Opicapona	LD × 0,40* [#]
Amantadina	100 mg

*El cálculo se hace en relación con la dosis de LD, independientemente del número de tomas del ICOMT.

[#]Equivalencias aproximadas según la experiencia de los autores del manual. En una revisión reciente se estima una equivalencia similar para la safinamida, con independencia de la dosis prescrita, y de LD X 0,50 para la opicapona¹⁸.

AD: agonistas dopaminérgicos; ICOMT: inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa; IMAO-B: inhibidores de la monoaminoxidasa B; LD: levodopa; LI: liberación inmediata; LR: liberación retardada.

RECOMENDACIONES DEL GATM DE 2022

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

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO A**

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

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**

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

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO A**

La entacapona, la tolcapona y la opicapona son eficaces en el tratamiento de las fluctuaciones motoras para reducir el tiempo *off*.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO A**
Actualización de 2022

Sin embargo, la tolcapona es un fármaco de segunda línea, que precisa una estrecha monitorización por el riesgo de hepatotoxicidad.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

La amantadina es eficaz para reducir las discinesias.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**

Abreviaturas: véase anexo II.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gutiérrez García J, Merino de Torres R. Complicaciones motoras. En: Escamilla Sevilla F, Olivares Romero J (eds.). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2017. p. 83-95. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_561_Enfermedad_Parkinson.pdf
2. Luquin MR, Kulisevsky J, Martínez-Martín P, Mir P, Tolosa ES. Consensus on the definition of advanced Parkinson's disease: a neurologists-based Delphi study (CEPA Study). *Parkinsons Dis.* 2017; 2017:4047392.
3. Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, Cham M, Amboni M, Cereda E, et al. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain.* 2014;137(Pt 10):2731-42.
4. Mestre T, Cresswell S, Lafontaine A. Pharmacologic therapy for motor symptoms in later Parkinson disease. En: Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, Miyasaki J, Fon EA, Schlossmacher M, et al. Canadian guideline for Parkinson disease. *CMAJ.* 2019;191(36):E989-1004. Disponible en: <https://www.parkinsonclinicalguidelines.ca/guideline/>
5. Parkinson's disease in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG71]. Londres: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/resources/parkinsons-disease-in-adults-pdf-1837629189061>
6. Calopa Garriga M, Martínez Torres I, López Manzanares L. Manejo y tratamiento de las primeras complicaciones motoras con terapia convencional: fluctuaciones y discinesias. Update 2018. En:

- Arbelo González JM, López del Val J, Durán MC, Linazasoro Cristóbal G (eds.). Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. 4. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. Madrid: Luzán 5; 2019. p. 131-48. Disponible en: <https://getm.sen.es/pdf/2019/GuiaParkinson.pdf>
7. Cereda E, Barichella M, Pedrolli C, Pezzoli G. Low-protein and protein-redistribution diets for Parkinson's disease patients with motor fluctuations: a systematic review. *Mov Disord.* 2010;25(13):2021-34.
 8. Glenardi G, Handayani T, Barus J, Mangkuligina G. Inhaled levodopa (CVT-301) for the treatment of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurol Clin Pract.* 2022;12(2):139-48.
 9. Clarke CE, Deane KH. Ropinirole versus bromocriptine for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD001517.
 10. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, Tolosa E, Oertel WH, Matignono E, et al.; SP 515 Investigators. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007;6(6):513-20.
 11. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2018; 17(9):749-59.
 12. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt M, Chirilineau D, et al.; Study 016 Investigators. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord.* 2014;29(2):229-37.
 13. Cattaneo C, Sardina M, Bonizzi E. Safinamide as add-on therapy to levodopa in mid- to late-stage Parkinson's disease fluctuating patients: post hoc analyses of studies 016 and SETTLE. *J Parkinsons Dis.* 2016;6(1):165-73.
 14. Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P; Bi-Park 1 investigators. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(2):154-65.
 15. Lees AJ, Ferreira J, Rascol O, Poewe W, Rocha JF, McCrory M, et al.; BIPARK-2 Study Investigators. Opicapone as adjunct to levodopa therapy in patients with Parkinson disease and motor fluctuations: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2017;74(2):197-206.
 16. Durif F, Debilly B, Galitzky M, Morand D, Viallet F, Borg M, et al. Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 2004;62(3):381-8.
 17. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(15):2649-53.
 18. Schade S, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Levodopa equivalent dose conversion factors: an updated proposal including opicapone and safinamide. *Mov Disord Clin Pract.* 2020;7(3):343-5.

9

MANIFESTACIONES MOTORAS REFRACTARIAS¹

Javier Abril Jaramillo y María José Gómez Heredia

ACTUALIZACIÓN DE 2022

Cuatro guías de práctica clínica^{2,4,8,9}, dos metanálisis y/o revisiones sistemáticas^{23,26}, tres ensayos clínicos^{16,18,21}, tres estudios longitudinales^{17,19,22} y un estudio transversal²⁰ añadidos.

Reformulación de las recomendaciones previas y tres nuevas recomendaciones.

En la enfermedad de Parkinson (EP) avanzada (EPA), es frecuente la aparición de manifestaciones motoras refractarias al tratamiento dopaminérgico, como la disfagia, la disartria, y las alteraciones de la marcha, del equilibrio y del control postural, que causan gran impacto en la calidad de vida de los pacientes¹.

En el diagnóstico de tales manifestaciones refractarias, es necesario considerar que no se trata de una situación motora u *on* subóptimos, por lo que, a veces, será preciso efectuar una optimización del tratamiento dopaminérgico o una prueba farmacológica (con levodopa o apomorfina), tras revisar los fármacos prescritos que podrían contribuir al empeoramiento clínico.

Disfagia

Es un problema muy frecuente en estadios avanzados (presente en hasta el 82 % de los pacientes), aunque también puede aparecer

en fases iniciales; de hecho, hasta un 20% de los pacientes la presentan de manera subclínica². Su fisiopatología es compleja, y se ha relacionado tanto con mecanismos dopaminérgicos como no dopaminérgicos. Cursa con una denervación de los músculos faríngeos y con la presencia de depósitos de agregados de sinucleína α a múltiples niveles: corteza, tronco cerebral, nervio vago, nervios periféricos sensitivos y motores de la laringe, ganglio cervical superior y tronco simpáticos, etc.³. Suelen verse afectadas todas las fases de la deglución^{1,4}.

Existen escalas validadas relacionadas con la disfagia como el cuestionario de alteraciones de la deglución (SDQ; del inglés, Swallowing Disturbance Questionnaire)⁵, que se utiliza como herramienta de cribado de disfagia y riesgo de neumonía aspirativa, y la escala genérica de calidad de vida relacionada con la disfagia (SWAL-QoL; del inglés, Generic Scale for Dysphagia-Related Outcomes Quality of Life)⁶, entre otras².

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.
- Babeo.

Se conocen los siguientes factores predictivos de disfagia: una dosis de levodopa > 475 mg, fenotipo parkinsoniano de inestabilidad postural y trastorno de la marcha (PIGD; del inglés, *postural instability and gait difficulty*), estadio de Hoehn y Yahr ≥ 3 , pérdida ponderal relevante (índice de masa corporal [IMC] ≤ 20 kg/m²), babeo y demencia.

¿CÓMO MANEJAR LA DISFAGIA?

Recientemente, se ha establecido mediante consenso una serie de recomendaciones para el abordaje de la disfagia (niveles de evidencia II-IV)²:

1. Se debe realizar una anamnesis dirigida de manera precoz encaminada a detectar síntomas y signos sugestivos de disfagia (tos al comer o beber, sensación de asfixia al tragar, dificultad para mas-

ticar y aumento del tiempo de duración de las comidas o de las tomas de medicación, infecciones respiratorias de repetición, pérdida de peso y babeo) y, si alguno está presente, se puede indicar la realización de una prueba de cribado (p. ej., el SDQ).

2. Los pacientes con alta probabilidad de disfagia deben ser remitidos para una evaluación completa, que incluya una prueba de deglución con distintas consistencias. La valoración deberá realizarse con el paciente en situación *on*.
3. Cuando la evaluación clínica es sugestiva de la presencia de disfagia, los pacientes deben someterse a una investigación instrumental para la evaluación de la deglución (evaluación mediante fibroscopia o videofluoroscopia). Estos estudios podrían efectuarse para verificar una respuesta a la levodopa⁷.
4. Ante la sospecha de trastornos esofágicos, los pacientes deben ser remitidos para estudios adicionales, como la endoscopia digestiva alta, el estudio radiológico baritado, la manometría esofágica o faringoesofágica, el examen electromiográfico del músculo cricofaríngeo, etc.

El tratamiento ha de ser individualizado y debe incluir algunas de las siguientes medidas tras la adecuada optimización de los fármacos dopaminérgicos:

- Administrar la medicación 20-30 minutos antes de las comidas y conseguir que el paciente ingiera los alimentos en situación *on* (excepto en pacientes con discinesias craneocervicales muy graves). Hay que tener en cuenta que la disfagia no responde de forma completa a la optimización terapéutica referida.
- Logopedia (v. tema 17). Es el tratamiento príncipes de la disfagia (nivel de evidencia I-II)^{8,9}.
- Alimentación enteral:
 - Sonda nasogástrica, a corto plazo, para restablecer el régimen terapéutico.
 - Inyección percutánea de toxina botulínica en el músculo cricofaríngeo¹⁰.
 - Gastrostomía endoscópica percutánea, definitiva a largo plazo, con indicación similar a otras enfermedades neurodegenerativas.

- Miotomía cricofaríngea: cuando se objetiva con videofluoroscopia o endoscopia una afectación selectiva de la musculatura cricofaríngea. Este procedimiento comporta un alto riesgo de penetración laríngea y aspiración de jugos gástricos en pacientes con EP¹¹.

Disartria

La disartria hipocinética e hipofonía, y otros trastornos del habla como la disprosodia, la taquilalia y la palilalia, comprometen la comunicación e impactan de una forma importante en la calidad de vida de los pacientes, especialmente, en fases avanzadas. Aunque, inicialmente, las alteraciones en la articulación del lenguaje y la prosodia (no la hipofonía) mejoran con la estimulación dopaminérgica, con el tiempo, se hacen refractarias. Su fisiopatología está relacionada con una disfunción de los circuitos frontal, temporoinsular, cingular y del área motora suplementaria rostral; en esencia, la red dopaminérgica frontoestriatomesial¹².

¿CÓMO MANEJAR LA DISARTRIA?

- Se debe 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 (v. tema 17).
- 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.
- En pacientes sometidos a estimulación cerebral profunda (ECP), hay que considerar la posibilidad de un efecto directo de la estimulación eléctrica, especialmente, durante las etapas iniciales de ajuste de la programación; con posterioridad, es más habitual la disartria debida a la progresión de la EP. En algunos casos, puede ser útil la desconexión del generador y, si mejora, debería intentarse un ajuste de los parámetros.
- 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 uso¹³.

Trastornos de la marcha y del equilibrio

Los trastornos de la marcha refractarios (bloqueos, inestabilidad y caídas) constituyen un problema muy prevalente en la EP y tienen una repercusión muy importante en la calidad de vida (solo superado por la depresión). Prácticamente, el 75 % de los pacientes presentan alteraciones de la marcha, especialmente, en la fase avanzada. El origen es diverso: edad avanzada y/o debut tardío de la enfermedad, gravedad de la enfermedad, situación hipodopaminérgica (*on* subóptimo), fluctuaciones y discinesias, deterioro cognitivo y demencia, hipotensión ortostática, lesiones cerebrovasculares, otra comorbilidad y/o efectos adversos farmacológicos.

El fenómeno de bloqueo de la marcha (también denominado imantación, congelación o *freezing*) es el más estudiado; afecta a más del 30 % de los pacientes con EP, especialmente, en la fase avanzada. Se define como la incapacidad episódica (de segundos de duración) para producir una deambulación eficaz, en ausencia de cualquier otra causa conocida, aparte del parkinsonismo o un trastorno de la marcha de nivel superior¹⁴. 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 distracciones¹. Inicialmente, suele presentarse en situación *off*, pues responde al tratamiento dopaminérgico, pero, con la progresión, también afecta a la situación *on*, lo que constituye un problema de difícil manejo.

¿CÓMO MANEJAR LOS TRASTORNOS DE LA MARCHA?

- Identificar, y corregir en su caso, otros factores patogénicos asociados.
- Optimizar la terapia dopaminérgica. Las congelaciones de la marcha en *off* se tratan como el deterioro de fin de dosis y otras fluctuaciones (v. tema 6), mientras que, cuando aparecen en *on*, a veces, mejoran con la reducción de la terapia dopaminérgica (nivel de evidencia III-IV)¹⁴.
- Otros tratamientos farmacológicos de bloqueos en *on*: se ha utilizado la combinación de droxidopa y entacapona para intentar corregir el déficit en los circuitos adrenérgicos que intervienen en los síntomas parkinsonianos (nivel de evidencia IV)⁴. También se han probado inhibidores de la monoaminoxidasa B (IMAO-B): la rasagilina y la se-

legilina han logrado una reducción del riesgo de padecer bloqueos de la marcha (nivel de evidencia II)^{1,4}. El metilfenidato ha mostrado eficacia en este aspecto en un ensayo clínico de pacientes intervenidos mediante ECP del núcleo subtalámico (NST)¹⁵ (nivel de evidencia II). La rivastigmina reduce la frecuencia de caídas mejorando la estabilidad en pacientes sin bloqueos, pero no se ha demostrado su eficacia sobre los bloqueos¹⁶ (nivel de evidencia II). Se ha demostrado que la perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa es efectiva sobre distintas alteraciones de la marcha (bloqueos, festinación e inestabilidad postural), especialmente, en *off*, aunque se describen algunos casos en que mejoran los bloqueos en *on*¹⁷.

La eficacia de la amantadina, la cafeína y la toxina botulínica es controvertida.

- Fisioterapia de la marcha y programa de prevención de caídas (v. tema 17). Constituyen el principal tratamiento de los trastornos de la marcha en sus distintas expresiones, como los bloqueos y la inestabilidad con caídas.
- Los bloqueos y la acinesia de la marcha que responden a la levodopa mejoran con la ECP. Por el contrario, las que se presentan en situación *on* pueden agravarse con la ECP del NST, aunque es frecuente que coincida la progresión de la enfermedad. Se recomienda ajustar los parámetros de estimulación: reducir el voltaje o la intensidad de la corriente y/o la frecuencia a 60 Hz, minimizar la diferencia izquierda/derecha, o aumentar la dosis de levodopa⁴. Recientemente, se ha encontrado un efecto beneficioso sobre la marcha (incluidos los bloqueos) con la ECP estimulando de manera simultánea el NST (con frecuencias altas) y la sustancia negra (con frecuencias bajas)^{4,18,19} (nivel de evidencia II-III).
- La estimulación magnética transcraneal de alta frecuencia sobre el área motora suplementaria²⁰ y la directa anódica combinada con fisioterapia²¹ han mostrado algunos resultados positivos sobre los bloqueos de la marcha, pero la evidencia sigue siendo insuficiente, especialmente, a largo plazo.
- La estimulación del nervio vago ha mostrado recientemente lograr una mejoría sobre la sintomatología motora —medida por la subescala motora de la escala unificada para la enfermedad de Parkinson (UPDRS III; del inglés, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Motor sections)— y determinados parámetros de la marcha (tiem-

po de estación, amplitud y velocidad de la zancada), con una reducción significativa de determinados marcadores de oxidación e inflamación séricos²².

Trastornos del control postural

Los síntomas posturales axiales se presentan con más frecuencia en la población asiática, pero también son prevalentes en la caucásica (el 23,4 % de los pacientes con EP)²³, aunque solo una minoría alcanzan un rango extremo definitorio de anterócolis, camptocormia y síndrome de Pisa.

ANTERÓCOLIS

Se trata de una postura en flexión anterior de la cabeza y del cuello de, como mínimo, 45 grados, que —al menos, inicialmente— puede ser corregida de manera voluntaria, completa o casi completa transitoriamente. Es bastante infrecuente (el 5-6 % de los pacientes) y se presenta de forma subaguda y progresiva en fases más evolucionadas de la enfermedad. Su inicio agudo se ha relacionado con determinados fármacos (p. ej., agonistas dopaminérgicos, amantadina). En su fisiopatología, se ha considerado que se trata de una distonía o miopatía. Se suele recomendar la realización de un estudio de imagen cervical (resonancia magnética) y, a veces, electromiográfico. Su manejo comienza con la retirada del agonista dopaminérgico y/o amantadina, y se puede indicar el tratamiento con toxina botulínica, con resultados variables (nivel de evidencia IV). La ECP no muestra beneficio de manera aislada. Si existen datos de miopatía inflamatoria, se puede intentar un tratamiento con corticoides e, incluso, inmunosupresores (nivel de evidencia IV)⁴.

CAMPTOCORMIA

Se define como una flexión extrema hacia delante de la columna dorsolumbar, que se presenta en bipedestación, aumenta al andar y disminuye al tumbarse. Su causa no está clara, aunque se cree relacionada con una distonía de los músculos abdominales y/o miopatía de los músculos extensores paravertebrales, la cual se debe descartar¹. Existen casos descritos relacionados con mutaciones en el gen *POLG*²³.

¿Cómo manejar la camptocormia?^{1,4}

- No existe ningún tratamiento bien definido o aprobado. Su manejo sigue siendo médico, fisioterápico, con corsé y manejo del dolor.
- Se considerará la retirada de aquellos fármacos que pueden estar relacionados con su aparición: agonistas dopaminérgicos, anticolinérgicos, antipsicóticos, antiepilépticos y estatinas (miopatía).
- Si fluctúa o se aprecia alguna respuesta a la levodopa, se deberá ajustar la pauta. Si predomina el componente distónico, podría considerarse el tratamiento con anticolinérgicos en casos muy seleccionados y en pacientes jóvenes.
- Las inyecciones de toxina botulínica en los músculos abdominales (rectos anteriores y oblicuos externos), iliopsoas y paravertebrales dorsales han obtenido resultados variables²⁴ (nivel de evidencia IV).
- Las inyecciones repetidas de lidocaína en los músculos oblicuos externos pueden ser eficaces²⁵ (nivel de evidencia IV).
- Aunque de manera inconsistente, algunos pacientes mejoran inicialmente con ECP del NST o del globo pálido interno²⁶ (nivel de evidencia IV).
- La cirugía espinal correctora ha mostrado beneficio en casos aislados, con afectación medular y/o radicular con/sin fracturas vertebrales patológicas²⁷.

SÍNDROME DE PISA

Se define como la inclinación lateral del tronco (más de 10 grados), que se corrige de forma pasiva o en decúbito supino. Hay que diferenciarla de la escoliosis, aunque puede asociarse a ella. La fisiopatología es compleja y multifactorial, aunque también se ha relacionado con fármacos (neurolepticos e inhibidores de la acetilcolinesterasa) y no se puede descartar que exista un componente distónico. El manejo es equiparable al de la camptocormia, pues también hay que detectar los fármacos desencadenantes y retirarlos, además de ajustar la levodopa si hay alguna respuesta. El tratamiento principal es el fisioterápico y ortopédico, si bien, se ha descrito alguna respuesta con clozapina y anticolinérgicos (nivel de evidencia IV) y toxina botulínica en la musculatura paravertebral, el cuadrado lumbar y el iliopsoas (nivel de evidencia IV). Todavía más contradictorios y anecdóticos son

los resultados de la cirugía mediante ECP (del NST o del núcleo pedunculopontino) u ortopédica en casos graves con patología espinal asociada⁴.

RECOMENDACIONES DEL GATM DE 2022

La disfagia debe ser identificada precozmente y manejada de forma individualizada.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

Se debe ofrecer tratamiento logopédico a aquellos pacientes con problemas con la comunicación, la deglución o la saliva^{8,9}.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO A
Actualización de 2022**

En los pacientes con EPA, se debe determinar el riesgo de caídas y tratar las distintas causas médicas.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

La rehabilitación puede ser útil en los trastornos de la marcha.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

La fisioterapia debe formar parte del tratamiento sintomático del paciente con EP durante todo el proceso de la enfermedad, siendo sus objetivos:

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

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**

Los bloqueos de la marcha en *off* se tratan como el deterioro de fin de dosis. Cuando suceden en *on*, a veces, es útil una reducción de la medicación dopaminérgica.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

Ningún fármaco ha demostrado ser eficaz sobre los bloqueos de la marcha, aunque anticolinesterásicos como la rivastigmina reducen la frecuencia de las caídas.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B
Actualización de 2022**

Antes de considerar una complicación motora como refractaria, debe efectuarse un ajuste del tratamiento medicamentoso de primera o segunda línea, pues podría tratarse de un *on* subóptimo.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C
Actualización de 2022**

Abreviaturas: véase anexo II.

BIBLIOGRAFÍA

1. Von Maravic M, Gómez Heredia MJ. Manifestaciones motoras refractarias. En: Escamilla Sevilla F, Olivares Romero J (eds.). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos de Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2017. p. 97-102. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_561_Enfermedad_Parkinson.pdf
2. Cosentino G, Avenali M, Schindler A, Pizzorni N, Montomoli C, Abbruzzese G, et al. A multinational consensus on dysphagia in Parkinson's disease: screening, diagnosis and prognostic value. *J Neurol*. 2022;269(3):1335-52.
3. Mu L, Sobotka S, Chen J, Su H, Sanders I, Adler CH, et al.; Arizona Parkinson's Disease Consortium. Alpha-synuclein pathology and axonal degeneration of the peripheral motor nerves innervating pharyngeal muscles in Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2013;72(2):119-29.
4. Mata Álvarez-Santullano M, García Ramos R, Rojo Sebastián A. Identificación y manejo de las complicaciones motoras refractarias. En: Arbelo González JM, López del Val J, Durán MC, Linazasoro Cristóbal G (eds.). Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. 4. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. Madrid: Luzán 5; 2019. p. 199-218. Disponible en: <https://getm.sen.es/pdf/2019/GuiaParkinson.pdf>
5. Andersen LI, Madsen PV, Dalgaard P, Jensen G. Validity of clinical symptoms in benign esophageal disease, assessed by questionnaire. *Acta Med Scand*. 1987;221(2):171-7.
6. McHorney CA, Bricker DE, Kramer AE, Rosenbek JC, Robbins J, Chignell KA, et al. The SWAL-QOL outcomes tool for oropharyngeal dysphagia in adults: I. Conceptual foundation and item development. *Dysphagia*. 2000;15(3):115-21.
7. Warnecke T, Suttrup I, Schröder JB, Osada N, Oelenberg S, Hamacher C, et al. Levodopa responsiveness of dysphagia in advanced Parkinson's disease and reliability testing of the FEES-Levodopa-test. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;28:100-6.
8. Miyasaki J. Rehabilitation. En: Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, Miyasaki J, Fon EA, Schlossmacher M, et al. Canadian guideline for Parkinson disease. *CMAJ*. 2019;191(36):E989-1004. Disponible en: <https://www.parkinsonclinicalguidelines.ca/guideline/>
9. Parkinson's disease in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG71]. Londres: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/resources/parkinsons-disease-in-adults-pdf-1837629189061>
10. Lee SY, Seo HG, Paik NJ. Botulinum toxin injection for dysphagia: a blinded retrospective videofluoroscopic swallowing study analysis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2009;88(6):491-4.
11. Duranceau A. Cricopharyngeal myotomy in the management of neurogenic and muscular dysphagia. *Neuromuscul Disord*. 1997;7 Suppl1:S85-9.
12. Baumann A, Nebel A, Granert O, Giehl K, Wolff S, Schmidt W, et al. Neural correlates of hypokinetic dysarthria and mechanisms of effective voice treatment in Parkinson disease. *Neurorehabil Neural Repair*. 2018;32(12):1055-66.
13. Dalbosco Gadenz C, De Campos Moreira T, Capobianco DM, Cassol M. 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(2):97-105.
14. 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.
15. Moreau C, Delval A, Defebvre L, Dujardin K, Duhamel A, Petyt G, et al.; Parkgait-II study group. 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(7):589-96.
16. Henderson EJ, Lord SR, Brodie MA, Gaunt DM, Lawrence AD, Close JCT, et al. Rivastigmine for gait stability in patients with Parkinson's disease (ReSPOND): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(3):249-58.
17. Valldeoriola F, Grandas F, Santos-García D, Regidor I, Catalán MJ, Arbelo JM, et al. Long-term effectiveness of levodopa-carbidopa intestinal gel in 177 Spanish patients with advanced Parkinson's disease. *Neurodegener Dis Manag*. 2016;6(4):289-98.
18. Horn MA, Gulberti A, Hidding U, Gerloff C, Hamel W, Moll CKE, et al. Comparison of shod and unshod gait in patients with Parkinson's disease with subthalamic and nigral stimulation. *Front Hum Neurosci*. 2022;15:751242.

19. Valldeoriola F, Muñoz E, Rumià J, Roldán P, Cámara A, Compta Y, et al. Simultaneous low-frequency deep brain stimulation of the substantia nigra pars reticulata and high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus to treat levodopa unresponsive freezing of gait in Parkinson's disease: a pilot study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;60:153-7.
20. Mi TM, Garg S, Ba F, Liu AP, Liang PP, Gao LL, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves Parkinson's freezing of gait via normalizing brain connectivity. *NPJ Parkinsons Dis.* 2020;6:16.
21. Yotnuengnit P, Bhidayasiri R, Donkhan R, Chaluaysrimuang J, Piravej K. Effects of transcranial direct current stimulation plus physical therapy on gait in patients with Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2018;97(1):7-15.
22. Mondal B, Choudhury S, Banerjee R, Roy A, Chatterjee K, Basu P, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation improves clinical and molecular biomarkers of Parkinson's disease in patients with freezing of gait. *NPJ Parkinsons Dis.* 2021;7(1):46.
23. Pongmala C, Artusi CA, Zibetti M, Pitakpatapee Y, Wangthumrong T, Sangpeamsook T, et al. Postural abnormalities in Asian and Caucasian Parkinson's disease patients: a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022;97:91-8.
24. Jost WH. Use of botulinum neurotoxin in Parkinson's disease: a critical appraisal. *Toxins (Basel).* 2021;13(2):87.
25. Furusawa Y, Mukai Y, Kawazoe T, Sano T, Nakamura H, Sakamoto C, et al. Long-term effect of repeated lidocaine injections into the external oblique for upper camptocormia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(3):350-4.
26. Chan AK, Chan AY, Lau D, Durcanova B, Miller CA, Larson PS, et al. Surgical management of camptocormia in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2018;131(2):368-75.
27. Wadia PM, Tan G, Munhoz RP, Fox SH, Lewis SJ, Lang AE. Surgical correction of kyphosis in patients with camptocormia due to Parkinson's disease: a retrospective evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(4):364-8.

10

MANIFESTACIONES PSIQUIÁTRICAS Y COGNITIVAS¹

José Rafael Chacón Peña y José Manuel García Moreno

ACTUALIZACIÓN DE 2022

Cuatro guías de práctica clínica^{3-5,15}, nueve metanálisis y/o revisiones sistemáticas^{2,7,10,11,16,19,20,25,28} y tres ensayos clínicos^{17,18,24} añadidos.
Reformulación de las recomendaciones previas y 11 nuevas recomendaciones.

En este tema, se abordarán las manifestaciones neuropsiquiátricas de la enfermedad de Parkinson (EP), incluyendo la psicosis parkinsoniana (PsiP), los trastornos de conducta complejos, la depresión y la ansiedad. Por último, se revisará el tratamiento de la demencia y la apatía asociadas a la EP.

Psicosis parkinsoniana

El espectro clínico de la PsiP es muy amplio, oscilando desde ilusiones o alucinaciones visuales con crítica conservada, hasta delirios y psicosis alucinatoria manifiesta. La PsiP puede afectar hasta al 59,5 % de los pacientes. El riesgo de PsiP aumenta en pacientes con edad de inicio avanzada, dosis altas de fármacos dopaminérgicos, enfermedad de larga duración, deterioro cognitivo, depresión y trastorno de la conducta del sueño REM (TCSREM)¹⁻⁵. En su patogenia, están implicadas la sobreestimulación dopaminérgica de los sistemas mesolímbico y

mesocortical y la insuficiencia de los sistemas serotoninérgicos¹. Para su diagnóstico y cuantificación, la Movement Disorders Society (MDS) recomienda utilizar la escala de los síndromes positivo y negativo (PANS; del inglés, Positive and Negative Syndrome Scale) y la escala breve de evaluación psiquiátrica (BPRS; del inglés, Brief Psychiatric Rating Scale); sin embargo, una revisión concluyó que no existía ninguna escala para un cribado adecuado de los síntomas psicóticos en la EP, recomendando el desarrollo de una específica para tal fin⁶.

¿CÓMO TRATAR LA PSICOSIS PARKINSONIANA?

En el pasado, la PsiP se manejaba reduciendo la dosis de fármacos antiparkinsonianos y/o utilizando neurolepticos típicos, pero ambas medidas se asociaban a un empeoramiento de la EP. En la actualidad, el tratamiento de la PsiP incluye¹⁻⁵:

- Corrección de posibles factores exógenos (deshidratación, trastornos hidroelectrolíticos, estados hiperosmolares, lesiones orgánicas cerebrales, etc.).
- Retirada de anticolinérgicos y fármacos relacionados.
- Reducción o retirada, si es posible, de la dosis de otros fármacos antiparkinsonianos. En cualquier caso, siempre de forma lenta y por este orden (además de haber retirado los anticolinérgicos): amantadina, inhibidor de la monoaminooxidasa B (IMAO-B), agonista dopaminérgico (AD) y, si fuera necesario, inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (ICOMT) y levodopa (LD).
- Sin embargo, el recurso más eficaz es iniciar el tratamiento con un antipsicótico atípico (AA). A diferencia de los antipsicóticos clásicos, los AA tienen un mejor efecto sobre los síntomas negativos de la psicosis y presentan una menor incidencia de efectos adversos extrapiramidales (tanto agudos como crónicos). Tienen una mayor afinidad por los receptores de la serotonina de tipo 5-HT₂ 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 (AD) o un síndrome neuroleptico maligno-like (LD)¹⁻⁵.

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

- Pimavanserina. Es hasta la fecha el único fármaco aprobado por la Food and Drug Administration (FDA, 2016) para el tratamiento de la PsiP. Se trata de un antipsicótico con un mecanismo de acción novedoso, ya que es un agonista inverso 5-HT_{2A} y un modulador del receptor 5-HT_{2A}. Dos metanálisis recientes encontraron que la pimavanserina era un fármaco seguro y efectivo para el tratamiento de la PsiP^{2,7} (nivel de evidencia I). Este fármaco aún no está disponible en Europa.
- 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, mostraron una mejoría significativa de la PsiP sin acompañarse de empeoramiento motor^{8,9}, y una revisión sistemática con análisis bayesiano ha llegado a la misma conclusión, sugiriendo incluso su uso sistemático en el tratamiento de la PsiP¹⁰ (nivel de evidencia I). Se ha planteado su posible uso para prevenir recaídas, lo que permitiría el ascenso de la dosis de los fármacos dopaminérgicos. Algunos estudios también han mostrado efectos positivos sobre el temblor y las complicaciones motoras. Su principal problema es que se han descrito algunos casos de agranulocitosis y miocarditis, 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 dopaminérgicos D₂ y carece de la intensa actividad serotoninérgica para los receptores 5-HT_{2A} de otros AA, así como de la afinidad muscarínica M₁. Algunos estudios abiertos demuestran su eficacia y seguridad para controlar la PsiP sin empeorar el parkinsonismo, y su uso en la PsiP está muy extendido entre los neurólogos¹. En una revisión sistemática y metanálisis reciente que evaluaba su eficacia, se encontró que no mejoraba significativamente la PsiP⁷, mientras que, en el estudio con metanálisis bayesiano referido, se concluía que, aunque inferior a la clozapina, la quetiapina era superior al placebo, con una adecuada seguridad¹⁰ (nivel de evidencia II).
- Olanzapina. Es un análogo de la clozapina, con baja afinidad por los receptores dopaminérgicos D₂ estriatales. En el metanálisis ya men-

cionado, no se encontró una eficacia de la olanzapina sobre la PsiP y, además, podía empeorar el parkinsonismo⁷ (nivel de evidencia II).

- Ziprasidona. En una revisión sistemática, se concluyó que la ziprasidona era tan eficaz como la clozapina en el control de la PsiP y que el perfil de seguridad, efectos secundarios y eficacia era similar al de otros antipsicóticos usados en la PsiP. Además, su presentación parenteral (inexistente para los otros antipsicóticos) puede ser especialmente útil en la PsiP aguda¹¹ (nivel de evidencia II).
- Otros AA, como el aripiprazol, se han evaluado en pequeños estudios abiertos (nivel de evidencia IV), mostrándose dudosamente útil y con frecuentes efectos adversos extrapiramidales^{1,3}.

Trastornos de la conducta complejos

En la EP, se han descrito numerosas alteraciones del comportamiento, que se pueden agrupar en trastornos del control de los impulsos (TCI), síndrome de desregulación dopaminérgica y conductas estereotipadas o repetitivas. Estos trastornos son frecuentes y, a menudo, infradiagnosticados. 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, entre otras cosas, con una sobreestimulación de los receptores D₂, una reducción de los transportadores de dopamina en el estriado ventral, la disfunción de la vía mesocorticolímbica y la existencia de polimorfismos de los receptores D₃ y D₄ de la dopamina^{1,12,13}.

¿CUÁLES SON Y CÓMO SE MANEJAN LOS TRASTORNOS DE LA CONDUCTA COMPLEJOS?

Trastorno del control de los impulsos

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 3,5 y el 43 %¹³. Probablemente, el principal factor de riesgo para el desarrollo del TCI sea el tratamiento con AD, que puede aumentar la probabilidad de presentar un TCI hasta en 3,5 veces¹³. Otros factores de riesgo importantes para el

desarrollo de TCI son: el sexo (masculino para la hipersexualidad y la ludopatía, y femenino para las compras compulsivas y los atracones), la EP de inicio precoz, la duración de la enfermedad, la depresión, la ansiedad, determinados rasgos de la personalidad (impulsividad y conductas de búsqueda de novedades) y los antecedentes familiares o personales de conductas adictivas^{3-5,14-16}.

El manejo de estos trastornos se fundamenta en datos empíricos, dada la ausencia de ensayos clínicos (nivel de evidencia III-IV) y se basa, esencialmente, en^{1,3-5,14,16}:

1. Prevención de la aparición de estos trastornos informando previamente a los enfermos de estos potenciales efectos secundarios, particularmente, en aquellos con factores de riesgo para desarrollarlos.
2. Identificación precoz de estos trastornos, 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; del inglés, Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Short) puede ser de utilidad para tal fin.
3. Reducción o retirada de los AD, ajustando la dosis de LD. Es el abordaje más eficaz y debe hacerse lo antes posible, pero de un modo lento y gradual para reducir el riesgo de síndrome de retirada de AD (v. tema 9).
4. La adición de ICOMT, IMAO-B, amantadina, perfusión subcutánea de apomorfina o perfusión intestinal continua de LD/carbidopa puede ser considerada en caso de empeoramiento motor.
5. Más allá de lo anterior, no existe ningún otro abordaje con un buen nivel de evidencia para el manejo de los TCI. Se puede considerar la terapia cognitiva-conductual (TCC) o la adición de antipsicóticos atípicos (clozapina), antiepilépticos (valproato, zonisamida), naltrexona, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o ansiolíticos de acuerdo solo con comunicaciones personales o pequeños estudios controlados^{13,14}. El acetato de ciproterona se ha usado para tratar la hipersexualidad¹.

Síndrome de desregulación dopaminérgica

Consiste en el consumo compulsivo de LD 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 subestimada¹. Los factores de riesgo son los mismos que para el TCI, siendo el principal el tratamiento con dosis altas de LD a largo plazo. Estos pacientes pueden experimentar en situación *on* violentas discinesias, que no parecen generarles 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 LD¹ (nivel de evidencia IV).

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

Este trastorno se describió inicialmente en adictos a la cocaína y las 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 alteración de la actividad puede producirles irritación, ansiedad y frustración. Su prevalencia se calcula en torno al 3,7%¹. Se piensa que se trata de una desinhibición de los programas motores aprendidos debida a la hiperestimulación del estriado ventral.

El manejo empírico de las conductas estereotipadas pasa por la reducción de la dosis total de LD y la adición de ICOMT si fuera preciso, evitar el uso de selegilina, probar la amantadina y añadir AA (quetiapina) o ISRS¹ (nivel de evidencia III-IV).

Depresión

La depresión puede ocurrir a lo largo de toda la EP, desde la fase prodrómica o premotora hasta la avanzada. Se presenta con síntomas clínicamente significativos en el 30-50% de los pacientes y en el 60% de aquellos con enfermedad avanzada¹⁴.

¿CÓMO TRATAR LA DEPRESIÓN?

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

Tratamientos farmacológicos

Una revisión sistemática con metanálisis en red¹⁶ respalda el uso, tanto por eficacia como por seguridad, de varias clases de antidepresivos, incluidos los ISRS, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina (ISRSN), los antagonistas e inhibidores de la recaptación de la serotonina (AIRS), los antidepresivos tricíclicos (ATC), los antidepresivos tetracíclicos (ATTC) y los AD como el pramipexol. Todos ellos tenían un tamaño de efecto antidepresivo similar y mayor que el placebo^{1,3-5,14-16} (nivel de evidencia I). Entre los antidepresivos más utilizados destacan: los ISRS (citalopram: 10-20 mg/día; escitalopram: 10-15 mg/día; paroxetina: 10-20 mg/día; sertralina: 50-100 mg/día), los ISRSN (p. ej., duloxetina: 60 mg/día; venlafaxina: 75-150 mg/día), y los ATC (nortriptilina: 50 mg/día; desipramina: 50-75 mg/día)^{3-5,15}. En una guía de práctica clínica reciente, destacaron por el peso de la evidencia la venlafaxina y el pramipexol; este último con las consideraciones propias de los AD¹⁵. Los IMAO-B también han mostrado beneficios sobre los síntomas depresivos^{15,16}.

Tratamientos no farmacológicos

La TCC puede ser un tratamiento eficaz para la depresión asociada a la EP. Dos ensayos clínicos controlados aleatorizados de TCC administrada mediante teleconferencia o videoconferencia se asociaron a mejoras estadística y clínicamente significativas en la depresión en comparación con la atención habitual, y con resultados equivalentes a la TCC presencial (nivel de evidencia II)^{17,18}. La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) sobre la corteza prefrontal dorso-lateral (CPDL) izquierda ha mostrado resultados discrepantes. En un metanálisis de ocho estudios controlados (tres de ellos de diseño cruzado con fluoxetina), se concluía que la EMTr sobre la CPDL era eficaz en el tratamiento de la depresión en la EP, si bien, su efecto era similar al de la fluoxetina¹⁹ (nivel de evidencia II). La terapia electroconvulsiva (TEC) también ha mostrado su eficacia y buena tolerancia en pacientes con EP y depresión refractaria, con beneficios adicionales

temporales en la sintomatología motora en una revisión sistemática y metanálisis²⁰ (nivel de evidencia II).

Ansiedad

A pesar de que la ansiedad puede ser tan invalidante o más que la depresión, se ha estudiado menos. Hay que aclarar que esta sintomatología está presente con independencia de los períodos *off*, sin olvidar que puede ser uno de los síntomas predominantes en *off* o manifestarse exclusivamente en dicha situación, aunque lo más frecuente es su exacerbación y fluctuación con otros síntomas motores y no motores. Hasta un 40 % de los pacientes con EP pueden sufrir ansiedad, que, más comúnmente, se presenta como un trastorno de ansiedad generalizada, pero también puede presentarse como ataques de pánico, fobia social y agorafobia. Hasta en el 80 % de los pacientes, coexiste con depresión²¹.

¿CÓMO TRATAR LA ANSIEDAD?

Solo se ha encontrado un ensayo clínico para el tratamiento de la ansiedad en la EP, concretamente, con buspirona, que mejoró los síntomas de la ansiedad, pero con mala tolerancia²² (nivel de evidencia II).

Dado que los ISRS y los ISRSN están indicados para el tratamiento de la ansiedad en la población general, incluidos los pacientes ancianos, se consideran la opción de primera línea (nivel de evidencia III). Cuando los síntomas son incapacitantes, pueden usarse benzodiazepinas de semivida corta (lorazepam, alprazolam) en bajas dosis (nivel de evidencia III). Los síntomas de ansiedad en el contexto de fluctuaciones no motoras se manejan primero con ajustes en los tratamientos dopaminérgicos, aunque, a veces, se necesitan dosis bajas de benzodiazepinas para fluctuaciones no motoras e, incluso, síntomas de ansiedad generalizada²¹ (nivel de evidencia III).

La TCC fue superior a la simple monitorización clínica en el tratamiento de la ansiedad de la EP en el primer ensayo clínico aleatorizado no farmacológico realizado a tal efecto²³ (nivel de evidencia II). En otro ensayo clínico no farmacológico en pacientes con EP, el yoga basado en el *mindfulness* fue más eficaz en el alivio de la ansiedad y la depresión que el ejercicio físico de fuerza y resistencia²⁴ (nivel de evidencia II).

Demencia

La demencia se manifiesta, habitualmente, en una fase avanzada de la EP y, según una reciente revisión sistemática y metanálisis, tiene una prevalencia del 26,3% de los pacientes con EP, admitiendo una variabilidad metodológica del 14 al 55%²⁵. Se asocia a mayor duración de la enfermedad y a una edad más avanzada de inicio de la EP. El prototipo es un síndrome disejecutivo frontal, aunque también se ven afectados 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, deberían descartarse causas intercurrentes y potencialmente tratables (déficits vitamínicos, alteraciones tiroideas, neurosífilis, lesiones cerebrales estructurales).

¿CÓMO TRATAR LA DEMENCIA?

En el manejo de los pacientes, es necesario, en primer lugar, el cribado de otras enfermedades que pudieran actuar como agravantes y suspender los fármacos con potenciales efectos adversos cognitivos (anticolinérgicos, ATC, benzodiacepinas, etc.). Como tratamiento específico, se han ensayado distintos fármacos empleados en la demencia de tipo Alzheimer^{1,3-5,15}:

- Anticolinesterásicos: varias revisiones sistemáticas y metanálisis²⁶⁻²⁸ constatan la eficacia de la rivastigmina y el donepezilo en la mejora, además de la cognición, de los síntomas conductuales, las actividades de la vida diaria, la carga del cuidador y la impresión global (nivel de evidencia I). La galantamina también ha mostrado ser eficaz en el control de los síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos²⁸ (nivel de evidencia II).
- Memantina: en dos metanálisis, se concluye que la memantina no mejora la función cognitiva en su conjunto, pero sí lo hace en escalas de impresión global y en algunos dominios como la atención^{27,28} (nivel de evidencia II); distintas guías plantean su uso como fármaco de segunda elección si los anticolinesterásicos no son bien tolerados o están contraindicados^{3,4}; en casos seleccionados, podría considerarse la biterapia³.

Apatía

Es un trastorno emocional relacionado con la denervación dopaminérgica de las vías mesolímbicas y mesocorticales, en el que se reduce la motivación, disminuyendo 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, siendo necesario el desarrollo de escalas específicas para este trastorno. La apatía ocurre con la depresión y se superpone sintomáticamente a ella (es decir, la pérdida de interés es un síntoma tanto de la depresión como de la apatía), pero es común incluso en estudios de cohortes en los que se excluye a los pacientes con depresión y demencia. 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^{14,21,29,30}.

¿COMO TRATAR LA APATÍA?

El anticolinesterásico rivastigmina, y el AD piribedil 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 o la rotigotina lo han hecho en estudios abiertos (nivel de evidencia III-IV)^{1,5,15,21,29,30}.

RECOMENDACIONES DEL GATM DE 2022**PsiP**

En primer lugar, deben considerarse posibles factores precipitantes, así como suspender los fármacos con efectos anticolinérgicos.

RECOMENDACIÓN DE GRADO C

En segundo lugar, se debe plantear reducir lentamente los fármacos dopaminérgicos mientras no empeore el parkinsonismo.

RECOMENDACIÓN DE GRADO C

Si la PsiP persiste con suficiente gravedad, iniciar el tratamiento con un AA:

- Pimavanserina.

RECOMENDACIÓN DE GRADO A*
Actualización de 2022

- Clozapina (de elección, con controles hematológicos).

RECOMENDACIÓN DE GRADO A
Actualización de 2022

- Quetiapina (alternativa a la clozapina).

RECOMENDACIÓN DE GRADO B
Actualización de 2022

- Ziprasidona (una alternativa, pero con riesgo de empeoramiento motor).

RECOMENDACIÓN DE GRADO B
Actualización de 2022

- No utilizar olanzapina.

RECOMENDACIÓN DE GRADO A
Actualización de 2022

- No utilizar risperidona ni aripiprazol.

RECOMENDACIÓN DE GRADO C
Actualización de 2022

En caso de demencia asociada, considerar la rivastigmina.

RECOMENDACIÓN DE GRADO B

TRASTORNOS DE LA CONDUCTA COMPLEJOS

Se recomienda informar de su posible aparición y estar alerta ante la posibilidad de estos trastornos, interrogando específicamente a los pacientes de riesgo (especialmente, varones jóvenes con altas dosis de medicación).

RECOMENDACIÓN DE GRADO C

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

RECOMENDACIÓN DE GRADO C

En casos graves, o de difícil manejo, se debe considerar una valoración psiquiátrica.

RECOMENDACIÓN DE GRADO C

Continúa

RECOMENDACIONES DEL GATM DE 2022 (CONTINUACIÓN)

DEPRESIÓN

Terapia farmacológica:

- ISRS o ISRSN o ATC (siempre que el balance beneficio/riesgo se considere aceptable, teniendo en cuenta sus efectos adversos anticolinérgicos). **RECOMENDACIÓN DE GRADO A**
Actualización de 2022
- El pramipexol o los IMAO-B podrían considerarse en el manejo de la depresión. **RECOMENDACIÓN DE GRADO C**
Actualización de 2022

Terapia no farmacológica:

- TCC presencial o telemática. **RECOMENDACIÓN DE GRADO B**
Actualización de 2022
- EMTr. **RECOMENDACIÓN DE GRADO B**
- TEC en casos refractarios. **RECOMENDACIÓN DE GRADO B**
Actualización de 2022

ANSIEDAD

Terapia farmacológica:

- Debe optimizarse el tratamiento dopaminérgico en la ansiedad relacionada con fluctuaciones no motoras. **RECOMENDACIÓN DE GRADO C**
Actualización de 2022
- ISRS o ISRSN o ATC (siempre que el balance beneficio/riesgo se considere aceptable, teniendo en cuenta sus efectos adversos anticolinérgicos). **RECOMENDACIÓN DE GRADO C**
Actualización de 2022
- Benzodiacepinas de semivida corta. **RECOMENDACIÓN DE GRADO C**
Actualización de 2022

Terapia no farmacológica:

- TCC. **RECOMENDACIÓN DE GRADO B**
Actualización de 2022
- Yoga basado en *mindfulness*. **RECOMENDACIÓN DE GRADO B**
Actualización de 2022

Continúa

RECOMENDACIONES DEL GATM DE 2022 (CONTINUACIÓN)**DEMENCIA**

En primer lugar, considerar otras enfermedades agravantes y suspender los fármacos con potenciales efectos adversos cognitivos (anticolinérgicos, ATC, benzodiacepinas).

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

Inhibidores de la colinesterasa:

- Rivastigmina.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO A**

- Donepezilo.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO A**
Actualización de 2022

- Galantamina.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**
Actualización de 2022

APATÍA

Inhibidores de la colinesterasa:

- Rivastigmina.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**

Agonistas dopaminérgicos:

- Piribedil.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**

- Rotigotina, pramipexol y ropinirol.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

Abreviaturas: véase anexo II.

*Estos fármacos no estaban aprobados en Europa en el momento de la edición de esta guía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chacón Peña JR, Durán Ferreras E, García Moreno JM. Manifestaciones psiquiátricas y cognitivas. En: Escamilla Sevilla F, Olivares Romero J (eds.). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos de Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2017. p. 103-12. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_561_Enfermedad_Parkinson.pdf
2. Mansuri Z, Reddy A, Vadukapuram R, Trivedi C, Amara A. Pimavanserin in the treatment of Parkinson's disease psychosis: meta-analysis and meta-regression of randomized clinical trials. *Innov Clin Neurosci*. 2022;19(1-3):46-51.
3. Zurowski M. Phychosis/depression/cognitive impairment. En: Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, Miyasaki J, Fon EA, Schlossmacher M, et al. Canadian guideline for Parkinson disease. *CMAJ*. 2019;191(36):E989-1004. Disponible en: <https://www.parkinsonclinicalguidelines.ca/guideline/>
4. Parkinson's disease in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG71]. Londres: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/resources/parkinsons-disease-in-adults-pdf-1837629189061>

5. Gaig Ventura C, Ares Pensado P, Pagonabarraga Mora J, Bayés Rusiñol A, De Fàbregues Nebot O, López Valdés E, et al. Manejo y tratamiento de las complicaciones no motoras. En: Arbelo González JM, López del Val J, Durán MC, Linazasoro Cristóbal G (eds.). Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. 4. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. Madrid: Luzán S; 2019. p. 149-78. Disponible en: <https://getm.sen.es/pdf/2019/GuiaParkinson.pdf>
6. Martínez-Martín P, Leentjens AFG, De Pedro-Cuesta J, Chaudhuri KR, Schrag AE, Weintraub D. Accuracy of screening instruments for detection of neuropsychiatric syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2016;31(3):270-9.
7. Zhang H, Wang L, Fan Y, Yang L, Wen X, Liu Y, et al. Atypical antipsychotics for Parkinson's disease psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:2137-49.
8. Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1999;340(10):757-63.
9. Pollak P, Tison F, Rascol O, Destée A, Péré JJ, Senard JM, 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(5):689-95.
10. Iketani R, Furushima D, Imai S, Yamada H. Efficacy and safety of atypical antipsychotics for psychosis in Parkinson's disease: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020;78:82-90.
11. Younce JR, Davis AA, Black KJ. A systematic review and case series of ziprasidone for psychosis in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2019;9(1):63-71.
12. Augustine A, Winstanley CA, Krishnan V. Impulse control disorders in Parkinson's disease: from bench to bedside. *Front Neurosci.* 2021;15:654238.
13. Zhang JF, Wang XX, Feng Y, Fekete R, Jankovic J, Wu YC. Impulse control disorders in Parkinson's disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic strategies. *Front Psychiatry.* 2021;12:635494.
14. Weintraub D, Aarsland D, Chaudhuri KR, Dobkin RD, Leentjens AF, Rodríguez-Violante M, et al. The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges. *Lancet Neurol.* 2022;21(1):89-102.
15. Seppi K, Chaudhuri KR, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Pérez Lloret S, et al.; the collaborators of the Parkinson's Disease Update on Non-Motor Symptoms Study Group on behalf of the Movement Disorders Society Evidence-Based Medicine Committee. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. *Mov Disord.* 2019;34(2):180-98. Erratum in: *Mov Disord.* 2019;34(2):180-98.
16. Mills KA, Greene MC, Dezube R, Goodson C, Karmarkar T, Pontone GM. Efficacy and tolerability of antidepressants in Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33(4):642-51.
17. Dobkin RD, Mann SL, Gara MA, Interian A, Rodríguez KM, Menza M. Telephone-based cognitive behavioral therapy for depression in Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2020;94(16):e1764-e1773.
18. Dobkin RD, Mann SL, Weintraub D, Rodríguez KM, Miller RB, St Hill L, et al. Innovating Parkinson's care: a randomized controlled trial of telemedicine depression treatment. *Mov Disord.* 2021;36(11):2549-58.
19. Li S, Jiao R, Zhou X, Chen S. Motor recovery and antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on Parkinson disease: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(18):e19642.
20. Takamiya A, Seki M, Kudo S, Yoshizaki T, Nakahara J, Mimura M, et al. Electroconvulsive therapy for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2021;36(1):50-8.
21. Weintraub D. Management of psychiatric disorders in Parkinson's disease: neurotherapeutics - movement disorders therapeutics. *Neurotherapeutics.* 2020;17(4):1511-24.
22. Schneider RB, Auinger P, Tarolli CG, Iourinets J, Gil-Díaz MC, Richard IH. A trial of buspirone for anxiety in Parkinson's disease: safety and tolerability. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020;81:69-74.
23. Moonen AJH, Mulders AEP, Defebvre L, Duits A, Filinois B, Köhler S, et al. Cognitive behavioral therapy for anxiety in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Mov Disord.* 2021;36(11):2539-48.
24. Kwok JYY, Kwan JCY, Auyeung M, Mok VCT, Lau CKY, Choi KC, et al. Effects of mindfulness yoga vs stretching and resistance training exercises on anxiety and depression for people with Parkinson disease: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2019;76(7):755-63.
25. Severiano E Sousa C, Alarcão J, Pávao Martins I, Ferreira JJ. Frequency of dementia in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2022;432:120077.

26. Pagano G, Rengo G, Pasqualetti G, Femminella GD, Monzani, Ferrara N, et al. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(7):767-73.
27. Wang HF, Yu JT, Tang SW, Jiang T, Tan CC, Meng XF, 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(2):135-43.
28. Watts KE, Storr NJ, Barr PG, Rajkumar AP. Systematic review of pharmacological interventions for people with Lewy body dementia. *Aging Ment Health*. 2022:1-14. [En prensa].
29. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, Krack P. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol*. 2015;14(5):518-31.
30. Mele B, Van S, Holroyd-Leduc J, Ismail Z, Pringsheim T, Goodarzi Z. Diagnosis, treatment and management of apathy in Parkinson's disease: a scoping review. *BMJ Open*. 2020;10(9):e037632.

11

DISAUTONOMÍA¹

María José Pérez Navarro y Lucía Triguero Cueva

ACTUALIZACIÓN DE 2022

Tres guías de práctica clínica¹³⁻¹⁵, 13 metanálisis y/o revisiones sistemáticas^{3,5,8,10-12,16,17,19,21,22,36}, 10 ensayos clínicos^{23,24,28-32,33-35}, dos estudios longitudinales^{27,37}, cuatro revisiones^{9,18,20,37} y un consenso de expertos² añadidos.
Seis nuevas recomendaciones y reformulación de las recomendaciones previas.

Hipotensión ortostática

Se define como el descenso ≥ 20 mm Hg en la tensión arterial (TA) sistólica (TAS) o ≥ 15 mm Hg en la TA diastólica (TAD), o bien una TAS < 90 mm Hg durante los tres primeros minutos de la bipedestación^{1,2}. Tener hipotensión ortostática (HO) incrementa significativamente el riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson (EP)³. La HO ocurre en más del 50 % de los pacientes con 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 de 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 EP⁴. La influencia de los fármacos antiparkinsonianos en la HO es conocida, aunque no está aclarada la naturaleza de su asociación y se necesitan más estudios⁵.

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

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

¿CUÁNDO Y CÓMO TRATAR LA 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 diaria⁶. Se propone como punto de corte para indicar tratamiento una TA media menor de 75 mm Hg en bipedestación (mediante la prueba de la mesa basculante o *active standing*)⁷. En la tabla I, se muestran las medidas no farmacológicas y farmacológicas más habituales con sus niveles de evidencia^{1,8-16}.

Junto con lo previo, es conveniente vigilar la aparición de hipertensión supina con monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA), especialmente, cuando se trata la HO con fármacos⁸ (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 estas medidas no resultan suficientes, se pueden prescribir fármacos hipotensores de semivida corta, en dosis bajas, a la hora de acostarse (p. ej., captopril, losartán, nebivolol, nitratos)^{1,8,9} (nivel de evidencia IV). Hay acuerdo de indicar fármacos siempre que las cifras de TA nocturnas sean: TAD > 100 mm Hg y TAS > 180 mm Hg⁸ (nivel de evidencia IV).

Hipotensión posprandial

Es la presencia de hipotensión sintomática hasta 2 horas tras la ingesta. Aunque no existe consenso, la mayoría de los autores la definen como una caída de la TAS de >20 mm Hg dentro de las 2 horas posteriores a la ingesta¹⁷.

Tabla I. Tratamiento de la hipotensión ortostática^{1,8-16}

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO (nivel de evidencia IV)	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
En todos los casos:	Domperidona (nivel de evidencia III):
<ul style="list-style-type: none"> • Eliminar o reducir la medicación antihipertensiva. • Considerar reducir o cambiar la medicación antiparkinsoniana. • Tratamiento de la anemia, si existe. 	10 mg/8 h, con precaución en cardiópatas, ya que incrementa el de riesgo arritmia.
Aumentar la ingesta de sal (8-10 g/24 h) y líquidos (agua: 2-2,5 L/24 h).	Fludrocortisona (nivel de evidencia III):
Evitar la cafeína por la noche.	0,05-0,2 mg/24 h.
Realizar comidas frecuentes y pequeñas.	<ul style="list-style-type: none"> • Sin evidencia a largo plazo. • Precaución en cardiópatas. • Vigilar el desarrollo de edemas en los miembros. • Suplementar con potasio.
Evitar el alcohol.	Midodrina (nivel de evidencia IV):
Eleva el cabecero de la cama 30-40°.	2,5-10 mg, dos o tres veces al día (máximo: 30 mg/24 h). Una hora antes de realizar ejercicio, iniciar actividades, etc.
Ejercicio moderado aeróbico (en especial, el que aumente el tono en los miembros inferiores como caminar, ejercicios en piscina, etc.).	<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicada en pacientes cardiópatas, con insuficiencia renal, retención urinaria, feocromocitoma y tirotoxicosis. • Precaución en hepatopatías.
Uso de medias compresivas o faja abdominal.	Droxidopa (nivel de evidencia II):
	100-300 mg/24 h.
	Atomoxetina: 10-18 mg/12 h.
	Piridostigmina: 30-60 mg/12 h o 8 h.
	Vasopresina: 5-40 µg por vía intranasal al acostarse. Si presenta depleción de volumen.
	Eritropoyetina: 4000 U × 2 semanales/6 semanas. Si presenta anemia crónica.

¿CÓMO TRATAR LA HIPOTENSIÓN POSPRANDIAL?

Se realizarán modificaciones dietéticas: comidas menos copiosas y frecuentes, con disminución de la cantidad de hidratos de carbono (especialmente, azúcares simples), evitando el alcohol, el esfuerzo y las maniobras de Valsalva durante el período posprandial (manejo intensivo del estreñimiento si fuese el caso)^{8,13,17}.

Hiperhidrosis

La hiperhidrosis en pacientes con EP puede ser focal o generalizada. Puede darse en situación *off* (lo más habitual) y en *on*, asociándose con frecuencia a las complicaciones motoras (fluctuaciones y discinesias importantes)¹⁷. En casos de hiperhidrosis abundante o no relacionada con las situaciones descritas, se recomienda considerar una infección crónica, tirotoxicosis o posmenopausia¹³. La sudoración profusa, con frecuencia nocturna, puede deberse al tratamiento concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)¹⁸.

¿CÓMO TRATAR LA HIPERHIDROSIS?

En primer lugar, se debe optimizar la terapia dopaminérgica. Si con la medida previa no es suficiente, se valorará el tratamiento médico según las guías de manejo de la hiperhidrosis en población general¹⁹. En las formas focales, una alternativa es el uso de cloruro de aluminio tópico al 20%¹⁹ (nivel de evidencia IV), o la inyección de toxina botulínica en las axilas (nivel de evidencia I) o en las palmas de las manos (nivel de evidencia II)^{13,20}. El glicopirronio tópico ha demostrado efectividad para el control de la hiperhidrosis axilar y está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para este uso, pero no se comercializa en España¹⁹. La iontoforesis podría plantearse en casos de hiperhidrosis palmar¹⁹ (nivel de evidencia IV). En casos graves en los que fallan las medidas previas, se puede recurrir a la oxibutinina en dosis bajas²¹ (nivel de evidencia II), sola o en combinación con las terapias previas^{1,21}.

Estreñimiento¹

Está presente en la mayoría de pacientes, incluso de forma prodrómica, 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, disbiosis

intestinal²² y, en algunos casos, por disfunción anorrectal. Se define como dificultad defecatoria o existencia de menos de tres deposiciones a la semana. 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 fecal¹.

¿CÓMO TRATAR EL ESTREÑIMIENTO?

En la tabla II, se exponen las medidas no farmacológicas y farmacológicas más habituales junto a su nivel de evidencia^{1,9,13-16,23-26}.

Tabla II. Tratamiento del estreñimiento^{1,9,13,15,16,23-26}

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO (nivel de evidencia IV)	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
<p>Modificaciones de la dieta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beber de 2 a 2,5 litros diarios de agua (unos 8 vasos de agua aproximadamente). • Aumento de la ingesta diaria de fibra: panes con cereales de grano entero, y cereales integrales en las comidas, verduras y fruta (5-6 piezas de fruta diarias) de alto contenido en fibra como el kiwi (excluyendo los plátanos). • Incluir lácteos fermentados (p. ej., kéfir). • Comer en horarios regulares. <p>Ejercicio físico.</p> <p>Intentar evitar fármacos que favorezcan la aparición de estreñimiento.</p> <p>Como norma general, evitar el uso prolongado de laxantes.</p>	<p>Suplementos de fibra como ispágula (<i>psyllium</i>) o metilcelulosa (con hidratación abundante).</p> <p>Probióticos multicepa (nivel de evidencia I)^{23,24}.</p> <p>Domperidona: 10 mg/8 h (nivel de evidencia II).</p> <p>Enemas acuosos ocasionales.</p> <p>Laxantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osmóticos: docusato sódico, lactulosa, lactitol y, sobre todo, macrogol (polietilenglicol) (nivel de evidencia II) 1-3 sobres al día. • Estimulantes: bisacodilo, picosulfato de sodio, senósidos (nivel de evidencia IV). • Activadores del canal de cloro: linaclotida y lubiproston⁹ (nivel de evidencia IV). <p>En la disfunción anorrectal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxina botulínica en el músculo puborrectal²⁴ (nivel de evidencia III). • Apomorfina subcutánea en períodos <i>off</i> intensos. • Terapia de <i>biofeedback</i>²⁵.

Sialorrea

El babeo en la EP se debe a la disfunción de la motilidad orofaríngea con reducción de la frecuencia de deglución de la saliva, produciendo la acumulación de saliva dentro de la boca; no se debe a una hipersalivación. Está presente en, aproximadamente, el 30 % de los pacientes con EP en estadios moderados, aumentando su prevalencia a medida que avanza la enfermedad y la edad. La disfagia es más frecuente en pacientes con este síntoma²⁷.

¿CÓMO TRATAR LA SIALORREA?

- Como primer paso y en la medida de lo posible, se aconseja retirar todos los fármacos que puedan aumentarla (p. ej., antipsicóticos) y ajustar el tratamiento dopaminérgico.
- Se puede considerar la remisión a rehabilitación para el tratamiento específico de la deglución y la disfagia si la hubiera (v. temas 9 y 17); incluso masticar caramelos o chicles sin azúcar pueden mejorarla, pero la evidencia es escasa (nivel de evidencia IV)^{1,13}.
- En casos más graves (tabla III):
 - Infiltración de toxina botulínica en las glándulas salivales^{1,13-16,28-30} (nivel de evidencia I).

Tabla III. Otros tratamientos de las disautonomías en la enfermedad de Parkinson^{13-16,28,31,32-35}

Síntoma	Medidas farmacológicas	Nivel de evidencia
Hiperhidrosis	Toxina botulínica: • Onabotulinumtoxina A*.	Nivel I
Sialorrea	Toxina botulínica: • Rimabotulinumtoxina B ^{28**} . • Incobotulinumtoxina A ^{29*} . Anticolinérgicos: • Glicopirrolato oral: 1 mg/12 h u 8 h ^{31,32*} . • Solución de atropina al 1 % sublingual. • Bromuro de ipratropio en espray.	Nivel I Nivel I Nivel IV Nivel IV
Vejiga hiperactiva	Toxina botulínica: • Onabotulinumtoxina A*.	Nivel III

Continúa

Tabla III. Otros tratamientos de las disautonomías en la enfermedad de Parkinson^{13-16,28,31,32-35} (continuación)

Síntoma	Medidas farmacológicas	Nivel de evidencia
Vejiga hiperactiva	Anticolinérgicos:	
	• Solifenacina: 5-10 mg/24 h ^{33*} .	Nivel II
	• Oxibutinina oral: inicio 5 mg/24 h (incremento semanal hasta 30 mg/24 h); 1 parche transdérmico cada 3-4/días*.	Nivel IV
	• Tolterodina: 1-2 mg/12 h o 2-4 mg/24 h en liberación prolongada*.	Nivel IV
	• Propiverina: 15 mg/12 h o 30 mg/24 h en liberación prolongada*.	Nivel IV
	• Fesoterodina: 4-8 mg/24 h en liberación prolongada.	Nivel IV
	• Cloruro de tropio: 20 mg/12 h o 60 mg/24 h en liberación prolongada*.	Nivel IV
	Agonista adrenérgico β_3:	
	• Mirabegrón: 25-50 mg/24 h ^{34,35*} .	Nivel I
Disfunción eréctil	Inhibidor de la 5-fosfodiesterasa:	
	• Sildenafil: 25-100 mg*.	Nivel II

*Aprobado por la FDA y la AEMPS para esta indicación.

**Aprobado por la FDA para esta indicación.

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (del inglés, Food and Drug Administration).

- Glicopirrolato oral, en dosis de 1 mg dos o tres veces al día; es un anticolinérgico eficaz para el tratamiento a corto plazo de la sialorrea en la EP^{1,13,31,32} (nivel de evidencia I).
- Colector de saliva portátil^{1,14}.
- Otros tratamientos sin evidencia suficiente^{9,14}: solución oftálmica de atropina al 1 % sublingual y bromuro de ipratropio en spray (nivel de evidencia IV).

Disfunción urinaria

Más del 80 % de los pacientes desarrollan problemas urinarios, habitualmente, por hiperreflexia del detrusor. La nicturia es el síntoma más común y precoz, seguido del aumento de la frecuencia y urgencia miccionales durante el día. La incontinencia urinaria es menos frecuente⁹.

¿CÓMO TRATAR LA DISFUNCIÓN URINARIA?

En primer lugar, hay que descartar enfermedades intercurrentes como infecciones 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 para la hiperactividad del detrusor, se incluyen (tabla III):

- Anticolinérgicos (antimuscarínicos)^{1,13-16}:
 - Solifenacina³³: 5-10 mg/24 h (nivel de evidencia II).
 - Oxibutinina: inicio con 5 mg/24 h e incrementos semanales hasta un máximo de 30 mg/24 h; también existe en parches transdérmicos (1 parche cada 3-4 días).
 - Tolterodina: 1-2 mg/12 h, o 4 mg/24 h en fórmula de liberación prolongada.
 - Propiverina: 15 mg/12 h o 30 mg/24 h en liberación prolongada.
 - Fesoterodina: 4-8 mg/24 h en liberación prolongada.
 - Cloruro de trospio: 20 mg/12 h, 1 hora antes de las comidas o con el estómago vacío.

Se deben administrar con precaución, ya que, a excepción del cloruro de trospio y la darifenacina (no comercializada en España), el resto atraviesan la barrera hematoencefálica, con riesgo de síndrome confusional. Tienen un nivel de evidencia IV, excepto la solifenacina.

- Agonista adrenérgico β_3 :
 - Mirabegrón^{34,35}: 25-50 mg/24 h (nivel de evidencia I). Tiene baja penetración en el sistema nervioso central.
- **Otras terapias:** en algunos pacientes, mejoran los síntomas miccionales con la apomorfina subcutánea e, incluso, tras ser intervenidos mediante un procedimiento de estimulación cerebral profunda (v. temas 13 y 14). En la hiperactividad del detrusor, puede indicarse el tratamiento con toxina botulínica^{1,13} (nivel de evidencia III).

Disfunción sexual

La disfunción sexual es habitual en pacientes con EP, especialmente, conforme progresa la enfermedad (en torno al 80%)⁹, siendo mayor el riesgo en varones que en mujeres³⁶. En varones, incluye la disfunción

eréctil, la insatisfacción sexual y la eyaculación precoz; en mujeres, se presenta como anorgasmia o hiporgasmia, disminución del deseo sexual y sequedad vaginal⁹.

¿CÓMO TRATAR LA DISFUNCIÓN SEXUAL?

En primer lugar, se deben identificar y tratar las posibles causas intercurrentes: endocrinológicas (diabetes mellitus, hipotiroidismo e hiperprolactinemia), depresión o ansiedad, fármacos (ISRS, hidroclorotiazida, betabloqueantes y alfabloqueantes, etc.) o enfermedad prostática.

En varones, la disfunción eréctil se puede tratar con inhibidores de la fosfodiesterasa como el sildenafil (nivel de evidencia II)^{1,13,15}, con precaución por el riesgo de HO. También existen otras medidas como el uso de bomba de vacío, inyecciones intracavernosas, supositorios transuretrales de la prostaglandina sintética alprostadil o cirugía protésica del pene⁹.

Las opciones terapéuticas para la disfunción sexual femenina son limitadas e incluyen lubricación vaginal, hormonoterapia y psicoterapia⁹.

Pérdida de peso

Es un problema frecuente en fases avanzadas de la enfermedad. Aunque su causa es desconocida, posiblemente, sea multifactorial, relacionándose con la gravedad de la sintomatología y con una probable disfunción hipotalámica^{1,37}.

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

Hay que descartar otras causas médicas (neoplasias, enfermedades endocrinológicas), investigar si existe una dificultad deglutoria, tratar las complicaciones motoras y considerar suplementos dietéticos o la valoración por dietética¹.

RECOMENDACIONES DEL GATM DE 2022

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
DE GRADO C**

La HO debe manejarse inicialmente con medidas no farmacológicas y, en caso necesario (TA media en ortostatismo < 75 mm Hg), se puede optar por iniciar el tratamiento con fludrocortisona.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

Considerar la MAPA para la detección de hipertensión supina.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

En la hipertensión supina, debe considerarse un hipotensor nocturno (TAS > 180 mm Hg) de semivida corta si no son suficientes las medidas no farmacológicas.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**
Actualización de 2022

La hipotensión posprandial debe manejarse con modificaciones dietéticas.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

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

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

La infiltración con toxina botulínica es una medida eficaz para la hiperhidrosis axilar profusa.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO A**
Actualización de 2022

El tratamiento del estreñimiento debe comenzar con medidas no farmacológicas.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

En el estreñimiento grave, puede considerarse el tratamiento con probióticos multicepa.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO A**
Actualización de 2022

En el estreñimiento grave, puede considerarse el tratamiento con macrogol.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**

La infiltración con toxina botulínica de las glándulas salivales es una medida eficaz en la sialorrea o babeo.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO A**
Actualización de 2022

En la hiperreflexia del detrusor vesical, es eficaz el mirabegrón.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO A**
Actualización de 2022

En la hiperreflexia vesical, se pueden usar otros anticolinérgicos con precaución, y la toxina botulínica en casos refractarios.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

El sildenafil puede usarse en la disfunción eréctil.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**
Actualización de 2022

Abreviaturas: véase anexo II.

BIBLIOGRAFÍA

- Pérez Navarro MJ, Piñar Morales R. Disautonomía. En: Escamilla Sevilla F, Olivares Romero J (eds.). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2017; p. 113-20. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_561_Enfermedad_Parkinson.pdf
- Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, Frazier-Mills C, Freeman R, Isaacson S, et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol*. 2017;264(8):1567-82.
- Mu F, Jiao Q, Du X, Jiang H. Association of orthostatic hypotension with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurol Sci*. 2020;41(6):1419-26.
- Udow SJ, Robertson AD, MacIntosh BJ, Espay AJ, Rowe JB, Lang AE, et al. 'Under pressure': is there a link between orthostatic hypotension and cognitive impairment in α -synucleinopathies? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(12):1311-21.
- Nimmons D, Bhanu C, Orlu M, Scrag A, Walters K. Orthostatic hypotension and antiparkinsonian drugs: a systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2022;35(5):639-54.
- Merola A, Romagnolo A, Rosso M, López-Castellanos JR, Wissel BD, Larkin S, et al. Orthostatic hypotension in Parkinson's disease: does it matter if asymptomatic? *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;33:65-71.
- Palma JA, Gómez-Esteban JC, Norcliffe-Kaufmann L, Martínez J, Tijero B, Berganzo K, et al. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: how much you fall or how low you go? *Mov Disord*. 2015;30(5):639-45.
- Katsi V, Papakonstantinou I, Solomou E, Antonopoulos AS, Vlachopoulos C, Tsioufis K. Management of hypertension and blood pressure dysregulation in patients with Parkinson's disease—a systematic review. *Curr Hypertens Rep*. 2021;23(5):26.
- Palma JA, Kaufmann H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. *Mov Disord*. 2018;33(3):372-90.
- Bacchi S, Chim I, Kramer P, Postuma RB. Domperidone for hypotension in Parkinson's disease: a systematic review. *J Parkinsons Dis*. 2017;7(4):603-17.
- Veazie S, Peterson K, Ansari Y, Chung KA, Gibbons CH, Raj SR, et al. Fludrocortisone for orthostatic hypotension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5(5):CD012868.
- Biaggioni I, Hewitt LA, Rowse GJ, Kaufmann H. Integrated analysis of droxidopa trials for neurogenic orthostatic hypotension. *BMC Neurol*. 2017;17(1):90.
- Udow S, Fox S. Autonomic dysfunction. En: Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, Miyasaki J, Fon EA, Schlossmacher M, et al. Canadian guideline for Parkinson disease. *CMAJ*. 2019;191(36):E989-1004. Disponible en: <https://www.parkinsonclinicalguidelines.ca/guideline/>
- Parkinson's disease in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG71]. Londres: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/resources/parkinsons-disease-in-adults-pdf-1837629189061>
- Gaig Ventura C, Ares Pensado P, Pagonabarraga Mora J, Bayés Rusiñol A, De Fàbregues Nebot O, López Valdés E, et al. Manejo y tratamiento de las complicaciones no motoras. En: Arbelo González JM, López del Val J, Durán MC, Linazasoro Cristóbal G (eds.). Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. 4. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. Madrid: Luzán 5; 2019. p. 149-78. Disponible en: <https://getm.sen.es/pdf/2019/GuiaParkinson.pdf>
- Seppi K, Ray Chaudhuri KR, Coelho M, Fox SH, Karzenschlager R, Pérez Lloret S, et al.; the collaborators of the Parkinson's Disease Update on Non-Motor Symptoms Study Group on behalf of the Movement Disorders Society Evidence-Based Medicine Committee. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. *Mov Disord*. 2019;34(2):180-98. Erratum in: *Mov Disord*. 2019;34(5):765.
- Pavelić A, Krbot Skorić M, Crnošija L, Habek M. Postprandial hypotension in neurological disorders: systematic review and meta-analysis. *Clin Auton Res*. 2017;27(4):263-71.
- Coon EA, Low PA. Thermoregulation in Parkinson disease. *Handb Clin Neurol*. 2018;157:715-25.
- Stuart ME, Strite SA, Gillard KK. A systematic evidence-based review of treatments for primary hyperhidrosis. *J Drug Assess*. 2020;10(1):35-50.
- Mitchell SD, Sidiropoulos C. Therapeutic applications of botulinum neurotoxin for autonomic symptoms in Parkinson's disease: an updated review. *Toxins (Basel)*. 2021;13(3):226.

21. Briatico G, Pampena R, Fulgione E, Babino G, Giorgio CM, D'Ambra I, et al. Real-life experience with oral oxybutynin long-term continuous therapy in severe hyperhidrosis and systematic review of the literature. *Dermatol Ther.* 2021;34(2):e14832.
22. Nishiwaki H, Ito M, Ishida T, Hamaguchi T, Maeda T, Kashihara K, et al. Meta-analysis of gut dysbiosis in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2020;35(9):1626-35.
23. Ibrahim A, Ali RAR, Manaf MRA, Ahmad N, Tajruruddin FW, Qin WZ, et al. Multi-strain probiotics (Hexbio) containing MCP BCMC strains improved constipation and gut motility in Parkinson's disease: a randomised controlled trial. *PLoS One.* 2020;15(12):e0244680.
24. Tan AH, Lim SY, Chong KK, Manap MAA, Hor JW, Lim JL, et al. Probiotics for constipation in Parkinson disease: a randomized placebo-controlled study. *Neurology.* 2021;96(5):e772-e782.
25. Albanese A, Brisinda G, Bentivoglio AR, Maria G. Treatment of outlet obstruction constipation in Parkinson's disease with botulinum neurotoxin A. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(6):1439-40.
26. Rao SSC, Valetin J, Brown CK, Zimmermann B, Schulze K. Long-term efficacy of biofeedback therapy for dyssynergic defecation: randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(4):890-6.
27. Van Wamelen DJ, Leta V, Johnson J, Lazcano Ocampo C, Podlowska AM, Rukavina K, et al. Drooling in Parkinson's disease: prevalence and progression from the non-motor international longitudinal study. *Dysphagia.* 2020;35(6):955-61.
28. Chinnapongse R, Gullo K, Nemeth P, Zhang Y, Griggs L. Safety and efficacy of botulinum toxin type B for treatment of sialorrhea in Parkinson's disease: a prospective double-blind trial. *Mov Disord.* 2012;27(2):219-26.
29. Jost WH, Friedman A, Michel O, Oehlwein C, Slawek J, Bogucki A, et al. SIAXI: placebo-controlled, randomized, double-blind study of incobotulinumtoxin A for sialorrhea. *Neurology.* 2019;92(17):e1982-e1991.
30. Isaacson SH, Ondo W, Jackson CE, Trosch RM, Molho E, Pagan F, et al.; MYSTICOL Study Group. Safety and efficacy of rimabotulinumtoxin B for treatment of sialorrhea in adults: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2020;77(4):461-9.
31. Arbouw MEL, Movig KLL, Koopmann M, Poels PJE, Guchelaar HJ, Egberts TCG, et al. Glycopyrrolate for sialorrhea in Parkinson disease: a randomized, double-blind, crossover trial. *Neurology.* 2010;74(15):1203-7.
32. Mestre TA, Freitas E, Basndwah A, Ruiz López M, Machado de Oliveira L, Al-Shorafat SM, et al. Glycopyrrolate improves disability from sialorrhea in Parkinson's disease: a 12-week controlled trial. *Mov Disord.* 2020;35(12):2319-23.
33. Zesiewicz TA, Evatt M, Vaughan CP, Jahan I, Singer C, Ordorica R, et al.; Non-Motor Working Group of the Parkinson Study Group (PSG). Randomized, controlled pilot trial of solifenacin succinate for overactive bladder in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(5):514-20.
34. Cho SY, Jeong SJ, Lee S, Kim J, Lee SH, Choo MS, et al. Mirabegron for treatment of overactive bladder symptoms in patients with Parkinson's disease: a double-blind, randomized placebo-controlled trial (Parkinson's Disease Overactive bladder Mirabegron, PaDoMi Study). *NeuroUrol Urodyn.* 2021;40(1):286-94.
35. Moussa M, Chakra MA, Dabboucy B, Fares Y, Dellis A, Papatsois A. The safety and effectiveness of mirabegron in Parkinson's disease patients with overactive bladder: a randomized controlled trial. *Scand J Urol.* 2022;56(1):66-72.
36. Zhao S, Wang J, Xie Q, Luo L, Zhu Z, Liu Y, et al. Parkinson's disease is associated with risk of sexual dysfunction in men but not in women: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med.* 2019;16(3):434-46.
37. Ghourchian S, Gruber-Baldini AL, Shakya S, Herndon J, Reich SG, Von Coelln R, et al. Weight loss and weight gain in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021;83:31-6.

12

TRASTORNOS DEL SUEÑO¹

Mercedes Muñoz Pasadas y Javier Pelegrina Molina

ACTUALIZACIÓN DE 2022

Dos guías de práctica clínica^{4,7}, una revisión sistemática⁶, dos ensayos clínicos^{11,12}, dos estudios longitudinales^{9,14} y tres revisiones^{2,8,15} añadidos. Dos nuevas recomendaciones.

El sueño se altera en el 70-98 % de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) a lo largo del proceso evolutivo, y repercute en la calidad de vida y el estado cognitivo e, incluso, aumenta el riesgo de caídas². 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 pedunculo-pontino, hipotálamo y área tegmental ventral— y factores secundarios, como los trastornos motores, no motores y derivados de la propia medicación¹.

El sueño en la EP se altera en su macroestructura, con fragmentación y aumento del sueño superficial, y microestructura. Los estudios polisomnográficos muestran una reducción de los grafoelementos típicos del sueño no REM, como son los husos y los complejos K9, y una insuficiente atonía durante sueño REM (movimiento ocular rápido; del inglés, *rapid eye movement*). Ocasionalmente, puede observarse una intrusión del sueño REM en el sueño no REM, perdiéndose su alterancia clínica. También se han descrito ataques de sueño diurno, integrados por la fase N2 del sueño no REM. El descenso del sueño REM está relacionado con la afectación del locus cerúleo 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 desencadenarse por la afectación de la *pars alfa* del perilocus cerúleo del puente¹.

El espectro de alteraciones del sueño en la EP según la Clasificación Internacional comprende insomnio, somnolencia diurna, alteraciones respiratorias, alteraciones circadianas, trastornos del movimiento durante el sueño, síndrome de las piernas inquietas (SPI) y parasomnias³. El insomnio es el trastorno más frecuente, con una prevalencia muy variable; existen estudios con una prevalencia de hasta un 80 %⁴. En estadios avanzados de la enfermedad, la levodopa (LD) puede mostrar un efecto supresor sobre el sueño REM¹.

Insomnio¹

Los pacientes refieren dificultad tanto para conciliar el sueño como para poder mantenerlo, lo que afecta de manera significativa a las funciones cognitivas, especialmente, las funciones ejecutivas, la memoria de trabajo y la atención. Se suele observar un incremento de despertares y una fragmentación del sueño.

Están implicados varios factores:

- Motores: acinesia nocturna, distonía *off*, etc.
- Efectos adversos farmacológicos:
 - Alteraciones primarias del sueño (amantadina, agonistas dopaminérgicos [AD], selegilina, rasagilina, entacapona, anticolinesterásicos y antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina [ISRS] o venlafaxina)².
 - Movimientos periódicos de las piernas (MPP), SPI, trastornos de la conducta del sueño REM (TCSREM), disfunción autonómica-nicturia, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).

¿CÓMO EVALUAR EL INSOMNIO?

En los pacientes con insomnio, debe de 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: el índice de calidad del sueño de Pittsburg (PSQI; del inglés, Pittsburgh Sleep Quality Index), la escala unificada para la enfermedad de Parkinson (UPDRS; del inglés, Unified Parkinson's Disease Rating Scale), la escala de sueño en la enfermedad de Parkinson (PDSS; del inglés, Parkinson Disease Sleep Scale), la escala de evaluación del sueño en la enfermedad de Parkinson (SCOPA-S; del inglés, Scales for Outcomes of Parkinson's Disease-Sleep), la escala unificada para la enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS-UPDRS; del inglés, Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale) o el cuestionario de síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson (NMS-Q; del inglés, Non-Motor Symptoms Questionnaire for Parkinson's Disease); todos ellos 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, MPP y SPI), síntomas no motores (alucinaciones, calambres, dolor, etc.) y otros relacionados con el sueño como el insomnio y la nicturia^{1,5}.

En determinados casos, podría realizarse una actigrafía, además, considerando las limitaciones de la anamnesis, se puede valorar la necesidad de la realizar una polisomnografía (PSG) (tabla I)^{1,6}.

Tabla I. Métodos de evaluación de los trastornos del sueño en la enfermedad de Parkinson (modificada de Chahine et al., 2017)⁶

TCSREM	PSG
Insomnio	PSG (en el insomnio de mantenimiento, para excluir SAOS y SPI)
SPI	Prueba de inmovilización sugerida
MPP	PSG (>15/hora)
Alteraciones de los ritmos circadianos	Actigrafía DLMO
Somnolencia diurna	MSLT MWT Actigrafía

DLMO: inicio de la secreción de melatonina con la atenuación de la luz (del inglés, *dim light melatonin onset*); MPP: movimientos periódicos de las piernas; MSLT: prueba de latencias múltiples (del inglés, *multiple sleep latency test*); MWT: prueba de mantenimiento de la vigilia (del inglés, *maintenance of wakefulness test*); PSG: polisomnografía; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; SPI: síndrome de las piernas inquietas; TCSREM: trastorno de la conducta del sueño REM.

¿CÓMO TRATAR EL INSOMNIO?^{1,4,6-8}

- Recomendaciones sobre la higiene de sueño (nivel de evidencia IV): evitar el alcohol durante la noche, la cafeína, el té y el tabaco. Establecer horarios regulares para irse a la cama y levantarse, programar un horario de siestas diurnas, realizar ejercicio, etc.
- Retirar o reducir los fármacos con efectos estimulantes (nivel de evidencia IV).
- Tratar factores como el SAOS (con presión positiva continua en las vías respiratorias [CPAP; del inglés, *continuous positive airway pressure*]), el SPI o la nicturia (con oxibutinina, tolterodina o flavoxato) (nivel de evidencia IV).
- Evaluar el estado motor y considerar la administración de AD como la rotigotina (nivel de evidencia I), aumentar el número de tomas de LD/carbidopa reduciendo la cantidad en cada toma y/o la administración de LD/carbidopa antes de ir a dormir o en el primer «microdespertar». Los estudios con rotigotina demuestran mejoría en las escalas PDSS y PSQI y en los parámetros polisomnográficos^{1,6-8}.
- Melatonina en dosis de 5-50 mg (nivel de evidencia II).
- En pacientes con ansiedad y/o depresión, deben valorarse los anti-depresivos con acción sedante, considerándose los ISRS y los anti-depresivos tricíclicos como de primera elección (p. ej., doxepina: 1-10 mg; trazodona: 50 mg). Si son ineficaces, pueden indicarse benzodiacepinas de semivida media-corta o hipnóticos (zopiclona) en dosis bajas y durante el menor tiempo posible. En casos refractarios, se puede utilizar quetiapina y, en casos graves, clozapina (nivel de evidencia IV).
- La estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico y del párido interno, y las terapias de perfusión (apomorfina subcutánea y LD/carbidopa intestinal) mejoran la calidad del sueño, aunque no están indicadas con este objetivo (nivel de evidencia III).
- Otros fármacos como la safinamida⁹ o la zonisamida² (25-50 mg) han mostrado un efecto beneficioso en el sueño nocturno y sobre la somnolencia diurna.

Hipersomnia¹

Puede dividirse en:

- Hipersomnia diurna. Los factores relacionados son: edad, sexo masculino, estadio de la enfermedad, uso de AD, antidepresivos y/o ansiolíticos.
- Ataques de sueño. Se han relacionado con los AD, aunque también con la LD, sobre todo, con formulaciones retardadas.
- Ataques de sueño, episodios de somnolencia intensa e irresistible sin pródromos, de corta duración, que conllevan alto riesgo de accidentes de tráfico y domésticos. Se han relacionado con los AD, aunque también con la LD, sobre todo, con formulaciones retardadas.

La hipersomnia puede evaluarse con diferentes escalas como la escala de Epworth, con la sección de sueño diurno de la escala SCOPA-S o con la escala de somnolencia de Stanford (SSS; del inglés, Stanford Sleepiness Scale)¹.

De forma objetiva, se dispone de dos pruebas: la prueba de latencias múltiples (MSLT; del inglés, *multiple sleep latency test*) y la prueba de mantenimiento de la vigilia (MWT; del inglés, *maintenance of wakefulness test*). En la MSLT, una latencia inferior a 5 minutos o el inicio del sueño en fase REM son indicativos de una somnolencia patológica. La MWT mide la capacidad del paciente para estar despierto; una latencia media del sueño inferior a 8 minutos se considera patológica¹. La MSLT es la más usada en la clínica para evaluar la somnolencia diurna, aunque la prueba de referencia es la PSG¹ (tabla I).

¿CÓMO TRATAR LA HIPERSOMNIA?^{1,10}

- Descartar otras enfermedades que puedan producir hipersomnia y, en tal caso, tratarlas, como, por ejemplo, el SAOS.
- Alertar al paciente de posibles riesgos en la conducción u otras actividades por el aumento del riesgo de accidentes.
- Valorar la reducción de fármacos que puedan producir hipersomnia, incluidos los AD (debe tenerse en cuenta el riesgo de que empeoren otros síntomas).
- Fototerapia. El tratamiento con luz brillante por la mañana es eficaz en los casos con un retraso de fase, mientras que el mismo trata-

miento en las primeras horas de la tarde es útil en el avance de fase (nivel de evidencia II)¹¹. 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 la ficha técnica:
 - Modafinilo en dosis de 200 mg (nivel de evidencia I)¹.
 - Cafeína en dosis de 200 mg/12 h (puede mejorar la percepción subjetiva de sueño).
 - Oxibato sódico: un ensayo clínico cruzado reciente mostró un beneficio de la toma de oxibato sódico antes de acostarse en 8 de los 12 pacientes tratados (nivel de evidencia II), aunque se detectaron eventos apneicos mediante PSG¹².
 - Metilfenidato en dosis de 10 mg tres veces al día: produce una mejora significativa de la fatiga (nivel de evidencia IV).

Trastorno de la conducta del sueño REM¹

El TCSREM es la parasomnia más frecuente, estando presente entre un 46 y un 58 % de los pacientes con EP⁴. En muchas ocasiones, puede aparecer en la fase premotora de la enfermedad. Es más frecuente en el subtipo rígido-acinético y se asocia a peor pronóstico, a hipotensión ortostática, deterioro cognitivo y a mayor dosis de fármacos dopaminérgicos. Se caracteriza por la ausencia de atonía durante el sueño REM, de forma que los pacientes parecen representar el contenido de sus sueños con vocalizaciones, tales como hablar y gritar, y actividad motora violenta, con sueños vívidos, desagradables, que pueden causar lesiones al paciente o a las personas cercanas. En la tabla II, se exponen los criterios diagnósticos.

Tabla II. Criterios diagnósticos del trastorno de la conducta del sueño REM (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.

Continúa

Tabla II. Criterios diagnósticos del trastorno de la conducta del sueño REM (TCSREM) (continuación)

2. Al menos, uno de los siguientes:
 - a) Conductas disruptivas relacionadas con el sueño, dañinas o potencialmente dañinas, recogidas en la anamnesis.
 - b) Conducta anormal durante el sueño REM documentada mediante polisomnografía.
3. Ausencia de actividad epileptiforme durante el sueño REM, a menos que pueda distinguirse claramente de cualquier otra actividad epiléptica concomitante relacionada con el sueño.
4. El TCSREM no se explica por otra alteración del sueño, enfermedades médicas, neurológicas o psiquiátricas, o por el uso de fármacos o sustancias de abuso.

TCSREM clínicamente probable

- Historia recurrente de conductas vigorosas, con autolesiones 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.

¿CÓMO TRATAR EL TRASTORNO DE LA CONDUCTA DEL SUEÑO REM?¹

En la mayoría de las ocasiones, este trastorno es leve y no precisa tratamiento farmacológico. Como medidas generales, hay que evitar la presencia de objetos peligrosos cerca o emplear barandillas en la cama⁷. Ha de tratarse en casos graves que supongan un riesgo para el paciente o acompañante. A nivel farmacológico, el clonazepam es el fármaco más utilizado en dosis única de 0,5 a 2 mg antes de acostarse, con una alta tasa de respuesta en distintas series de casos¹. Una alternativa al clonazepam es la melatonina (3-12 mg), siendo posiblemente menos efectiva que el primero, aunque con mejor perfil de efectos adversos (nivel de evidencia IV). Menos usados, pero también válidos, son los AD, combinados con el clonazepam. Otros fármacos con un posible beneficio son la rivastigmina y la memantina². Determinados fármacos pueden empeorar el TCSREM (tabla III)^{1-2,7}.

Tabla III. Tratamiento del trastorno de la conducta del sueño REM (TCSREM)

1. Retirar fármacos que pueden desencadenar o aumentar su gravedad (nivel de evidencia IV):	<ul style="list-style-type: none"> • ATC /ATTC: amitriptilina, clomipramina, etc. • ISRS: sertralina, fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram, etc. • ISRSN: venlafaxina, mirtazapina. • Betabloqueantes: bisoprolol, etc.
2. Tratamiento farmacológico:	<ul style="list-style-type: none"> • Clonazepam: 0,5-2 mg por la noche. • Melatonina: 3-12 mg por la noche. • Fármacos dopaminérgicos: levodopa, pramipexol. • Neurolépticos atípicos: clozapina, quetiapina. • Otros: desipramina, imipramina, carbamazepina, clonidina, L-triptófano, gabapentina, rivastigmina, memantina, etc.
3. Adecuación del medio (nivel de evidencia IV):	Retirar objetos con los que pueda golpearse el paciente, utilizar almohadas acolchadas y otros medios.

ATC: antidepresivos tricíclicos; ATTC: antidepresivos tetracíclicos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina; ISRSN: inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina.

Síndrome de las piernas inquietas¹

Es un trastorno sensitivomotor caracterizado por una sensación desagradable en los miembros inferiores, que conlleva la necesidad de mover las piernas durante los períodos de reposo o inactividad, especialmente, por la noche. Se acompaña de sensaciones desagradables (parestias, picor o dolor). La prevalencia del SPI en la población general es del 4-10 %, y del 20 % en los pacientes con EP⁴. En la tabla IV, se exponen los criterios diagnósticos¹³. Puede evaluarse mediante escalas clínicas y, en algunos casos, mediante otros estudios como PSG, prueba de inmovilización, o actigrafía¹.

Tabla IV. Criterios diagnósticos del síndrome de las piernas inquietas

1. Urgencia o necesidad imperiosa de mover las extremidades —habitualmente, las piernas—, causada o acompañada por sensaciones molestas (parestias o disestesias).
2. Inicio o empeoramiento con el reposo (acostado o sentado).

Continúa

Tabla IV. Criterios diagnósticos del síndrome de las piernas inquietas (continuación)

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 alteración 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 origen familiar o genético. Hay fármacos que pueden empeorar el SPI¹ (tabla V).

Tabla V. Fármacos y sustancias que empeoran el síndrome de las piernas inquietas

- Antidepresivos (especialmente, los tricíclicos en dosis altas).
- Bloqueantes de los 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 SÍNDROME DE LAS PIERNAS INQUIETAS?¹

En la tabla VI, se exponen las medidas terapéuticas. En la EP, son de elección los AD y la LD. También se usan otros fármacos como la gabapentina o la pregabalina. Menor evidencia tienen fármacos como safinamida o la apomorfina^{1,2,4,14,15}.

Movimientos periódicos de las piernas¹

Los MPP consisten en movimientos bruscos y repetidos durante el sueño. Su prevalencia es menor que la del SPI en pacientes con EP y, en ocasiones, pueden estar asociados. Una historia clínica minuciosa puede ser suficiente para su sospecha, pero la confirmación del diagnóstico y la estimación de la gravedad se realiza mediante PSG. El tratamiento de los MPP es similar al del SPI (retirar los fármacos desencadenantes y administración de AD)^{1,15}.

Tabla VI. Tratamiento del síndrome de las piernas inquietas

NO FARMACOLÓGICO (nivel de evidencia IV)	FARMACOLÓGICO
<ul style="list-style-type: none"> • Horario regular de sueño y en condiciones tranquilas. • Ejercicio moderado al final de la tarde. • Evitar el consumo de excitantes. • Baños fríos o calientes antes de acostarse. • Técnicas de relajación. • Masajes. 	<p>Agonistas dopaminérgicos no ergóticos (nivel de evidencia I a corto plazo, nivel III a largo plazo, salvo el ropinirol con nivel II):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pramipexol: 0,25-0,75 mg/día. • Rotigotina: 1-3 mg/día. • Ropinirol: 0,5-4 mg/día. <hr/> <p>Levodopa: 100 y 200 mg administrados 1 hora antes de acostarse (nivel I a corto plazo, nivel III a largo plazo) Safinamida: 100 mg (nivel IV).</p> <hr/> <p>Clonazepam: 0,5-2 mg (nivel de evidencia II).</p> <hr/> <p>Antiepilépticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gabapentina enacarbil (nivel I a corto plazo, nivel II a largo plazo). • Gabapentina: 800-2400 mg/día repartida en dos tomas (nivel II). • Pregabalina: 150-450 mg/noche (nivel I a corto plazo, nivel III a largo plazo). <hr/> <p>Apomorfina: 18-48 mg (nivel IV).</p> <hr/> <p>Derivados opiáceos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oxycodona: 5-20 mg/día (nivel II a corto plazo, nivel IV a largo plazo). • Tramadol: 50-150 mg/día (nivel IV). • Metadona: 10-20 mg/día (nivel IV).

Trastornos respiratorios¹

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 las discinesias diafragmáticas, y con el cierre intermitente de la vía aérea superior por espasmos laríngeos¹.

RECOMENDACIONES DEL GATM DE 2022

En el manejo del insomnio, son muy importantes los hábitos y la higiene del sueño.	RECOMENDACIÓN DE GRADO C Actualización de 2022
En el insomnio, se debe considerar el ajuste de los fármacos dopaminérgicos.	RECOMENDACIÓN DE GRADO C
En el insomnio, puede ser eficaz la rotigotina.	RECOMENDACIÓN DE GRADO A
En el insomnio, puede ser eficaz la melatonina.	RECOMENDACIÓN DE GRADO B
En la somnolencia diurna, el modafinilo o el oxibato sódico* podrían ser una opción terapéutica.	RECOMENDACIÓN DE GRADO B Actualización de 2022
En el TCSREM y el SPI/MPP, se debe considerar la retirada de los fármacos que puedan empeorarlos.	RECOMENDACIÓN DE GRADO C
En el TCSREM, es útil el clonazepam.	RECOMENDACIÓN DE GRADO B
El SPI y los MPP pueden mejorar con AD y LD.	RECOMENDACIÓN DE GRADO B

Abreviaturas: véase anexo II.

*En la ficha técnica, con indicación para la narcolepsia con catapleja, como medicamento de uso hospitalario, con seguimiento especial por riesgo de determinados efectos adversos como depresión respiratoria y síndrome depresivo (<https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/2704>).

BIBLIOGRAFÍA

- Muñoz Pasadas M, Pelegrina Molina J. Trastornos del sueño. En: Escamilla Sevilla F, Olivares Romero J (eds.). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2017. p. 121-30. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_561_Enfermedad_Parkinson.pdf
- Taximaimaiti R, Luo X, Wang XP. Pharmacological and non-pharmacological treatments of sleep disorders in Parkinson's disease. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(12):2233-49.
- American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders: diagnostic & coding manual (ICSD-3). 3.ª ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- Arbelo González JM, López del Val J, Durán MC, Linazasoro Cristóbal G (eds). Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. Madrid: Luzán 5; 2019. Disponible en: <https://getm.sen.es/pdf/2019/GuiaParkinson.pdf>
- Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Hirata K. Parkinson's disease and sleep/wake disturbances. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(3):8.
- Chahine LM, Amara AW, Videnovic A. A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015. *Sleep Med Rev*. 2017;35:33-50.
- Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, Miyasaki J, Fon EA, Schlossmacher M, et al. Canadian guideline for Parkinson disease. *CMAJ*. 2019;191(36):E989-1004. Disponible en: <https://www.parkinsonclinicalguidelines.ca/guideline/>

8. Wallace DM, Wohlgenuth WK, Trotti LM, Amara AW, Malaty IA, Factor SA, et al. Practical evaluation and management of insomnia in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord Clin Pract.* 2020;7(3):250-66.
9. Santos García D, Cabo López I, Labandeira Guerra C, Yáñez Baña R, Cimas Hernando MI, Paz González JM, et al. Safinamide improves sleep and daytime sleepiness in Parkinson's disease: results from the SAFINONMOTOR study. *Neurol Sci.* 2022;43(4):2537-44.
10. Martins Rodrigues T, 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.
11. Videnovic A, Klerman EB, Wang W, Marconi A, Kuhta T, Zee PC. Timed light therapy for sleep and daytime sleepiness associated with Parkinson disease: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2017;74(4):411-8.
12. Büchele F, Hackius M, Schreglmann SR, Omlor W, Werth E, Maric A, et al. Sodium oxybate for excessive daytime sleepiness and sleep disturbance in Parkinson disease: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2018;75(1):114-8.
13. Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J, 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(2):101-19.
14. Liguori C, Mercuri NB, Stefani A, Pierantozzi M. Effective treatment of restless legs syndrome by safinamide in Parkinson's disease patients. *Sleep Med.* 2018;41:113-4.
15. Stefani A, Högl B. Sleep in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45(1):121-8.

13

PERFILES DE LOS CANDIDATOS Y ADECUACIÓN DE LAS TERAPIAS DE SEGUNDA LÍNEA¹

Francisco Escamilla Sevilla y Víctor Manuel Campos Arillo

ACTUALIZACIÓN DE 2022

Ocho metanálisis y/o revisiones sistemáticas^{5,15,21-23,28,29,31}, un ensayo clínico²⁴, seis estudios longitudinales^{6,13,17,18,25,26}, dos estudios transversales^{9,10} y tres series de casos³²⁻³⁴ añadidos.

Reformulación de las recomendaciones previas.

Una nueva recomendación.

Las terapias de segunda línea (TSL) 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 (EP) intermedia o avanzada (EPA), en los que, tras una optimización terapéutica convencional con los fármacos orales o transcutáneos (v. temas 7 y 8), existe una insuficiente respuesta en el control de las fluctuaciones motoras (y no motoras), de las discinesias y/o del temblor. Las TSL son invasivas, lo que supone riesgos e inconvenientes variables (v. temas 14-16), por lo que, en general, son tratamientos que exigen un alto nivel de cualificación y/o de equipos multidisciplinares.

En la actualidad, se distinguen 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 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» (v. temas 9 y 10), que, habitualmente, contraindican una TSL.

¿Qué manifestaciones refractarias contraindican una terapia de segunda línea?

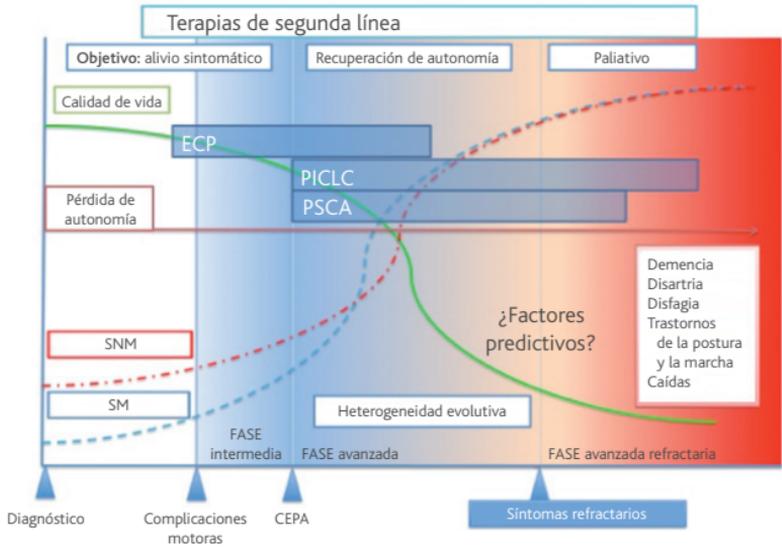
Las TSL están contraindicadas cuando existen manifestaciones propias de la enfermedad en su fase tardía o refractaria (fig. 1) como: demencia moderada o grave, períodos *on* subóptimos (con síntomas discapacitantes motores refractarios y/o afectación axial grave)² (nivel de evidencia IV). Esta sintomatología aparece con menor tiempo de evolución cuando la EP comienza más allá de los 70 años de edad^{3,4}, pues, con independencia de la heterogeneidad evolutiva⁵, el fenotipo de inestabilidad postural y trastorno de la marcha (PIGD; del inglés, *postural instability and gait difficulty*) y «difuso maligno» suele ser más frecuente cuando se supera dicha edad⁶ (nivel de evidencia III).

¿Qué pacientes son candidatos a una terapia de segunda línea?

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

[#]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 incluyan en el tema 14.

Figura I. Modelo evolutivo de la enfermedad de Parkinson.



CEPA: enfermedad de Parkinson avanzada según el Consenso del Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la Sociedad Española de Neurología; ECP: estimulación cerebral profunda; PICLC: perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa; PSCA: perfusión subcutánea continua de apomorfina; SM: síntomas motores; SNM: sintomatología no motora.

Tabla I. Características generales del posible candidato a una terapia de segunda línea para remitirlo a una consulta monográfica o unidad de trastornos del movimiento (adaptación de los criterios CAPSIT-PD)

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

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

intermedia de la EP, sin ser exigible un contexto de EPA. El candidato ideal lo es para todas ellas y, con la excepción referida, el principal factor predictivo del resultado a medio plazo es la respuesta clínica motora (consecución de un *on* óptimo sin sintomatología axial relevante) determinada mediante la prueba de la LD^{1,2}. Pese a la relevancia de los aspectos motores en la indicación, cada vez se tiene más en cuenta determinada sintomatología no motora, como se referirá, y su impacto en la calidad de vida en el momento de la selección^{7,8}.

¿Desde y hasta cuándo se debe considerar una terapia de segunda línea?

Dada la heterogeneidad evolutiva de la EP⁵, 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)^{1,2}, 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 más fácil, al ser más probable, en la EP de inicio precoz o juvenil o en pacientes con temblor refractario, y 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, como se ha referido.

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 lo tanto, la **idoneidad de la derivación a una unidad de trastornos del movimiento**, incluso aunque hayan transcurrido menos de cuatro años desde el inicio de la EP². Estas serían:

- **5** o más tomas de LD al día y/o una duración de los períodos *off* ≥ 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/día) **1** hora o más al día (nivel de evidencia IV).

Estas tres características conforman la estrategia de cribado «**5-2-1**», que ha mostrado un buen rendimiento en la identificación de pacientes

fluctuantes y en fase avanzada (curva de eficacia diagnóstica [ROC; del inglés, *receiver operating characteristics*] $\geq 0,80$)⁹, aunque debe complementarse con otras herramientas para discriminar entre aquellos candidatos a una TSL.

MANAGE PD (Making Informed Decisions to Aid Timely Management of Parkinson's Disease) es una herramienta creada por consenso de expertos según metodología Delphi, a partir de indicadores del impacto del tratamiento médico convencional sobre los síntomas motores y no motores, y sobre la situación funcional del paciente (disponible en línea: <https://www.managepd.com>). Como resultado, los pacientes son clasificados en tres categorías: 1) aquellos controlados con el régimen terapéutico actual; 2) los controlados de forma inadecuada, pero que pueden beneficiarse potencialmente de un tratamiento adicional sin precisar una TSL; 3) los controlados inadecuadamente que sí se beneficiarían de una TSL¹⁰.

Earlystimulus es una aplicación informática (disponible en línea: <https://www.earlystimulus.eu/assess-your-patient.php>) para mejorar la derivación de los pacientes candidatos a ECP, basada en indicadores también definidos por consenso de expertos e incorpora la evidencia derivada del estudio Earlystim¹¹. Destaca por considerar la derivación desde los cuatro 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 antiparkinsonianos¹².

Otra forma de facilitar la identificación es considerar como posibles candidatos a TSL a los pacientes fluctuantes con una terapia optimizada convencional (v. tema 8), que refieran por primera vez necesidad de ayuda para alguna de sus actividades diarias, aunque se presente en un intervalo de tiempo escaso en el día¹.

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, indicar la TSL antes de que la sintomatología refractaria aparezca y condicione de un modo importante la calidad de vida. Es lo que se entiende como **ventana de oportunidad**, que, en términos de calidad de vida, implicaría que una TSL podría tener mayor ganancia terapéutica si se inicia en una fase menos evolutiva.

nada. No obstante, dependiendo del tipo de TSL y su balance riesgo/beneficio, es recomendable cierto impacto en la calidad de vida en el momento de la decisión; p. ej., con una puntuación en el cuestionario de calidad de vida de la EP de 39 ítems (PDQ-39-SI; del inglés, Parkinson's Disease Questionnaire-39 Summary Index) > 15 puntos en pacientes candidatos a ECP del núcleo subtalámico (NST) bilateral con perfil Earlystim^{11,13}.

Una vez estén presentes determinados síntomas refractarios, se podría asumir la indicación con un fin paliativo, en casos seleccionados que presentan fluctuaciones, discinesia o un temblor refractario graves (nivel de evidencia IV).

Con objeto de mejorar la información sobre el pronóstico, resulta de interés conocer los principales factores de riesgo de una evolución más rápida hacia una EPA tardía o refractaria^{3,4,14} (nivel de evidencia IV). Serían:

1. Edad superior a 70 años, fenotipo motor (rígido-acinético, predominio de la sintomatología axial sobre la apendicular o PIGD).
2. Fenotipo no motor (trastorno de la conducta del sueño REM, perfil neuropsicológico de riesgo).
3. Genotipo (p. ej., mutación del gen *GBA*)^{15,16}.
4. Y comorbilidad (p. ej., patología cerebrovascular subclínica).

¿Cuáles son los objetivos de las terapias de segunda línea?

El objetivo principal del todo tratamiento es mejorar la calidad de vida del paciente a largo plazo. Este resultado depende de la calidad de vida y expectativas previas al procedimiento y del impacto sobre los síntomas no motores después del procedimiento.

La decisión de tratar está condicionada por el balance entre el beneficio previsible (mejoría motora, no motora y de la calidad de vida) y los riesgos e inconvenientes, según el perfil clínico de paciente (valoración individualizada) y el tipo de terapia, teniendo en cuenta todos los aspectos, incluidos los sociales. Para el éxito, se considera imprescindible que el paciente acepte una determinada opción con un alto grado de motivación y unas expectativas apropiadas predefinidas¹⁷.

También es necesario un adecuado soporte sociofamiliar y una colaboración mantenida con los profesionales sanitarios durante todo el seguimiento.

Como con todo tratamiento, los objetivos han de ser acordados tras una información individualizada o adaptada a las características del paciente, de forma que, tras la evaluación, se le expongan qué manifestaciones son subsidiarias de mejorar, cuáles podrían hacerlo y, sobre todo, las que con alta probabilidad no mejorarán (tabla II). La información será, por lo tanto, exhaustiva y realista a corto, medio y largo plazo. Como se ha referido, la respuesta motora tras la prueba de la LD (o de la apomorfina) sigue siendo el principal factor predictivo del beneficio terapéutico a medio plazo, aunque el objetivo último sea conseguir una mejoría de la calidad de vida, dependiente de síntomas motores y no motores. Con las tres TSL, se ha comprobado un efecto beneficioso sobre la sintomatología no motora^{1,18} y, aunque no siempre es fácil desligarla del cambio en los síntomas motores^{19,20}, cada vez se consideran más en la elección de la TSL^{1,7,18} (nivel de evidencia IV). No obstante, comoquiera que, en la actualidad, los síntomas no motores no justifican por sí solos la indicación de una TSL, a efectos prácticos, se pueden sintetizar los objetivos del siguiente modo:

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

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

Manejo de las 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 se seleccione la más adecuada para el paciente: beneficios esperables, inconvenientes y riesgos del procedimiento a corto, medio y largo plazo.

EP: enfermedad de Parkinson; TSL: terapias de segunda línea.

- Disminuir la intensidad y duración de las discinesias en *on*.
- Disminuir la intensidad y duración del temblor.
- O según el 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 de la carga del cuidador.

¿Qué terapia de segunda línea es más adecuada para el paciente?

A falta de estudios comparativos, la evidencia disponible sugiere elegir la terapia más idónea de forma individualizada, atendiendo a criterios clínicos y a la preferencia de los pacientes y los cuidadores^{1,8,21} (nivel de evidencia IV). De manera ideal, se debería informar sobre las tres TSL y el paciente debe participar en la toma de decisiones⁸, especialmente, si se considera el solapamiento entre ellas conforme a su indicación y resultados^{18,22} (nivel de evidencia IV). En la tabla III, se exponen las ventajas e inconvenientes relativos de cada procedimiento. 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 la 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 lo 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 la ganancia terapéutica podrían ser ya desfavorables. En muchas ocasiones, dado el solapamiento referido, es necesaria la ponderación de una serie de determinantes en la decisión de la indicación de la terapia más adecuada para el paciente, que, sin ser ninguno de ellos excluyentes por sí solos, orientará hacia la opción con mayor

Tabla III. Ventajas e inconvenientes relativos de cada terapia de segunda línea

	ECP	PICLC	PSCA
Fase de la enfermedad	Intermedia o avanzada	Avanzada	Avanzada
Efecto 24 horas	+++	++	++
Mejoría del temblor	+++	++	++
Mejoría de los síntomas no motores	+	+++	++
Mejoría de las discinesias	+++	+	++
Reducción de la medicación	+++	++	+
Invasividad/riesgos	+++	++	+
Abandono por complicaciones diferidas	+	++	+++
Comodidad/autonomía	+++	++	+
Necesidad de cuidador	+	+++	+++

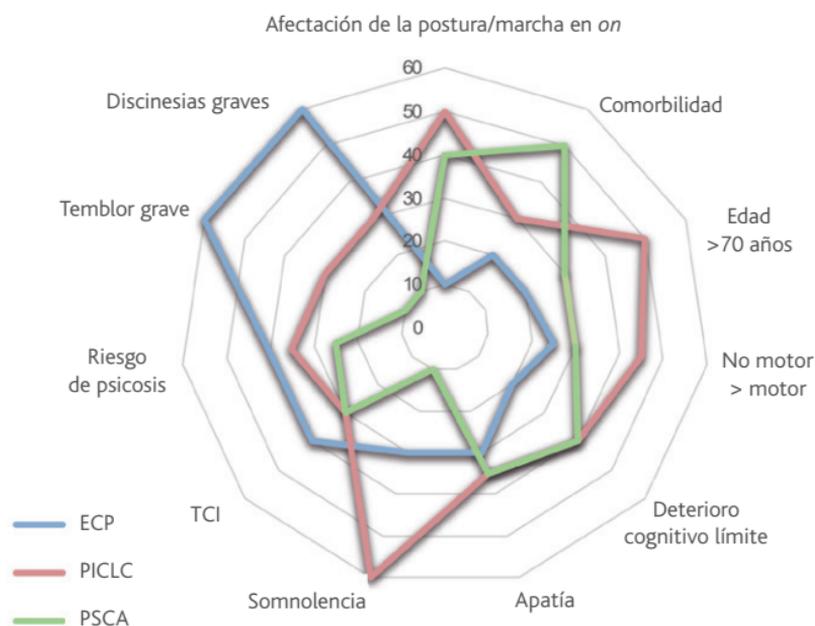
ECP: estimulación cerebral profunda; PICLC: perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa; PSCA: perfusión subcutánea continua de apomorfin.

ganancia terapéutica, previo consenso con el paciente y su cuidador^{1,2,8,21,23}. Los principales determinantes¹ (fig. II) son:

1. Determinantes mayores de la decisión:

- **Edad:** es un condicionante relativo y siempre en términos de «edad biológica»; no obstante, una edad superior a 70 años se considera desfavorable en la indicación de la ECP, pues la ganancia terapéutica tiende a ser menor 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 línea¹ (nivel de evidencia IV).
- **Cuidador:** su participación es necesaria en las TSL basadas en dispositivos regulables externamente (de perfusión), de tal forma que, sin su concurso, la mayoría de pacientes no serían candidatas a estas.

Figura II. Gráfico de araña con los principales determinantes en la decisión sobre la adecuación del tipo de terapia de segunda línea en candidatos con enfermedad de Parkinson avanzada con cuidadores.



Afectación de la postura/marcha en *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*. ECP: estimulación cerebral profunda; No motor > motor: fenotipo clínico en el que determinados aspectos no motores son más graves que los motores; PICLC: perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa; PSCA: perfusión subcutánea continua de apomorfina; TCI: trastornos del control de los impulsos.

Representación paradigmática con el porcentaje de pacientes seleccionados para cada una de las terapias de segunda línea cuando predomina un determinante sobre el resto.

- **Comorbilidad:** condiciona la selección de la TSL, pues 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^{8,21}.

2. Determinantes menores de la decisión:

- **Fenotipo motor:**
 - **Discinesias graves con dosis bajas de LD.** La ECP es la principal opción cuando son graves (ECP del globo pálido interno [GPi] o del NST)^{1,2}. No obstante, recientemente, se ha comprobado que la PICLC mejora cierto grado de discinesias mo-

letras y limitantes (puntuación en la escala unificada de valoración de la discinesias [UDysRS; del inglés, Unified Dyskinesia Rating Scale] ≥ 30) en un estudio de 12 semanas²⁴ (nivel de evidencia I).

- **Temblor grave y refractario.** La ECP es también la principal opción.
- **Sintomatología axial (bloqueos 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 lo tanto, se objetiva una adecuada respuesta a la LD—, se puede optar por cualquiera de las TSL; no obstante, en sujetos con una edad superior a 70 años, su evolución tras la ECP suele ser menos predecible; hay casos de empeoramiento o progresión de dicha sintomatología, afectando también a la situación en *on*, que se han relacionado con la estimulación del NST, aunque es más probable la propia evolución del proceso neurológico. En general, si existe una sintomatología axial refractaria leve o moderada (p. ej., bloqueos 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 posiblemente no mejorará.
- **Fenotipo no motor:** aquellos síntomas no motores que responden a la LD y que son fluctuantes suelen mejorar con las TSL^{1,2} (nivel de evidencia IV). Las tres terapias pueden mejorar los síntomas cognitivos y depresivos, la ansiedad, la fatiga, el dolor y la calidad del sueño^{1,19}. En estudios no comparativos entre TSL, el tratamiento mediante PICLC y ECP mejoró, además, la sintomatología urinaria^{18,19,25} e, incluso, con la PICLC, se ha constatado cierto beneficio sobre la gastrointestinal^{18,19,26} (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^{1,27}. El deterioro cognitivo debe ser considerado de manera independiente de las fluctuaciones del rendimiento cognitivo en los períodos *off/on*^{1,2} (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 los agonistas dopaminérgicos (AD), se puede indicar un procedimiento de ECP. De igual modo, se podría indicar una terapia de perfusión si la sintomatología está controlada en el momento de la indicación y la situación del paciente lo justifica, pues incluso la propia apomorfina aparenta ser segura en este sentido^{18,28}.
- **Apatía.** Aunque se ha descrito como complicación de la ECP del NST, un metanálisis reciente no apoya tal relación con la cirugía, por lo que, probablemente, se deba, sobre todo, a la retirada o reducción de fármacos dopaminérgicos como los AD y al perfil clínico del candidato²⁹. Con respecto a las terapias de perfusión, la apomorfina podría reducir más la apatía que la PICLC¹⁹ (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 tratamiento¹. La PSCA tampoco parece aumentar de una manera importante el riesgo de TCI³⁰. 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 los AD y de síndromes de retirada de los AD¹ (nivel de evidencia IV).

Cada uno de los determinantes tienen 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 al tratamiento médico convencional, sin perder de vista la eficiencia de dichas terapias³¹. Por otro lado, cada vez es menos inhabitual la descripción de pacientes con dos TSL simultáneas («terapia dual»)³²⁻³⁴.

RECOMENDACIONES DEL GATM DE 2022

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

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

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

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

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

- 5 o más tomas de LD al día y/o una duración de los periodos *off* ≥ 2 horas del tiempo en vigila, especialmente, si tales periodos son graves y/o
- Discinesias discapacitantes no controladas con amantadina o
- Temblor refractario.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

Se debería informar sobre las tres TSL cuando existe un solapamiento de la indicación y el paciente debe participar en la decisión.

**RECOMENDACIÓN
DE 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
DE GRADO C**

Los síntomas no motores sirven de guía en la selección de la TSL más adecuada para el paciente.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**
Actualización de 2022

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

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

Abreviaturas: véase anexo II.

BIBLIOGRAFÍA

1. Escamilla Sevilla F, Campos Arillo VM. Perfiles de los candidatos y adecuación de las terapias de segunda línea. En: Escamilla Sevilla F, Olivares Romero J (eds.). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2017. p.131-43. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_561_Enfermedad_Parkinson.pdf
2. Odin P, Chaudhuri KR, Slevin JT, Volkman J, Dietrichs E, Martínez-Martín P, et al; National Steering Committees. 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.

- Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain*. 2010;133(Pt 6):1755-62.
- Velseboer DC, De Bie RMA, Wieseke L, Evans JR, Mason SL, Foltynie T, et al. Development and external validation of a prognostic model in newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*. 2016;86(11):986-93.
- Mestre TA, Fereshtehnejad SM, Berg D, Bohnen MI, Dujardin K, Erro R, et al. Parkinson's disease subtypes: critical appraisal and recommendations. *J Parkinsons Dis*. 2021;11(2):395-404.
- Fereshtehnejad SM, Zeighami Y, Dagher A, Postuma RB. Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression. *Brain*. 2017;140(7):1959-76.
- Artusi CA, Lopiano L, Morgante F. Deep brain stimulation selection criteria for Parkinson's disease: time to go beyond CAPSIT-PD. *J Clin Med*. 2020;9(12):3931.
- Leta V, Dafsari HS, Sauerbier A, Metta V, Titova N, Timmermann L, et al. Personalised advanced therapies in Parkinson's disease: the role of non-motor symptoms profile. *J Pers Med*. 2021;11(8):773.
- Malaty IA, Martínez-Martín P, Chaudhuri KR, Odin P, Skovorvanek M, Jiménez-Shahed J, et al. Does the 5-2-1 criteria identify patients with advanced Parkinson's disease? Real-world screening accuracy and burden of 5-2-1-positive patients in 7 countries. *BMC Neurol*. 2022;22(1):35.
- Antonini A, Odin P, Schmidt P, Cubillos F, Standaert DG, Henriksen T, et al. Validation and clinical value of the MANAGE-PD tool: a clinician-reported tool to identify Parkinson's disease patients inadequately controlled on oral medications. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021;92:59-66.
- Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al.; EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*. 2013;368(7):610-22.
- Moro E, Schüpbach M, Wächter T, Allert N, Eleopra R, Honey CR, et al. Referring Parkinson's disease patients for deep brain stimulation: a RAND/UCLA appropriateness study. *J Neurol*. 2016;263(1):112-9.
- Schuepbach WMM, Tonder L, Schnitzler A, Krack P, Rau J, Hartmann A, et al.; EARLYSTIM study group. Quality of life predicts outcome of deep brain stimulation in early Parkinson disease. *Neurology*. 2019;92(10):e1109-e1120. Erratum in: *Neurology*. 2019;92(24):1166.
- Brockmann K, Surljies K, Pflederer S, Hauser AK, Schulte C, Maetzler W, 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.
- Kuusimäki T, Korpela J, Pekkonen E, Martikainen MH, Antonini V, Kaasinen V. Deep brain stimulation for monogenic Parkinson's disease: a systematic review. *J Neurol*. 2020;267(4):883-97.
- Salles PA, Mata IF, Fernández HH. Should we start integrating genetic data in decision-making on device-aided therapies in Parkinson disease? A point of view. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021;88:51-7.
- Geraedts VJ, Kuijff ML, Van Hilten JJ, Marinus J, Oosterloo M, Contarino MF. Selecting candidates for deep brain stimulation in Parkinson's disease: the role of patients' expectations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;66:207-11.
- Dafsari HS, Martínez-Martín P, Rizo A, Trost M, Dos Santos Ghilardi MG, Reddy P, et al.; EUROPAR and the International Parkinson and Movement Disorders Society Non-Motor Parkinson's Disease Study Group. *EuroInf 2*: Subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2019;34(3):353-65.
- Martínez-Martín P, Reddy P, Katzenschlager R, Antonini A, Todorova A, Odin P, et al. *EuroInf*: a multi-center comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(4):510-6.
- Storch A, Schneider CB, Wolz M, Stürwald Y, Nebe A, Odin P, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology*. 2013;80(9):800-9.
- Nijhuis FAP, Esselink R, De Bie RMA, Groenewoud H, Bloem BR, Post B, et al. Translating evidence to advanced Parkinson's disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2021;36(6):1293-307.
- Liu XD, Bao Y, Liu GJ. Comparison between levodopa-carbidopa intestinal gel infusion and subthalamic nucleus deep-brain stimulation for advanced Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2019;10:934.
- Marsili L, Bologna M, Miyasaki JM, Colosimo C. Parkinson's disease advanced therapies - A systematic review: more unanswered questions than guidance. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021;83:132-9.

24. Freire-Álvarez E, Kurča E, López Manzanares L, Pekkonen E, Spanaki C, Vanni P, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel reduces dyskinesia in Parkinson's disease in a randomized trial. *Mov Disord.* 2021;36(11):2615-23.
25. Dafsari HS, Silverdale M, Strack M, Rizos A, Ashkan K, Mahlstedt P, et al.; EUROPAR and the IPMDS Non Motor PD Study Group. Nonmotor symptoms evolution during 24 months of bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018;33(3):421-30.
26. Antonini A, Poewe W, Chaudhuri KR, Jech R, Pickut B, Pirtošek Z, et al.; GLORIA study co-investigators. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: final results of the GLORIA registry. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;45:13-20.
27. Dijk JM, Espay AJ, Katzenschlager R, De Bie RMA. The choice between advanced therapies for Parkinson's disease patients: why, what, and when? *J Parkinsons Dis.* 2020;10(s1):S65-S73.
28. Gaire S, Kafle S, Bastakoti S, Paudel A, Karki K. Continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease: a systematic review. *Cureus.* 2021;13(9):e17949.
29. Cartmill T, Skvarc D, Bittar R, McGillivray J, Berk M, Byrne LK. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a meta-analysis of mood effects. *Neuropsychol Rev.* 2021;31(3):385-401.
30. 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.
31. Smilowska K, Van Wamelen DJ, Pietrzykowski T, Calvano A, Rodríguez-Blázquez C, Martínez-Martín P, et al. Cost-effectiveness of device-aided therapies in Parkinson's disease: a structured review. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(2):475-89.
32. Elkouzi A, Ramírez-Zamora A, Zeilman P, Barabas M, Eisinger RS, Malaty IA, et al. Rescue levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG) therapy in Parkinson's disease patients with suboptimal response to deep brain stimulation. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(10):1989-95.
33. Sesar A, Fernández-Pajarín G, Ares B, Relova JL, Arán E, Rivas MT, et al. Continuous subcutaneous apomorphine in advanced Parkinson's disease patients treated with deep brain stimulation. *J Neurol.* 2019;266(3):659-66.
34. Boura I, Haliasos N, Giannopoulou IA, Karabetsos D, Spanaki C. Combining device-aided therapies in Parkinson's disease: a case series and a literature review. *Mov Disord Clin Pract.* 2021;8(5):750-7.

14

TERAPIAS DE SEGUNDA LÍNEA I: APOMORFINA SUBCUTÁNEA¹

Francisco Pérez Errazquin y Lucía de Flores García Trujillo

ACTUALIZACIÓN DE 2022

Tres guías de práctica clínica¹⁶⁻¹⁸, un metanálisis², una revisión sistemática³, dos ensayos clínicos^{6,13}, un estudio de coste-efectividad¹⁴ y un estudio de cohortes¹⁵ añadidos.
Nueva reformulación y recomendación.

¿Qué es la apomorfina?

La apomorfina es un agonista dopaminérgico (AD) no ergótico del grupo de las aporfina, que se sintetiza a partir de la morfina, pero sin las propiedades narcóticas, analgésicas o adictivas de esta; y que puede hallarse de forma natural como alcaloide en los nenúfares. Se utiliza la vía subcutánea por su elevada biodisponibilidad (equiparable a la vía intravenosa, pero sin el riesgo de cristalización y trombosis inherente a esta última). Se han estudiado otras posibles vías de administración (oral, intranasal, transdérmica, rectal) sin éxito hasta la fecha, bien por dificultades técnicas, bien por efectos secundarios inasumibles, sin embargo, recientemente, ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) una nueva formulación sublingual. Su estructura de amina terciaria (muy parecida a la dopamina) le permite un paso rápido por la barrera hematoencefálica, y su alta lipofilia, concentraciones de 8:1 cerebro/sangre. La apomorfina actúa a nivel de los re-

ceptores dopaminérgicos D_1 y D_2 , siendo su afinidad por los D_2 tan potente como la de la levodopa (LD). Además, muestra actividad serotoninérgica (agonista 5-HT_{1A} y antagonista $5\text{-HT}_{2A,2B,2C}$) y α -adrenérgica (antagonista $\alpha_{2A,2B,2C}$). Los efectos antiparkinsonianos de la apomorfina se conocen desde mitad del pasado siglo, antes incluso de la aparición de la LD; sin embargo, por sus efectos emético e hipotensor, no fue hasta finales de la década de 1970, con el uso de la domperidona, cuando se incorpora al arsenal terapéutico de la enfermedad de Parkinson (EP)¹⁻³.

¿Cuándo usar la apomorfina?

La apomorfina está indicada en cualquier paciente con EP que presenta fluctuaciones motoras y no motoras no controladas con tratamiento oral convencional. Su efecto clínico es superponible al de la LD, pero de inicio de acción más rápido y predecible. Existen dos modalidades de administración: 1) inyección subcutánea con «pluma» (*pen*), 2) perfusión continua subcutánea de apomorfina (PCSA)^{4,5}.

Recientemente y tras los resultados de un ensayo clínico⁶, ha sido aprobado por la FDA el uso de apomorfina sublingual (nivel de evidencia I) en una indicación similar a la inyección subcutánea, formulación que estará disponible en España en breve.

¿Cómo y por qué usar la apomorfina en inyección subcutánea?#

La apomorfina en inyección subcutánea ha sido comparada con placebo en varios estudios, demostrando eficacia en la reducción de la intensidad y la duración de los períodos *off* en pacientes con EP con complicaciones motoras (nivel de evidencia I-II)⁷. 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)⁸. También se ha descrito su eficacia sobre distintos síntomas no motores (dolor, enlentecimiento mental, tristeza) asociados a los períodos *off* (nivel de evidencia IV)⁹.

#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 incluyan en este tema.

Es necesario realizar una prueba de apomorfina que asegure la dosis óptima y la tolerancia al fármaco. En el consenso español⁴, se ha propuesto una versión simplificada de la prueba. El efecto de la apomorfina en inyección subcutánea se inicia, aproximadamente, a los 5-10 minutos, con efecto máximo a los 30 minutos y desaparición del efecto en 45-60 minutos. La dosis eficaz varía en un intervalo de 2 a 8 mg, y es única para cada paciente, manteniéndose estable y eficaz a lo largo del tiempo. Si no se obtiene respuesta con una dosis superior a 7-8 mg, probablemente, el fármaco no sea eficaz, o lo sea con efectos secundarios limitantes. En pacientes con disautonomía, intolerancia a los AD o bajo peso, es prudente canalizar una vía y disponer de atropina por el riesgo de hipotensión grave.

La indicación de la apomorfina en pluma es tratar el *off* de las fluctuaciones motoras y no motoras, por ejemplo, en la acinesia/distonía matutina, el deterioro de fin de dosis, el retraso de inicio del *on*, la prevención del *off* «predecible», o el rescate de los *off* impredecibles (nivel de evidencia IV) (tabla I). Como terapia de rescate que es, 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 desde el inicio⁴. Hoy en día, se dispone de sensores de detección objetiva de períodos *off* (portátiles o *wearables*), que pueden facilitar la indicación de la terapia y el control de la mejoría clínica¹⁰.

Tabla I. Principales indicaciones de la apomorfina subcutánea aplicada en inyecciones a demanda (pluma o *pen*) o mediante perfusión continua (PSCA)

Apomorfina en pluma	PSCA
Deterioro de fin de dosis	Candidato a TSL
Retraso del <i>on</i>	>2 horas de <i>off</i> invalidante/día
<i>Off</i> impredecibles	>1 hora de discinesias invalidantes/día
Acinesia del despertar o nocturna (incluido dolor)	Uso frecuente de la pluma
Fluctuaciones no motoras	Terapia puente previa a ECP

ECP: estimulación cerebral profunda; PSCA: perfusión subcutánea continua de apomorfina; TSL: terapia de segunda línea.

¿Qué aportará la apomorfina sublingual?

La nueva formulación consiste en una película de doble capa soluble: una de ellas con apomorfina y la otra con un estabilizador de pH. La apomorfina sublingual se coloca debajo de la lengua y es absorbida desde la mucosa de la cavidad oral, evitando, así, el extenso metabolismo de primer paso hepático. Los estudios se han llevado a cabo en pacientes con 2 o más horas de *off* al día, consiguiéndose la dosis eficaz en un intervalo de 10 a 30 mg por dosis (estarán disponibles películas de 10, 15, 20, 25 y 30 mg), en titulación ascendente, hasta lograr una respuesta eficaz o la aparición de efectos indeseables. La respuesta en la mayoría de los pacientes se alcanza a los 10-15 minutos, con una mejoría media respecto al placebo en la subescala motora de la escala unificada para la enfermedad de Parkinson (UPDRS-III; del inglés, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Motor sections) de 7,6 puntos. Estos resultados indican que la apomorfina sublingual es una buena opción como medicación de rescate de los períodos *off*. En cuanto a efectos adversos, se ha notificado hasta un 28 % de suspensión del tratamiento, frente al 9 % en el grupo del placebo. Los efectos adversos más comunes fueron molestias orofaríngeas, náuseas, somnolencia y mareo, en general, leves y/o transitorios. En el ensayo clínico, no hubo empeoramiento de las discinesias, de los trastornos del control de los impulsos (TCI), las psicosis, la hipotensión ortostática o las crisis de sueño⁶.

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

La PSCA consiste en un dispositivo de bomba portátil programable con inserción de aguja en el tejido subcutáneo, de abdomen preferiblemente (también en hombros, nalgas o muslos), desde el que se suministra de forma continua la medicación en horario de vigilia. Existe la opción de programar bolos extras en situaciones de *off*. Constituye una de las tres terapias de segunda línea (TSL) disponibles en la actualidad para el tratamiento de la EP avanzada (EPA), junto con la perfusión intestinal continua de LD/carbidopa (PICLC) y la estimulación cerebral profunda (ECP) (v. tema 13). El candidato, en un principio, era aquel paciente que, habiendo obtenido una buena respuesta con apomorfina en inyecciones intermitentes, precisaba cambiar a un sistema de perfusión continua por un número elevado de inyecciones (>5-6

al día) o por frecuentes y/o prolongados *off* (>3-4 h, o un 25-30 % del tiempo *off* en vigilia) (nivel de evidencia IV). Sin embargo, hoy en día, cualquier paciente con episodios *off* y/o con discinesias invalidantes sin un control adecuado con el tratamiento convencional (oral, transdérmico o con la propia apomorfina en pluma) puede considerarse candidato a la terapia (tabla I); de hecho, la mayoría de los casos no pasa previamente por la apomorfina en pluma (nivel de evidencia IV). El tratamiento se instaura, habitualmente, en un hospital de día o en consultas⁴⁻⁵, simplificando en gran medida el protocolo original, que requería ingreso hospitalario (tabla II). Puede realizarse una prueba 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 los 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

Tabla II. Modelo estándar de inicio de la perfusión subcutánea continua de apomorfina

Inicio de la perfusión de apomorfina

Pretratar con domperidona en dosis de 10 mg/8 h por vía oral, al menos, desde 2-3 días antes, y continuar una semana tras el inicio de la perfusión. Valorar la retirada posterior.

Programar una cita en el hospital de día o en el área de consulta (no es preciso el ingreso hospitalario) con el apoyo de enfermería para la formación.

Iniciar la perfusión a 1-2 mg/h, y verificar la tolerabilidad en las horas siguientes.

Programar revisiones semanales (presenciales o virtuales) para incrementar a razón de 1 mg/h semanal, hasta conseguir el control de la sintomatología.

Reducción simultánea y paulatina de la dosis de otros fármacos (IMAO, ICOMT, amantadina).

Prever el riesgo del síndrome de retirada de los AD y prevenirlo manteniéndolos en una dosis mínima en las horas de sueño (cuando se retira la perfusión).

El objetivo principal es el control satisfactorio de los síntomas, siendo excepcional la monoterapia y más frecuente su combinación final con levodopa.

AD: agonistas dopaminérgicos; ICOMT: inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa; IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa.

que se sube la dosis de apomorfina. Se aconseja retirar en primer lugar los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (ICOMT), los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), la amantadina y los anticolinérgicos; posteriormente, el AD (vigilando la aparición de síndrome de retirada de los AD); y por último, la LD. La aparición de discinesias indicaría la necesidad de bajar la dosis de LD. La perfusión se mantiene 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 apomorfina¹. Desde hace años, se sabe por series de casos que la PSCA reducía el tiempo *off*, en menor medida, las discinesias, y también permitía una reducción del tratamiento oral concomitante, con mejoría en la calidad de vida^{11,12}. En 2018, se publica el estudio TOLEDO, ensayo doble ciego durante 12 semanas, que replica los resultados obtenidos en estudios abiertos, destacando una reducción media del tiempo *off* de 2,47 h/día (1,89 h con respecto al placebo), con buena tolerancia (nivel de evidencia I)¹³.

¿Qué ventajas aporta la perfusión subcutánea continua de apomorfina con respecto a las otras terapias de segunda línea?

La PSCA no tiene las restricciones de uso que plantea la ECP en cuanto a edad, presencia de signos axiales y demencia. Es el procedimiento más económico¹⁴, simple y menos invasivo de las tres alternativas y, al igual que la PICLC, completamente reversible.

Hay cierta controversia en cuanto a qué TSL elegir (v. tema 13), ya que varias pueden ser igualmente válidas en un mismo caso. La indicación de apomorfina debe hacerse de forma individualizada, según criterios de idoneidad clínica y sin olvidar la preferencia del paciente y su cuidador (nivel de evidencia IV)¹.

¿Cómo es el efecto de la perfusión subcutánea continua de apomorfina sobre los síntomas no motores?

El estudio EuroInf 2 es un estudio de cohortes, observacional y de práctica clínica real, que realiza una comparativa entre las tres TSL,

incluida la evaluación del impacto sobre la sintomatología no motora. Las tres terapias mejoraron los síntomas no motores (medidos con la escala de síntomas no motores NMSS; del inglés, Non-Motor Symptoms Scale), la calidad de vida (medida con el cuestionario calidad de vida de la enfermedad de Parkinson de 8 ítems PDQ-8; del inglés, Parkinson's Disease Questionnaire-8) y las complicaciones motoras (medidas con la subescala de complicaciones motoras de la escala unificada para la enfermedad de Parkinson UPDRS-IV; del inglés, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Motor complications), particularizando para la PCSA un perfil de mejoría específico en los dominios de ánimo/cognición, alucinaciones/delirio, memoria/atención, y en el dominio de miscelánea¹⁵.

¿Es la apomorfina subcutánea una terapia segura?

Como AD, presenta las reacciones adversas habituales de este grupo farmacológico: náuseas, vómitos, hipotensión, discinesias, psicosis, sedación y edemas maleolares. La especial afinidad por los receptores D₂ (y no por los D₃) hace de la apomorfina el AD con menor potencial de complicaciones neuropsiquiátricas y/o TCI. La asociación de domperidona oral minimiza la aparición de náuseas e/o hipotensión, frecuentes, sobre todo, al inicio de la terapia. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA; del inglés, European Medicines Agency) aconseja no usar domperidona más allá de una semana y en dosis de 10 mg/8 h, por posibles efectos arritmogénicos, por lo que se recomienda realizar un electrocardiograma (ECG).

Como efectos adversos típicos de la apomorfina, destacan:

- Nódulos subcutáneos en la zona de inyección. Es, 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^{4,5}.
- Anemia hemolítica autoinmunitaria: aunque infrecuente, es una complicación potencialmente grave, por lo que se aconseja realizar

una prueba de Coombs antes del inicio del tratamiento y de forma periódica cada 3-6 meses.

¿Cuál es la adherencia en el tiempo de la perfusión subcutánea continua de apomorfina?

Distintos estudios describen un porcentaje elevado de pérdidas en el seguimiento de pacientes de hasta 1/3 a los dos años, según las series¹¹. Estos abandonos son debidos al uso de la PCSA como «terapia puente» (como opción previa o durante el tiempo de espera de otras TSL como la ECP o la PICLC), a una percepción de baja eficacia (en ocasiones, por infradosificación), a los efectos adversos (nódulos, somnolencia, psicosis, TCI) y, frecuentemente, por la carga que conllevan para el paciente y su cuidador las inyecciones y el manejo del dispositivo. Existen guías de actuación para mejorar la adherencia al tratamiento^{4,5}.

RECOMENDACIONES DEL GATM DE 2022^{1,16-18}

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

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO A**

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

**RECOMENDACIÓN
DE 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 EPA.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO A**
Actualización de 2022

La apomorfina mejora la calidad de vida y determinados síntomas no motores en la EPA.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**
Actualización de 2022

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

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

Abreviaturas: véase anexo II.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carballo Cordero M, Pérez Errazquin F. Terapias de segunda línea (I): apomorfina subcutánea. En: Escamilla Sevilla F, Olivares Romero J (eds.). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2017. p. 145-50. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_561_Enfermedad_Parkinson.pdf
2. Nijhuis FAP, Esselink R, De Bie RMA, Groenewoud H, Bloem BR, Post B, et al. Translating evidence to advanced Parkinson's disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2021; 36(6):1293-307.
3. Carbone F, Djamshidian A, Seppi K, Poewe W. Apomorphine for Parkinson's disease: efficacy and safety of current and new formulations. *CNS Drugs.* 2019;33(9):905-18.
4. 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 Suppl 1:S1.
5. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, García Ruiz PJ, LeWitt P, Katzenschlager R, Sixel-Döring F, et al.; Expert Consensus Group for Use of Apomorphine in Parkinson's Disease. 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.
6. Olanow CW, Factor SA, Espay AJ, Hauser RA, Shill HA, Isaacson S, et al.; CTH-300 Study investigators. Apomorphine sublingual film for off episodes in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Neurol.* 2020;19(2):135-44.
7. Dewey Jr RB, Hutton JT, LeWitt PA, Factor SA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch Neurol.* 2001; 58(9):1385-92.
8. Tyne HL, Parsons J, Sinnott A, Fox SH, Fletcher NA, Steiger MJ. A 10 year retrospective audit of long-term apomorphine use in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2004;251(11):1370-4.
9. Todorova A, Chaudhuri KR. Subcutaneous apomorphine and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(12):1073-8.
10. Metta V, Batzu L, Leta V, Trivedi D, Powdleska A, Mridula KR, et al. Parkinson's disease: personalized pathway of care for device-aided therapies (DAT) and the role of continuous objective monitoring (COM) using wearable sensors. *J Pers Med.* 2021;11(7):680.
11. Borgemeester RWK, 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. Martínez-Martín P, Reddy P, Katzenschlager R, Antonini A, Todorova A, Odin P, et al. EuroInf: a multi-center comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(4):510-6.
13. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2018; 17(9):749-59.
14. Smilowska K, Van Wamelen DJ, Pietrzykowski T, Calvano A, Rodríguez-Blázquez C, Martínez-Martín P, et al. Cost-effectiveness of device-aided therapies in Parkinson's disease: a structured review. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(2):475-89.
15. Dafsari HS, Martínez-Martín P, Rizo A, Trost M, Dos Santos Ghilardi MG, Reddy P, et al.; EUROPAR and the International Parkinson and Movement Disorders Society Non-Motor Parkinson's Disease Study Group. EuroInf 2: subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2019;34(3):353-65.
16. Parkinson's disease in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG71]. Londres: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/resources/parkinsons-disease-in-adults-pdf-1837629189061>
17. Arbelo González JM, López del Val J, Durán MC, Linazasoro Cristóbal G (eds.). Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. 4. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. Madrid: Luzán S; 2019. Disponible en: <https://getm.sen.es/pdf/2019/GuiaParkinson.pdf>
18. Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, Miyasaki J, Fon EA, Schlossmacher M, et al. Canadian guideline for Parkinson disease. *CMAJ.* 2019;191(36):E989-1004. Disponible en: <https://www.parkinsonclinicalguidelines.ca/guideline/>

15

TERAPIAS DE SEGUNDA LÍNEA II: PERFUSIÓN INTESTINAL CONTINUA DE LEVODOPA/CARBIDOPA¹

Carlos Javier Madrid Navarro y Fátima Carrillo García

ACTUALIZACIÓN DE 2022

Un metanálisis¹⁰, una revisión sistemática⁸, dos ensayos clínicos aleatorizados^{11,24}, tres estudios de coste-utilidad²¹⁻²³ y seis estudios abiertos (fase III y IV)^{3,9,12,13,15,16} añadidos.
Tres nuevas recomendaciones.

La perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa (PICLC) consiste en una suspensión acuosa de levodopa (LD) (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 o cartuchos conectados a una bomba de perfusión externa y a una sonda gastroduodenal colocada mediante gastrostomía endoscópica percutánea (PEG; del inglés, *percutaneous endoscopic gastrostomy*). La bomba se programa para permitir una dosificación individual, manteniendo la perfusión, generalmente, unas 16 horas diarias. Antes de la realización de la PEG, normalmente, se hace una prueba terapéutica a través de una sonda nasoduodenal conocida como «fase test»^{1,2}. Aunque, habitualmente, dicha fase test se ha realizado mediante un ingreso hospitalario, más recientemente, también se lleva a cabo de forma ambulatoria. Por otro

lado, en pacientes claramente candidatos, hay autores que consideran realizar la PEG de forma directa, sin fase test previa³.

¿Qué ventajas aporta la perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa respecto al tratamiento oral?

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

La LD en combinación con un inhibidor de la dopa-descarboxilasa es el tratamiento farmacológico 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 dopamina⁴. 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, encontrando que los niveles plasmáticos de LD durante las horas de perfusión muestran una baja fluctuación y una menor variabilidad intrasujeto de las concentraciones de LD que con medicación oral (nivel de evidencia III)^{5,6}.

La PICLC se ha mostrado efectiva en el tratamiento de las fluctuaciones motoras en la EPA, principalmente, en la reducción del tiempo en *off* (nivel de evidencia I). Una de las principales evidencias deriva de un ensayo clínico controlado, aleatorizado con doble ciego y doble enmascaramiento, en el que se comparó durante 12 semanas a un grupo tratado con PICLC y placebo oral y a un grupo de control con medicación oral y perfusión intestinal de placebo en gel, incluyéndose a 35 y 31 pacientes, respectivamente, con EPA y fluctuaciones motoras, sin control a pesar de la optimización de la medicación oral⁷. Los resultados de este estudio mostraron una reducción significativa del tiempo en *off* respecto al grupo con medicación oral en casi 2 horas (-1,91; nivel de significación estadística [p] < 0,0015). En una revisión sistemática que agrupó 27 estudios sin grupo de control, los pacientes con PICLC mostraron una reducción del tiempo en *off* del 38-84 %⁸. La duración de la eficacia de la PICLC se evaluó en otro estudio multinacional, observacional y no intervencionista, que incluyó a 375 pacientes durante dos años de seguimiento, encontrando

que la reducción del tiempo en *off* en dicho estudio se mantuvo durante todo el seguimiento⁹.

La mejoría de la sintomatología motora se asocia a una mejoría de la calidad de vida y de las actividades de la vida diaria^{7,9}. Asimismo, un metanálisis en el que se incluyen 26 estudios y 1556 pacientes concluye que la calidad de vida y las actividades básicas de la vida diaria mejoran en los pacientes que inician el tratamiento con PICLC respecto a su situación basal, tanto al inicio como durante el seguimiento de hasta 24 meses (nivel de evidencia I)¹⁰.

Respecto a las discinesias, la mayor evidencia se desprende de un reciente ensayo clínico, cuyo objetivo principal, precisamente, fue valorar la reducción de las discinesias a los tres meses en pacientes que iniciaban la terapia con PICLC en comparación con un grupo de medicación oral optimizado¹¹. En el grupo en tratamiento con PICLC, se evidenció una reducción estadísticamente significativa de las discinesias según la escala unificada de valoración de la discinesia (UDysRS; del inglés, Unified Dyskinesias Rating Scale) con respecto al grupo con medicación oral¹¹ (nivel de evidencia II).

Hasta el 35 % de los pacientes en tratamiento con PICLC se mantienen en monoterapia al año de seguimiento, con resultados similares en la reducción del tiempo en *off* respecto a los pacientes con medicación concomitante¹². Por lo tanto, la PICLC obtiene una mejoría de las complicaciones motoras mantenida a largo plazo e, incluso, en monoterapia (nivel de evidencia IV).

En cuanto a los síntomas no motores, la PICLC puede ser efectiva, como se ha objetivado en algunos estudios observacionales no controlados en la vida real. En la escala de síntomas no motores (NMSS; del inglés, del inglés, Non-Motor Symptoms Scale), la PICLC mejora los dominios de síntomas cardiovasculares, sueño y fatiga, ánimo y cognición, y gastrointestinales^{9,13}. Aunque no existen ensayos adecuadamente desarrollados para la comparación entre diferentes terapias de segunda línea (TSL) (v. tema 13), un estudio abierto en el que se comparaba la PICLC con la perfusión subcutánea continua de apomorfina (PSCA) 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, los síntomas digestivos, los urinarios y los de la esfera sexual (nivel de evidencia III)¹⁴. En otro estudio observacional multicéntrico prospec-

tivo (seis meses), se valoró el impacto sobre la puntuación de la NMSS de las tres TSL: estimulación cerebral profunda (ECP) (tamaño de la muestra [n] = 101), PSCA (n = 39) y PICLC (n = 33). La reducción de la puntuación de la NMSS fue mayor en el grupo de pacientes que se encontraban en tratamiento con PICLC y en el grupo de ECP¹⁵ (nivel de evidencia III).

¿Es la perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa 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 control⁷. Tanto en este como en otros estudios, se ha puesto de manifiesto que el tratamiento con PICLC es seguro a largo plazo^{7,9,13} (nivel de evidencia I). Aunque las complicaciones son frecuentes, de hasta el 95 %, la mayoría son precoces, leves y van disminuyendo gradualmente desde el inicio del tratamiento¹⁶. Asimismo, el porcentaje de pacientes que suspenden el tratamiento a consecuencia de los efectos adversos es muy bajo, entre un 3 y un 8,3 %^{7,9,13}.

Las complicaciones más frecuentes se producen, fundamentalmente, en las primeras semanas tras el inicio del tratamiento y están relacionadas la mayoría con el procedimiento quirúrgico^{7,9}. Dentro de este grupo, se encuentran el dolor abdominal, la infección de la herida quirúrgica, el estreñimiento, las flatulencias, la distensión abdominal, el granuloma del estoma y el enrojecimiento a nivel del estoma. Aunque tienen una alta incidencia, suelen ser leves y autolimitadas^{7,9,16}. 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. En general, se suelen solventar con medidas conservadoras y antibioticoterapia y, rara vez, precisan de la retirada del dispositivo^{7,16}.

El estudio que ha aportado datos de seguridad a más largo plazo es el trabajo de Fernández *et al.*¹⁶, en el que se realiza un seguimiento a 262 pacientes durante un tiempo medio de 4,1 años, demostrando que el tratamiento con PICLC es seguro a largo plazo y, coincidiendo

con los estudios comentados, los efectos adversos fueron más frecuentes al inicio, disminuyendo posteriormente.

Durante el seguimiento a largo plazo, hay que prestar especial atención a los posibles efectos adversos relacionados con los dispositivos: 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^{7,16}. Aunque, en general, pueden solventarse con medidas conservadoras, a veces, requieren la sustitución de los dispositivos mediante una nueva endoscopia oral.

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 a la LD/carbidopa como las discinesias, la psicosis, las alucinaciones o la hipotensión ortostática es similar a la observada en pacientes que se encuentran en tratamiento con LD oral⁷. Este tipo de complicaciones suelen conllevar el ajuste individualizado del tratamiento dopaminérgico.

Se han descrito casos de polineuropatía aguda y crónica en distintas series asociadas al tratamiento con PICLC¹⁶⁻¹⁸. Mientras la forma crónica suele ser sensitiva, distal, leve y lentamente progresiva, las formas agudas —o también llamadas *Guillain-Barré-like*— 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 tarde¹⁷. La fisiopatología no está del todo aclarada, aunque, en las formas crónicas, parecen estar involucrados, fundamentalmente, niveles bajos de las vitaminas B₁₂ y B₆, niveles altos de homocisteína y dosis altas de LD^{18,19}. 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 discreto¹⁹. 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^{17,20} (tabla I).

Tabla I. Recomendaciones para la prevención de polineuropatía en pacientes en tratamiento con perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa (PICLC)

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

Identificar las causas de malabsorción.

Examen neurológico previo al inicio del tratamiento con PICLC y electroneurograma y electromiograma si hay síntomas compatibles con una polineuropatía.

Controles periódicos (cada 6-9 meses, o antes si aparecen síntomas compatibles) de vitamina B₁₂ y ácido fólico y de homocisteína.

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 individualizarse el caso, valorando el riesgo-beneficio de la terapia.

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

¿Es la perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa una terapia coste-efectiva?

La PICLC ha demostrado aumentar significativamente la cantidad y la calidad de vida en los pacientes con EPA frente al tratamiento oral estándar²¹. La PICLC incrementa los costes económicos por paciente, suponiendo un gasto adicional en comparación con el tratamiento médico de hasta 28 203 euros por año de vida ajustado por la calidad de vida (QALY; del inglés, *quality-adjusted life years*). El aumento del coste frente al tratamiento oral es ligeramente superior al de la ECP y la PSCA^{21,22}. De acuerdo con el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE; del inglés, National Institute for Health and Care Excellence), este incremento económico entra dentro del intervalo establecido como aceptable de coste-eficacia²².

La reducción de la dosis de PICLC que se puede conseguir con opicapona como terapia concomitante podría disminuir los costes económicos de esta terapia²³ (nivel de evidencia IV). En este sentido, se ha comercializado recientemente una perfusión intestinal continua de LD-carbidopa-entacapona, con la ventaja respecto a la PICLC de que

la bomba de perfusión es de menor tamaño y permite una reducción en la dosis total de LD de hasta un 20% (nivel de evidencia III)²⁴. Sin embargo, son necesarios otros estudios a largo plazo y de mayor tamaño muestral para valorar la seguridad y la eficacia de este tratamiento.

RECOMENDACIONES DEL GATM DE 2022

La PICLC es eficaz para reducir el tiempo en <i>off</i> en pacientes con EP y complicaciones motoras.	RECOMENDACIÓN DE GRADO A
La PICLC mejora significativamente las discinesias.	RECOMENDACIÓN DE GRADO B Actualización de 2022
La PICLC permite un control de las complicaciones motoras a largo plazo en pacientes con EP.	RECOMENDACIÓN DE GRADO C Actualización de 2022
La PICLC mejora la biodisponibilidad de la LD, obteniéndose unos niveles plasmáticos más estables respecto a su administración oral.	RECOMENDACIÓN DE GRADO C
La PICLC aporta un beneficio añadido a la sintomatología no motora y mejora la calidad de vida.	RECOMENDACIÓN DE GRADO C
La PICLC constituye una terapia segura en la EPA.	RECOMENDACIÓN DE GRADO A

Abreviaturas: véase anexo II.

BIBLIOGRAFÍA

- Madrid-Navarro CJ, Carrillo García F. Terapias de segunda línea (II): perfusión intestinal continua de levodopa-carbidopa. En: Escamilla Sevilla F, Olivares Romero J (eds.). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2017. p. 151-8. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_561_Enfermedad_Parkinson.pdf
- Lew MF, Slevin JT, Krüger R, Martínez Castrillo JC, Chatamra K, Dubow JS, et al. Initiation and dose optimization for levodopa-carbidopa intestinal gel: insights from phase 3 clinical trials. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(7):742-8.
- Vijjaratnam N, Hewer S, Varley S, Paul E, Bertram KL, Lee W, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel: is the naso-jejunal phase a redundant convention? *Intern Med J.* 2018;48(4):469-71.
- Poewe W, Antonini A. Novel formulations and modes of delivery of levodopa. *Mov Disord.* 2015; 30(1):114-20.
- Nyholm D, Odin P, Johansson A, Chatamra K, Locke C, Dutta S, 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(2):316-23.

6. 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(1):94-105.
7. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernández HH, et al.; LCIG Horizon Study Group. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol*. 2014;13(2):141-9. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2014;13(3):240.
8. Antonini A, Odin P, Pahwa R, Aldred J, Alobaidi A, Jalundhwa YJ, et al. The long-term impact of levodopa/carbidopa intestinal gel on 'off'-time in patients with advanced Parkinson's disease: a systematic review. *Adv Ther*. 2021;38(6):2854-90.
9. Antonini A, Poewe W, Chaudhuri KR, Jech R, Pickut B, Pirtošek Z, et al.; GLORIA study co-investigators. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: final results of the GLORIA registry. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;45:13-20.
10. Standaert DG, Patel V, Snedecor SJ, Thakkar S, Jalundhwa YJ, Kukreja P, et al. Impact of carbidopa-levodopa enteral suspension on quality of life and activities of daily living in patients with advanced Parkinson's disease: results from a pooled meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021;86:52-7.
11. Freire-Álvarez E, Kurča E, López Manzanares L, Pekkonen E, Spanaki C, Vanni P, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel reduces dyskinesia in Parkinson's disease in a randomized trial. *Mov Disord*. 2021;36(11):2615-23.
12. Fasano A, Gurevich T, Jech R, Kovács N, Svenningsson P, Szász J, et al. Concomitant medication usage with levodopa-carbidopa intestinal gel: results from the COSMOS Study. *Mov Disord*. 2021;36(8):1853-62.
13. Lopiano L, Modugno N, Marano P, Sensi M, Meco G, Solla P, et al. Motor and non-motor outcomes in patients with advanced Parkinson's disease treated with levodopa/carbidopa intestinal gel: final results of the GREENFIELD observational study. *J Neurol*. 2019;266(9):2164-76.
14. Martínez-Martín P, Reddy P, Katzenschlager R, Antonini A, Todorova A, Odin P, et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(4):510-6.
15. Dafsari HS, Martínez-Martín P, Rizos A, Trost M, Dos Santos Ghilardi MG, Reddy P, et al. EuroInf 2: subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2019;34(3):353-65.
16. Fernández HH, Boyd JT, Fung VSC, Lew MF, Rodríguez RL, Slevin JT, et al. Long-term safety and efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33(6):928-36.
17. Müller T, Van Laar T, Cornblath DR, Odin P, Klostermann F, Grandas FJ, et al. Peripheral neuropathy in Parkinson's disease: levodopa exposure and implications for duodenal delivery. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(5):501-7; discussion 501.
18. Merola A, Romagnolo A, Zibetti M, Bernardini A, Cocito S, Lopiano L. Peripheral neuropathy associated with levodopa-carbidopa intestinal infusion: a long-term prospective assessment. *Eur J Neurol*. 2016;23(3):501-9.
19. 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(5):490-5.
20. Santos-García D, De la Fuente-Fernández R, Valldeoriola F, Palasí A, Carrillo F, Grande M, et al. Polyneuropathy while on duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease patients: we must be alert. *J Neurol*. 2012;259(8):1668-72.
21. Smilowska K, Van Wamelen DJ, Pietrzykowski T, Calvano A, Rodríguez-Blázquez C, Martínez-Martín P, et al. Cost-effectiveness of device-aided therapies in Parkinson's disease: a structured review. *J Parkinsons Dis*. 2021;11(2):475-89.
22. Chaudhuri KR, Pickard AS, Alobaidi A, Jalundhwa YJ, Kandukuri PL, Bao Y, et al. The cost effectiveness of levodopa-carbidopa intestinal gel in the treatment of advanced Parkinson's disease in England. *Pharmacoeconomics*. 2022;40(5):559-74.
23. Leta V, Van Wamelen DJ, Sauerbier A, Jones S, Parry M, Rizos A, et al. Opicapone and levodopa-carbidopa intestinal gel infusion: the way forward towards cost savings for healthcare systems? *J Parkinsons Dis*. 2020;10(4):1535-9.
24. Senek M, Nielsen EI, Nyholm D. Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease: a randomized crossover study. *Mov Disord*. 2017;32(2):283-6.

16

TERAPIAS DE SEGUNDA LÍNEA III: TRATAMIENTO QUIRÚRGICO¹

Adolfo Mínguez Castellanos y Teresa Muñoz Ruiz

ACTUALIZACIÓN DE 2022

Tres ensayos clínicos controlados^{9,18,20}, dos estudios longitudinales^{2,8}, una revisión sistemática¹³ y dos revisiones estructuradas^{10,19} añadidos.

Reformulación de las recomendaciones previas y tres nuevas añadidas.

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

En los países desarrollados, la estimulación cerebral profunda (ECP) prácticamente ha desplazado a las técnicas ablativas (talamotomía, palidotomía, subtalamotomía), por su mejor perfil beneficio-riesgo, su carácter modulable y, especialmente, por permitir procedimientos bilaterales. Consiste en la implantación estereotáctica de electrodos intracerebrales conectados a un generador de impulsos programable. La estimulación eléctrica a alta frecuencia es capaz de modular, por mecanismos no del todo conocidos, los circuitos implicados en las principales manifestaciones motoras (y algunas no motoras), permitiendo un mejor control sintomático de la enfermedad. 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 la LD (salvo el temblor, que puede controlarse mejor con ECP), con la ventaja añadida de ejercer un efecto constante las 24 horas del día. Los síntomas axiales, como los trastornos posturales, el desequilibrio o los bloqueos de la marcha que no responden a la LD (es decir, que persisten en el mejor *on* farmacológico), no es esperable que mejoren tras la ECP. Las fluctuaciones motoras se reducen de forma considerable, disminuyendo el tiempo *off* hasta en un 60-70 %. La ECP bilateral del NST permite disminuir la medicación dopaminérgica, lo que, en parte, explica la reducción de discinesias observada tras 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 los años, suelen aparecer manifestaciones tardías refractarias a la LD (inestabilidad postural, bloqueos de la marcha, disartria, deterioro cognitivo), relacionadas con la propia evolución de la enfermedad. Este hecho debe tenerse en cuenta a la hora de decidir el momento evolutivo más idóneo para la intervención. En cualquier caso, se ha visto que la mejoría en la calidad de vida tras la ECP del NST puede mantenerse 15 años después (nivel de evidencia IV)².

Se han llevado a cabo varios estudios con asignación aleatoria en los que se ha comparado la ECP bilateral del NST o del GPi (más el «mejor tratamiento farmacológico») con únicamente el «mejor tratamiento farmacológico»³⁻⁷. Estos estudios demuestran la superioridad de la

cirugía en la mejora de la calidad de vida y del 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 cuantificar qué parte de esta mejoría estaría relacionada con el efecto placebo o con el sesgo del evaluador. Entre ellos, el estudio Earlystim se centró exclusivamente en pacientes con ≤ 60 años y poco evolucionados (no más de tres años con complicaciones motoras), confirmando también el mayor beneficio de la cirugía en este grupo⁷; puesto que estos pacientes tardarán más en desarrollar manifestaciones tardías refractarias, se sugiere que podrían ser los candidatos con un mayor beneficio a largo plazo. También se ha investigado la ECP del NST en pacientes aún más precoces (menos de cuatro años en tratamiento farmacológico y sin complicaciones motoras)⁸, pero se trata de un estudio controvertido en sus aspectos éticos y metodológicos.

En pacientes intervenidos mediante ECP bilateral del NST, el estudio Intrepid (multicéntrico, doble ciego, con asignación aleatoria a recibir estimulación con parámetros óptimos o simulada durante tres meses) ha confirmado que la estimulación optimizada con corriente continua incrementa el tiempo «*on* sin discinesias problemáticas», mejora las manifestaciones motoras en *off* y la calidad de vida (nivel de evidencia I)⁹. Este estudio cuantifica los efectos propios de la estimulación eléctrica, tras controlar otros condicionantes, como el efecto placebo y el sesgo del evaluador.

La ECP es un procedimiento, por lo general, bien tolerado, aunque el 1-3% de los pacientes puede presentar complicaciones potencialmente graves, como hemorragia cerebral. A lo largo del seguimiento, pueden aparecer 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, disartria, 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?

Diferentes estudios internacionales, incluyendo una reciente revisión estructurada, concluyen que la ECP es una terapia coste-efectiva, superior en este sentido a otras terapias basadas en dispositivos¹⁰. También se ha confirmado como coste-efectiva en España, al constatarse una mayor ganancia en calidad de vida y reducción del gasto farmacéutico (nivel de evidencia III)¹¹.

¿Qué pacientes son candidatos?

En el tema 13, se revisan las características de los pacientes candidatos a una terapia de segunda línea, las diferencias entre ellas y los determinantes que condicionan la elección. Se debe plantear la posibilidad quirúrgica en todo paciente con EP idiopática y mal control de los síntomas motores (temblor, fluctuaciones motoras y/o discinesias) a pesar del mejor tratamiento farmacológico, siempre que no presente otros problemas de salud que supongan un balance beneficio-riesgo inaceptable. En la tabla I, se detallan los criterios de selección más ampliamente utilizados.

Tabla I. Criterios de selección para el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson (v. explicaciones en el texto)

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Parkinson idiopática. • ≥ 5 años de evolución (≥ 4 años para derivación según criterios Earlystim⁷). • Síntomas motores discapacitantes: <ul style="list-style-type: none"> – Temblor y/o – Fluctuaciones motoras y/o – Discinesias. • Sin beneficio satisfactorio tras la optimización del tratamiento farmacológico. • Buena respuesta a la LD (mejoría $\geq 33\%$ en la UPDRS-III en el mejor <i>on</i>). • Motivación y expectativas apropiadas. 	<ul style="list-style-type: none"> • $>70-80$ años. • Persistencia de síntomas axiales significativos en el mejor <i>on</i>. • Deterioro cognitivo moderado o grave. • Trastornos psiquiátricos activos (depresión grave, psicosis, inestabilidad emocional). • Enfermedades con mal pronóstico vital o funcional a medio plazo, o que supongan un riesgo quirúrgico inaceptable. • RM cerebral con atrofia o patología vascular significativa.

Adaptación de los criterios CAPSIT-PD (Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease).

LD: levodopa; RM: resonancia magnética; UPDRS-III: subescala motora de la escala unificada para la enfermedad de Parkinson (del inglés, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Motor sections).

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, cinco 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 a medio plazo de mejoría clínica para la ECP bilateral del NST (nivel de evidencia II)¹². La excepción serían aquellos pacientes con temblor predominante refractario a la medicación, ya que también pueden mejorar satisfactoriamente con ECP. La contraindicación o intolerancia absoluta a la LD podría ser teóricamente otra excepción, aunque, en la práctica, muchos pacientes dispuestos a intervenir bajo este supuesto podrían tener, en realidad, una intolerancia relativa, junto con unas expectativas inapropiadas en la cirugía.

Distinta evidencia apunta a que los pacientes más jóvenes y menos evolucionados obtienen mejores resultados a largo plazo que los pacientes con enfermedad más avanzada, especialmente, cuando estos últimos asocian manifestaciones tardías refractarias a la LD (nivel de evidencia II)¹². En este sentido, la presencia de síntomas axiales en el mejor *on* farmacológico (inestabilidad postural, bloqueos 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, varios estudios aleatorizados que han comparado la ECP con el «mejor tratamiento farmacológico» incluyeron también a pacientes de entre 70 y 80 años³⁻⁶, por lo que la superioridad de la cirugía a corto y medio plazo podría hacerse extensible a este seg-

mento 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.

En cuanto a los parkinsonismos de origen genético, un metanálisis de 17 estudios retrospectivos sobre formas monogénicas (*LRRK2*, *PRKN* y *GBA*) revela que la eficacia de la ECP del NST sobre los síntomas motores no difiere de la descrita en la EP idiopática¹³. No obstante, los pacientes con mutaciones en *GBA* redujeron menos la dosis de medicación y tuvieron una peor evolución desde el punto de vista cognitivo 2-7 años después.

Para facilitar la selección de pacientes que deberían ser remitidos para una valoración más detallada a un centro de referencia, se ha diseñado la aplicación Earlystimulus¹⁴ (disponible en línea: <https://www.earlystimulus.eu/assess-your-patient.php>).

¿Qué diana quirúrgica es mejor?

Para resolver esta cuestión, se han llevado a cabo cuatro estudios con asignación aleatoria en los que se ha comparado la ECP del NST con la del GPi, que han sido integrados en dos metanálisis^{15,16}. 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 a 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 cirugía¹⁷.

La ECP del Vim solo se plantea 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. Un pequeño estudio con asignación aleatoria a ECP bilateral de la *zona incerta* caudal (cZi; del inglés, *caudal zona incerta*) o al «mejor tratamiento farmacológico» ha confirmado la eficacia de esta diana, principalmente, sobre el tem-

blor (nivel de evidencia II)¹⁸; podría ser, por lo tanto, una alternativa al Vim en el supuesto clínico indicado.

¿Tendrá de nuevo un papel la cirugía ablativa?

En la última década, se ha desarrollado una tecnología que permite administrar ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU; del inglés, *high-intensity focused ultrasound*) en estructuras cerebrales profundas, con guía de resonancia magnética, evitando la cirugía convencional mediante craneotomía. En pacientes con EP, diversos estudios abiertos han evaluado los efectos de la talamotomía, la palidotomía y la subtalamotomía unilateral mediante HIFU¹⁹. Un ensayo clínico controlado, en pacientes con EP marcadamente asimétrica, comparó la subtalamotomía unilateral (27 pacientes) con un procedimiento simulado (13 pacientes)²⁰. La subtalamotomía mejoró las manifestaciones motoras contralaterales a los cuatro meses (nivel de evidencia I), sin embargo, se asoció a frecuentes efectos adversos (debilidad facial/de los miembros, disartria, trastorno de la marcha o discinesias), que, en seis pacientes (22 %), persistían un año después.

Existe controversia sobre el papel que podría ocupar esta técnica, en principio, limitada a lesiones unilaterales, mientras no se disponga de datos comparativos más precisos con la bien establecida ECP bilateral.

RECOMENDACIONES DEL GATM DE 2022

En pacientes seleccionados con EP idiopática, la ECP bilateral del NST o del GPi es eficaz para mejorar los síntomas motores y la calidad de vida.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**

La ECP del NST y del GPi pueden resultar igualmente eficaces.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO A**

En pacientes intervenidos mediante ECP bilateral del NST, la estimulación eléctrica optimizada incrementa el tiempo «on sin discinesias problemáticas».

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO A**
Actualización de 2022

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

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**

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

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**

La ECP del NST puede ser igualmente eficaz en formas monogénicas de la EP.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**
Actualización de 2022

La aplicación Earlystimulus es útil para identificar potenciales candidatos quirúrgicos.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

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
DE GRADO C**

La ECP del Vim (o de la cZi) podría plantearse excepcionalmente en pacientes con parkinsonismo tremórico benigno y mayor riesgo de complicaciones con otras dianas.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

Está por definir el papel de la cirugía ablativa mediante HIFU en el tratamiento de la EP.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**
Actualización de 2022

Abreviaturas: véase anexo II.

BIBLIOGRAFÍA

- Mínguez Castellanos A, Muñoz Ruiz T. Terapias de segunda línea (III): tratamiento quirúrgico. En: Escamilla Sevilla F, Olivares Romero J (eds.). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2017. p. 159-66. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_561_Enfermedad_Parkinson.pdf
- Bove F, Mulas D, Cavallieri F, Castrioto A, Chabardès S, Meoni S, et al. Long-term outcomes (15 years) after subthalamic nucleus deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2021;97(3):e254-e262.
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, et al.; German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2006;355(9):896-908. Erratum in: *N Engl J Med*. 2006;355(12):1289.
- Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks Jr WJ, et al.; CSP 468 Study Group. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(1):63-73.
- Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, et al.; PD SURG Collaborative Group. 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(6):581-91.
- Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, Jagid J, Foote KD, Revilla FJ, Alterman R, 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(2):140-9. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2012;11(3):208.
- Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al.; EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*. 2013;368(7):610-22.
- Hacker ML, Turchan M, Heusinkveld LE, Currie AD, Millan SH, Molinari AL, et al. Deep brain stimulation in early-stage Parkinson disease: five-year outcomes. *Neurology*. 2020;95(4):e393-e401.
- Vitek JL, Jain R, Chen L, Tröster AI, Schrock LE, House PA, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation with a multiple independent constant current-controlled device in Parkinson's disease (INTREPID): a multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled study. *Lancet Neurol*. 2020;19(6):491-501. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2020;19(9):e8.
- Smilowska K, Van Wamelen DJ, Pietrzykowski T, Calvano A, Rodríguez-Blázquez C, Martínez-Martín P, et al. Cost-effectiveness of device-aided therapies in Parkinson's disease: a structured review. *J Parkinsons Dis*. 2021;11(2):475-89.
- Valldeoriola F, Morsi O, Tolosa E, Rumià J, Martí MJ, Martínez-Martín P. Prospective comparative study on cost-effectiveness of subthalamic stimulation and best medical treatment in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(15):2183-91.
- Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al.; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66(7):983-95.
- Artusi CA, Dwivedi AK, Romagnolo A, Pal G, Kauffman M, Mata I, et al. Association of subthalamic deep brain stimulation with motor, functional, and pharmacologic outcomes in patients with monogenic Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(2):e187800.
- Moro E, Schüpbach M, Wächter T, Allert N, Eleopra R, Honey CR, et al. Referring Parkinson's disease patients for deep brain stimulation: a RAND/UCLA appropriateness study. *J Neurol*. 2016;263(1):112-9.
- Sako W, Miyazaki Y, Izumi Y, Kaji R. Which target is best for patients with Parkinson's disease? A meta-analysis of pallidal and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(9):982-6.
- Liu Y, Li W, Tan C, Liu X, Wang X, Gui Y, et al. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. *J Neurosurg*. 2014;121(3):709-18.
- Escamilla-Sevilla F, Mínguez-Castellanos A. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2010;363(10):987; author reply 988.

18. Blomstedt P, Stenmark Persson R, Hariz GM, Linder J, Fredricks A, Häggström B, et al. Deep brain stimulation in the caudal zona incerta versus best medical treatment in patients with Parkinson's disease: a randomised blinded evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(7):710-6.
19. Moosa S, Martínez-Fernández R, Elías WJ, Del Álamo M, Eisenberg HM, Fishman PS. The role of high-intensity focused ultrasound as a symptomatic treatment for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2019;34(9):1243-51.
20. Martínez-Fernández R, Máñez-Miró JU, Rodríguez-Rojas R, Del Álamo M, Shah BB, Hernández-Fernández F, et al. Randomized trial of focused ultrasound subthalamotomy for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2020;383(26):2501-13.

17

TRATAMIENTO REHABILITADOR¹

Francisca Carrión Pérez y María Belén Pérez Ureña

ACTUALIZACIÓN DE 2022

Tres guías de práctica clínica^{3,5,6, 13} metanálisis y/o revisiones sistemáticas^{2,4,7,8,11-13,16-20,25} y un documento de consenso²¹ añadidos. Reformulación de las recomendaciones previas y siete nuevas recomendaciones.

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 los trastornos deglutorios. Para ello, se utilizan distintas modalidades terapéuticas, que pueden agruparse en:

1. Tratamiento fisioterápico.
2. Terapia ocupacional.
3. Tratamiento logopédico.
4. Tratamiento de la disfagia.
5. Tratamiento con nuevas tecnologías.

Tratamiento fisioterápico y ejercicio terapéutico

¿ES EFECTIVO EL TRATAMIENTO FISIOTERÁPICO EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON?

La fisioterapia se puede definir como cualquier intervención enfocada a la mejora de la fuerza muscular, la capacidad aeróbica, el equilibrio,

la marcha y la movilidad funcional mediante señales, estrategias cognitivas de movimiento y/o ejercicios². La fisioterapia incluye una gran variedad de intervenciones, a las que se van incorporando continuamente nuevas modalidades.

La eficacia de la fisioterapia y el ejercicio terapéutico, a corto plazo, sobre los síntomas motores, el equilibrio y la marcha está recogida en diversos estudios^{1,3,4} (nivel de evidencia II). A largo plazo (seis meses o más), un metanálisis muestra una mejoría sobre los síntomas motores en *off*, con descenso en la dosis equivalente de levodopa² (nivel de evidencia II).

¿CUÁL ES LA EFICACIA DE LAS DISTINTAS MODALIDADES DE TRATAMIENTO FISIOTERÁPICO?

Existen diversas intervenciones que han mostrados distintos niveles de eficacia y evidencia⁴⁻⁶:

1. **Tratamiento fisioterápico convencional.** Se consideran como tal aquellas modalidades guiadas por fisioterapeutas, que incluyen estiramientos, reeducación de la marcha y el uso de ejercicios con mecanoterapia convencional, así como combinaciones de distintas técnicas y la estimulación transcraneal con corriente continua. Según un reciente metanálisis⁴, esta intervención ha mostrado un efecto beneficioso moderado sobre la cadencia y la velocidad de la marcha medida según la prueba de la marcha de los 10 metros (10MWT; del inglés, 10-Metre Walk Test), con reducción de la puntuación en la escala unificada para la enfermedad de Parkinson (UPDRS; del inglés, Unified Parkinson's Disease Rating Scale), del miedo a las caídas y de los episodios de bloqueo de la marcha⁴ (nivel de evidencia II).
2. **Ejercicio aeróbico** (se incluye en esta modalidad el entrenamiento en cinta rodante). El ejercicio aeróbico —especialmente, de intensidad moderada o alta (al menos, del 60 % de la frecuencia cardíaca máxima)— mejora el consumo de oxígeno, la velocidad de la marcha según la prueba de la marcha de los 6 minutos (6MWT; del inglés, 6-Minute Walk Test), el equilibrio según la prueba de levantarse y caminar (TUG; del inglés, Timed Up and Go) y los síntomas motores medidos mediante la subescala motora de la escala unificada para la enfermedad de Parkinson de la Sociedad

de Trastornos del Movimiento (MDS-UPDRS-III; del inglés, Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Motor sections)^{3,4} (nivel de evidencia II). En los escasos estudios que comparan la eficacia de diferentes modalidades de ejercicio aeróbico, no se han encontrado diferencias entre ellas. También son necesarios más estudios para determinar la intensidad, la frecuencia y la duración óptimas del ejercicio. Específicamente, en referencia al entrenamiento con cinta rodante, esta modalidad también mejora los parámetros de la marcha, especialmente, la velocidad⁴ (nivel de evidencia II).

3. **Entrenamiento con ejercicios de resistencia progresiva.** Diversas revisiones sistemáticas y metanálisis muestran que el ejercicio contra resistencia tiene un efecto moderado sobre la marcha (6MWT)^{1,4} (nivel de evidencia II), sobre el acondicionamiento cardiorrespiratorio y la fuerza muscular^{1,7} (nivel de evidencia I) e, incluso, sobre la capacidad funcional con impacto sobre la calidad de vida⁷ (nivel de evidencia II).
4. **Entrenamiento del movimiento mediante *feedback* con claves externas.** Esta modalidad de tratamiento se utiliza habitualmente en pacientes con bloqueos de la marcha y caídas. Los estímulos utilizados de forma más frecuente son las señales visuales, auditivas y sensitivas como la vibración. El efecto sobre los bloqueos de la marcha es algo dispar según distintos estudios^{3,4}; de hecho, en un metanálisis reciente, no se encontró un beneficio significativo sobre este síntoma refractario según el cuestionario de bloqueo de la marcha (FOG-Q; del inglés, Freezing of Gait Questionnaire), aunque mejoró, en cambio, el equilibrio (TUG) y la velocidad de la marcha⁴ (nivel de evidencia II). Además, la evidencia actual indica que no existe superioridad de ningún tipo de señal externa sobre otra.
5. **Artes marciales** (incluidos el taichí y el *qigong*). Este tipo de ejercicios son ampliamente utilizados en el abordaje comunitario de la EP. En un metanálisis en el que se incluyeron 11 ensayos clínicos sobre la eficacia de las artes marciales, se concluye que tienen un efecto beneficioso sobre los síntomas motores (MDS-UPDRS), el equilibrio (TUG) y los parámetros de la marcha (velocidad y longitud del paso)⁴ (nivel de evidencia II).
6. **Danza.** Actividades como el baile y la danza pueden mejorar la marcha y la funcionalidad de los pacientes con EP¹. La danza com-

bina estrategias de movimiento con técnicas de retroalimentación, equilibrio y ejercicio físico¹. En el metanálisis previamente referido, la danza también mostró un beneficio moderado sobre los síntomas motores (MDS-UPDRS), el equilibrio (TUG y escala de equilibrio de Berg) y la marcha, pero no se apreció un efecto sobre los bloqueos de la marcha (FOG-Q)⁴ (nivel de evidencia II).

7. **Otras modalidades de tratamiento.** Cabe destacar algunas intervenciones más recientes como el **ejercicio guiado por juegos (exergaming)** como la Wii de Nintendo, que ha mostrado un efecto beneficioso sobre el equilibrio (TUG y escala de equilibrio de Berg) y sobre la calidad de vida medida mediante el cuestionario de calidad de vida de la enfermedad de Parkinson de 39 ítems (PDQ-39; del inglés, Parkinson's Disease Questionnaire-39)⁴ (nivel de evidencia II). De igual modo, el **entrenamiento de la marcha asistido por robot** también ha resultado eficaz en la mejora de la sintomatología motora (UPDRS-III), la marcha (longitud del paso y velocidad) y el equilibrio (escala de equilibrio de Berg)⁸ (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 rodante, entrenamiento con señales externas, danza y artes marciales. Se incluyeron 43 ensayos con 1673 participantes y el período de seguimiento osciló de entre 2 semanas y 24 meses. Los pacientes tenían una media de edad de 67 años, predominaron los varones, con media del estadio de Hoehn y Yahr de 2,5 y un tiempo de evolución medio de siete años. Se concluyó que no existía suficiente evidencia de que una modalidad superara a las otras^{1,9} (nivel de evidencia II).

¿ES EFICAZ EL EJERCICIO TERAPÉUTICO PARA PREVENIR LAS CAÍDAS?

En un metanálisis, se ha referido un beneficio, a corto y largo plazo, del ejercicio terapéutico sobre el equilibrio y la marcha, con una reducción de la tasa de caídas, cuya magnitud fue superior si el entrenamiento se realizaba en el medio sanitario^{1,10} (nivel de evidencia II).

No se ha encontrado, en cambio, una evidencia suficiente de los programas de prevención de caídas en metanálisis⁴.

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, alternativas en la resolución de problemas, además de distintas medidas educativas, de asesoramiento, con o sin equipamiento. En la EP, suele estar enfocada al entrenamiento en las actividades de la vida diaria (AVD)¹.

¿ES EFICAZ LA TERAPIA OCUPACIONAL EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON?

- **AVD, descanso y sueño.** En una revisión sistemática de 45 trabajos, el tratamiento de rehabilitación intensiva multidisciplinario hospitalario mejoró de manera importante las AVD y, en menor grado, el rendimiento del sueño, si bien, la terapia ocupacional ambulatoria se consideró poco eficaz en tales resultados. Los programas de ejercicios de fuerza tampoco fueron muy eficaces en este sentido, mientras que sí se encontró beneficio con programas de ejercicios multimodales y programas de ejercicios dirigidos¹¹.
- **Actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD).** En una revisión sistemática que incluye 22 estudios (nueve estudios con nivel de evidencia I, nueve con nivel de evidencia II y cuatro estudios con nivel de evidencia III), se analizan cuatro tipos diferentes de terapias ocupacionales: actividad física, intervenciones específicas en escritura y adherencia a la medicación, rehabilitación cognitiva e intervenciones individualizadas. La evidencia fue superior con la terapia centrada en la actividad física y específica centrada en mejorar la escritura a mano; moderada con las terapias integrales individualizadas y de adherencia; y menor con respecto a rehabilitación cognitiva en este sentido¹².
- **Calidad de vida.** En un metanálisis, se encontró un impacto en la calidad de vida a corto y medio plazo con diferentes intervenciones de terapia ocupacional¹³ (nivel de evidencia II).

- **Mantenimiento del «rol» de cuidador en cuidadores.** En una revisión sistemática, se concluye que existe poca evidencia que apoye la terapia ocupacional para cuidadores de personas con EP¹⁴ (nivel de evidencia IV).

¿QUÉ TÉCNICA DE TERAPIA OCUPACIONAL ES MÁS EFICAZ?

En una 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 ocupacional¹⁵:

1. **Ejercicio y actividad física para la mejora de las AVD.** 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 apunta a que el entrenamiento motor simple produce una mejoría en las funciones motoras de los pacientes con EP (nivel de evidencia II). En 12 ensayos clínicos aleatorizados, se obtuvo 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 (p. ej., entrenamiento del autocuidado o alimentación) podrían tener cierto beneficio sobre las AVD (nivel de evidencia III).
2. **Utilización de señales ambientales, estímulos y objetos para la 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 tienen efectos sobre el control motor, pero con dudas sobre cuánto tiempo se mantiene dicho efecto (nivel de evidencia III).
3. **Estrategias cognitivo-conductuales.** Siete estudios (cinco con nivel de evidencia II y dos con nivel de evidencia III) analizan intervenciones 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 son poco concluyentes; hubo un beneficio en algunos aspectos de la calidad de vida cuando se fijaban como objetivos la mejora de actividad y participación, sin cambios en la participación en el hogar y la comunidad (nivel de evidencia III).

¿ES EFICAZ LA TERAPIA OCUPACIONAL DOMICILIARIA?

La terapia ocupacional ambulatoria se ha considerado que tiene poco impacto en las AVD¹¹, sin embargo, hay evidencia débil a favor de la terapia ocupacional domiciliaria siguiendo protocolos centrados en la persona, aunque muy dependientes de la duración del tratamiento, del entorno del paciente (cuidador) y de la competencia profesional del terapeuta¹ (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 ENFERMEDAD DE PARKINSON?

En un metanálisis reciente que incluye 15 estudios con siete estudios que comparan diferentes terapias, se ha comprobado la eficacia de la terapia de habla y lenguaje para reducir la disartria hipocinética y la hipofonía de la EP, mejorando la inteligibilidad perceptiva, el nivel de presión sonora y la desviación estándar de semitonos¹⁶ (nivel de evidencia II-III). En otro metanálisis, también se ha encontrado un beneficio de tales terapias —especialmente, el tratamiento para la voz de Lee Silverman (LSVT; del inglés, Lee Silverman Voice Treatment)— para aumentar el volumen vocal y la comunicación funcional en los pacientes con EP, con mantenimiento de los efectos más allá de 12 meses tras finalizar el tratamiento, y con reducción en las puntuaciones del Índice de Discapacidad de la Voz¹⁷ (nivel de evidencia II).

¿QUÉ TRATAMIENTO LOGOPÉDICO ES MÁS EFICAZ?

Una revisión sistemática sobre el LSVT con respecto a otras intervenciones (p. ej., terapia respiratoria) o la ausencia de intervención en la disartria de pacientes con EP mostró que el LSVT fue superior a la ausencia de tratamiento en distintos parámetros (intensidad vocal para la fonación de «ah» sostenida, lectura de un texto predeterminado, monólogo y descripción de una imagen) tras un mes de terapia. En comparación con el grupo de terapia respiratoria, el grupo de LSVT también mostró una mejora significativa en la intensidad vocal para la fonación de «ah» sostenida, la lectura del texto estandarizado y el monólogo inmediatamente después del tratamiento y tras 24 meses de finalizar este. No hubo diferencia en el efecto terapéutico entre el LSVT presencial y *on-line*¹⁸ (nivel de evidencia II).

En otra revisión sistemática, se comprobó una probable eficacia de las artes escénicas (danza, canto, musicoterapia y teatro) en términos de calidad de vida, comunicación funcional, habla, función motora y estado cognitivo, aunque, por la heterogeneidad metodológica, no se estableció la superioridad de unas sobre otras¹⁹ (nivel de evidencia III-IV).

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 una de las principales causas de muerte en estos pacientes¹. Se trata de un síntoma progresivo, que llega a ser refractario conforme avanza la enfermedad. En fase intermedia y avanzada, existe una respuesta al tratamiento dopaminérgico, como se ha comprobado en distintos estudios con la levodopa²⁰ (nivel evidencia IV). En este sentido, se recomienda que los pacientes fluctuantes realicen la ingesta en situación *on*^{20,21} (nivel de evidencia IV), al menos, a los 30-45 minutos de la última toma de levodopa.

En pacientes con disfagia importante, el uso de espesantes en los líquidos puede mejorar la seguridad de la deglución¹. Su uso debe ir guiado por valoración instrumental y se debe vigilar el estado de hidratación de los pacientes²¹.

El tratamiento rehabilitador de la disfagia puede agruparse en dos grandes categorías:

- Estrategias compensatorias: que incluyen las modificaciones de la consistencia de la dieta y maniobras posturales para mejorar la seguridad deglutoria.
- Estrategias restitutivas 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 (nivel de evidencia IV)¹.

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

En una revisión sistemática, se obtuvieron las siguientes conclusiones^{1,22}:

- El entrenamiento de la musculatura espiratoria durante cuatro semanas produce una mejoría según la escala de aspiración y deglución mediante videofluoroscopia (nivel de evidencia I).
- 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).
- Las técnicas de *feedback* visual como la visualización de una grabación del trastorno deglutorio del paciente mejoran la seguridad deglutoria (nivel de evidencia II).
- La estimulación termotáctil del istmo de las fauces antes de la deglución mejora los parámetros temporales de la videofluoroscopia (nivel de evidencia III).

En otra revisión sistemática más reciente, se encuentran resultados similares, aunque destaca también una eficacia sobre la deglución del LSVT²⁰ (nivel de evidencia III).

Tratamiento con nuevas tecnologías

1. **Tratamiento con realidad virtual.** La realidad virtual es una tecnología que simula el mundo real a través del ordenador, lo que permite al usuario interactuar con un entorno virtual a través de interfaces hombre-máquina. Tendría, pues, tres características: inmersión, interacción e imaginación. La tecnología está evolucionando de forma muy rápida, por lo que es posible distinguir tres tipos de sistemas de realidad virtual: los **no inmersivos**, en los que el usuario navega por un sistema gráfico en 3D en una pantalla de ordenador utilizando el teclado y el ratón; los **semiinmersivos**, en los que la visualización se realiza en una pantalla grande e incluyen reconocimiento de gestos para simular una interacción más natural; y los **inmersivos**, en los que el usuario tiene una visión envolvente, con sensación de inmersión total a través de sistemas de gafas (HMD: *head-mounted display*). La eficacia de estos sistemas ha sido objeto de varios estudios, entre los que destaca un metaanálisis reciente que recoge 12 estudios, la mayoría de ellos con sistemas semiinmersivos, en los que se encuentra en pacientes con EP un beneficio en el equilibrio, la sintomatología motora, la marcha y las habilidades para las AVD²³ (nivel de evidencia II). En un estudio reciente que recoge experiencias con técnicas inmersivas, se describe su seguridad también en la EP²⁴.
2. **Telemedicina.** Basada en información y tecnologías de la comunicación para superar las barreras geográficas y aumentar el acceso a los servicios de salud. Un ejemplo de ello lo constituye la telerrehabilitación (TR).

¿SON EFICACES LOS PROGRAMAS DE TELLERREHABILITACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON?

En una revisión sistemática reciente, se ha analizado el impacto de la TR sobre distintos aspectos de la EP: síntomas motores (marcha, equilibrio, destreza manual) y no motores, satisfacción, calidad de vida,

viabilidad y costes. En la revisión, se incluyeron 15 estudios (ocho ensayos clínicos), pero la heterogeneidad metodológica no permite hacer recomendaciones basadas en una evidencia sólida²⁵. Con respecto a los trastornos del habla, tanto el trabajo referido²⁵ como una revisión sistemática de 17 estudios de TR dirigida a trastornos del habla²⁶ concluyeron que produce una mejoría a largo plazo en los patrones vocales y la calidad de la voz, siendo una tecnología bien aceptada por los pacientes^{25,26} (nivel de evidencia II). De manera general, en los distintos trabajos, se recomienda considerar la TR desde fases iniciales de la EP, siendo necesario un estado cognitivo que no suponga una barrera. Los programas suelen ser a días alternos (1 h/día), durante semanas (p. ej., 4-12 semanas) y suelen estar dirigidos a entrenar y trabajar una tarea concreta, con el objetivo de conseguir la correcta ejecución del movimiento y la autogestión del aprendizaje para el paciente. Muchos de estos programas están apoyados en el uso de dispositivos que incorporan tecnologías avanzadas de retroalimentación (visual/auditiva con o sin *apps*, realidad aumentada para entrenar específicamente una tarea, etc.). La falta de estudios comparativos entre las diferentes tecnologías que utilizar en TR, la heterogeneidad de medidas de resultado en los distintos estudios y la diversidad de dispositivos empleados dificulta su análisis y el establecimiento de recomendaciones basadas en la evidencia.

¿SON EFECTIVOS LOS PROGRAMAS DE TELERREHABILITACIÓN MEDIANTE INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON?

La inteligencia artificial (IA) es la base de múltiples tecnologías dirigidas a facilitar la asistencia de los pacientes con EP. En una revisión de 21 estudios —la mayoría observacionales— sobre IA en pacientes con EP avanzada (estadios 3 y 4 de Hoehn y Yahr), seis artículos estaban relacionados con sistemas para el manejo autónomo de la terapia farmacológica, cinco eran sobre telemedicina en el hogar, y diez (cuatro ensayos clínicos), sobre sistemas de entrenamiento de la marcha asistidos por robot. Los autores concluyen que las tecnologías actuales basadas en IA son factibles y tienen un potencial importante para mejorar la calidad de la atención y reducir costes en los sistemas de salud²⁷ (nivel de evidencia III).

RECOMENDACIONES DEL GATM DE 2022

La fisioterapia debe formar parte del tratamiento sintomático del paciente con EP durante todo el proceso de la enfermedad, siendo sus objetivos:

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

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**

No existe evidencia de la superioridad de unas técnicas de tratamiento fisioterápico sobre otras, por lo que se recomienda individualizar el tratamiento.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**

Actividades como las artes marciales o la danza pueden indicarse como una opción entre los ejercicios terapéuticos.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**

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

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**

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

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**

Los programas de rehabilitación intensiva multidisciplinares hospitalarios mejoran las AVD y el sueño de los pacientes.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**
Actualización de 2022

La terapia ocupacional centrada en actividad física mejora las AIVD.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**
Actualización de 2022

La terapia ocupacional puede mejorar la calidad de vida a corto y medio plazo.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**
Actualización de 2022

Las intervenciones con artes escénicas (danza, canto, musicoterapia y teatro) en grupos activos pueden mejorar el habla, la comunicación funcional y la calidad de vida.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**
Actualización de 2022

El tratamiento logopédico —especialmente, mediante el LSVT— mejora la intensidad vocal y reduce la disartria hipocinética.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**

Continúa

RECOMENDACIONES DEL GATM DE 2022 (CONTINUACIÓN)

Se debe ofrecer tratamiento logopédico a aquellos pacientes con problemas con la comunicación, la deglución o la saliva^{5,6}.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO A**
Actualización de 2022

El uso de espesantes en los líquidos puede mejorar la seguridad de la deglución. Su uso debe ir guiado por valoración instrumental y se debe vigilar el estado de hidratación de los pacientes.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**
Actualización de 2022

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

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**

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

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

Las nuevas tecnologías (TR, robótica, realidad virtual y aumentada, dispositivos portátiles, etc.) son una opción terapéutica que considerar en el tratamiento rehabilitador de los pacientes con EP.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**
Actualización de 2022

Abreviaturas: véase anexo II.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carrión Pérez F, Pérez Ureña MB. Tratamiento rehabilitador. En: Escamilla Sevilla F, Olivares Romero J (eds.). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos de Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SEN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2017. p. 167-76. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_561_Enfermedad_Parkinson.pdf
2. Okada Y, Ohtsuka H, Kamata N, Yamamoto S, Sawada M, Nakamura J, et al. Effectiveness of long-term physiotherapy in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Parkinsons Dis.* 2021; 11(4):1619-30.
3. Osborne JA, Botkin R, Colon-Semenza C, DeAngelis TR, Gallardo OG, Kosakowski H, et al. Physical therapist management of Parkinson disease: a clinical practice guideline from the American Physical Therapy Association. *Phys Ther.* 2022;102(4):pzab302.
4. Radder DLM, Silva de Lima AL, Domingos J, Keus SHJ, Van Nimwegen M, Bloem BR, et al. Physiotherapy in Parkinson's disease: a meta-analysis of present treatment modalities. *Neurorehabil Neural Repair.* 2020;34(10):871-80.
5. Miyasaki J. Rehabilitation. En: Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, Miyasaki J, Fon EA, Schlossmacher M, et al. Canadian guideline for Parkinson disease. *CMAJ.* 2019;191(36):E989-1004. Disponible en: <https://www.parkinsonclinicalguidelines.ca/guideline/>
6. Parkinson's disease in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG71]. Londres: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/resources/parkinsons-disease-in-adults-pdf-1837629189061>
7. Gamborg M, Hvid LG, Dalgas U, Langeskov-Christensen M. Parkinson's disease and intensive exercise therapy - An updated systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Scand.* 2022;145(5):504-28.

8. Alwardat M, Etoom M, Al Dajah S, Schirinzi T, Di Lazzaro G, Sinibaldi Salimei P, et al. Effectiveness of robot-assisted gait training on motor impairments in people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Rehabil Res.* 2018;41(4):287-96.
9. Tomlinson CL, Herd CP, Clarke CE, Meek C, Patel S, Stowe R, et al. Physiotherapy for Parkinson's disease: a comparison of techniques. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(6):CD002815.
10. Shen X, Wong-Yu ISK, Mak MKY. 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. Doucet BM, Franc I, Hunter EG. Interventions within the scope of occupational therapy to improve activities of daily living, rest, and sleep in people with Parkinson's disease: a systematic review. *Am J Occup Ther.* 2021;75(3):7503190020.
12. Foster ER, Carson LG, Archer J, Hunter EG. Occupational therapy interventions for instrumental activities of daily living for adults with Parkinson's disease: a systematic review. *Am J Occup Ther.* 2021;75(3):7503190030p1-7503190030p24.
13. Tofani M, Ranieri A, Fabbri G, Berardi A, Pelosin E, Valente D, et al. Efficacy of occupational therapy interventions on quality of life in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord Clin Pract.* 2020;7(8):891-901.
14. Boone AE, Henderson W, Hunter EG. Role of occupational therapy in facilitating participation among caregivers of people with Parkinson's disease: a systematic review. *Am J Occup Ther.* 2021;75(3):7503190010.
15. 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.
16. Muñoz-Vigueras N, Prados-Román E, Valenza MC, Granados-Santiago M, Cabrera-Martos I, Rodríguez-Torres J, et al. Speech and language therapy treatment on hypokinetic dysarthria in Parkinson disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2021;35(5):639-55.
17. Xu H, Bao Z, Liang D, Li M, Wei M, Ge X, et al. Speech and language therapy for voice problems in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2020;32(4):344-51.
18. Yuan F, Guo X, Wei X, Xie F, Zheng J, Huang Y, et al. Lee Silverman Voice Treatment for dysarthria in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2020;27(10):1957-70.
19. Barnish MS, Barran SM. A systematic review of active group-based dance, singing, music therapy and theatrical interventions for quality of life, functional communication, speech, motor function and cognitive status in people with Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 2020;20(1):371.
20. Gandhi P, Steele CM. Effectiveness of interventions for dysphagia in Parkinson disease: a systematic review. *Am J Speech Lang Pathol.* 2022;31(1):463-85.
21. Schindler A, Pizzorni N, Cereda E, Cosentino G, Abenali M, Montomoli C, et al. Consensus on the treatment of dysphagia in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2021;430:120008.
22. Van Hooren MRA, Baijens LWJ, Voskuilen S, Oosterloo M, Kremer B. Treatment effects for dysphagia in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(8):800-7.
23. Lina C, Guoen C, Huidan W, Yingqiong W, Ying C, Xiaochun C, et al. The effect of virtual reality on the ability to perform activities of daily living, balance during gait, and motor function in Parkinson disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020;99(10):917-24.
24. Schiza E, Matsangidou M, Neokleous K, Pattichis CS. Virtual reality applications for neurological disease: a review. *Front Robot AI.* 2019;6:100.
25. Vellata C, Belli S, Balsamo F, Giordano A, Colombo R, Maggioni G. Effectiveness of telerehabilitation on motor impairments, non-motor symptoms and compliance in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Front Neurol.* 2021;12:627999.
26. Theodoros D, Aldridge D, Hill AJ, Russell T. Technology-enabled management of communication and swallowing disorders in Parkinson's disease: a systematic scoping review. *Int J Lang Commun Disord.* 2019;54(2):170-88.
27. Perju-Dumbrava L, Barsan M, Leucuta DC, Popa LC, Pop C, Tohanean N, et al. Artificial intelligence applications and robotic systems in Parkinson's disease (review). *Exp Ther Med.* 2022;23(2):153.

18

MANEJO DEL PACIENTE EN ATENCIÓN PRIMARIA. FÁRMACOS «PARKINSONIZANTES»¹

Marta García Caballos y Mónica Jiménez Jiménez

ACTUALIZACIÓN DE 2022

Una guía de práctica clínica⁷ y un estudio de casos y controles añadidos³.

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 de la persona ya diagnosticada tras el inicio del tratamiento desde neurología¹⁻³.

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 fármacos y la tolerabilidad al tratamiento, así como al abordaje de nuevas complicaciones⁴⁻⁶.

¿Cómo sospechar el diagnóstico de enfermedad de Parkinson y cómo actuar en atención primaria?

La sospecha puede surgir bien porque la persona relate síntomas compatibles con EP, bien porque en la consulta de medicina de familia se

aprecien cambios clínicos en sucesivas visitas por otros motivos. Se debe sospechar una EP ante toda persona 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 a 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, muy características de la EP.

Si se sospecha EP, desde atención primaria, se debe:

- Informar a la persona de los hallazgos que sustentan esa sospecha y que van a dar lugar a siguientes acciones.
- Derivar a neurología (a ser posible, a profesionales con experiencia en trastornos del movimiento), lo antes posible y sin haber iniciado ningún tratamiento específico (nivel de evidencia III)^{1,4-7}.
- Si la persona estuviera tomando algún fármaco «parkinsonizante», este deberá ser retirado o cambiado desde atención primaria (tabla I: fármacos y alternativas), sin posponer la derivación a neurología (nivel de evidencia III)^{1,7}.

Tabla I. Principales fármacos que pueden inducir síntomas parkinsonianos y, por lo tanto, deben evitarse en la enfermedad de Parkinson

Potencial «parkinsonizante»	Fármacos	Alternativa
Mayor potencial «parkinsonizante»	Neurolépticos típicos o clásicos: <ul style="list-style-type: none"> • Fenotiacinas: clorpromazina, flufenazina, trifluoperazina, tioridazina, tietilperazina, etc. • Butirofenonas: haloperidol, droperidol • Difenilbutilpiperidinas: pimozida • Tioxantenos: flupentixol, zuclopentixol 	Quetiapina Clozapina
	Neurolépticos atípicos: olanzapina, risperidona, aripiprazol, etc.	
	Antieméticos/procinéticos: metoclopramida, cloboprida, cinitaprida, etc.	Domperidona Ondansetrón

Continúa

Tabla I. Principales fármacos que pueden inducir síntomas parkinsonianos y, por lo tanto, deben evitarse en la enfermedad de Parkinson (continuación)

Potencial «parkinsonizante»	Fármacos	Alternativa
Mayor potencial «parkinsonizante»	Antivertiginosos: sulpirida	Antihistamínicos de segunda generación (excepto cetirizina y loratadina)
	Antagonistas del calcio (preventivos en la migraña): flunarizina	Betabloqueantes Topiramato
Menor potencial «parkinsonizante»	Amiodarona	Según la indicación
	Ácido valproico	
	ISRS	
	Litio	
	Petidina	
	Metildopa	
	Inhibidores de la colinesterasa	

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina.

- Idealmente, la primera consulta en neurología debería ser antes de seis semanas, salvo en situaciones graves, en que debería ser lo antes posible (nivel de evidencia IV).
- Establecer un plan de seguimiento y cuidados (nivel de evidencia IV).

¿Cuál es el papel de la medicina de familia ante un paciente diagnosticado de enfermedad de Parkinson?

La especificidad de la EP puede hacer pensar que lo único que requiere es un seguimiento estrecho por parte de neurología una vez realizado el diagnóstico. Sin embargo, las características que definen a la atención primaria aportan un valor añadido en el seguimiento de los pacientes con EP, dado que, actualmente, la complejidad de los pa-

cientes atendidos en los centros de salud es elevada y hay que tener en consideración no solo este diagnóstico y su tratamiento, sino muchos otros, para poder realizar una correcta conciliación del tratamiento farmacológico.

La longitudinalidad de las consultas permite conocer a la persona antes de su diagnóstico y seguir acompañándola durante y después de este. 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 ante 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 (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:

- Es en el equipo de atención primaria donde debe promoverse tanto la mejora de la condición física como de los aspectos emocionales. En las consultas de los distintos profesionales de atención primaria, puede realizarse prescripción de ejercicio físico adaptado al paciente, prescripción de activos en salud presentes en el barrio (con actividades de tipo taichí o baile, talleres de memoria, etc.), así como organizar escuelas de pacientes donde se aborden los principales problemas de las personas con EP, muchas veces, comunes con otros pacientes en relación con el envejecimiento⁴.
- Conocer e informar al paciente de los recursos específicos 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), asociaciones de enfermos y familiares (en Andalucía: Federación Andaluza de Parkinson —<http://www.fandep.org/>—, que agrupa a las asociaciones de Cádiz, Granada, Algeciras, Málaga, Bahía de Cádiz y Sevilla).

- Establecer vías de contacto con el 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 neurología¹. 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 dichas complicaciones requerirá habitualmente comunicación con neurología (nivel de evidencia IV)¹. Actualmente, las nuevas herramientas de teleconsulta (p. ej., e-interconsulta) podrían facilitar un contacto ágil y rápido entre medicina de familia y neurología para los ajustes de las dosis de los fármacos cuando sean necesarios.
- Establecer contacto y colaborar con las unidades de cuidados paliativos cuando la persona lo requiera y, 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?¹

Si bien la primera indicación se realiza en la consulta 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 o agravar parkinsonismos (tabla I) y aquellos que interactúan con los fármacos antiparkinsonianos (tabla II) (nivel de evidencia IV).

Tabla II. Principales interacciones farmacológicas en pacientes con enfermedad de Parkinson

Antiparkinsoniano	Fármaco que evitar o que usar con precaución	Riesgo de la interacción
Rasagilina Selegilina Safinamida	Efedrina Pseudoefedrina	Hipertensión arterial (no descrito con la safinamida)
	Petidina	Neurotoxicidad, síndrome serotoninérgico
	Dextrometorfano Triptanos ISRS (menos estricto con la safinamida) Venlafaxina Duloxetina ATC	Síndrome serotoninérgico
	ATC	Potenciación del efecto antidepresivo
	Fenitoína	Disminución del efecto antiparkinsoniano
Levodopa	Sales de hierro	Disminución de la absorción de hierro (espaciar 2-3 horas)
	Dietas hiperproteicas	Disminución de la absorción de levodopa
Apomorfina	Neurolépticos	Efecto antagonista
	Antihipertensivos y fármacos vasoactivos	Potenciación del efecto antihipertensivo
	Ondansetrón	Riesgo de hipotensión grave
Bromocriptina*	Alcohol etílico	Aumento de la toxicidad del antiparkinsoniano
Bromocriptina* y cabergolina*	Eritromicina y claritromicina	Aumento de la toxicidad del antiparkinsoniano
Cabergolina*	Antihipertensivos	Aumento del efecto hipotensor
Ropinirol	Ciprofloxacino y estrógenos	Aumento de la toxicidad del antiparkinsoniano

*Agonistas dopaminérgicos ergóticos de escaso uso actual.

ATC: antidepresivos tricíclicos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina.

- 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 de neurología, particularmente, con respecto a las dosis y los 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 arterial ortostática (debe plantearse la modificación del tratamiento de la hipertensión arterial), la somnolencia y la psicosis.
- Repasar la lista de fármacos que 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 con el empeoramiento (procesos infecciosos, metabólicos, estreñimiento, etc.).
- Comprobar la adherencia al tratamiento en cuanto a dosis y horarios.

- Asegurar que el paciente no haya tomado fármacos «parkinsonizantes» (tabla I) u otros relacionados con el empeoramiento.
- Si los síntomas persisten, realizar interconsulta al neurólogo responsable del paciente.

¿Qué papel podría tener en el futuro la atención primaria en relación con el riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson?

En los últimos años, encontramos varias publicaciones¹⁻³ que describen los síntomas precoces o presentaciones prodrómicas de la EP e, incluso, los agrupan en algoritmos diagnósticos, calculando el riesgo de presentación futura de EP a través de una confluencia de distintos síntomas. Estos marcadores de riesgo precoces aparecen en personas no diagnosticadas aún de EP y, en teoría, podrían ser identificados como tales desde atención primaria. Sin embargo, en la mayor parte de los casos, se trata de síntomas muy inespecíficos y enormemente frecuentes en la práctica clínica habitual (estreñimiento, síntomas depresivos, etc.), por lo que resulta muy difícil identificarlos como síntomas precoces de la EP. Los algoritmos diagnósticos propuestos se construyen *a posteriori* a partir de bases de datos poblacionales, mediante estudios de casos y controles, por lo que es aventurado en la actualidad aplicarlos directamente *a priori* en una consulta de medicina de familia simplemente agrupando una serie de síntomas. Por otro lado, tal práctica no está justificada, pues no existen tratamientos que modifiquen el curso de la enfermedad y añadirían una gran dosis de preocupación en el paciente. La aplicación práctica de los algoritmos de diagnóstico precoz, más allá del indudable interés teórico en conocer la evolución natural de la enfermedad, será necesariamente paralela a la aparición de tratamientos que permitan modificar esa evolución natural.

RECOMENDACIONES DEL GATM DE 2022

Los pacientes en los que se sospeche EP deben ser remitidos a neurología de forma precoz y, si es posible, sin iniciar tratamiento específico.	RECOMENDACIÓN DE GRADO C
En personas con síntomas característicos, deben retirarse aquellos fármacos habitualmente causantes de parkinsonismo yatrogénico, sin demorar la remisión a neurología.	RECOMENDACIÓN DE GRADO C
El tiempo ideal hasta la primera cita en neurología no debería superar las seis semanas.	RECOMENDACIÓN DE GRADO C
En atención primaria, debe asegurarse la continuidad asistencial de los pacientes.	RECOMENDACIÓN DE GRADO C
Ante un empeoramiento de la sintomatología, debe efectuarse el cribado de procesos intercurrentes por parte de atención primaria.	RECOMENDACIÓN DE GRADO C
En atención primaria, es fundamental la supervisión del tratamiento: adherencia, efectos adversos, interacciones farmacológicas, evitar fármacos «parkinsonizantes», etc.	RECOMENDACIÓN DE GRADO C

Abreviaturas: véase anexo II.

BIBLIOGRAFÍA

- García Caballos M, Jiménez Jiménez M. Manejo del paciente en atención primaria. Fármacos parkinsonizantes. En: Escamilla Sevilla F, Olivares Romero J (eds.). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2017. p. 177-84. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_561_Enfermedad_Parkinson.pdf
- Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2015;14(1):57-64.
- Simonet C, Bestwick J, Jitlal M, Waters S, Ben-Joseph A, Marshall CR, et al. Assessment of risk factors and early presentations of Parkinson disease in primary care in a diverse UK population. *JAMA Neurol.* 2022;79(4):359-69.
- Parish AL, Kim J. The role of the primary care provider in work-up and management of Parkinson disease. *Adv Fam Pract Nurs.* 2020;2:37-47.
- Li XN, Zheng D. The role of the primary care physician in the management of Parkinson's disease dementia. En: Zhang L, Olichney JM (eds.). Dementia in Parkinson's disease. Everything you need to know. Londres: IntechOpen; 2021. Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/79136>
- Torrell Vallespín G. Enfermedades neurodegenerativas. *AMF.* 2015;11(7):374-83.
- Rojo Sebastián A, Vaamonde Gamo J. Anexo I. Algoritmo para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson en Atención Primaria. En: Arbelo González JM, López del Val J, Durán MC, Linazasoro Cristóbal G (eds.). Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. 4. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. Madrid: Luzán 5; 2019. p. 245. Disponible en: <https://getm.sen.es/pdf/2019/GuiaParkinson.pdf>

19

MANEJO DEL PACIENTE EN URGENCIAS¹

Clementina del Canto Pérez y Jesús M. Romero Imbroda

ACTUALIZACIÓN DE 2022

Dos revisiones sistemáticas añadidas^{10,11}.
Actualización con reformulación de una recomendación.

Los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) pueden desarrollar complicaciones agudas/subagudas graves que requieran atención médica a la mayor brevedad posible²⁻⁴. Si bien no todas las consultas realizadas constituyen auténticas urgencias o emergencias, en un porcentaje variable, precisan la hospitalización del paciente (el 7-28 % al año)⁵.

Los motivos de consulta en los servicios de urgencias son diversos, afectando mayoritariamente a pacientes en estadios avanzados de la enfermedad, con comorbilidad o con terapias de segunda línea²⁻⁴:

- Enfermedades médicas (ictus, infarto agudo de miocardio, etc.), quirúrgicas (colecistitis, etc.) o descompensación de una enfermedad crónica (insuficiencia cardíaca, respiratoria, etc.).
- Procesos intercurrentes a los que ha contribuido la propia EP: infecciones (urinaria o respiratoria), íleo, trombosis venosa, 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) o con terapias de segunda línea, como los sistemas de perfusión continua o la 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)²⁻⁴.

En todos los casos, 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 estos como causa de síndrome confusional), introducción de nuevas medicaciones o cambios de las previas, infecciones concomitantes, traumatismos, descompensaciones de enfermedades 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, análisis de orina, saturación de oxígeno, electrocardiograma, radiografía de tórax, radiografía de abdomen —p. ej., para valorar la ubicación de la sonda interna en caso de tratamiento con perfusión intestinal continua de levodopa (LD)/carbidopa (PICLC)—, tomografía axial computarizada craneal, etc.

¿Cómo manejar las principales urgencias por empeoramiento de la enfermedad de Parkinson?

DETERIORO DE LOS SÍNTOMAS MOTORES

Estado hipocinético

Definido por un aumento del tiempo en *off*, con/sin episodios de *superoff*, o por una situación *off* intermedia mantenida. Como se ha referido, es fundamental tener en cuenta la posibilidad de trastornos intercurrentes (infecciones, deshidratación, etc.), el fallo en el funcionamiento de una terapia basada en dispositivos, o la introducción reciente de fármacos «parkinsonizantes» (v. tema 18). Siempre habrá que revisar cambios o desajustes en el tratamiento dopaminérgico.

Un tipo especial de estado hipocinético extremo es el **síndrome de 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, LD. Otros precipitantes del síndrome pueden ser procesos intercurrentes (infección, deshidratación, golpe de calor, intervención quirúrgica, inicio de nutrición enteral, etc.) o la retirada de la ECP. Se caracteriza por la rápida instauración de acinesia extrema, fiebre, rigidez, disminución del nivel de consciencia (coma en casos graves) y disautonomía (taquicardia, fluctuación de la tensión arterial, anhidrosis, ileo paralítico, etc.). Se asocia a elevación de la creatina-cinasa secundaria a rabdomiólisis, con riesgo de insuficiencia renal e, incluso, coagulación intravascular diseminada, complicaciones que conllevan una elevada morbimortalidad. Si se trata de un paciente portador de ECP, se debe revisar de inmediato el dispositivo⁴. El tratamiento que seguir es similar al del síndrome neuroléptico maligno y puede requerir manejo en cuidados intensivos: fluidoterapia (2500-3000 mL/24 h) con electrolitos y glucosa, vitamina B₁, medidas físicas y farmacológicas contra la hipertermia, tratamiento de la infección si la hubiera, uso razonable de benzodiazepinas y reinstauración precoz del tratamiento antiparkinsoniano (oral, por sonda nasogástrica o, si fuera preciso, considerar la rotigotina transdérmica o la apomorfina subcutánea). En algunos casos, podría plantearse la LD/carbidopa en gel para perfusión por sonda³. Si la rigidez es muy intensa, puede ser necesario usar dantroleno intravenoso (1-2,5 mg/kg cada 6 horas)². Se refleja en la literatura una mortalidad en torno al 4% y un tercio podría asociar secuelas a largo plazo⁴.

En el diagnóstico diferencial, se debe tener en cuenta el **síndrome neuroléptico maligno**, por exposición a fármacos que bloquean los receptores dopaminérgicos, así como el **síndrome serotoninérgico**, si el paciente está siendo tratado con antidepresivos del tipo de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) —especialmente, si, además, tomaba inhibidores de la monoaminoxidasa B (IMAO-B)—, 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 ciproheptadina²⁻⁴.

Estado hipercinético

Consiste en el desarrollo de discinesias graves, que, en casos extremos, llegan a provocar caídas, dolor, fracturas, deshidratación, fiebre e, incluso, rabdomiólisis, 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-O-metiltransferasa [ICOMT] sin reducir la dosis de LD, automedicación descontrolada en el síndrome de desregulación dopaminérgica, etc.). Además de descartar trastornos intercurrentes, su manejo se basa en el ajuste de la dosis de los fármacos antiparkinsonianos y valorar la introducción de amantadina (300-400 mg/día)³.

DETERIORO DEL ESTADO MENTAL

Psicosis parkinsoniana

Es uno de los motivos de consulta más frecuentes en urgencias. En su origen, también pueden participar determinadas enfermedades 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 parkinsoniana, 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 con cribado y tratamiento de posibles enfermedades intercurrentes, se recomienda: controlar el ambiente (luz suave, temperatura confortable, barandillas en la cama, sujeción física), reducir la medicación antiparkinsoniana por este orden: anticolinérgicos, amantadina, IMAO-B, agonistas dopaminérgicos (AD) y, si fuera necesario, ICOMT y LD; y tratamiento con quetiapina o clozapina² (nivel de evidencia IV).

Síndrome por retirada de los agonistas dopaminérgicos

La rápida reducción de la dosis o la retirada de un AD puede desencadenar un síndrome equiparable a la abstinencia por drogas de abuso en alrededor de un 15-19% de los casos, siendo un factor de riesgo importante la existencia previa de un trastorno del control de los impulsos o el uso de dosis elevadas de AD y, especialmente, en varones

jóvenes. Clínicamente, cursa con ansiedad, agorafobia, ataques de pánico, depresión, disforia, fatiga, apatía, disautonomía, deterioro motor, etc. No responde al tratamiento con LD, antidepresivos o benzodiazepinas³; 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 reintroducción⁶.

¿Cómo manejar las principales urgencias en pacientes portadores de estimulación cerebral profunda?

Las complicaciones de la ECP pueden ser precoces o tardías tras la cirugía, y constituyen en muchos casos un motivo de consulta urgente⁷.

COMPLICACIONES PRECOCES

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 hemorragia cerebral, infarto venoso, embolia gaseosa, etc. También pueden aparecer cuadros confusionales, crisis comiciales o psicosis. Un efecto adverso infrecuente es el desarrollo de un edema perielectrodo de naturaleza idiopática, que puede interferir en los efectos de la estimulación (especialmente, cuando se conecta el dispositivo a los pocos días de la cirugía de implantación) y ser causa de sintomatología focal; se pueden administrar corticoides para acortar su duración y, según el caso, se recomienda desconectar temporalmente la estimulación o bien utilizar corriente constante⁷.

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 for-

tuita 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 unilateral o bilateral, lo que puede llegar a constituir una auténtica emergencia médica^{3,7}.

• **Relacionadas con la estimulación eléctrica y/o los cambios de medicación:**

- Síntomas motores: aparición de discinesias o empeoramiento del parkinsonismo (incluso con bloqueos de la marcha, caídas, mayor disartria, etc.); suelen ocurrir en las primeras semanas o meses tras la cirugía, mientras se está ajustando 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 (diplopi, 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 antiparkinsoniana hasta que se lleve a cabo la valoración.

Para la realización de una resonancia magnética 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 otras pruebas, como electrocardiogramas o electroencefalogramas.

¿Cómo manejar las principales urgencias en pacientes portadores de un sistema de perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa?

La mayoría de las complicaciones están relacionadas con el procedimiento de la gastrostomía endoscópica percutánea (PEG; del inglés, *percutaneous endoscopic gastrostomy*) o con el dispositivo de perfusión, son de gravedad leve o moderada, suceden predominantemente en las primeras dos semanas y suelen resolverse, permitiendo la continuidad del tratamiento⁸⁻¹⁰. Las complicaciones graves son infrecuentes¹⁰.

COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA GASTROSTOMÍA ENDOSCÓPICA PERCUTÁNEA

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

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, bezoar, etc.^{3,9}. Estas complicaciones son más frecuentes en pacientes con mayor deterioro motor o demencia que en los menos avanzados⁸.

COMPLICACIONES RELACIONADAS CON EL FÁRMACO

Son las inherentes a la propia LD: aumento de discinesias, síndrome de desregulación dopaminérgica, psicosis dopaminérgica, etc. Además, el tratamiento con LD se ha relacionado con el desarrollo de polineuropatía; en una reciente revisión sistemática, se ha estimado una pre-

valencia del 30 % en pacientes con LD oral y del 42 % en aquellos con perfusión intestinal¹¹. Mientras que, en los primeros, se trata de un cuadro lentamente progresivo, hasta un 36 % de las polineuropatías de pacientes tratados con perfusión intestinal se presentan de forma aguda/subaguda, con afectación axonal sensitivomotora, a veces, grave, asemejándose algunos casos al síndrome de Guillain-Barré. Aunque los mecanismos subyacentes no son bien conocidos, se sospecha una interacción compleja entre neurodegeneración periférica y metabolitos tóxicos de la LD, en la que las vitaminas del complejo B podrían ejercer un papel protector¹¹.

Si el paciente presenta alguna de las complicaciones referidas, debe remitirse al neurólogo o gastroenterólogo de referencia según si la naturaleza del problema es relativa al fármaco o al dispositivo o procedimiento de la 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.

Situaciones que tener en cuenta:

- En el caso de sospecha de abdomen agudo, se debe solicitar valoración urgente por cirugía general. En general, el neumoperitoneo 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 antibioticoterapia por vía tópica u oral⁹.
- Si se sospecha una polineuropatía aguda/subaguda y grave relacionada con la terapia de PICLC, esta debe interrumpirse de inmediato hasta nueva reevaluación del riesgo/beneficio; se debe reintroducir la LD oral en la menor dosis posible y comenzar con suplementos vitamínicos (B₁, B₆, B₁₂, ácido fólico) hasta evaluar sus niveles plasmáticos (nivel de evidencia IV)³. Aunque no hay evidencia de que el tratamiento inmunomodulador sea efectivo en esta polineuropatía, a veces, hay que tenerlo en cuenta mientras se realiza el diagnóstico diferencial con el síndrome de Guillain-Barré u otros. En los casos graves, se debe ingresar al paciente y solicitar estudios complementarios para hacer un correcto diagnóstico diferencial con otras posibles etiologías (análisis del líquido cefalorraquídeo, serologías, estudios seriados de la velocidad de conducción nerviosa, etc.)³.

RECOMENDACIONES DEL GATM DE 2022

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 trastornos intercurrentes, especialmente, de infecciones.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

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

**RECOMENDACIÓN
DE 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
DE GRADO C**

En todo paciente con EP tratado con PICLC que acude a urgencias con clínica sugestiva 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. Se deben descartar otras causas de polineuropatía aguda/subaguda con los estudios pertinentes.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C
Actualización de 2022**

Abreviaturas: véase anexo II.

BIBLIOGRAFÍA

1. Del Canto Pérez C, Romero Imbroda JM. Manejo del paciente en urgencias. En: Escamilla Sevilla F, Olivares Romero J (eds.). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2017. p. 185-93. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_561_Enfermedad_Parkinson.pdf
2. Mínguez-Castellanos A. Urgencias en trastornos del movimiento. En: Mateos-Marcos V (ed.). Urgencias neurológicas. Barcelona: Elsevier Masson; 2010. p. 125-38.
3. Simonet C, Tolosa E, Cámara A, Valldeoriola F. Emergencies and critical issues in Parkinson's disease. Pract Neurol. 2020;20(1):15-25.
4. Apetauerova D, Patel PA, Burns JD, Lerner DP. Movement disorder emergencies. Neurol Clin. 2021;39(2):615-30.
5. Hassan A, Wu SS, Schmidt P, Dai Y, Simuri T, Giladi N, et al.; NPF-QII Investigators. High rates and the risk factors for emergency room visits and hospitalization in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2013;19(11):949-54.

6. Pondal M, Marras C, Miyasaki J, Moro E, Armstrong MJ, Strafella AP, et al. Clinical features of dopamine agonist withdrawal syndrome in a movement disorders clinic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(2):130-5.
7. Cossu G, Sensi M. Deep brain stimulation emergencies: how the new technologies could modify the current scenario. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(7):51.
8. Devos D; French DUODOPA Study Group. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(7):993-1000.
9. Cáceres-Redondo MT, Carrillo F, Lama MJ, Huertas-Fernández I, Vargas-González L, Carballo M, et al. Long-term levodopa/carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *J Neurol*. 2014; 261(3):561-9.
10. Antonini A, Odin P, Pahwa R, Aldred J, Alobaidi A, Jalundhwala YJ, et al. The long-term impact of levodopa/carbidopa intestinal gel on 'off'-time in patients with advanced Parkinson's disease: a systematic review. *Adv Ther*. 2021;38(6):2854-90.
11. Romagnolo A, Merola A, Artusi CA, Rizzone MG, Zibetti M, Lopiano L. Levodopa-induced neuropathy: a systematic review. *Mov Disord Clin Pract*. 2018;6(2):96-103.

20 MANEJO DEL PACIENTE DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN¹

**Raquel Lorenzo López, David Esteva Fernández
y Pedro Alarcón Blanco**

ACTUALIZACIÓN DE 2022

Cuatro revisiones sistemáticas^{2,6,7,9} y tres estudios
de cohortes^{3,5,13} añadidos.
Dos nuevas recomendaciones.

Los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) ingresan en el hospital por distintos motivos y con una frecuencia superior a la población general, con estancias más prolongadas y complicadas. En España, la tasa de hospitalización anual en pacientes con EP es de 64 casos por 100 000 habitantes, más en mayores de 85 años (749/100 000 habitantes); la estancia media es de, aproximadamente, 10 días; y la tasa de letalidad, del 10,3 %. Las principales causas de ingreso se deben a otras enfermedades relacionadas o no con la EP, pues la tasa de hospitalización directamente relacionada con la enfermedad es de solo 3,38/100 000 habitantes.

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 relacionada 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 medicamen-

tosos y complicaciones durante el ingreso que aumenten su morbimortalidad. Por otro lado, los pacientes 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

Programación del ingreso hospitalario
(cirugía programada)

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

Recepción del paciente en el hospital:

Revisión de la lista de todos los medicamentos

- Identificar y evitar los fármacos no indicados y evaluar los riesgos si no pueden ser suspendidos.

Revisión de la pauta de fármacos antiparkinsonianos y de la autonomía del paciente

- Cotejar con el paciente y un familiar la pauta y la capacidad del paciente para autoadministrarse los fármacos antiparkinsonianos «como si estuviera en casa» (preferible cuando sea posible).
- Informar al personal sanitario acerca de la necesidad de respetar la pauta establecida.
- Asegurar la disponibilidad de fármacos durante el ingreso.

Evaluación de riesgos de deterioro motor y mental

- Valoración neurológica precoz.
- Establecimiento de medidas preventivas.

Problemas durante la estancia:

Síndrome confusional y/o psicosis

- Tratamiento causal (infección, fármacos, etc.), aplicar medidas conservadoras (iluminación adecuada, familiar colaborador) y farmacológicas (quetiapina) y de sujeción previo consentimiento familiar en casos refractarios.

Deterioro motor

- Tratamiento causal.

Disfagia con riesgo de aspiración y malnutrición

- Solicitar la valoración por dietética para considerar suplementos nutricionales que no interfieran en el tratamiento antiparkinsoniano, la colocación de una sonda nasogástrica transitoria y la gastrostomía endoscópica percutánea programada en pacientes con disfagia crónica con malnutrición.

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 tromboembolia pulmonar

- Movilización precoz, vendaje de miembros inferiores y heparina profiláctica.

Caídas

- Detectar a los 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 las zonas de decúbito y uso de colchones antiescaras.

Síndrome confusional

- Identificación de los pacientes en riesgo para iniciar las medidas preventivas: limitación del número de cuidadores, medidas medioambientales (luz y sonoridad), higiene del sueño (evitar el sueño diurno y respetar los horarios).

Inmovilidad

- Movilizar precozmente al paciente.

Íleo paralítico

- Movilización precoz, fibra, hidratación, etc.

Infecciones respiratorias

- Tratamiento de las neumonías cubriendo los 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 los pacientes con enfermedad de Parkinson?

Las razones principales de los ingresos hospitalarios entre las personas con EP, según una reciente revisión sistemática y metanálisis, fueron²: infecciones (respiratorias y del aparato urinario), con una prevalencia estimada en algunos estudios del 22 %; síntomas motores relacionados con la EP (19 %); caídas y fracturas (18 %); comorbilidad cardiovascular (13 %); síntomas neuropsiquiátricos (8 %); y trastornos gastrointestinales (7 %).

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 el domicilio (nivel de evidencia IV). Se debe permitir al paciente y/o 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 y los antipsicóticos con mayor efecto «parkinsonizante» (haloperidol, risperidona, etc.)¹.

¿Cómo se manejan las principales complicaciones durante el ingreso?

DETERIORO DE LOS SÍNTOMAS MOTORES

Véase el tema 19 en relación con el estado hipocinético e hiperkinético. Ante estas situaciones, es fundamental tener en cuenta la posibilidad de trastornos intercurrentes (sobre todo, infecciones) o la introducción de fármacos «parkinsonizantes» (v. tema 18).

CAÍDAS Y FRACTURAS

Los pacientes con EP tienen un riesgo incrementado de caídas y fracturas, sobre todo, aquellos en quienes predominan la inestabilidad postural y los bloqueos de la marcha frente a otra sintomatología³, 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, tienen más riesgo de osteoporosis secundaria a diversos factores: disminución de la movilidad, déficit de vitamina D, hiperhomo-

cisteinemia y bajo peso corporal. La mejor forma de evitar dichas fracturas es la prevención de la osteoporosis desde el inicio del diagnóstico y el tratamiento precoz de esta con vitamina D, calcio y medicación antirreabsortiva (bisfosfonatos). Debe prestarse especial atención a la hipotensión ortostática. Durante el ingreso, deberán favorecerse medidas para la prevención como andadores o carritos, evitar la medicación sedante o con efectos anticolinérgicos y la asistencia en la movilización y aseo por personal entrenado. Por otro lado, debe favorecerse la movilización y la rehabilitación precoz una vez producido el acontecimiento adverso (nivel de evidencia IV).

INFECCIONES

Respiratorias

De etiología aspirativa, son la principal causa de muerte durante la hospitalización en pacientes con EP, con una mortalidad en algunas series de casi el 92 % a los cinco años y una incidencia anual de 3/1000 años-persona, dados los frecuentes problemas deglutorios⁴ (presentes hasta en el 90 % de los pacientes según las pruebas de disfagia), así como la mayor incidencia de disfunción pulmonar por debilidad muscular en estos pacientes⁵. Para el tratamiento antibiótico, deben considerarse etiológicamente los microorganismos anaerobios de la boca y los bacilos gramnegativos de las vías respiratorias superiores. En caso de adquisición comunitaria, puede utilizarse **amoxicilina-ácido clavulánico, ertapenem o cefalosporinas de tercera generación más metronidazol**. En caso de sospecha de adquisición nosocomial, deberá incluirse la cobertura antipseudomónica con **piperacilina-tazobactam, otro carbapenémico (no ertapenem) o cefalosporinas con actividad antipseudomónica (ceftazidima-avibactam, ceftolozano-tazobactam)** (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 una prueba de disfagia ante la mínima sospecha e, incluso, en pacientes seleccionados, podría plantearse la utilización de sondas nasogástricas o gástricas (gastrostomía endoscópica percutánea [PEG; del inglés, *percutaneous endoscopic gastrostomy*]), 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.

Enfermedad por coronavirus de 2019

Los resultados de una reciente revisión sistemática y metanálisis⁶ mostraron que, en situación prevacunal, la tasa de hospitalización de pacientes con EP afectados de enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19; del inglés, *coronavirus disease 2019*) fue del 49 %, y la de mortalidad, del 12 %. En este sentido, la EP predispone a padecer COVID-19 grave y, a su vez, la infección por el coronavirus de tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2; del inglés, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) desencadena y agrava las complicaciones propias de la EP en las hospitalizaciones: delirio, efectos adversos de los medicamentos, síncope, neumonía por aspiración, caídas y fracturas⁶.

Infecciones del tracto urinario

La tasa de infección urinaria está aumentada respecto a la población general, con mayor utilización de sondas y dispositivos secundaria a las alteraciones urodinámicas propias de la EP y otros factores de riesgo asociados (deterioro cognitivo, fragilidad, exposición a microorganismos resistentes a la antibioticoterapia)⁷. El diagnóstico de sospecha debe plantearse ante síntomas de fiebre y/o deterioro del paciente con independencia de la sintomatología urinaria. En pacientes con elevadas tasas de reinfección, en casos seleccionados, se puede intentar el sondaje intermitente limpio y la utilización de antibioticoterapia profiláctica.

TRASTORNOS CARDIOVASCULARES

La disautonomía es muy frecuente en la EP (v. tema 11). La hipotensión ortostática y otras alteraciones de la presión arterial pueden ser un problema de difícil manejo durante la hospitalización (se presentan, aproximadamente, en un 11 % de los pacientes con EP en este ámbito) y pueden agravarse con cambios en la medicación antiparkinsoniana y con el uso de determinados fármacos como los antihipertensivos, diuréticos, antidepresivos y bloqueantes alfa.

Durante el ingreso, deben practicarse tomas tensionales frecuentes tanto con el paciente tumbado como en ortostatismo (prueba de Schellong) e, incluso, ocasionalmente, será de utilidad la realización de un registro continuo de la 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 QT⁸ (p. ej., domperidona, citalopram o escitalopram, quinolonas). En pacientes con patología cardiovascular previa, se deberían realizar electrocardiogramas (ECG) previos y durante el tratamiento con estos fármacos y, si es posible, evitarlos (nivel de evidencia IV).

Un reciente metanálisis⁹ ha publicado el hallazgo de una asociación entre la EP y mayor riesgo de ictus, ausente, en cambio, en lo que se refiere al infarto agudo de miocardio. Dichas aseveraciones abren las puertas a futuras investigaciones.

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 respecto a la población general (hasta un 20 % si se realizan ecografías a todos los pacientes). Los factores de riesgo principales son la alteración postural como la campocormia, la utilización prolongada de silla de ruedas, la diabetes mellitus, el síndrome de parkinsonismo-hiperpirexia y la presencia de mayores niveles de homocisteína. 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 —fraccionada o de bajo peso molecular (HBPM)— o fondaparinux, además de evitarse la inmovilización. En pacientes con elevado riesgo hemorrágico, deben recomendarse medidas físicas de compresión¹⁰.

DELIRIO/ENCEFALOPATÍA Y SINTOMATOLOGÍA NEUROPSIQUIÁTRICA

Véanse los temas 10 y 19.

Es una causa frecuente de consultas e interconsultas urgentes, relacionada con la propia hospitalización, infecciones, cambios en la medicación (retraso, suspensión de dosis e interacciones) o con la pre-

sencia de demencia previa. Entre los medicamentos responsables, se incluyen, además de la propia terapia dopaminérgica, hipnóticos, anticolinérgicos, opioides, ansiolíticos, antidepresivos, antieméticos, espasmolíticos, antagonistas de la histamina H₂, antiarrítmicos, antihipertensivos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), etc. Para alguno de ellos, si se precisa su uso, es preferible el horario diurno. Otra sintomatología que se puede presentar es la psicosis parkinsoniana, el síndrome de abstinencia por retirada de los agonistas dopaminérgicos (AD) o estados de ansiedad con o sin empeoramiento de la depresión, que exigen de tratamiento con benzodiacepinas, pese a los riesgos, sin olvidar que pueden ser expresión de episodios *off*. Antes de tratar una situación de alucinación/delirio, es importante realizar una evaluación general y tratar las condiciones precipitantes. La quetiapina y la clozapina son de elección en estos casos.

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

Comprenden síntomas como la sialorrea, las alteraciones deglutorias y la disfagia, la gastroparesia y el estreñimiento. Los pacientes con EP tienen más del doble de probabilidades de requerir un ingreso debido a estos problemas². Las comidas se deben realizar durante los períodos *on* (30-45 minutos después de la toma de levodopa [LD]). Para la gastroparesia, puede utilizarse domperidona, agonistas de los receptores de la 5-hidroxitriptamina 4 (5-HT₄) 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 (v. tema 11).

¿Cómo manejar al paciente con enfermedad de Parkinson durante la cirugía general?

Dado el mayor riesgo de complicaciones durante la cirugía, se recomienda^{1,11,12}:

- Valoración neurológica previa, para el ajuste de la medicación. Es fundamental la concienciación por parte de todo el personal sanitario que participe en el proceso quirúrgico de la importancia del seguimiento estricto de los fármacos antiparkinsonianos.

- Son preferibles los procedimientos menos invasivos y con anestesia local.
- Respetar la medicación antiparkinsoniana incluido el día de la cirugía, ya que la semivida de la LD es breve y su abstinencia puede agravar la rigidez muscular e interferir en la ventilación.
- Tener precaución con los pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa B (IMAO-B) por el riesgo de interacciones con opioides, antibióticos (ciprofloxacino, linezolid), inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), etc. A su vez, se recomienda suspender en la medida de lo posible los anticolinérgicos (trihexifenidilo), ya que pueden predisponer al síndrome confusional e interactuar con fármacos de uso habitual en la cirugía¹².
- Evitar las fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), butirofenonas (haloperidol) y metoclopramida, por su actividad antidopaminérgica. Como antiemético, es preferible utilizar la domperidona por vía rectal, dado su mecanismo periférico.
- Prescribir con precaución los anticolinérgicos (atropina) o los antihistamínicos (difenhidramina), pues pueden incrementar la viscosidad de la saliva, empeorando la deglución.
- Considerar en cirugías programadas tratar la sialorrea grave con inyecciones de toxina botulínica, pues puede mejorar la sintomatología y disminuir el riesgo de broncoaspiración.
- En pacientes con temblor importante, puede usarse difenhidramina como premedicación y sedación intraoperatoria.
- La inducción de la anestesia en pacientes que reciben tratamiento con LD puede causar hipotensión o hipertensión marcadas, por lo que hay que vigilar estrechamente la presión arterial y asegurar un buen estado de la volemia. La hipotensión se puede tratar con dosis pequeñas de vasopresores como la epinefrina.
- En cirugías con anestesia general en los pacientes en los que se sospeche una situación de íleo o necesidad de nutrición parenteral prolongada, se pueden utilizar fármacos como la rotigotina (en la enfermedad leve o moderada) o apomorfina en perfusión continua (en la enfermedad avanzada) (nivel de evidencia III-IV), desde el día previo de la cirugía, realizando ajuste de dosis equivalentes de dopamina y AD, además de asociar un tratamiento antiemético (p. ej., domperidona)^{1,11}.

- Los opioides pueden inducir una respuesta hipocinética, al alterar la expresión de los receptores de dopamina en los ganglios basales, además de aumentar las posibilidades de íleo. El propofol es el fármaco de elección; puede mejorar la sintomatología parkinsoniana, aunque se han descrito casos de discinesias¹³.
- Los pacientes con EP presentan habitualmente mayor grado de restricción pulmonar por la rigidez y la bradicinesia de los músculos respiratorios. Debe, por lo tanto, fomentarse la rehabilitación respiratoria con la utilización de incentivos respiratorios y ejercicios de expansión torácica.

¿Cómo reducir las hospitalizaciones en los pacientes con enfermedad de Parkinson?

En una revisión sistemática, se describe la asociación entre una buena adherencia al tratamiento y una adecuada atención neurológica, incluidas consultas a demanda, con menor número de ingresos y de consultas en urgencias^{1,14} (nivel de evidencia IV).

RECOMENDACIONES DEL GATM DE 2022

Cada centro hospitalario debería disponer de una vía clínica de manejo del paciente con EP hospitalizado y desarrollar programas educativos dirigidos al personal del hospital¹³.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**
Actualización de 2022

Durante la hospitalización:

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

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**

Ante cualquier empeoramiento de un paciente con EP, se deben considerar infecciones respiratorias y urinarias.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**
Actualización de 2022

En pacientes con inmovilización o riesgo de trombosis, deben asociarse medidas profilácticas (HBPM, medias de compresión etc.).

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**
Actualización de 2022

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

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

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

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

Tras una intervención quirúrgica, se recomienda:

- Ajuste de los fármacos antiparkinsonianos utilizando la vía oral si es posible.
- 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
DE GRADO C**

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

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

Abreviaturas: véase anexo II.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alarcón Blanco P, Esteva Fernández D. Manejo del paciente durante la hospitalización. En: Escamilla Sevilla F, Olivares Romero J (eds.). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2017. p. 195-204. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_561_Enfermedad_Parkinson.pdf
2. Okunoye O, Kojima G, Marston L, Walters K, Schrag A. Factors associated with hospitalisation among people with Parkinson's disease - A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020;71:66-72.
3. Pelicioni PHS, Menant JC, Latt MD, Lord SR. Falls in Parkinson's disease subtypes: risk factors, locations and circumstances. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(12):2216.
4. Won JH, Byun SJ, Oh BM, Park SJ, Seo HG. Risk and mortality of aspiration pneumonia in Parkinson's disease: a nationwide database study. *Sci Rep.* 2021;11(1):6597.
5. Guilherme EM, Carreira Moreira RF, De Oliveira A, Montero Ferro A, Pires Di Lorenzo VA, Gianlorenço AC. Respiratory disorders in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(3):993-1010.
6. Khoshnood RJ, Zali A, Tafreshinejad A, Ghajarzadeh M, Ebrahimi N, Safari S, et al. Parkinson's disease and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2022;43(2):775-83. Erratum in: *Neurol Sci.* 2022;43(2):1485.
7. Hogg E, Frank S, Oft J, Benway B, Rashid MH, Lahiri S. Urinary tract infection in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2022;12(3):743-57.
8. Malek NM, Grosset KA, Stewart D, Macphee GJA, Grosset DG. Prescription of drugs with potential adverse effects on cardiac conduction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(6):586-9.
9. Alves M, Caldeira D, Ferro JM, Ferreira JJ. Does Parkinson's disease increase the risk of cardiovascular events? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2020;27(2):288-96.
10. Criado-García J. La profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes con enfermedad médica. *Rev Clin Esp.* 2020;S0014-2565(20)30209-5.
11. Katus L, Shtilbans A. Perioperative management of patients with Parkinson's disease. *Am J Med.* 2014;127(4):275-80.
12. Roberts DP, Lewis SJG. Considerations for general anaesthesia in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2018;48:34-41.
13. Aslam S, Simpson E, Baugh M, Shill H. Interventions to minimize complications in hospitalized patients with Parkinson disease. *Neurol Clin Pract.* 2020;10(1):23-8.
14. Muzerengi S, Herd C, Rick C, Clarke CE. 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 PARKINSON¹

**Emilio Ruiz Fernández, Elisa Aguirre Clavero
y Francisco Escamilla Sevilla**

ACTUALIZACIÓN DE 2022

Tres guías de práctica clínica^{22,23,24}, una revisión sistemática¹⁹, dos ensayos clínicos^{3,4}, un estudio transversal¹⁸ y una investigación cualitativa (encuesta)² añadidos. Dos nuevas recomendaciones.

Con la progresión de la enfermedad de Parkinson (EP), existe una creciente necesidad de cuidados paliativos (CP), especialmente, si se considera: el limitado alcance del tratamiento sobre los síntomas no motores y la sintomatología «axial»; el deterioro funcional progresivo; la incertidumbre sobre el pronóstico; la complejidad de la toma de decisiones; la sobrecarga de los cuidadores; y la alta demanda de atención sanitaria en la fase final de la vida^{1,2}.

Se ha demostrado que los CP no solo mejoran la calidad de vida de los pacientes con EP, sino que su integración temprana es crucial para el control sintomático y el alivio de la carga del cuidador^{3,4} (nivel de evidencia II). Pese a ello, los CP en la EP todavía no están ampliamente implementados en la práctica clínica, debido, en parte, a la ausencia de protocolos específicos y a la escasa formación del neurólogo en CP^{1,2} (nivel de evidencia IV).

En este tema se revisa el acceso a los servicios de CP, las directrices sobre la información a lo largo de la enfermedad, la identificación de necesidades específicas de CP, el manejo de los síntomas principales, cómo realizar y consultar la declaración de voluntades vitales anticipadas (DVVA) o instrucciones previas y cómo efectuar una planificación anticipada de cuidados (PAC).

¿Qué se entiende por cuidados paliativos?

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define los CP como un conjunto de medidas de prevención y alivio del sufrimiento que mejoran la calidad de vida de los pacientes y cuidadores que se enfrentan a problemas asociados a enfermedades que amenazan la vida, por medio de la identificación temprana, correcta evaluación y tratamiento tanto de los problemas físicos como de los psicosociales y espirituales.

En Andalucía, los CP son objeto de un proceso asistencial integrado (PAI) desde 2002, en el que se incluyeron las enfermedades no oncológicas desde su revisión de 2009, siendo en 2019, en su tercera actualización⁵, cuando se introduce la nueva herramienta para el cálculo de complejidad en pacientes paliativos (IDC-Pal: <https://www.redpal.es/wp-content/uploads/2018/12/IDC-Pal-2014-Complejidad.pdf>), a fin de contribuir a una eficiente gestión de los recursos implicados en la atención en el final de la vida⁶.

¿Cuáles son los principios que rigen los cuidados paliativos?^{1,7}

En la EP, 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 hacia un predominio de CP en el manejo de los pacientes es a menudo gradual, y debe basarse en las necesidades individuales más que en un plazo concreto de supervivencia esperada¹.

De forma genérica, se podrían establecer una serie de puntos clave en el proceso de CP de la EP:

- En las primeras etapas, se debe ofrecer información sobre la enfermedad y el pronóstico, las opciones terapéuticas y el impacto global

de la enfermedad y, de forma individualizada, se podría dar a conocer la posibilidad de hacer una PAC.

- Durante la evolución, también de un modo individualizado, se puede informar sobre la posibilidad de realizar una DVVA y sobre los distintos aspectos del final de la vida, antes de que exista un deterioro cognitivo que dificulte la toma de decisiones.
- Es necesario identificar los hitos que definen el comienzo de la fase final de la enfermedad y tratar precozmente los síntomas con mayor impacto, incluyendo el sufrimiento psicológico y el cuidado del cuidador.
- En la fase final, se aplicarán las medidas recogidas en el PAC y/o DVVA si las hubiere, o aquellas consensuadas con el paciente capaz o con sus cuidadores y familiares, con una adecuación terapéutica personalizada que no omita la atención al duelo de los familiares.

Es fundamental en todas las etapas conocer los deseos y preferencias del paciente y mantener su autonomía y dignidad mediante la toma de decisiones compartida⁸.

El objetivo fundamental de los CP es mejorar la calidad de vida de los pacientes; para ello, se establecen una serie de principios:

- Aliviar el dolor y otros síntomas mediante el tratamiento adecuado.
- Aceptación del proceso de la enfermedad y la muerte, 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 las necesidades físicas, psíquicas, sociales y espirituales del enfermo y su familia, para lo que es necesario un equipo multidisciplinario.
- Ofrecer la posibilidad de recibir información gradual, completa y verdadera, respetando también el derecho a no ser informado, pero sin mentir.
- 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 los CP si el paciente lo desea.

¿Qué son los cuidados paliativos avanzados?

En la última revisión del PAI andaluz (2019), se consideran «recursos convencionales» aquellos de atención primaria y atención hospitalaria que den respuesta a los CP básicos. Estos deben disponer de competencias transversales en la atención al final de la vida y son los encargados de detectar la necesidad de CP. El PAI de 2019 añade el instrumento NECPAL CCOMS-ICO® (https://ico.gencat.cat/web/content/minisite/ico/professionals/documents/qualy/arxiu/INSTRUMENTO-NECPAL-3.1-2017-ESP_Completo-Final.pdf), que guía la identificación de pacientes con necesidades de atención paliativa. Se trata de una serie de 14 preguntas de respuesta dicotómica («sí/no»); la primera de ellas («¿Le sorprendería que este paciente muriese a lo largo del próximo año?») ha de ser negativa y, al menos, otra respuesta ha de ser positiva (de los dominios 2, 3 o 4) para identificar al enfermo que requiere medidas paliativas mediante esta estrategia^{7,9}.

Los recursos convencionales son los encargados de hacer una valoración holística del paciente (incluida su situación clínica, funcional, cognitiva y sociofamiliar), determinar la situación de fase terminal, y establecer un plan de actuación inicial (problemas detectados, objetivos e intervenciones previstas), que debe quedar registrado en la historia clínica y ser revisado de forma periódica⁸ (tabla I). Este mismo PAI,

Tabla I. Esquema que seguir en cuidados paliativos

1. Identificar la situación terminal del paciente con EPA.
2. Realizar una valoración total del caso.
3. Establecer un plan de necesidades del paciente y de sus allegados.
4. Efectuar 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.

EPA: enfermedad de Parkinson avanzada.

considera «recursos avanzados» los constituidos por equipos multidisciplinarios, integrados por profesionales que dan respuesta a las diferentes situaciones de alta complejidad, los cuales deben disponer de competencias específicas en CP. El nivel de complejidad calculado con la herramienta IDC-Pal determinará el recurso necesario para la atención paliativa del paciente, siendo necesaria la intervención de los «recursos avanzados» en situaciones altamente complejas y, puntualmente, en situaciones complejas⁵.

¿Cómo debe informarse al paciente y al cuidador?

La comunicación del diagnóstico, la evolución y el pronóstico debe realizarse de un modo empático y personalizado, buscando proactivamente las ocasiones en las que el paciente esté preparado para recibir esta información. Dialogar sobre las expectativas e incertidumbres desde una etapa temprana de la enfermedad puede influir en las decisiones y mejorar la calidad de vida a medida que la enfermedad avanza¹⁰ (nivel de evidencia III) (tabla II). Para ello, es necesario que el neurólogo esté capacitado en distintas habilidades comunicativas, que incluyen dar malas noticias, informar y ayudar en el proceso de toma de decisiones, explicar el pronóstico o establecer límites cuando se planteen procedimientos fútiles. Incluso cuando el pronóstico es incierto para el neurólogo, los pacientes valoran positivamente que se les comunique y se discutan estas incertidumbres⁷ (nivel de evidencia IV).

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

- Evaluar la cantidad y el tipo de información que desea recibir el paciente en cada visita.
- Introducir información 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 y evaluar las fuentes actuales de apoyo social.
- Informar sobre la posibilidad de cambios cognitivos en la evolución.
- Informar acerca de la declaración de voluntades vitales anticipadas y de elaborar un plan anticipado de cuidados en el momento correcto.
- Dar apoyo emocional tanto al paciente como a su cuidador principal.

Un problema común es la dificultad que puede encontrar el paciente para gestionar la información, formular preguntas y entender los distintos escenarios que se pueden presentar, tanto en el diagnóstico como a lo largo de la progresión de la enfermedad. Algunos autores proponen seguir una «hoja de ruta» que guíe el proceso de información para cubrir los distintos dominios que pueden verse vulnerados en la enfermedad (físicos, psicológicos, sociales, espirituales, culturales, éticos y legales)¹⁰ (tabla III) (nivel de evidencia III). Otra estrategia consiste en describir los distintos escenarios y sus implicaciones pronós-

Tabla III. «Hoja de ruta» con los distintos dominios que se evalúan en los cuidados paliativos de pacientes con enfermedad de Parkinson (modificada de Jordan *et al.*, 2020)¹⁰

Aspectos físicos del cuidado	<ul style="list-style-type: none"> • Comprender las metas del paciente en su contexto de bienestar físico, emocional y espiritual. • Centrar la asistencia en el alivio de los síntomas y en mejorar o mantener la calidad de vida.
Aspectos psicológicos del cuidado	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar y cuidar la salud mental del paciente, facilitando el apoyo y abordando la angustia emocional. • Abordar los posibles conflictos familiares y ofrecer recursos para la gestión del duelo.
Aspectos espirituales del cuidado	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar el posible sufrimiento espiritual y brindar una atención que respete las creencias y prácticas espirituales del paciente.
Aspectos culturales del cuidado	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar y respetar los valores y tradiciones relacionados con la salud, la enfermedad, las funciones del cuidador y la toma de decisiones. • Emplear un estilo de comunicación sensible y adecuado culturalmente.
Aspectos sociales del cuidado	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar los determinantes sociales de la salud que afectan a la calidad de vida y a la funcionalidad del paciente. • Identificar y apoyar las fortalezas sociales y abordar las áreas de mayor necesidad.
Aspectos éticos y legales	<ul style="list-style-type: none"> • Aplicar los principios éticos, incluidos el respeto a las preferencias del paciente en la toma de decisiones respecto a los tratamientos de soporte vital dentro del marco legal.
Cuidados en el final de la vida	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar el dolor y demás síntomas físicos, así como los aspectos sociales, espirituales, psicológicos y culturales del cuidado en los momentos finales de la vida y el duelo de los familiares.

ticas más probables para explorar la aceptación de cada uno de estos por parte del paciente y ayudar en la toma de decisiones⁸.

Es importante atender las necesidades de información del cuidador, así como vigilar la aparición de síntomas relacionados con el agotamiento (*burn-out*), especialmente, en los últimos momentos de la enfermedad¹⁰. Los cuidadores de pacientes tratados en unidades multidisciplinarias de CP sienten menos agotamiento y ansiedad¹³ (nivel de evidencia II).

¿Qué es la planificación anticipada de cuidados?

La **PAC** consiste en el **registro en la historia clínica** del paciente por parte del profesional sanitario responsable de las preferencias, los valores y deseos del paciente ante ciertas situaciones del final de la vida. Deberá ser un proceso voluntario de comunicación y de toma de decisiones con la persona y se realizará, siempre que esta lo permita, en presencia de una persona de su confianza que vaya a ejercer como su representante⁵.

Además, en Andalucía, existe el registro de DVVA, donde el paciente puede registrar de forma oficial sus preferencias respecto a estos aspectos, y 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 (902505060) para consultar la existencia de esta declaración. De esta forma, queda salvaguardado el principio ético de autonomía del paciente^{1,11}.

¿Cuándo se considera indicado un tratamiento paliativo en la enfermedad de Parkinson?

El abordaje paliativo en la EP debe considerarse en todo momento, incluso, si es preciso, en el momento del diagnóstico, desde una perspectiva dinámica que se adapte a las necesidades del paciente en cada etapa de la enfermedad, adquiriendo mayor protagonismo en fases avanzadas³⁻⁵ (nivel de evidencia II), que, desde la perspectiva de los CP, se manifiesta cuando la discapacidad asociada a los síntomas motores no puede controlarse satisfactoriamente con el mejor tratamiento médico o quirúrgico, cuando la gravedad de los síntomas no motores sobrepasa a la de los síntomas motores, o cuando el tratamiento de los síntomas motores se ve comprometido debido a la aparición de síntomas cognitivos o disautonómicos¹².

Los pacientes y sus familiares serán atendidos por parte de los profesionales de atención primaria y/u hospitalaria según sean sus necesidades en cada momento, y en virtud de la complejidad, de manera multidisciplinaria en unidades de CP, como se ha referido.

Con independencia de que se apliquen CP en las distintas fases de la EP, los CP protagonizan la etapa de la EP avanzada (EPA) con síntomas refractarios, habitualmente, con demencia, con/sin comorbilidad grave y, en definitiva, sin autonomía *on*¹.

Se ha diseñado una escala específica para la EP (indicadores de la necesidad de cuidados paliativos en la enfermedad de Parkinson de Radboud o RADPAC-PD; del inglés, Radboud Indicators for Palliative Care Needs in Parkinson's Disease) que identifica a los pacientes que necesitan planificar o iniciar CP avanzados e identificar la **fase final de la enfermedad**¹³ (tabla IV). Esta fase podría predecirse en pacientes con EP por la presencia de cuatro datos clínicos clave: alucinacio-

Tabla IV. Principales síntomas que marcan la progresión a la fase final e indicadores del inicio de los cuidados paliativos avanzados en la enfermedad de Parkinson (modificada de Lennaerts-Kats *et al.*, 2020)¹³

Indicadores de fase final y planificación de CP avanzados (al menos, dos indicadores deben estar presentes):

- Solicitud de planificación de CP o si se tienen conversaciones sobre los cuidados en el final de la vida.
- Pérdida de esperanza o temor del futuro.
- Caídas frecuentes (ocasionando fractura de cadera, por ejemplo).
- Disfagia o primer episodio de neumonía por aspiración.
- Deterioro cognitivo y/o trastorno neuropsiquiátrico.
- Primer ingreso hospitalario no programado.

Indicadores del inicio de la fase eminentemente paliativa (al menos, uno debe estar presente):

- Objetivo asistencial principal centrado en maximizar las medidas de confort.
- Necesidad de transición en los cuidados, por ejemplo, ingresos hospitalarios recurrentes o incremento de la ayuda para las tareas básicas de la vida diaria.
- Menor eficacia del tratamiento farmacológico específico para la EP o aumento en la complejidad de los regímenes terapéuticos.
- Varios síntomas/complicaciones de la EP como: pérdida de peso significativa, infecciones recurrentes, disfagia progresiva, problemas neuropsiquiátricos y/o múltiples caídas.

CP: cuidados paliativos; EP: enfermedad de Parkinson.

nes visuales, caídas frecuentes, demencia y el ingreso en una residencia^{1,14} (nivel de evidencia III).

La figura del cuidador es clave en su identificación y evaluación de forma precoz. Se han desarrollado escalas específicas, como la escala de resultados paliativos para los síntomas de la enfermedad de Parkinson (POS-S/PD; del inglés, Palliative Outcome Scale-Symptoms/Parkinson Disease)¹⁵, que es una adaptación para la EP de la escala de resultados paliativos (POS; del inglés, Palliative Outcome Scale), que recoge 20 síntomas, destacando por su relevancia: los problemas para caminar o usar las manos, el dolor, la dificultad para comunicarse, la fatiga, la salivación excesiva, el estreñimiento, el insomnio y las caídas. Otra escala usada con el mismo propósito es la escala para la evaluación de síntomas de Edmonton para la enfermedad de Parkinson (ESAS-PD; del inglés, Edmonton Symptom Assessment System Scale for Parkinson Disease), cuya puntuación en la EPA se asemeja a la de los pacientes con cáncer metastásico¹⁶.

¿Qué se entiende por fase terminal de la enfermedad de Parkinson?¹

Se llama *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, demanda de atención y, en el caso de una enfermedad no oncológica como la EP, vendrá definida también por la presencia de fracaso orgánico y deterioro progresivo irreversible.

En este sentido, el pronóstico vital y la definición de situación terminal en la EP es muy difícil de establecer, y se puede acompañar 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 eminentemente paliativa y la información sobre el final de la vida.

- Que la atención corre a cargo de múltiples profesionales, con poca formación en el abordaje de la atención paliativa y/o de la propia EP.
- Carencia de recursos y circuitos adecuados para los CP en esta enfermedad, 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.

¿Cómo se deben tratar los síntomas principales de la enfermedad de Parkinson en fase terminal?^{1,11}

Un primer abordaje consiste en la simplificación y optimización del tratamiento dopaminérgico, mediante la reducción o supresión de los fármacos antiparkinsonianos adyuvantes a la levodopa (LD), buscando idealmente el uso de LD en monoterapia, ya que es el medicamento con menor riesgo de inducir efectos adversos en relación con su eficacia sobre el control motor. Se recomienda comenzar por la retirada de fármacos anticolinérgicos, para seguir con la de la amantadina, los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y, posteriormente, se retirarían los agonistas dopaminérgicos (AD) y los inhibidores de la catecol-*O*-metiltransferasa (ICOMT). Si, pese a ello, persisten las complicaciones con influencia medicamentosa o yatrogénicas (psicosis, disautonomía, hipersomnias y fluctuaciones cognitivas en un contexto de deterioro cognitivo/demencia), se intentará reducir la dosis de LD en la medida de lo posible^{12,17}.

De igual modo, es necesario un correcto manejo de la demencia, de otros síntomas refractarios (p. ej., disfagia) y de trastornos intercurrentes (tabla V). La atención en unidades de CP multidisciplinares mejora la sobrecarga del cuidador y la calidad de vida de pacientes con síntomas refractarios: deterioro cognitivo, manifestaciones neuropsiquiátricas incluidos la ansiedad, el dolor, la somnolencia, la disautonomía, el estreñimiento e, incluso, los bloqueos de la marcha^{3,16} (nivel de evidencia II).

TRATAMIENTO DEL DOLOR

Es el síntoma principal en CP y también uno de los problemas más relevantes en la EP¹. Sus causas son diversas, incluidas aquellas no

Tabla V. 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, con el uso de los rescates que sean precisos.
- Jamás usar placebo. Ante la duda de si existe dolor, tratarlo siempre.
- Se pueden utilizar fármacos analgésicos «periféricos» (p. ej., AINE) con analgésicos centrales (opioides), pero no deben mezclarse dos fármacos opioides, especialmente, si son de distinto escalón.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

relacionadas con la enfermedad, aunque la más común es la musculoesquelética, de los miembros superiores, por rigidez, inmovilización o posturas anómalas¹⁸. Su evaluación es compleja en pacientes con problemas para comunicarse y, a veces, las causas pueden pasar inadvertidas (p. ej., el 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 del origen del dolor, siempre hay que tratarlo y, para ello, en primer lugar, es necesario identificar el tipo (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 (AINE).
- 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 el efecto y la tolerancia. El uso de morfina (por vía oral o por vía subcutánea) es de elección en el dolor grave o la disnea. En general, son fármacos bien tolerados y muy eficaces si se utilizan adecuadamente.

Para el dolor neuropático, pueden considerarse la gabapentina, la pregabalina, benzodiacepinas, antidepresivos, etc. El tratamiento deberá reevaluarse periódicamente en función de la respuesta y la tolerancia.

Además del tratamiento farmacológico, la fisioterapia puede mejorar el dolor, al modular sus vías inhibitoras¹⁹ (nivel de evidencia IV).

TRATAMIENTO DE LA INMOVILIDAD

La inmovilidad mantenida puede provocar dolor y favorecer la rigidez o las úlceras por presión. 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 los colchones antiescaras. En contracturas extremas, puede plantearse el tratamiento con toxina botulínica o, incluso, las tenotomías para permitir la higiene¹.

MANEJO DE LA DISFAGIA

Exige un abordaje interdisciplinario que incluye a familiares y cuidadores (v. 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, pudiendo considerarse la indicación de alimentación y nutrición artificial. No existen recomendaciones específicas sobre la colocación de sonda nasogástrica o realización de gastrostomía endoscópica percutánea (PEG; del inglés, *percutaneous endoscopic gastrostomy*) en la fase terminal de la EP. En general, se recomienda no mantener una sonda nasogástrica enteral más de tres o cuatro semanas; si la necesidad excede ese tiempo, en casos seleccionados, se puede considerar la realización de una PEG. Es necesario establecer con el paciente y su familia unos objetivos coherentes (hidratación, administración de medicación para el confort, etc.), teniendo en cuenta que, en determinados contextos (demencia y edad avanzada), la implantación de una sonda nasogástrica o la PEG no aumentan la supervivencia, pues no evitan las broncoaspiraciones ni mejoran los parámetros nutricionales¹.

Los pacientes con la capacidad de toma de decisiones preservada, que hayan dejado constancia en registros (PAC o DVVA), o por medio de decisiones subrogadas (a través de familiares cercanos), pueden recha-

zar o interrumpir las intervenciones de soporte vital (como la nutrición e hidratación artificiales, la ventilación mecánica, o cualquier tratamiento no paliativo) bajo el principio ético de respeto a la autonomía, permitiendo una muerte natural. En todo caso, debe asegurarse que dicha decisión se toma con pleno conocimiento de sus consecuencias⁸.

MANEJO DEL DETERIORO COGNITIVO/DEMENCIA

Habitualmente, muchos pacientes en esta fase tienen pautados tratamientos anticolinesterásicos como la rivastigmina¹², que pueden tener también un impacto en el control de la sintomatología psicótica, por lo que es preferible no retirarlos, salvo en situación de fallecimiento inminente.

MANEJO DE SÍNTOMAS PSICÓTICOS

En primer lugar, se realizará un cribado de factores precipitantes, como procesos infecciosos (habitualmente, infección del tracto urinario o de las vías respiratorias) o causas metabólicas (típicamente, alteraciones electrolíticas, déficit de vitamina B₁₂ o hipotiroidismo). Hay que revisar el tratamiento en busca de fármacos que puedan agravar estos síntomas (como se explica en el epígrafe anterior) y comprobar la adherencia y cumplimentación del tratamiento. Se recomienda como tratamiento neuroléptico aquellos fármacos con menor actividad a nivel extrapiramidal, como son la quetiapina, la clozapina (no es recomendable utilizar otros neurolépticos en la EP) e, incluso, la pimavanserina, agonista inverso de los receptores 5-HT_{2A}, que aún no está aprobado en España¹².

¿Cuáles son las causas habituales de fallecimiento y cómo actuar en los últimos días?

En los últimos momentos, se produce un importante y rápido deterioro del estado general, caracterizado por una mínima o nula ingesta, astenia extrema, bajo nivel de consciencia, aparición de estertores y signos de mala perfusión hística. La neumonía aspirativa es la principal causa de muerte (45%)¹ (nivel de evidencia III). Otras causas de fallecimiento son la malnutrición, la embolia pulmonar, la enfermedad cerebrovascular o los trastornos cardiovasculares¹.

Es importante haber planificado con el paciente y la familia el lugar donde tendrá lugar la defunción. A diferencia de otras enfermedades crónicas con un sufrimiento similar, un porcentaje elevado (40-80 %) de pacientes con EP fallecen en ámbito hospitalario¹. En un estudio realizado al respecto, un 47 % de los participantes habían fallecido en el hospital; un 23,7 %, en su domicilio; y un 25 %, en una residencia. Entre los fallecidos en el hospital apenas se habían mantenido conversaciones acerca de la preferencia sobre el lugar del fallecimiento, y solo un 13,6 % fueron remitidos a una unidad de CP^{1,20} (nivel de evidencia III). Y, al contrario, una PAC y un adecuado reconocimiento de la muerte inminente están asociados a una muerte no hospitalaria²¹ (nivel de evidencia IV).

El objetivo de los CP en los últimos momentos de la vida es garantizar la muerte digna y el apoyo a los familiares. Deben retirarse aquellos fármacos innecesarios y se empleará preferentemente la vía subcutánea si la situación clínica lo permite. 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^{1,10}. En ocasiones, puede ser necesaria la sedación paliativa.

¿Cómo se efectúa una sedación paliativa?

La **sedación paliativa** es la disminución deliberada del nivel de consciencia del enfermo mediante la administración de los fármacos apropiados, con el objetivo de evitar un sufrimiento intenso causado por uno o más síntomas refractarios. Puede ser continua o intermitente, y su profundidad se gradúa buscando el nivel de sedación mínimo que logre el alivio sintomático. En los últimos días u horas de vida, la sedación se realizará de forma continua y tan profunda como sea necesario para aliviar el sufrimiento. Es recomendable que se lleve a cabo en el lugar en que está siendo atendido el paciente, ya sea en el hospital o en el domicilio, y que sea aplicada por su médico²².

Los fármacos necesarios para un adecuado control de síntomas, así como las medidas de prevención para evitar complicaciones en la fase de agonía, deben mantenerse hasta el final, simplificando al máximo el tratamiento como se ha referido. Son de elección, por este orden, las benzodiacepinas (midazolam), los neurolépticos sedativos (clorpro-

mazina o levomepromazina), los anticonvulsivos (fenobarbital) y los anestésicos (propofol). El midazolam es siempre la primera opción, excepto cuando el síntoma refractario es el delirio, siendo en este caso de elección la levomepromazina. La vía de administración de elección es la subcutánea, sobre todo si la venosa no es fácilmente canalizable o si el paciente se encuentra en el domicilio. Puede ser necesaria la administración de otros fármacos: anticolinérgicos (como antisecretores bronquiales) y los opioides, que no deben ser retirados durante la sedación, aunque puede reducirse su dosis.

Como con cualquier otro tratamiento, se debe realizar una evaluación continua del nivel de sedación en el que se encuentra y necesita el paciente. Se recomienda para este fin la escala de Ramsay (tabla VI). En la historia clínica y en las hojas de evolución, deberán registrarse con el detalle necesario los datos relativos al ajuste de las dosis de los fármacos utilizados, a la evolución clínica de la sedación en la agonía y a los cuidados básicos administrados²².

Tabla VI. Escala de Ramsay

Nivel I: agitado, angustiado

Nivel II: tranquilo, orientado y colaborador

Nivel III: respuesta a estímulos verbales

Nivel IV: respuesta rápida a la presión glabellar o a estímulos dolorosos

Nivel V: respuesta perezosa a la presión glabellar o a estímulos dolorosos

Nivel VI: ausencia de respuesta

RECOMENDACIONES DEL GATM DE 2022^{1,22-24}

Los CP deben aplicarse por un equipo multidisciplinario.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**
Actualización de 2022

La comunicación médico-paciente y con el familiar debe regir el tratamiento en todas las fases de la EP.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

La información y la PAC en la fase terminal del paciente con EP debe realizarse antes de la aparición de deterioro cognitivo o demencia.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

Los pacientes y sus familiares deberían recibir información verbal y escrita, de manera individualizada, que quedará registrada en la historia clínica de los pacientes, sobre las siguientes cuestiones:

- Progresión o pronóstico de la enfermedad.
- Posibles efectos adversos de fármacos y tratamientos futuros.
- PAC, incluyendo la renuncia a tratamientos, aspectos relacionados con la reanimación y otras cuestiones sociofamiliares.
- Circunstancias del final de la vida.
- Servicios de apoyo disponibles.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**
Actualización de 2022

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.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

En los casos indicados, deberá consultarse el Registro de Voluntades Vitales Anticipadas (teléfono de Salud Responde: 902505060).

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

El dolor debe tratarse siempre, pudiendo seguirse el modelo de la escalera analgésica de la OMS.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

Abreviaturas: véase anexo II.

BIBLIOGRAFÍA

- Gutiérrez Zúñiga R, Ródenas Iruela R, Escamilla Sevilla F. Cuidados paliativos en la enfermedad de Parkinson. En: Escamilla Sevilla F, Olivares Romero J (eds.). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2017. p.205-16. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_561_Enfermedad_Parkinson.pdf
- Álvarez Saúco M, García-Ramos R, Legarda Ramírez I, Carrillo García F, Fernández Bueno J, Martí Martínez S, et al. Manejo de la atención paliativa de los pacientes con enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento en España. Encuesta nacional a neurólogos. *Neurología*. 2021; 50(213485321002577).
- Kluger BM, Miyasaki J, Katz M, Galifianakis N, Hall K, Pantilat S, et al. Comparison of integrated outpatient palliative care with standard care in patients with Parkinson disease and related disorders: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2020;77(5):551-60.
- Veronese S, Gallo G, Valle A, Cugno C, Chiò A, Calvo A, et al. Specialist palliative care improves the quality of life in advanced neurodegenerative disorders: NE-PAL, a pilot randomised controlled study. *BMJ Support Palliat Care*. 2017;7(2):164-72.
- Fernández López A, Begara de la Fuente M, Boceta Osuna J, Camacho Pizarro T, Cía Ramos R, Duarte Rodríguez M, et al. Cuidados paliativos. Proceso asistencial integrado. 3.ª ed. Sevilla: Consejería de Salud y Familias; 2019. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/07/pa_9_cuidados_paliativos.pdf
- Martín-Roselló ML, Fernández-López A, Sanz-Amores R, Gómez-García R, Vidal-España F, Cía-Ramos R. IDC-Pal. Instrumento diagnóstico de la complejidad en cuidados paliativos. Documento de apoyo al PAI Cuidados Paliativos. Sevilla: Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales; 2014. Disponible en: <https://www.redpal.es/wp-content/uploads/2018/12/IDC-Pal-2014-Complejidad.pdf>
- Gómez-Batiste X, Martínez-Muñoz M, Blay C, Amblàs J, Vila L, Costa X, et al. Identifying patients with chronic conditions in need of palliative care in the general population: development of the NECPAL tool and preliminary prevalence rates in Catalonia. *BMJ Support Palliat Care*. 2013;3(3):300-8.
- Taylor LP, Besbris JM, Graf WD, Rubin MA, Cruz-Flores S, Epstein LG, et al.; Ethics, Law, and Humanities Committee, a joint committee of the American Academy of Neurology, American Neurological Association, and Child Neurology Society. Clinical guidance in neuropalliative care: an AAN position statement. *Neurology*. 2022;98(10):409-16.
- Gómez-Batiste X, Amblàs J, Costa X, Espauella J, Lasmariás C, Ela S, et al. Recomendaciones para la atención integral e integrada de personas con enfermedades o condiciones crónicas avanzadas y pronóstico de vida limitado en servicios de salud y sociales: NECPAL CCOMS-ICO© 3.1 (2017). Barcelona: Càtedra de Cures Paliatives, Universitat de Vic, Institut Català d'Oncologia, WHO Collaborating Centre Public Health Palliative Care Programmes; 2017. Disponible en: https://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/qualy/arxius/INSTRUMENTO-NECPAL-3.1-2017-ESP_Completo-Final.pdf
- Jordan SR, Kluger B, Ayele R, Brungardt A, Hall A, Jones J, et al. Optimizing future planning in Parkinson disease: suggestions for a comprehensive roadmap from patients and care partners. *Ann Palliat Med*. 2020;9(Suppl 1):S63-S74.
- 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 Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2012. p. 145-52.
- Miyasaki JM. Parkinson's disease and related disorders. En: Creutzfeldt CJ, Kluger BM, Holloway RG (eds.). *Neuropalliative care, a guide to improving the lives of patients and families affected by neurologic disease*. Nueva York: Springer; 2019. p. 59-72.
- Lennaerts-Kats H, Van der Steen JT, Vijftigschild Z, Steppe M, Meinders MJ, Munneke M, et al. RADPAC-PD: a tool to support healthcare professionals in timely identifying palliative care needs of people with Parkinson's disease. *PLoS One*. 2020;15(4):e0230611.
- Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain*. 2010;133(Pt 6):1755-62.
- Saleem TZ, Higginson IJ, Chaudhuri KR, Martin A, Burman R, Leigh PN. Symptom 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*. 2013;27(8):722-31.
- Miyasaki JM, Long J, Mancini D, Moro E, Fox SH, Lang AE, 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.

17. Fernández Rodríguez R, Giménez Muñoz A, Mas Sesé G, Muñoz Ruiz T, Reyes Garrido V, Álvarez Ramo R. La identificación del paciente en fase paliativa en distintos procesos neurológicos. En: Guijarro Castro C, García-Ramos García R, Escamilla Sevilla F (eds.). Manual básico de la SEN sobre el final de la vida y la ley de la eutanasia. San Sebastián de los Reyes (Madrid): Ediciones SEN; 2021. p. 71-90. Disponible en: <https://www.sen.es/noticias-y-actividades/noticias-sen/3009-acceda-en-primicia-al-manual-basico-de-la-sen-sobre-el-final-de-la-vida-y-la-ley-de-la-eutanasia>
18. Wolff Marques M, Fuentes dos Santos A, Amaral EC, França VF, Schiavoni Bortoloti D, Wietzikoski Lovato EC, et al. Characterization of pain in patients with Parkinson's disease: a descriptive cross-sectional study. *RSD*. 2020;9(10):e6069109057.
19. Qureshi AR, Jamal MK, Rahman E, Paul DA, Oghli YS, Mulaffer MT, et al. Non-pharmacological therapies for pain management in Parkinson's disease: a systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2021; 144(2):115-31.
20. Walker RW, Churm D, Dewhurst F, Samuel M, Ramsell A, Lawrie C, et al. Palliative care in people with idiopathic Parkinson's disease who die in hospital. *BMJ Support Palliat Care*. 2014;4(1):64-7.
21. Nicholas R, Nicholas E, Hannides M, Gautam V, Friede T, Koffman J. Influence of individual, illness and environmental factors on place of death among people with neurodegenerative diseases: a retrospective, observational, comparative cohort study. *BMJ Support Palliat Care*. 2021:bmjspcare-2021-003105.
22. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre atención paliativa al adulto en situación de últimos días. Guía de práctica clínica sobre atención paliativa al adulto en situación de últimos días. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2021. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2022/01/gpc_612_atencion_paliativa_avaliat_compl_.pdf
23. Miyasaki J, Gordon J. Palliative care. En: Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, Miyasaki J, Fon EA, Schlossmacher M, et al. Canadian guideline for Parkinson disease. *CMAJ*. 2019;191(36):E989-1004. Disponible en: <https://www.parkinsonclinicalguidelines.ca/guideline/>
24. Parkinson's disease in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG71]. Londres: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/resources/parkinsons-disease-in-adults-pdf-1837629189061>

22

SEGUIMIENTO EN CONSULTA DE TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO¹

**Raúl Rashid Abdul Rahim López
y Miguel Ángel Moya Molina**

ACTUALIZACIÓN DE 2022

Dos guías de práctica clínica^{2,3}, dos revisiones^{6,17}
y dos estudios cualitativos^{9,15} añadidos.
Tres nuevas recomendaciones.

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

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)¹⁻³ (nivel de evidencia III). Por ello, ante la sospecha de que un paciente pueda padecer una EP, este debe ser remitido a la consulta de neurología de forma preferente³ (nivel de evidencia III).

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^{1,2}.

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 depresiones mayores⁴⁻⁶ (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 alucinaciones⁷ (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 generales⁸ (nivel de evidencia IV). Entre las causas que pueden justificar este hecho, se encuentran:

- Su mejor preparación para manejar situaciones complejas y aportar más información sobre el pronóstico.
- Disponer de más tiempo para atender a los pacientes.
- Mejor manejo de las diferentes medicaciones y terapias de segunda línea.

Además, es muy importante tener una comunicación activa con los pacientes y sus familiares, ya que necesitan intercambiar opiniones con los especialistas incluso desde las primeras etapas de la enfermedad^{2,3,9} (nivel de evidencia IV).

¿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^{2,10} (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 la 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 2-3 meses.

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

La EP debe ser abordada por un equipo multidisciplinario. Por ello, las unidades de trastornos del movimiento (UTM) deben estar formadas por neurólogos expertos en trastornos del movimiento, enfermeras con experiencia o especialistas en pacientes con EP, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, logopedas y médicos paliativistas, entre otros^{1-3,11} (nivel de evidencia II). Existe evidencia científica de que aquellos pacientes tratados por un equipo multidisciplinario presentan mejor calidad de vida y mejores puntuaciones en las escalas de valoración motora^{11,12} (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 síntomas¹³. Asimismo, es esencial para la enfermera conocer los efectos de la medicación, tanto del tratamiento oral como de las perfusiones 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^{13,14} (nivel de evidencia IV).

No obstante, aunque el seguimiento óptimo de los pacientes con EP debe ser realizado en una UTM, la atención primaria y especializada se deben reforzar mutuamente en el seguimiento de estos pacientes, ya que, al manejo específico de la enfermedad por el especialista, se suma el enfoque generalista del médico de atención primaria en un paciente con comorbilidad¹⁵ (nivel de evidencia III).

Tabla I. Funciones del personal de enfermería especializado en la enfermedad de Parkinson¹³

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

¿Qué papel tienen las nuevas tecnologías en el seguimiento de los pacientes con enfermedad de Parkinson?

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^{1,16} (nivel de evidencia II). El desarrollo de dispositivos portátiles en forma de sensores de movimientos como giroscopios, acelerómetros o, incluso, en pacientes intervenidos, generadores de estimulación cerebral profunda que registran potenciales locales de campo, permiten monitorizar de forma objetiva distintos aspectos clínicos del paciente cuando este realiza sus actividades cotidianas¹⁷. Estos aspectos se tratan con más detalle en el tema 23.

RECOMENDACIONES DEL GATM DE 2022

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
DE GRADO C**

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

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

Todos los pacientes con EP deberían ser tratados por un equipo multidisciplinario, compuesto por neurólogos expertos en trastornos del movimiento, enfermeras con experiencia o especialistas en pacientes con EP, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, logopedas y médicos paliativistas, entre otros.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**
Actualización de 2022

La atención primaria y especializada se deben reforzar mutuamente en el seguimiento de los pacientes con EP, ya que, al manejo específico de la enfermedad por el especialista, se suma el enfoque generalista del médico de atención primaria en un paciente con comorbilidad.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**
Actualización de 2022

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

**RECOMENDACIÓN
DE 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. El empleo de sistemas de monitorización portátiles permite cuantificar de forma objetiva algunas de las manifestaciones clínicas.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**
Actualización de 2022

Abreviaturas: véase anexo II.

BIBLIOGRAFÍA

1. Galeano Bilbao B, Moya Molina MA. Seguimiento en consulta de trastornos del movimiento. En: Escamilla Sevilla F, Olivares Romero J (eds.). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2017. p. 217-21. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_561_Enfermedad_Parkinson.pdf
2. Parkinson's disease in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG71]. Londres: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/resources/parkinsons-disease-in-adults-pdf-1837629189061>

3. Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, Miyasaki J, Fon EA, Schlossmacher M, et al. Canadian guideline for Parkinson disease. *CMAJ*. 2019;191(36):E989-1004. Disponible en: <https://www.parkinsonclinicalguidelines.ca/guideline/>
4. Willis AW, Schootman M, Evanoff BA, Perlmutter JS, Racette BA. Neurologist care in Parkinson disease: a utilization, outcomes, and survival study. *Neurology*. 2011;77(9): 851-7.
5. Willis AW, Schootman M, Tran R, Kung N, Evanoff BA, Perlmutter JS, et al. Neurologist-associated reduction in PD-related hospitalizations and health care expenditures. *Neurology*. 2012;79(17):1774-80.
6. Ney JP, Johnson B, Knabel T, Craft K, Kaufman J. Neurologist ambulatory care, health care utilization, and costs in a large commercial dataset. *Neurology*. 2016;86(4):367-74.
7. Cheng EM, Swarztrauber K, Siderowf AD, Eisa MS, Lee M, Vassar S, et al. Association of specialist involvement and quality of care for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(4):515-22.
8. Dorsey ER, Voss TS, Shprecher DR, Deuel LM, Beck CA, Gardiner IF, et al. A U.S. survey of patients with Parkinson's disease: satisfaction with medical care and support groups. *Mov Disord*. 2010;25(13):2128-35.
9. Kurpershoek E, Hillen MA, Medendorp NM, De Bie RMA, De Visser M, Dijk JM. Advanced care planning in Parkinson's disease: in-depth interviews with patients on experiences and needs. *Front Neurol*. 2021;12:683094.
10. 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(1):133-41, e8-9.
11. Qamar MA, Harington G, Trump S, Johson J, Roberts F, Frost E. Multidisciplinary care in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol*. 2017;132:511-23.
12. Van der Marck MA, Bloem BR, Borm GF, Overeem S, Munneke M, Guttman M. Effectiveness of multidisciplinary care for Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. *Mov Disord*. 2013;28(5):605-11.
13. Jarman B, Hurwitz B, Cook A, Bajekal M, Lee A. Effects of community based nurses specialising in Parkinson's disease on health outcome and costs: randomised controlled trial. *BMJ*. 2002; 324(7345):1072-5.
14. 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(2):86-91.
15. Plouvier AOA, Olde Hartman TC, Verhulst CEM, Bloem BR, Van Weel C, Lagro-Janssen ALM, et al. Parkinson's disease: patient and general practitioner perspectives on the role of primary care. *Fam Pract*. 2017;34(2):227-33.
16. López Blanco R, Ezpeleta D, Cubo E. Capítulo 5:Telemedicina en trastornos del movimiento. En: Cubo E, Mir P, Sánchez Ferro A (eds.). *Manual SEN de nuevas tecnologías en trastornos del movimiento*. San Sebastián de los Reyes (Madrid): Ediciones SEN. Sociedad Española de Neurología; 2021. p. 25-35.
17. Lu R, Xu Y, Li X, Fan Y, Zeng W, Tan Y, et al. Evaluation of wearable sensor devices in Parkinson's disease: a review of current status and future prospects. *Parkinsons Dis*. 2020;2020:4693019.

23

NUEVAS TECNOLOGÍAS EN LA ATENCIÓN DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

Juan Manuel Oropesa Ruiz

ACTUALIZACIÓN DE 2022

Nuevo tema.

¿Se pueden evaluar objetiva y cuantitativamente los trastornos del movimiento en la enfermedad de Parkinson?

La valoración de los trastornos del movimiento asociados a la enfermedad de Parkinson (EP) se han basado, en la práctica clínica habitual, en la evaluación subjetiva y cualitativa mediante la exploración física y el empleo de escalas clínicas por especialistas en neurología (recomendación de grado C, guía de 2017)¹. En los últimos años, el desarrollo de sensores inerciales (IMU; del inglés, *inertial measurements units*) permiten una cuantificación de los síntomas motores (bradicinesia, temblor, fluctuación *on-off*, discinesias, trastorno de la marcha y caídas), una evaluación de la respuesta terapéutica y una detección precoz de complicaciones²⁻⁶ mediante dispositivos portátiles (*wearable*).

Son múltiples los dispositivos disponibles actualmente en el mercado, regulados en territorio europeo y estadounidense (CE y FDA): KinetiGraph™, Kinesia ONE™, Kinesia 360™, KinesiaU™, PDMonitor®, STAT-ON™, McRoberts' MoveMonitor y MoveTest, y Mobility Lab System, de los que se reseñarán los principales dispositivos para su uso en la práctica clínica habitual (mayor nivel de madurez tecnológica o TRL; del inglés, *technology readiness level*) (tabla I).

Tabla I. Principales sensores incorporados en la práctica clínica²

Nombre del dispositivo, fabricante y sensor	Parámetros clínicos	Medida generada
KinetiGraph™ Global Kinetics Sensor de muñeca	Bradicinesia, temblor, <i>on-off</i> , marcha y discinesias	Tiempo en <i>on-off</i> , tiempo de discinesias
STAT-ON™ Sense4Care Banda de cintura	Bradicinesia, <i>on-off</i> , marcha, discinesias y caídas	Tiempo en <i>on-off</i> , tiempo de discinesias y caídas
MoveMonitor/ MoveTest McRoberts' Banda de cintura	Marcha	Tipo de actividad en el tiempo
KinesiaU™ Great Lakes NeuroTechnologies Sensor de muñeca	Bradicinesia, temblor y discinesias	Puntuación de gravedad (0-4)

¿Qué limitaciones existen en la actualidad para el uso de sensores inerciales en la enfermedad de Parkinson?^{2,7}

1. Escaso nivel de madurez tecnológica (TRL bajo).
2. Heterogeneidad de dispositivos y formas de medición (escasa estandarización de mediciones).
3. Dificultad para la detección de determinados movimientos.
4. Ausencia de protocolos estandarizados para su uso clínico.
5. Costes asociados de los dispositivos y de la interpretación de datos.

¿Se dispone de aplicaciones móviles en la enfermedad de Parkinson?⁸⁻¹²

Con la universalización del uso de los teléfonos inteligentes (*smart-phones*), son innumerables las aplicaciones móviles (*app*) y páginas webs que se han desarrollado tanto para el uso por profesionales de la salud como para el uso por pacientes y cuidadores⁸. Algunas de estas aplicaciones se han desplegado para investigación multicéntrica en proyectos a gran escala aprovechando las ventajas de las *apps* móviles^{9,11}, otras se han empleado en pequeños estudios para la detección de síntomas motores y no motores en la EP¹⁰ y, en último lugar, también se han desarrollado aplicaciones destinadas al uso por pacientes y cuidadores (tabla II). Aunque algunos estudios muestran cierta fiabilidad en la detección del temblor, de la rigidez u otros síntomas asociados a la EP¹², sigue siendo escaso el TRL y el número de estudios científicos que avalen el uso de estas aplicaciones, por lo que su manejo en la práctica clínica habitual sigue siendo limitado.

Tabla II. Principales aplicaciones en español, disponibles en Android e iOS y gratuitas, para pacientes con enfermedad de Parkinson (estilo de vida)

Nombre de la aplicación	Desarrolladores	Destino
i4park®	Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) Autoras: Ayana María Fuertes, Marián García y Julia Dorado	Información actualizada de la EP para sujetos afectados
NeuroGimnasio	Hospital de Galdakao Autora: Nerea Foncea	Actividad física para pacientes con EP

EP: enfermedad de Parkinson.

¿Se puede aplicar la telemedicina en la enfermedad de Parkinson?¹³⁻¹⁵

La pandemia por la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19; del inglés, *coronavirus disease 2019*) que tuvo inicio en 2020 y las medidas obligatorias de distanciamiento social han permitido un rápido y elaborado desarrollo de la telemedicina como modelo seguro de atención médica. En el caso concreto de las consultas de neurolo-

gía, el término acuñado ha sido el de *teleneurología* (TN) para referirse a la teleconsulta en tiempo real (comunicación sincrónica), mediante almacenamiento de información y posterior respuesta (comunicación asincrónica) o en forma de monitorización remota mediante sensores u otras aplicaciones tecnológicas¹³ (tabla III). En el caso particular de la EP, se han publicado numerosos artículos sobre su eficacia (grado de recomendación C, guía de 2017)¹ para el seguimiento evolutivo y monitorización de los síntomas motores y no motores de la enfermedad, así como la respuesta a determinadas terapias^{9,14}.

Tabla III. Principales aplicaciones y plataformas informáticas disponibles de videoconferencia en telemedicina¹⁵

Nombre de la aplicación:	Dirección web:
Zoom	https://zoom.us/healthcare
Cisco	https://www.cisco.com/
Vidyo	https://www.vidyo.com/
SBR Health	https://www.sbrhealth.com/
Doxy.me	https://doxy.me/
BlueJeans	https://www.bluejeans.com/use-cases/healthcare
Express Care	https://my.clevelandclinic.org/online-services/express-care-online
V2MD	https://medisprout.com/v2md/
Medweb	https://www.medweb.com/
Polycom	https://www.poly.com/gb/en/solutions/industry/healthcare
Coviu	https://www.coviu.com/
GlobalMed	https://www.globalmed.com/
Circuit	https://www.sspa.juntadeandalucia.es

¿Qué limitaciones existen en la actualidad para el uso de la teleneurología?¹⁶

1. Posibilidad de problemas técnicos (necesidad de medios, mala conexión, mantenimiento de equipamientos, problemas de seguridad en red, etc.).

2. Limitaciones en la exploración física del paciente (reflejos, postura, etc.).
3. Ausencia de contacto físico médico-paciente.
4. Ausencia de un marco legislativo definido y específico para la telemedicina.

RECOMENDACIONES DEL GATM DE 2022

El uso de IMU puede ser útil para la monitorización de los síntomas asociados a la EP.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

El uso de IMU puede ser útil para la monitorización de la evolución y la respuesta terapéutica en los pacientes con EP.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

El uso de aplicaciones móviles puede ser útil para la detección de síntomas y para la información de los pacientes con EP.

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO C**

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

**RECOMENDACIÓN
DE GRADO B**

Abreviaturas: véase anexo II.

BIBLIOGRAFÍA

1. Galeano Bilbao B, Moya Molina MA. Seguimiento en consulta de trastornos del movimiento. En: Escamilla Sevilla F, Olivares Romero J (eds.). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2017. p. 217-21. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_561_Enfermedad_Parkinson.pdf
2. Hernández González-Monje M, Sánchez Ferro A. Capítulo 2: Sensores inerciales: evaluación objetiva del movimiento. En: Cubo E, Mir Rivera P, Sánchez Ferro A (eds.). Manual SEN de nuevas tecnologías en trastornos del movimiento. San Sebastián de los Reyes (Madrid): Ediciones SEN. Sociedad Española de Neurología; 2021. p. 25-34. Disponible en: https://getm.sen.es/pdf/2021/Manual_Nuevas_Tecnolog%C3%ADas_TM_p5.pdf
3. Van den Noort JC, Verhagen R, Van Dijk KJ, Veltink PH, Vos MCPM, De Bie RMA, et al. Quantification of hand motor symptoms in Parkinson's disease: a proof-of-principle study using inertial and force sensors. *Ann Biomed Eng.* 2017;45(10):2423-36.
4. Bhidayasiri R, Sringean J, Chaiwong S, Anan C, Penkeaw N, Leakok A, et al. Rotigotine for nocturnal hypokinesia in Parkinson's disease: quantitative analysis of efficacy from a randomized, placebo-controlled trial using an axial inertial sensor. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;44:124-8.
5. Sica M, Tedesco S, Crowe C, Kenny L, Moore K, Timmons S, et al. Continuous home monitoring of Parkinson's disease using inertial sensors: a systematic review. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246528.

6. Nguyen A, Roth N, Ghassemi NH, Hannink J, Seel T, Klucken J, et al. Correction to: Development and clinical validation of inertial sensor-based gait-clustering methods in Parkinson's disease. *J Neuroeng Rehabil.* 2019;16(1):98. Erratum for: *J Neuroeng Rehabil.* 2019;16(1):77.
7. Espay AJ, Bonato P, Nahab FB, Maetzler W, Dean JM, Klucken J, et al.; Movement Disorders Society Task Force on Technology. Technology in Parkinson's disease: challenges and opportunities. *Mov Disord.* 2016;31(9):1272-82.
8. Vela Desojo L, López Manzanares L. Capítulo 6: Aplicaciones informáticas en trastornos del movimiento. En: Cubo E, Mir Rivera P, Sánchez Ferro A (eds.). *Manual SEN de nuevas tecnologías en trastornos del movimiento.* San Sebastián de los Reyes (Madrid): Ediciones SEN. Sociedad Española de Neurología; 2021. p. 85-108. Disponible en: https://getm.sen.es/pdf/2021/Manual_Nuevas_Tecnolog%C3%ADas_TM_p5.pdf
9. Van der Kolk NM, De Vries NM, Kessels RPC, Joosten H, Zwiderman AH, Post B, et al. Effectiveness of home-based and remotely supervised aerobic exercise in Parkinson's disease: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):998-1008.
10. Williams S, Zhao Z, Hafeez A, Wong DC, Relton SD, Fang H, et al. The discerning eye of computer vision: can it measure Parkinson's finger tap bradykinesia? *J Neurol Sci.* 2020;416:117003.
11. Papadopoulos A, Kyritsis K, Klingelhofer L, Bostanjopoulou S, Chaudhuri KR, Delopoulos A. Detecting parkinsonian tremor from IMU data collected in-the-wild using deep multiple-instance learning. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2020;24(9):2559-69.
12. Orozco-Arroyave JR, Vásquez-Correa JC, Klumpp P, Pérez-Toro PA, Escobar-Grisales D, Pérez-Toro PA, et al. Apkinson: the smartphone application for telemonitoring Parkinson's patients through speech, gait and hands movement. *Neurodegener Dis Manag.* 2020;10(3):137-57.
13. Ezpeleta E (coord.). *Telemedicina en neurología.* San Sebastián de los Reyes (Madrid): Ediciones SEN. Sociedad Española de Neurología; 2022. Disponible en: <https://www.sen.es/pdf/guias/TelemedicinayNeurologia2022.pdf>
14. Dobkin RD, Mann SL, Gara MA, Interian A, Rodríguez KM, Menza M. Telephone-based cognitive behavioral therapy for depression in Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2020;94(16):e1764-e1773.
15. López Blanco R, Ezpeleta D, Cubo E. Capítulo 5: Telemedicina en los trastornos del movimiento. En: Cubo E, Mir Rivera P, Sánchez Ferro A (eds.). *Manual SEN de nuevas tecnologías en trastornos del movimiento.* San Sebastián de los Reyes (Madrid): Ediciones SEN. Sociedad Española de Neurología; 2021. p. 71-83. Disponible en: https://getm.sen.es/pdf/2021/Manual_Nuevas_Tecnolog%C3%ADas_TM_p5.pdf
16. Botia E. *Teleneurología.* *Kranion.* 2017;12:42-7.

24

RELEVANCIA DE LAS ASOCIACIONES DE PACIENTES¹

Ana Rodríguez Fernández y Macarena Toral Iranzo

ACTUALIZACIÓN DE 2022

Tres estudios de costes añadidos²⁻⁴.

Dos actualizaciones en los objetivos de las terapias.

Tres nuevas recomendaciones.

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno complejo, que provoca un gran impacto en la vida del paciente y sus familiares. La propia evolución de la enfermedad, el envejecimiento y la coexistencia con otras enfermedades son causas de limitaciones, discapacidad y/o dependencia, que generan, a su vez, 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?

Las asociaciones de la EF se crean por iniciativa de las personas afectadas y/o sus familiares para contar con un espacio de encuentro entre personas en su misma situación, donde compartir experiencias y encontrar apoyo mutuo. Progresivamente, han asumido más funciones, debido a la falta de respuesta y atención por parte de los orga-

nismos competentes, proporcionando los servicios complementarios que necesita este colectivo. Para el mantenimiento de estas entidades, al ser organizaciones no gubernamentales (ONG), en ocasiones, cuentan con subvenciones públicas y/o privadas, que, en la mayoría de los casos, son insuficientes, por lo que, para cumplir el objetivo de ser autosuficientes y no depender de las ayudas de las administraciones, las asociaciones se ven obligadas a cobrar por sus servicios.

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 y de intermedio con las distintas administraciones, además de ofrecer servicios y tratamientos complementarios.

Otra razón de ser importante de las asociaciones es la necesidad de reducir el impacto socioeconómico derivado del diagnóstico. Aunque existen pocos estudios al respecto y cada uno emplea diferentes métodos de análisis, estos arrojan algo de luz sobre esta cuestión. En concreto, el de Martínez-Martín *et al.*² distingue entre costes directos (aquellos relacionados de forma directa con la enfermedad; es decir, consultas, tratamiento farmacológico, pruebas diagnósticas, tratamientos terapéuticos, etc.) y costes indirectos (ayuda en el hogar, productos alternativos, etc.). Pero también cabe destacar la importancia de la adherencia al tratamiento, ya que se ha comprobado que, cuando esta es menor, el coste para el sistema aumenta³.

En cuanto a cuál es el coste de los tratamientos complementarios (logopedia, fisioterapia, estimulación cognitiva, terapia ocupacional, etc.), se puede obtener una idea aproximada en el estudio realizado por la Federación Española de Párkinson (FEP), en colaboración con Outcome 10', en el que participaron 41 asociaciones de pacientes con EP, que atendían en total a 11 274 personas⁴. Según dicho estudio, las asociaciones asumen un coste anual de 34071 433,24 € por los servicios ofertados, de los que 26 676 000 € se refieren a servicios que deberían asumirse desde el Sistema Nacional de Salud (SNS). De ello se desprende la importancia de las asociaciones y el enorme potencial de ahorro que suponen para el SNS, que sería aún mayor si se tiene en cuenta el ahorro previsible en cuanto a la reducción de costes por hospitalizaciones, visitas médicas, etc.

¿Por qué las asociaciones de pacientes ofrecen una atención de calidad?

A medida que la asociación se va consolidando y cuenta con mayores recursos, es posible mantener un equipo de profesionales en plantilla, ofreciendo, así, una atención continuada y de calidad. Para conseguir esa atención de calidad, se establecen unos criterios básicos:

- **Abordaje integral.** Gracias a un equipo multidisciplinario: fisioterapia, logopedia, terapia ocupacional, psicología, trabajo social, etc.
- **Evaluación inicial y continua.** Antes de realizar un tratamiento, cada profesional efectúa una evaluación de los nuevos socios para conocer su situación y sus necesidades y poder establecer un plan de intervención individual con objetivos reales. Dicho plan será revisado y, en función de la respuesta, si existe alguna desviación, se reorientarán las actividades o tratamientos establecidos para conseguir los objetivos.
- **Continuidad del tratamiento** con implicación de la persona con EP en su propio proceso, siendo fundamental que esta pueda contar siempre con el mismo profesional, ya que, de lo contrario, el riesgo de abandono se incrementa de forma considerable.
- **Formación continua.** Para 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 paciente es diferente: en su sintomatología, evolución, respuesta al tratamiento y en su percepción subjetiva del 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 lo tanto, retrasar las situaciones de discapacidad y/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/institucionales, etc.

- **Fondo solidario.** Muchas asociaciones, conscientes de las dificultades económicas y del aumento de los gastos a los que debe hacer frente una persona con una enfermedad crónica e incapacitante como la EP, cuentan con fondos solidarios. El trabajador social estudia cada caso y, según la situación y los límites de ingresos por unidad de convivencia, pueden financiar hasta el 100 % del tratamiento que necesite.

¿Qué servicios prestan las asociaciones de pacientes?

INFORMACIÓN Y FORMACIÓN SOBRE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON Y LOS RECURSOS DISPONIBLES PARA LAS PERSONAS AFECTADAS, FAMILIARES Y PROFESIONALES SOCIOSANITARIOS

La EP es una enfermedad desconocida incluso para quienes la padecen y llevan años conviviendo con ella. Como ejemplo, en las asociaciones, se educa sobre aspectos como **síntomas no motores** (es frecuente encontrar familias que no relacionan la enfermedad con el trastorno del sueño, la hipotensión ortostática, el estreñimiento, la sialorrea, etc.), **efectos adversos de los medicamentos** (p. ej., trastornos del control de los impulsos), **fármacos «parkinsonizantes»**, **alimentos** 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. Junto a lo referido, 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, etc.).

TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS Y REHABILITADORES

Las personas con EP tienen la opción de recibir tratamientos de calidad por múltiples profesionales con experiencia y formación específica en

la enfermedad con el objetivo de mejorar la calidad de vida. Es de vital importancia sensibilizar sobre esta cuestión y que cada vez más profesionales sanitarios informen sobre este tipo de servicios que se proporcionan desde las asociaciones de pacientes:

- **Fisioterapia** (tabla I): mejora la calidad de vida de la persona afectada de EP, tratando de ralentizar el avance de la sintomatología motora, y minimizando el impacto de la progresión natural de la enfermedad en su entorno laboral, social y familiar. Se adapta a las condiciones y necesidades de cada paciente.

Tabla I. Objetivos de la fisioterapia en la asociación de pacientes*

ARTICULARES:

- Mantener o aumentar el rango articular.
- Conservar o favorecer la amplitud del movimiento articular.
- Prevenir o evitar la rigidez o la deformidad articular.
- Prevenir o evitar la anquilosis de las articulaciones.

MUSCULARES:

- Conservar o aumentar el tono muscular.
- Estirar la musculatura acortada.
- Tonificar la musculatura débil.
- Conservar o aumentar la potencia muscular.
- Prevenir o evitar las contracturas.
- Relajar la musculatura hipertónica.
- Conservar o aumentar la motricidad fina.
- Prevenir la sarcopenia.

MARCHA Y TRANSFERENCIAS:

- Normalizar con el uso de estrategias el patrón de marcha.
- Reeducar o enseñar las transferencias básicas.

EQUILIBRIO, COORDINACIÓN Y POSTURA:

- Ralentizar la alteración del componente del equilibrio tanto estático como dinámico, integrando la lateralidad.
- Trabajar el componente de la coordinación.
- Ralentizar la progresión de los síntomas de alteración postural previniendo la deformidad articular.
- Facilitar el control, la consciencia corporal y la estabilidad postural.

*Actualización de 2022.

- **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, etc.).

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, permitiendo 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 y/o mantener la coordinación de los 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.), potenciando y facilitando la realización de estas.
- Adiestrar en las actividades básicas de la vida diaria (como vestirse, darse vueltas en la cama, etc.) 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, WC, etc.).

- **Psicología** (tabla IV). Desde esta disciplina, se trabaja en dos áreas bien diferenciadas:
 - A) Estimulación cognitiva. Desde el inicio de la EP, son frecuentes los déficits cognitivos aislados o múltiples: rendimiento menor de la velocidad de procesamiento de la información, del funcio-

namiento ejecutivo, de la memoria verbal y de la capacidad visuo-perceptual⁵.

Tabla IV. Principales objetivos del tratamiento psicológico en la asociación de pacientes*

- Facilitar el proceso de adaptación a la enfermedad.
- Ayudar a afrontar la enfermedad en las distintas etapas.
- Reducir en la medida de lo posible las experiencias de sufrimiento emocional, afectivo, relacional y social.
- Mejorar la calidad de vida.
- Fomentar las relaciones sociales y familiares.
- Estimular la autonomía.
- Fomentar la vida activa.
- Aumentar el autoconcepto y la autoestima.
- Formar en habilidades de autocuidado.
- Estimular la toma de decisiones.
- Favorecer el autocontrol.
- Cuidar al cuidador.

*Actualización de 2022.

B) Apoyo psicológico. Tras recibir el diagnóstico, durante el afrontamiento y la 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 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 buen afrontamiento 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 la conducta⁶ o en el contexto de una depresión, en cuyo caso, es muy importante también la educación del cuidador⁷.

OTROS SERVICIOS: UNIDAD DE ESTANCIA DIURNA

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 donde prestar una atención de lunes a viernes con mayor franja horaria. Estos centros cuentan con los servicios mencionados anteriormente, además de personal de enfermería, auxiliares de clínica, servicio de comedor, servicio de baño, etc.

SERVICIO DE TRANSPORTE ADAPTADO

Junto a lo referido, algunas asociaciones disponen de un servicio de transporte adaptado para facilitar el acceso a dichas terapias.

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.

El apoyo ha de realizarse desde las fases iniciales de la enfermedad, pero cobra más importancia en fases avanzadas, cuando hay 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 enfermedad, 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 provocan la sobrecarga del cuidador, destacan la gravedad de los síntomas motores, los trastornos conductuales y, especialmente, la demencia^{7,8}.

Por lo referido, 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 repercute positivamente en la vida familiar y reduce la demanda sobre el sistema de salud⁹. La elaboración de un programa educativo de orientación familiar, con énfasis en la promoción de la salud, contribuye a mejorar el bienestar de los cuidadores¹⁰. 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. El contacto con otros cuidadores y la generación de redes, un mayor conocimiento acerca de la enfermedad, la validación del rol de cuidador y de su carga emocional, así como la intervención de profesionales en el manejo ambiental influyen positivamente.

AUSPICIA 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 farmacéutica¹¹.

MEJORAR LA CONCIENCIACIÓN Y SENSIBILIZACIÓN SOCIAL

A pesar de ser 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/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. Así pues, 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, el apoyo y el respeto de los afectados. Para ello, las entidades realizan numerosas actividades a lo largo del año: celebración del Día Mundial, charlas en diferentes organismos (centros de participación activa de mayores, colegios e institutos, ayuntamientos, etc.), jornadas formativas, eventos solidarios como 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 reducir 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, ya que deben afrontar una pérdida de poder adquisitivo debido a un aumento de gastos relacionados con el cuidado, a la pérdida de ingresos por reducción de jornada y/o jubilación por incapacidad; también presentan una tasa de desempleo superior a las personas sin esta enfermedad, su nivel de participación en la vida social y política es limitado y, en muchos casos, presentan aislamiento social, etc. Con independencia de la defensa que ejerza cada persona en particular, las asociaciones tienen el deber y el poder de canalizar demandas individuales y concienciar y movilizar los recursos a su alcance para acabar con esas desigualdades y conseguir un disfrute pleno de los derechos.

¿Por qué es importante pertenecer a una asociación?

Tras recibir el diagnóstico, el asociacionismo no suele ser una prioridad para el paciente 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, acudiendo cuando ya es muy evidente y discapacitante la sintomatología¹².

Determinados rasgos del malestar propio de la EP se ven atenuados con 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 la formación de una ciudadanía activa y responsable, creando un sentimiento de eficacia política individual, favoreciendo la confianza en las institucio-

nes y la capacidad crítica hacia ellas. Junto a esto, los beneficios individuales son: integración social, obtención de un círculo de reconocimiento e inserción en una identidad colectiva, con la consiguiente mejora de la autoestima y la satisfacción personal. Por lo tanto, son beneficios afectivos, emocionales y sociales que ayudan a afrontar la enfermedad, desarrollar redes sociales y evitar el aislamiento social.

RECOMENDACIONES DE LA ASOCIACIÓN DE PACIENTES DE 2022

Se aconseja recomendar la asociación de pacientes tras el diagnóstico de EP, sea cual sea la edad del paciente y su reacción, pues sus profesionales son capaces de mejorar el afrontamiento de la enfermedad y minimizar su impacto. También pueden proporcionar apoyo muy valioso al entorno del paciente, familiares y cuidadores.

Las asociaciones deben ser nexo de comunicación entre todos los agentes implicados en el tratamiento de la EP (especialistas, atención primaria, asociaciones de pacientes, servicios sociales, investigadores) y pueden tener un papel en la investigación clínica.

No se recomienda dar de alta del servicio de neurología para el seguimiento por atención primaria a un paciente que ya ha agotado todas las opciones de tratamiento convencional y de segunda línea, puesto que genera altos niveles de ansiedad y sensación de abandono (actualización de 2022).

Se recomienda la realización de informes detallados cuando se soliciten para facilitar el reconocimiento de su grado de discapacidad o dependencia o su incapacidad permanente, haciendo especial hincapié en las secuelas de la enfermedad y en las limitaciones que genera (actualización de 2022).

Se recomienda la creación de una unidad multidisciplinaria para la atención integral a pacientes con EP para una asistencia coordinada entre múltiples especialidades, además de la neurología, como enfermería con experiencia en EP y para la gestión de casos, médicos rehabilitadores, nutricionistas, gastroenterólogos, fisioterapeutas, logopedas, terapeutas ocupacionales, trabajadores sociales, psicólogos y especialistas en cuidados paliativos (actualización de 2022).

Abreviaturas: véase anexo II.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez Fernández A, Toral Iranzo M. Relevancia de las asociaciones de pacientes. En: Escamilla Sevilla F, Olivares Romero J (eds.). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Barcelona: Editorial Glosa, S.L.; 2017. p. 223-32. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_561_Enfermedad_Parkinson.pdf

2. Martínez-Martín P, Rodríguez-Blázquez C, Paz S, Forjaz MJ, Frades-Payo B, Cubo E, et al.; ELEG Group. Parkinson symptoms and health related quality of life as predictors of costs: a longitudinal observational study with linear mixed model analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145310.
3. Richy FF, Pietri G, Moran KA, Senior E, Makaroff LE. Compliance with pharmacotherapy and direct healthcare costs in patients with Parkinson's disease: a retrospective claims database analysis. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11(4):395-406.
4. Coste asociado a los servicios ofrecidos por las asociaciones de enfermos de párkinson. Federación Española de Párkinson y Outcome 10'; 2014. Disponible en: <https://www.esparkinson.es/upload/20141112012657.pdf>
5. Marañón D, Amayra I, Uterga JM, Gómez-Esteban JC. Deterioro neuropsicológico en la enfermedad de Parkinson sin demencia. *Psicothema*. 2011;23(4):732-7.
6. Whitworth SR, Loftus AM, Skinner TC, Gasson N, Barker RA, Bucks RS, et al. Personality affects aspects of health-related quality of life in Parkinson's disease via psychological coping strategies. *J Parkinsons Dis*. 2013;3(1):45-53.
7. 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.
8. Leroi I, McDonald K, Pantula H, Harbissettar V. Cognitive impairment in Parkinson disease: impact on quality of life, disability, and caregiver burden. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2012;25(4):208-14.
9. Rossón S, Fuentealba C, Hormazábal C, Villena C, Briebe F. 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.
10. García Enamorado RM, Garrido Reyes PA, Carbonell Rabanal Z, Hidalgo García AE, Zamora León I. Necesidades de aprendizaje sobre el cuidado del enfermo de Parkinson en su ambiente familiar. *EDUMECENTRO*. 2019;11(4):109-21.
11. Peñas Domingo E, Gálvez Sierra M, Marín Valero M, Pérez-Olivares Castiñeira M. La investigación, el reto decisivo. En: Peñas Domingo E (ed). *El libro blanco del párkinson en España. Aproximación, análisis y propuesta de futuro*. Madrid: Real Patronato sobre Discapacidad (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) y Federación Española de Párkinson; 2015. p.117-27. Disponible en: https://www.esparkinson.es/wp-content/uploads/2017/10/libro_blanco.pdf
12. Peñas Domingo E, Gálvez Sierra M, Marín Valero M, Pérez-Olivares Castiñeira M. 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*. Madrid: Real Patronato sobre Discapacidad (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) y Federación Española de Párkinson; 2015. p.161-74. Disponible en: https://www.esparkinson.es/wp-content/uploads/2017/10/libro_blanco.pdf

ANEXOS

Anexo I. Conflicto de intereses

Francisca Carrión Pérez ha recibido honorarios como ponente y apoyo para acudir a congresos y reuniones de las siguientes empresas: Allergan, Almirall, Fresenius, Grünenthal, Merz, Nestlé y Nutrition.

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, Bial, Britannia, Boston Scientific, Esteve, Italfarmaco, Medtronic, Stada, TEVA, UCB Pharma 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, Italfarmaco, Medtronic, Merz, UCB Pharma y Zambon.

Carlos Javier Madrid Navarro ha recibido honorarios de AbbVie, TEVA y UCB por participar en charlas y coloquios patrocinados por la industria.

Adolfo Mínguez Castellanos ha recibido honorarios por participar en cursos, conferencias o reuniones por parte de TEVA y Zambon.

Pablo Mir Rivera ha recibido honorarios por impartir conferencias o para cubrir gastos de viajes e inscripción a cursos o congresos de Abbott, Allergan, AbbVie, Bial, Britannia, Italfarmaco, Merz, UCB Pharma, Roche, TEVA y Zambon.

Miguel Ángel Moya Molina ha recibido honorarios como ponente en reuniones organizadas por AbbVie, TEVA, UCB Pharma y Zambon.

Francisco Pérez Errazquin ha recibido honorarios por ponencias, asesoramiento y/o asistencia a reuniones científicas de AbbVie, Alter, Italfarmaco, TEVA, UCB Pharma y Zambon.

Ana Rodríguez Fernández desarrolla

su actividad laboral en la Asociación Parkinson Granada. **Macarena Toral Iranzo** desarrolla su actividad laboral en la Asociación Parkinson Granada.

Javier Abril Jaramillo, Elisa Aguirre Clavero, Pedro Alarcón Blanco, Antonio Arjona Padillo, María Teresa Cáceres Redondo, Víctor Manuel Campos Arillo, Fátima Carrillo García, José Rafael Chacón Peña, Lucía de Flores García Trujillo, Clementina del Canto Pérez, Raúl Espinosa Rosso, David Esteva Fernández, M.ª del Carmen Fernández Moreno, Marta García Caballos, José Manuel García Moreno, María José Gómez Heredia, Verónica González Torres, Francisco José Hernández Ramos, Silvia Jesús Maestre, Mónica Jiménez Jiménez, Raquel Lorenzo López, Mercedes Muñoz Pasadas, Teresa Muñoz Ruiz, Jesús Olivares Romero, Juan Manuel Oropesa Ruiz, Javier Pelegrina Molina, María José Pérez Navarro, María Belén Pérez Ureña, Javier Pinel Ríos, Raúl Rashid Abdul Rahim López, Jesús Romero Imbroda, Emilio Ruiz Fernández, Nuria Segura Bruna, Lucía Triguero Cueva y Jesús M. Vega Pérez han declarado ausencia de conflicto de intereses.

Anexo II. Abreviaturas más utilizadas

6MWT: prueba de la marcha de los 6 minutos (del inglés, 6-Minute Walk Test)

10MWT: prueba de la marcha de los 10 metros (del inglés, 10-Metre Walk Test)

AA: antipsicóticos atípicos

ABC: escala de confianza en el equilibrio para realizar actividades específicas (del inglés, Activities-Specific Balance Confidence Scale)

ACD: coeficiente de difusión aparente (del inglés, *apparent diffusion coefficient*)

AD: agonista dopaminérgico

ADAS-COG: valoración cognitiva de la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (del inglés, Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognition)

ADCS-ADL: estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer-actividades de la vida diaria (del inglés, Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living)

ADL: actividades de la vida diaria (del inglés, *activities of daily living*)

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AF: anisotropía fraccional

AIMS: escala de movimientos involuntarios anormales (del inglés, Abnormal Involuntary Movement Scale)

AINE: antiinflamatorios no esteroideos

AIRS: antagonistas e inhibidores de la recaptación de la serotonina

AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria

- ALDS: escala de discapacidad lineal del Academic Medical Center (del inglés, Academic Medical Center Linear Disability Score)
- AMS: atrofia multisistémica
- AMS-P: forma parkinsoniana de la atrofia multisistémica
- ANA: anticuerpos antinucleares (del inglés; *antinuclear antibodies*)
- ATC: antidepresivos tricíclicos
- ATTC: antidepresivos tetracíclicos
- AVD: actividades de la vida diaria
- BES: sistemas de evaluación del equilibrio (del inglés, Balance Evaluation Systems)
- BPRS: escala breve de evaluación psiquiátrica (del inglés, Brief Psychiatric Rating Scale)
- CAMCOG-R: evaluación cognitiva de Cambridge revisada (del inglés, Cambridge Cognitive Assessment-Revised)
- CISI-PD: impresión clínica global de la gravedad en la enfermedad de Parkinson (del inglés, Clinical Global Impression of Severity for Parkinson's Disease)
- COMT: catecol-O-metiltransferasa
- COVID-19: enfermedad por coronavirus de 2019 (del inglés, *coronavirus disease 2019*)
- CP: cuidados paliativos
- CPAP: presión positiva continua en las vías respiratorias (del inglés, *continuous positive airway pressure*)
- CPDL: corteza prefrontal dorsolateral
- cZi: zona incerta caudal (del inglés, *caudal zona incerta*)
- DAT: transportador activo de dopamina (del inglés, *dopamine active transporter*)
- DAT-SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único para el estudio de la densidad del transportador activo de dopamina (del inglés, *dopamine active transporter- single-photon emission computed tomography*)
- DCB: degeneración corticobasal
- DCL: demencia con cuerpos de Lewy
- DLMO: inicio de la secreción de melatonina con la atenuación de la luz (del inglés, *dim light melatonin onset*)
- DRS-2: segunda edición de la escala de valoración de la demencia de Mattis (del inglés, Mattis Dementia Rating Scale Second Edition)
- DTI: imágenes de tensor de difusión (del inglés, *diffusion tensor imaging*)
- DVVA: declaración de voluntades vitales anticipadas

- DWI: imagen potenciada en difusión (del inglés, *diffusion weighted image*)
- ECG: electrocardiograma
- ECP: estimulación cerebral profunda
- EMA: Agencia Europea de Medicamentos (del inglés, *European Medicines Agency*)
- EMTr: estimulación magnética transcraneal repetitiva
- ENA: antígeno nuclear extraíble (del inglés, *extractable nuclear antigen*)
- EOPD: enfermedad de Parkinson de inicio temprano (del inglés, *early onset Parkinson's disease*)
- EP: enfermedad de Parkinson
- EPA: enfermedad de Parkinson avanzada
- EPI: enfermedad de Parkinson idiopática
- ESAS-PD: escala para la evaluación de síntomas de Edmonton para la enfermedad de Parkinson (del inglés, *Edmonton Symptom Assessment System Scale for Parkinson Disease*)
- EVA: escala visual analógica
- FACIT-F: valoración de la fatiga en la evaluación funcional para el tratamiento de enfermedades crónicas (del inglés, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*)
- FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (del inglés, *Food and Drug Administration*)
- FDG: ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa
- FEP: Federación Española de Párkinson
- FOG-Q: cuestionario de bloqueo de la marcha (del inglés, *Freezing of Gait Questionnaire*)
- FXTAS: síndrome de temblor y ataxia asociado al cromosoma X frágil (del inglés, *fragile X-associated tremor/ataxia syndrome*)
- GATM: Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento
- GBA: glucocerebrosidasa
- GPI: globo pálido interno
- HADS: escala de ansiedad y depresión hospitalarias (del inglés, *Hospital Anxiety and Depression Scale*)
- HBPM: heparina de bajo peso molecular
- HIFU: ultrasonidos focalizados de alta intensidad (del inglés, *high-intensity focused ultrasound*)
- HO: hipotensión ortostática
- HSP: paraparesia espástica hereditaria (del inglés, *hereditary spastic paraparesis*)

- IA: inteligencia artificial
- IBZM: ¹²³I-yodobenzamida
- IC: intervalo de confianza
- ICOMT: inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa
- IDC-Pal: instrumento diagnóstico de la complejidad en cuidados paliativos
- IDD: inhibidor de la dopa-descarboxilasa
- ¹²³I-FP-CIT: ¹²³I-ioflupano (del inglés, *1(123)-N-fluoropropyl-2-beta-carbomethoxy-3-(4-iodophenyl)nortropane*)
- IMAO: inhibidor de la monoaminooxidasa
- IMAO-B: inhibidor de la monoaminooxidasa B
- IMC: índice de masa corporal
- IMU: sensores inerciales (del inglés, *inertial measurements units*)
- ISAPD: escala intermedia para la evaluación de la enfermedad de Parkinson (del inglés, *Intermediate Scale for Assessment of Parkinson's Disease*)
- ISCS: índice compuesto de sueño inapropiado (del inglés, *Inappropriate Sleep Composite Score*)
- ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina
- ISRSN: inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina
- LARS: escala de apatía de Lille (del inglés, *Lille Apathy Rating Scale*)
- LC: locus cerúleo
- LCR: líquido cefalorraquídeo
- LD: L-dopa o levodopa
- LR: razón de verosimilitud (del inglés, *likelihood ratio*)
- LRRK2: cinasa 2 rica en repeticiones de leucina (del inglés, *leucine-rich repeat kinase 2*)
- LSVT: tratamiento para la voz de Lee Silverman (del inglés, *Lee Silverman Voice Treatment*)
- MADRS: escala de valoración de la depresión de Montgomery-Asberg (del inglés, *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*)
- MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial
- MDRS: escala de demencia de Mattis (del inglés, *Mattis Dementia Rating Scale*)
- MDS: Sociedad de Trastornos del Movimiento (del inglés, *Movement Disorders Society*)
- MDS-NMS: escala de valoración no motora de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (del inglés, *Movement Disorder Society Non-Motor Rating Scale*)

- MDS-UPDRS: escala unificada para la enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (del inglés, Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale)
- MDS-UPDRS-III: subescala motora de la escala unificada para la enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (del inglés, Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Motor sections)
- MIBG: metayodobencilguanidina (del inglés, *metaiodobenzylguanidine*)
- MMP: Mini-Mental Parkinson
- MMSE: Mini-Mental State Examination
- MoCA: evaluación cognitiva de Montreal (del inglés, Montreal Cognitive Assessment)
- MPP: movimiento periódico de las piernas
- MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,5,6,-tetrahidropiridina o metilfeniltetrahidropiridina (del inglés, *1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine*)
- MRPI: índice parkinsoniano de resonancia magnética (del inglés, *magnetic resonance parkinsonism index*)
- MSLT: prueba de latencias múltiples (del inglés, *multiple sleep latency test*)
- MWT: prueba de mantenimiento de la vigilia (del inglés, *maintenance of wakefulness test*)
- n: tamaño de la muestra
- NBIA: neurodegeneración por acumulación de hierro cerebral (del inglés, *neurodegeneration with brain iron accumulation*)
- NDS: escala de discapacidad de Nagi (del inglés, Nagi Disability Scale)
- NICE: Instituto Nacional de la Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (del inglés, National Institute for Health and Care Excellence)
- NMDA: N-metil-D-aspartato
- NMS-Q: cuestionario de síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson (del inglés, Non-Motor Symptoms Questionnaire for Parkinson's Disease)
- NMSS: escala de síntomas no motores (del inglés, Non-Motor Symptoms Scale)
- NoMoFa: cuestionario de evaluación de las fluctuaciones no motoras (del inglés, Non-Motor Fluctuations Assessment Questionnaire)
- NST: núcleo subtalámico
- NUDS: escala de discapacidad de la Universidad del Noroeste (del inglés, Northwestern University Disability Scale)

OARS: escala de evaluación de recursos y servicios para los ancianos en los Estados Unidos (del inglés, Older American Resources and Services)

OMS: Organización Mundial de la Salud

p : nivel de significación estadística

PA: parkinsonismo atípico

PAC: planificación anticipada de cuidados

PAI: proceso asistencial integrado

PANDA: evaluación de la demencia neuropsiquiátrica en la enfermedad de Parkinson (del inglés, Parkinson Neuropsychiatric Dementia Assessment)

PANS: escala de los síndromes positivo y negativo (del inglés, Positive and Negative Syndrome Scale)

PAS: escala de ansiedad en la enfermedad de Parkinson (del inglés, Parkinson's Anxiety Scale)

PCM: pedúnculo cerebeloso medio

PCS: pedúnculo cerebeloso superior

PD-ADL: escala de evaluación de las actividades de la vida diaria en la enfermedad de Parkinson (Parkinson's Disease Activities of Daily Living Scale)

PD-CRS: escala de evaluación cognitiva en la enfermedad de Parkinson (del inglés, Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale)

PDD-SS: instrumento breve de cribado de demencia en la enfermedad de Parkinson (del inglés, Parkinson's Disease Dementia Short Screen)

PDQ-8: cuestionario de calidad de vida de la enfermedad de Parkinson de 8 ítems (del inglés, Parkinson's Disease Questionnaire-8) [versión abreviada del PDQ-39]

PDQ-39: cuestionario de calidad de vida de la enfermedad de Parkinson de 39 ítems (del inglés, Parkinson's Disease Questionnaire-39)

PDSS: escala de sueño en la enfermedad de Parkinson (del inglés, Parkinson's Disease Sleep Scale)

PDSS-2: escala de sueño en la enfermedad de Parkinson 2 (del inglés, Parkinson's Disease Sleep Scale-2)

PEG: gastrostomía endoscópica percutánea (del inglés, *percutaneous endoscopic gastrostomy*)

PET: tomografía por emisión de positrones (del inglés, *positron emission tomography*)

PICLC: perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa

PIGD: inestabilidad postural y trastorno de la marcha [relativo a fenotipo parkinsoniano] (del inglés, Postural Instability and Gait Difficulty)

- POS: escala de resultados paliativos (del inglés, Palliative Outcome Scale)
- POS-S/PD: escala de resultados paliativos para los síntomas de la enfermedad de Parkinson (del inglés, Palliative Outcome Scale-Symptoms/Parkinson Disease)
- PROMIS: sistema de información de medición de resultados informados por el paciente (del inglés, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System)
- PRS: puntuación de riesgo poligénico (del inglés, Polygenic Risk Score)
- PSCA: perfusión subcutánea continua de apomorfina
- PSG: polisomnografía
- PsiP: psicosis parkinsoniana
- PSP: parálisis supranuclear progresiva
- PSP-P: forma parkinsoniana de la parálisis supranuclear progresiva
- PSP-R: variante de Richardson de la parálisis supranuclear progresiva
- PSQI: índice de calidad del sueño de Pittsburg (del inglés, Pittsburg Sleep Quality Index)
- PV: parkinsonismo vascular
- QALY: años de vida ajustados por calidad (del inglés, *quality-adjusted life years*)
- QoL: calidad de vida (del inglés, *quality of life*)
- QUIP: cuestionario de trastornos impulsivo-compulsivos en la enfermedad de Parkinson (del inglés, Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease)
- QUIP-RS: escala de valoración del cuestionario de trastornos impulsivo-compulsivos en la enfermedad de Parkinson (del inglés, Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale)
- QUIP-S: versión abreviada del cuestionario de trastornos impulsivo-compulsivos en la enfermedad de Parkinson (del inglés, Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Short)
- RADPAC-PD: indicadores de la necesidad de cuidados paliativos en la enfermedad de Parkinson de Radboud (del inglés, Radboud Indicators for Palliative Care Needs in Parkinson's Disease)
- RBANS: batería repetible para la evaluación del estado neuropsiquiátrico (del inglés, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status)
- REM: fase del sueño caracterizada por movimientos oculares rápidos (del inglés, *rapid eye movements*)

- RM: resonancia magnética
- RM-NM: resonancia magnética sensible a la neuromelanina
- ROC: curva de eficacia diagnóstica (del inglés, *receiver operating characteristics*)
- RSGE: escala de valoración para la evaluación de la marcha (del inglés, *Rating Scale for Gait Evaluation*)
- SAFFE-m: estudio de las actividades y el miedo a las caídas en ancianos modificado (del inglés, *Survey of Activities and Fear of Falling in the Elderly-Modified*)
- SAN: Sociedad Andaluza de Neurología
- SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño
- SAPS: escala para la evaluación de síntomas positivos (del inglés, *Scale for the Assessment of Positive Symptoms*)
- SARS-CoV-2: virus de tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (del inglés, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)
- SAST-PD: prueba de cribado de adicción sexual en la enfermedad de Parkinson (del inglés, *Parkinson's Disease-Sexual Addiction Screening Test*)
- SCA: ataxia espinocerebelosa (del inglés, *spinocerebellar ataxia*)
- SCA2: ataxia espinocerebelosa de tipo 2 (del inglés, *spinocerebellar ataxia type 2*)
- SCOPA: escalas de evaluación de la enfermedad de Parkinson (del inglés, *Scales for Outcomes in Parkinson's Disease*)
- SCOPA-AUT: escala de evaluación de la disfunción autonómica en la enfermedad de Parkinson (del inglés, *Scales for Outcomes of Parkinson's Disease-Autonomic Dysfunction*)
- SCOPA-COG: escala de evaluación del trastorno cognitivo en la enfermedad de Parkinson (del inglés, *Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition*)
- SCOPA-S: escala de evaluación del sueño en la enfermedad de Parkinson (del inglés, *Scales for Outcomes of Parkinson's Disease-Sleep*)
- SDQ: cuestionario de alteraciones de la deglución (del inglés, *Swallowing Disturbance Questionnaire*)
- SN: sustancia negra
- SNCA: gen que codifica la alfa-sinucleína
- SNS: Sistema Nacional de Salud
- SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único (del inglés, *single-photon emission computed tomography*)
- SPES: escala breve de evaluación del párkinson (del inglés, *Short Parkinson's Evaluation Scale*)

- SPI: síndrome de las piernas inquietas
- SPSMQ: cuestionario abreviado para la evaluación del estado mental (del inglés, Short Portable Mental Status Questionnaire)
- SSS: escala de somnolencia de Stanford (del inglés, Stanford Sleepiness Scale)
- SWAL-QoL: escala genérica de calidad de vida relacionada con la disfagia (del inglés, Generic Scale for Dysphagia-Related Outcomes Quality of Life)
- SWEDD: neuroimagen funcional sin evidencia de déficit dopaminérgico (del inglés, *scans without evidence for dopaminergic deficit*)
- SWI: secuencia potenciada por susceptibilidad (del inglés, *susceptibility weighted imaging*)
- TA: tensión arterial
- TAC: tomografía axial computarizada
- TAD: tensión arterial diastólica
- TAS: tensión arterial sistólica
- TCC: terapia cognitiva-conductual
- TCl: trastorno del control de los impulsos
- TCSREM: trastorno de la conducta del sueño en fase REM
- TEC: terapia electroconvulsiva
- TN: teleneurología
- TR: telerrehabilitación
- TRL: nivel de madurez tecnológica (del inglés, *technology readiness level*)
- TSL: terapia de segunda línea
- TUG: prueba de levantarse y caminar (del inglés, Timed Up and Go)
- UCHL1: hidroxilasa de la ubiquitina C-terminal
- UCLA: escala de discapacidad de la Universidad de California, Los Ángeles (del inglés, University of California Los Angeles Disability Scale)
- UDysRS: escala unificada de valoración de la discinesia (del inglés, Unified Dyskinesia Rating Scale)
- UK-PDSBB: Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (del inglés, United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank)
- UPDRS: escala unificada para la enfermedad de Parkinson (del inglés, Unified Parkinson's Disease Rating Scale)
- UPDRS-II: subescala de actividades de la vida diaria de la escala unificada para la enfermedad de Parkinson (del inglés, Unified Parkinson's Disease Rating Scale-II: Activities of Daily Living)

UPDRS-III: subescala motora de la escala unificada para la enfermedad de Parkinson (del inglés, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Motor sections)

UPDRS-IV: subescala de complicaciones motoras de la escala unificada para la enfermedad de Parkinson (del inglés, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Motor complications)

UPDRS-MDS: escala unificada para la enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (del inglés, Unified Parkinson's Disease Rating Scale-Movement Disorders Society)

UPDRS-PIGD: subescala de inestabilidad postural y trastorno de la marcha derivada de la escala unificada para la enfermedad de Parkinson (del inglés, Unified Parkinson's Disease Rating Scale-Derived Postural Instability and Gait Difficulty Score)

UTM: unidad de trastornos del movimiento

Vim: núcleo ventral intermedio talámico

WHO-DAS: cuestionario para la evaluación de la discapacidad de la Organización Mundial de la Salud (del inglés, World Health Organization Disability Assessment Schedule)

WHO-ICF: clasificación internacional del funcionamiento de la discapacidad y de la salud de la Organización Mundial de la Salud (del inglés, WHO International Classification of Functioning Disability and Health)

