

ENFERMEDAD DE PARKINSON

Guía terapéutica de la Sociedad Catalana de Neurología

Coordinador:

Dr. Jaume Kulisevsky Bojarski, Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Consejo Asesor:

Dr. Miguel Aguilar Barberá, Servicio de Neurología, Hospital Mutua de Tarrassa

Dra. Matilde Calopa Garriga, Servicio de Neurología, Hospital de Bellvitge

Dra. María José Martí Domenech, Servicio de Neurología, Hospital Clínico y Provincial

Dra. Berta Marta Pascual Sedano, Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

ã Fundación de la Sociedad Catalana de Neurología

1. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Parkinson (EP) es un proceso degenerativo de presentación generalmente esporádica. Fue descrita por primera vez por James Parkinson en 1817. La causa es desconocida, aunque probablemente es multifactorial, siendo los principales factores etiológicos de naturaleza genética y ambiental. Se han hecho importantes avances en los posibles mecanismos de degeneración neuronal. Este extraordinario progreso se debe a los nuevos descubrimientos sobre la anatomía y función de los ganglios basales y por estudios de parkinsonismo en modelos experimentales.

2. ANATOMÍA PATOLÓGICA

La lesión fundamental de la EP recae en la parte compacta de la sustancia negra (SN), que forma parte de los ganglios basales (GB). Los GB están formados por el cuerpo estriado (constituido por el caudado y putamen, que son contiguos), globo pálido (GP), sustancia negra (SN), núcleo subtalámico de Luys (NST), y tálamo óptico (TO), que no se incluye estrictamente como GB, pero tiene íntimas conexiones con estas estructuras. El GP y el putamen forman el núcleo lenticular. La SN está situada en el mesencéfalo; su rasgo histológico distintivo y específico es la existencia de gránulos de pigmento (melanina) esparcidos por el protoplasma de las grandes neuronas. La SN se compone de dos partes, una posterior muy oscura, en la que las neuronas con melanina se encuentran en gran cantidad y están juntas (pars compacta) y otra anterior, más clara, que ocupa mayor espacio y con muchas menos neuronas (pars reticulada). En la EP se produce una desaparición progresiva de la neurona dopaminérgica del sistema nigroestriado, con despigmentación y consecuente gliosis, mientras que en las neuronas supervivientes se ven los cuerpos de Lewy (CL). La degeneración axonal de las células nigricas en el estriado explica la disminución de la DA en el estriado y el fallo de la transmisión dopaminérgica. Los GB tienen como función el mantenimiento de la postura del cuerpo y de las extremidades, la producción de movimientos espontáneos (como parpadeo) y automáticos que acompañan a un acto motor voluntario (como el balanceo de brazos al andar). Se sabe que existen fibras de la corteza motora que van a estos GB y fibras desde los GB a la corteza motora.

3. EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que en España hay unos 70.000 enfermos, si se estima una incidencia de 16/100000 personas y una prevalencia de 1000/100000 personas. La edad media de comienzo es en torno a los 55 años y la mayoría de los enfermos tienen entre 50 y 80 años de edad. Su curso es progresivo y el proceso aumenta la mortalidad.

Se conocen una serie de factores de riesgo potenciales asociados con la EP:

1. La mayoría de estudios demuestran una discreta preponderancia en varones, o ninguna diferencia en cuanto a la prevalencia en el sexo.
2. La EP es menos frecuente en la población negra, lo cual hace pensar que la melanina puede tener una función neuroprotectora. Algunos investigadores sugieren que la melanina cutánea liga toxinas potenciales, del mismo modo que la melanina neuronal liga MPTP antes de cruzar la BHE, y por tanto evita el daño a la SN.
3. Hay una predisposición genética.
4. Algunos estudios relacionan la aparición de EP con habitantes de áreas rurales, uso de agua de pozo, granjas y exposición a herbicidas y pesticidas.
5. También y en aparente contraposición, otros estudios epidemiológicos han encontrado que la EP es más prevalente en países industriales y áreas con industrias de aleación de acero duro y molinos de pulpa de madera.

Hay trabajos basados en datos de certificados de muerte que indican que los pacientes con EP pueden tener una menor frecuencia de cáncer.

4. CLÍNICA

La EP se caracteriza por la lenta aparición de modo asimétrico de cuatro elementos principales: temblor de reposo, bradicinesia, rigidez, y alteración de los reflejos posturales. Además, hay numerosas manifestaciones tanto motoras como cognitivas, autonómicas y sensoriales.

1. Temblor: presente a menudo en estadios precoces de la enfermedad, es un temblor de reposo asimétrico de las manos, grosero (4-6 Hz/s). El temblor, sin embargo, disminuye al mantener una postura. Afecta principalmente a manos y pies, aunque también afecta con frecuencia a la cara (labios, mueca de conejo), la mandíbula y los músculos de la lengua. El temblor de las manos produce la característica 'cuenta de monedas' que se produce por la postura de la mano, con la muñeca flexionada, dedos extendidos y pulgar aducido. Suele comenzar por un brazo y posteriormente afectar al brazo contralateral o a la pierna.

2. Bradicinesia: es el componente más incapacitante de la enfermedad, afectando principalmente a la cara y los músculos axiales, la cual, en combinación con el temblor y la rigidez, hace que tareas simples como escribir, vestirse o abrocharse botones se conviertan en imposibles. Se produce un enlentecimiento progresivo de los movimientos voluntarios, particularmente en la iniciación de determinados movimientos como pasear, girarse en la cama, y de la destreza manual, que conduce a la micrografía. Típicamente la marcha es 'a pequeños pasos'. La última expresión de la bradicinesia es el llamado 'bloqueo o congelación', donde el paciente repentinamente se queda enganchado en el sitio, incapaz de dar un paso adelante, como si los pies estuvieran pegados al suelo. Este hecho típicamente ocurre cuando el paciente se levanta de una silla, intenta cambiar de dirección mientras camina o cambia de una superficie a otra (atravesar puertas).

3. Rigidez (o hipertonia parkinsoniana): en la EP están rígidos todos los músculos de las extremidades afectadas, produciendo aumento del tono a lo largo de todo el movimiento pasivo de la extremidad, por lo que se ha comparado con la sensación que se tiene al doblar una barra de plomo (rigidez plástica). En la mayoría de pacientes hay una disminución fásica del tono, produciendo una rigidez en rueda dentada, que se nota mejor cuando se flexiona y extiende pasivamente, o supinando y pronando la muñeca del paciente.

4. Alteración de reflejos posturales: con la progresión de la enfermedad los pacientes se sienten inestables, y se dan cuenta de los constantes ajustes posturales imperceptibles que normalmente ocurren. Tienen dificultad para mantenerse de pie en posición recta, y cuando intentan caminar hacia delante la cabeza y el tronco se mueven desacompañados con los pies, que son incapaces de seguirlos para evitar la caída, que puede ser grave al caer los pacientes a plomo al suelo. No se atreven a cambiar de dirección sin pararse y recuperar su postura inicial, y volver a repetir el proceso completo. Las tareas sencillas como volverse en el aseo para alcanzar la toalla acaban en caídas. Cualquier maniobra en espacios reducidos puede terminar en problemas. Entrar y salir de la bañera, a menos que haya algo en lo que apoyarse, puede ser completamente imposible.

Otros síntomas de la EP:

Trastornos del habla: la disartria del paciente parkinsoniano es hipocinética y se combina con una hipofonía.

Alteraciones autonómicas: la hipotensión ortostática, impotencia, estreñimiento, seborrea y alteraciones de la regulación térmica son también datos tardíos de esta enfermedad.

Trastornos del sueño: son muy frecuentes en la EP. Consisten inicialmente en una alteración del ritmo, pero posteriormente es un insomnio que se debe a diferentes causas: falta de movilidad, depresión, acatisia, mioclonus nocturno o síndrome de las piernas inquietas. Otros problemas son sueños vívidos, vocalizaciones nocturnas, excesiva somnolencia diurna. A veces estos problemas se relacionan con la medicación, sobre todo los sueños vívidos y pesadillas.

Depresión: aproximadamente un 40% de los pacientes con EP sufren depresión, inherente a la EP, o reactiva. Desde los primeros momentos puede existir una depresión, a veces ansiedad y ocasionalmente una sensación de intranquilidad interior, junto con deseo de moverse sin poder estar quieto, es decir, una acatisia.

Demencia: se produce en un 15-25% de los pacientes con EP, y aunque es clínicamente distinguible de la enfermedad de Alzheimer (EA), en ocasiones la diferenciación no es fácil. A veces pueden coexistir las dos enfermedades, EP y EA, pues ambas son relativamente frecuentes en los ancianos. La demencia de la EA es cortical, y se caracteriza por pérdida de memoria, afasia, apraxia y agnosia. El deterioro cognitivo de la EP es subcortical, y se caracteriza por una bradifrenia, o enlentecimiento de los procesos del pensamiento, síndrome disejecutivo, dificultad para cambiar la atención mental, falta de iniciativa, apatía, depresión, y menos frecuente un síndrome afaso-apracto-agnósico como en la EA.

ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Habitualmente se utiliza la clasificación en estadios de Hoehn y Yahr (ver apéndice I); se trata de una escala ordinal que indica la situación evolutiva de la enfermedad. La escala de Schawb & England (apéndice II) se gradúa del 100% al 0%, significando el 100% ninguna incapacidad y el 0% una invalidez total.

De modo mas simple, se describen a continuación las principales características clínicas de la EP en grado leve, moderado y avanzado:

Enfermedad leve: en este estadio la exploración solo muestra una ligera disminución del braceo en el lado afecto, ligera rigidez y leve temblor. La incapacidad es nula o mínima. El paciente realiza sin ayuda todas las actividades de la vida diaria y le cuesta un poco de trabajo cortar filetes duros, abotonarse el primer botón de la camisa, levantarse de un sillón muy bajo, girar con rapidez en la cama. Sigue llevando a cabo sus obligaciones laborales y sociales.

Enfermedad moderada o fase de estado: la progresión de la EP comienza a impedir que el enfermo lleve a cabo su actividad sociolaboral y familiar. Al paciente puede costarle mucho trabajo realizar ciertas AVD, para las que ya precisa ocasionalmente ayuda: abotonarse, introducir el brazo en la manga en la chaqueta, entrar y salir de la bañera, afeitarse, cortar la carne, levantarse de la cama y de un sillón bajo. En la exploración se observa que la rigidez y bradicinesia son marcadas, el temblor puede ser manifiesto, el paciente camina arrastrando la pierna, no bracea, el codo se coloca en flexión y la mano comienza a adoptar una postura en tienda de campaña. El síndrome se ha hecho bilateral, aunque es asimétrico y hay rigidez axial. Los reflejos posturales están todavía conservados y no hay episodios de congelación de la marcha.

Enfermedad avanzada: después de varios años (entre 5 y 10) de una gran eficacia del tratamiento con levodopa, la mayoría de pacientes vuelven a empeorar. Entran en una nueva fase de la enfermedad, en la que aparecen una serie de cambios que obligan a hacer importantes modificaciones en el tratamiento. Las complicaciones más importantes de la EP a largo plazo son las alteraciones motoras (fluctuaciones y discinesias) y las alteraciones del comportamiento.

El enfermo, que hasta ahora había obtenido una mejoría notable, y sobre todo estable, percibe que por momentos se agudizan los síntomas de la enfermedad. A estos períodos con empeoramiento de los síntomas parkinsonianos se les llama períodos 'off'. No obstante, durante una gran parte del día, el enfermo se encuentra bien. A estos períodos sin síntomas parkinsonianos, se les denomina 'on'. Los períodos 'off' alternan con los 'on', y entonces se dice que el paciente presenta fluctuaciones. Además de estas oscilaciones de la clínica parkinsoniana, durante los períodos 'on' aparecen movimientos involuntarios anormales, llamados discinesias.

Las fluctuaciones y discinesias producen un cambio sustancial en la expresión clínica de la EP durante el tratamiento prolongado con levodopa. Con el paso de los años aparece una pérdida de eficacia de la medicación, y nos encontramos con una

etapa más grave, más compleja, fisiopatológicamente mal conocida, y de tratamiento menos eficaz.

FLUCTUACIONES MOTORAS

Son las complicaciones más frecuentes del tratamiento prolongado con levodopa. Se pueden iniciar en los primeros 2-3 años de tratamiento. La mitad de los pacientes las tienen a los 5 años y una gran mayoría a los 10 años de tratamiento continuo con levodopa. Las fluctuaciones por levodopa, en el sentido estricto del término, se definen como la presencia de períodos durante los cuales el paciente no responde adecuadamente a una dosis de levodopa o sus efectos duran poco tiempo. El origen y mecanismos están insuficientemente conocidos, pero en ellos intervienen mecanismos centrales y periféricos.

Las fluctuaciones motoras son más complejas y menos predecibles a mayor duración de la enfermedad y a mayor duración de las discinesias. En la EP juvenil, las fluctuaciones son más tempranas y más severas.

Las fluctuaciones más frecuentes son:

Acinesia o deterioro fin de dosis (fenómeno 'wearing-off')

Es la fluctuación más frecuente, y se trata de un regular y predecible declive en el efecto de la levodopa que ocurre de 2 a 4 horas después de cada dosis reapareciendo los síntomas parkinsonianos antes de la siguiente. Cuanto más corto es el período con una buena respuesta a levodopa, más severo es el fenómeno de 'wearing-off'. Está directamente relacionado con el declive en plasma del nivel de levodopa, y según disminuye el nivel plasmático de este fármaco, va disminuyendo la respuesta clínica.

Fenómeno o respuesta 'on-off' (fluctuaciones complejas)

También llamado 'oscilaciones al azar' u 'on-off' verdadero. Se trata de un repentina e impredecible respuesta que no tiene relación con la dosis o el horario de la levodopa. El efecto de la medicación se pierde súbitamente, apareciendo y desapareciendo bruscamente el parkinsonismo. A la gradual pérdida del efecto o 'wearing-off' se opone el brusco desarrollo de los períodos 'off' de este fenómeno. El paciente pasa del 'on' al 'off' súbitamente, y de ahí su nombre. Mecanismos en la acción central de la levodopa deben ser los principales en su génesis. Es un problema muy difícil de resolver.

Fallo de dosis individuales (no respuesta 'on')

Ciertas dosis pueden comenzar a fallar, y el fallo suele ocurrir por la tarde-noche, y probablemente se debe a la absorción inadecuada o pobre vaciamiento gástrico, que impide que algunos comprimidos pasen al estómago. Aparecen en pacientes con fluctuaciones graves, y en pacientes con una gran cantidad de tomas al día, y el efecto terapéutico puede coincidir con la toma siguiente, resultando una estimulación dopaminérgica excesiva y con sus efectos tóxicos correspondientes.

DISCINESIAS

El tratamiento dopaminérgico puede producir una gran cantidad de movimientos involuntarios anormales. Corea (o discinesias hipercinéticas) y distonía son los más frecuentes, y por lo tanto, los de mayor interés clínico y terapéutico. Después de las fluctuaciones son el problema más importante que aparece tras el tratamiento crónico con levodopa. Las discinesias coreicas pueden aparecer en fases tempranas del tratamiento, pero su incidencia aumenta con los años. Al principio la corea es más común que la distonía, pero con la continuación del tratamiento los pacientes desarrollan más distonía y menos corea. Al final puede haber una mezcla de ambas, siendo el componente distónico el más incapacitante.

En fase avanzadas del tratamiento, las discinesias son inseparables de los efectos antiparkinsonianos de la medicación, de modo que si aparecen y se reduce la levodopa en un intento de controlarlas, es a expensas de un incremento del parkinsonismo. Actualmente las discinesias severas e invalidantes son unas de las indicaciones de la cirugía en la EP.

Los tres patrones básicos de discinesias son la consecuencia del tratamiento crónico por levodopa. La aparición de las discinesias está directamente relacionada con la severidad de la lesión dopaminérgica. La dosis de levodopa, aunque desencadena la discinesia, no es el principal factor causal. Aparecen antes en los pacientes con formas más severas de la EP y emergen primero en el lado más afectado. Los pacientes que mejor responden a la levodopa son los que desarrollan discinesias con más facilidad. Por el contrario, los pacientes con otros parkinsonismos degenerativos que obtienen poco beneficio de la levodopa, es muy raro que desarrollen discinesias. Los mecanismos bioquímicos responsables son mal conocidos y los resultados del tratamiento médico bastante pobres.

Las principales discinesias son:

Discinesias de pico de dosis

Son las más frecuentes. También llamadas discinesias 'on'. Cuando se produce el máximo efecto de la levodopa, que corresponde a la máxima concentración en el cerebro y mayor grado de movilidad, pueden producirse movimientos involuntarios o posturas mantenidas, que representan un estado tóxico. Estas discinesias de pico de dosis anuncian la aparición de las fluctuaciones motoras. Tienden a ser peores en el lado más afecto, reflejando la mayor pérdida de dopamina nigroestriatal. El mayor factor de riesgo para el desarrollo de discinesia de pico de dosis es la severidad de la enfermedad. La corea de pico de dosis es más frecuente que la distonía y ocurre más precozmente. Su intensidad es muy variable, manifestándose como una ligera intranquilidad apenas perceptible hasta movimientos coreicos que merecerían la calificación de balísticos. Estos pueden producir traumatismos en la piel por las repetidas rozaduras, sudoración y un adelgazamiento rápidamente progresivo. Con el tiempo pueden adquirir un carácter distónico mucho más invalidante. No puede dar el mecanismo de producción de las discinesias la hipersensibilidad por denervación del receptor, es una explicación insuficiente.

Discinesias difásicas

También conocido como fenómeno D-I-D (discinesia-mejoría-discinesia). El paciente presenta discinesias tanto al inicio como al final del intervalo entre las dosis, correspondiendo al aumento y caída de los niveles de levodopa, aunque su mecanismo es desconocido. En la mayor parte de las veces se asocian a fluctuaciones. Los movimientos pueden ser distónicos, coreicos, o ambos. Característicamente, los movimientos afectan las extremidades inferiores, y esto sirve para el diagnóstico de este fenómeno, que se puede deber a dosis infraterapéutica.

Distonía precoz matutina (distonía del 'off')

La distonía del período 'off' aparece con más frecuencia por la mañana, pero puede verse a cualquier hora cuando se reducen los niveles de levodopa, y a la vez se ven otros signos de la EP. Esta distonía suele ser dolorosa, y está claramente relacionada con las fluctuaciones por levodopa, pues cuando se suspende la levodopa, desaparece. Suele afectar a los pies y piernas. Coincide con niveles bajos de levodopa plasmática. Su mecanismo es desconocido y es de difícil tratamiento.

5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EP es esencialmente clínico y los estudios paraclínicos, como la analítica y la neuroimagen, solo sirven para descartar los parkinsonismos secundarios.

El diagnóstico clínico de la EP se basa, según **criterios convencionales**, en:

- a) La existencia de al menos dos de los cuatro elementos del síndrome parkinsoniano (temblor, bradicinesia, rigidez, y alteración de los reflejos posturales) y
- b. Ausencia de datos incompatibles con el diagnóstico de EP y que son propios de enfermedades capaces de causar parkinsonismo secundario. Estos datos incompatibles con EP son: toma de fármacos con efectos parkinsonianos, haber padecido determinadas intoxicaciones, antecedentes de encefalitis o crisis oculogiras, comienzo agudo o curso en escalones, evidencia de enfermedad cerebrovascular, caídas precoces o paresia mirada supranuclear (PSP), aparición de signos cerebelosos o piramidales, signos autonómicos intensos y precoces, demencia como dato inicial o precoz, signos corticales focales, disfagia o disartria precoces, distonía de comienzo por los brazos, y evolución estacionaria.

Con estos criterios convencionales se diagnostican prácticamente todos los casos de EP. Por tanto, la sensibilidad diagnóstica de estos criterios es muy elevada, aunque con ellos se puede diagnosticar de EP a pacientes cuya clínica es sintomática de otros procesos, lo que ocurre en aproximadamente en uno de cada 4 enfermos así diagnosticados (aproximadamente un 20-25% de falsos positivos) (2). Es decir, la especificidad es baja, y por esto se han propuesto unos **criterios selectivos de diagnóstico** para aumentar la seguridad del diagnóstico de la EP (que puede ser exigida por ejemplo, en un ensayo clínico), con los que aumenta la especificidad pero disminuye la sensibilidad, ya que así solo se incluyen algo más de

una tercera parte de los enfermos con EP. Los criterios empleados en el Banco de cerebros de la EP de Inglaterra, altamente específicos, se exponen a continuación:

. En el escalón I para el diagnóstico de EP se precisa que exista bradicinesia, y al menos uno de: rigidez muscular, temblor de reposo de 4-6 Hz, o inestabilidad postural.

. Escalón II: criterios de exclusión de la EP: AVC de repetición con progresión en escalones del síndrome parkinsoniano, historia de TCE, historia definitiva de encefalitis, crisis oculogiras, tratamiento neuroléptico al inicio de los síntomas, afectación de más de un familiar, remisión persistente, signos unilaterales estrictos después de tres años, parálisis supranuclear de la mirada, signos cerebelosos, intensa afectación autonómica precoz, intensa demencia precoz con afectación de la memoria, lenguaje y praxis, signo de Babinsky, hallazgo de tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en la TC cerebral, respuesta negativa a dosis muy elevadas de levodopa (si se excluye una malabsorción), y exposición a MPTP.

. Escalón III: criterios prospectivos de apoyo (se requieren tres o más para el diagnóstico de seguridad): comienzo unilateral, presencia de temblor de reposo, curso progresivo, asimetría persistente con mayor afectación del lado por el que comenzaron las alteraciones, respuesta excelente a la Dopa (70-100%), corea intensa producida por dopa, respuesta a la levodopa persistente al menos 5 años, y curso clínico prolongado por 10 años o más.

Otros datos de respuesta a las medicaciones pueden aumentar la especificidad del diagnóstico: si hay respuesta a las sustancias dopaminérgicas, indica que el parkinsonismo es de origen presináptico. Lo más sencillo es ver la respuesta con levodopa, que se considera negativa solo si dosis elevadas, de al menos 1000 mg/día, son inefectivas. Un test más rápido es la respuesta a la apomorfina subcutánea.

El diagnóstico de EP solo puede ser hecho con certeza en la autopsia. Aunque no hay acuerdo aún sobre que criterios patológicos son precisos para el diagnóstico de EP, lo más característico, aunque no específico, desde el punto de vista anatomo-patológico son los cuerpos de Lewy. Estos cuerpos se encuentran en el núcleo basal de Meynert, locus cerúleus, ganglios simpáticos, núcleo dorsal del vago e incluso en el plexo mientérico. Se trata de inclusiones redondeadas eosinofílicas con un núcleo denso granuloso y elementos fibrilares sueltos extendidos en un halo periférico. Los CL pueden estar presentes en hasta el 10% de cerebros de personas normales ancianas, pero son mucho más numerosos en la SN de pacientes con EP. También están aumentados en otras enfermedades neurodegenerativas, como Hallervorden-Spatz, ataxia telangiectasia, PSP y degeneración córtico-basal. También en los cerebros de EP se han encontrado cuerpos pálidos, sobre todo en la SN y locus cerúleus, pero son menos numerosos que los cuerpos de Lewy y menos fiables para el diagnóstico de EP. Aunque en la EP hay un relativo único cuadro clínico-patológico, la falta de especificidad de los hallazgos patológicos hace pensar en la posibilidad de que la EP sea no una enfermedad específica sino más bien un síndrome.

El descubrimiento de un test diagnóstico específico para esta la EP sería de importante ayuda también para definir los subtipos de EP y en diferenciar la EP de síndromes atípicos parkinsonianos. En ausencia de un marcador específico biológico

o de un test diagnóstico, el diagnóstico de EP sólo puede ser hecho con certeza en la autopsia.

6. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Una vez se ha realizado el diagnóstico de EP, el clínico debe tomar la decisión de tratar o no la enfermedad, y si el tratamiento está indicado, qué drogas usar. Actualmente se puede dividir el tratamiento de la EP en cuatro categorías:

a. Preventiva (neuroprotección): interfiere con la causa de muerte de las células de la SN, para intentar evitar o enlentecer la progresión de la enfermedad.

b. Sintomática: restaurar la función dopaminérgica estriatal. Puesto que la EP se produce por una deficiencia de da en el cuerpo estriado, uno de los objetivos es restaurar los niveles normales de esta sustancia.

c. Cirugía: a través de diferentes técnicas quirúrgicas (lesión o estimulación) se interfiere en los mecanismos fisiopatológicos de la EP.

d. Restauradora: aporta nuevas células o estimula células normales o enfermas. A esta función se dedican las investigaciones actuales, que intentan estimular las células para que produzcan más DA.

a.- TERAPIA PROTECTORA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La estrategia se dirige a interferir con la causa de la enfermedad o con el mecanismo patofisiológico de la muerte de la célula nigrica. La posibilidad de que la muerte de la célula nigral esté mediada por mecanismos oxidativos es la base para considerar que la terapia antioxidante pueda ser un tratamiento efectivo. No hay datos concluyentes sobre la importancia in vivo del stress oxidativo. Sin embargo, datos recientes indican que la muerte neuronal en la EP podría estar mediada por mecanismos apoptóticos. La selegilina (Plurimenâ) (también conocido como Deprenylâ), es un inhibidor de la MAO-B y limita la reacción oxidativa. En el estudio DATATOP se demostró que la selegilina en estadios iniciales retrasaba el inicio del tratamiento con levodopa, lo que se interpretó como un posible efecto neuroprotector (retraso de la progresión de la enfermedad). Sin embargo, se ha criticado este trabajo por el efecto sintomático de la selegilina, lo que pudiera explicar estos hallazgos. Aunque actualmente es el fármaco con mas respaldo preclínico como posible agente neuroprotector, no hay evidencias clínicas concluyentes de este efecto. Un trabajo reciente a largo plazo (5 años) comparando pacientes tratados con levodopa mas placebo o selegilina mostró un Parkinsonismo menos severo y menores dosis de levodopa en el grupo tratado con selegilina. Sin embargo, no se apreciaron diferencias significativas en la presentación a cinco años de fluctuaciones o discinesias.

La selegilina se administra por vía oral en dosis de 5 mg en desayuno y almuerzo. Una vez obtenida, la inhibición de la MAO-B persiste durante meses aunque se deje de dar la medicación. La inhibición de la MAO-B disminuye el catabolismo de la dopamina y la producción de radicales libres. Recientemente se ha observado que a

través de su metabolito desmetilselegilina, la selegilina podría interferir en el proceso de apoptosis mitocondrial implicado en la muerte neuronal de la EP.

Ventajas de la selegilina: en estadios iniciales puede retrasar unos meses el inicio de la levodopa y potenciar su efecto clínico. En fases avanzadas como adyuvante a la levodopa puede reducir las fluctuaciones motoras y aumentar el tiempo 'on', ahorra levodopa (aunque no se ha demostrado que este ahorro sea beneficioso), y tiene un potencial efecto neuroprotector en la EP.

Inconvenientes de la selegilina: la neuroprotección no se ha podido establecer clínicamente de forma clara, no es útil a medio plazo en monoterapia, y no está libre de efectos secundarios

Principales efectos secundarios de la selegilina: náuseas, estreñimiento, vértigo, cefalea, excitación, síntomas de ortostatismo y, raramente, síndrome confusional y alucinaciones.

b. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Se precisa que se pierdan al menos un 80% de células de la SN para que al putamen no llegue la dopamina. El hecho de que en la EP se conserve la célula del estriado en la que se encuentran los receptores dopaminérgicos, permite una terapéutica sustitutiva. El objetivo de la terapia sintomática es mejorar la incapacidad funcional (lentitud en las tareas motoras, dificultad para la marcha...). El tratamiento debe ser individualizado; por ejemplo, un jubilado requiere menos control que un trabajador activo. En general, hay acuerdo en la idea de que un tratamiento sintomático se debe comenzar cuando el paciente comienza a experimentar incapacidad funcional. El objetivo no es eliminar todos los síntomas y signos, lo cual puede no ser posible, o requerir altas dosis de medicación, sino mantener una situación funcional aceptable. Hay gran cantidad de fármacos que se pueden usar en el tratamiento sintomático de la EP:

LEVODOPA

Preparaciones de formulación estándar (liberación inmediata): Sinemet[®] levodopa/carbidopa (250/25), Sinemet Plus[®] (100/25), Madopar[®] levodopa/benseragida (200/50)

Preparaciones de formulación retardada: Sinemet Retard[®] (200/50), Sinemet Plus Retard[®] (100/25)

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Bromocriptina (Parlodel[®])

Pergolide (Pharken[®])

Lisuride (Dopergin[®])

Ropinirole (Requip[®])

Pramipexol (Mirapexínâ)

Apomorfina (Apokinsonâ, Britaject Penâ) (no comercializada en España)

Cabergolina (Dostinexâ) (comercializada en España con otra indicación)

ANTICOLINÉRGICOS

Trihexifenidil (Artaneâ)

Biperideno (Akinetonâ)

Prociclidina (Kemadrenâ)

AMANTADINA

Amantadina Llorenteâ

Amantadina Juventusâ

INHIBIDORES DE LA MAO-B

Selegilina (Plurimenâ)

INHIBIDORES DE LA COMT

Tolcapone (Tasmarâ), no comercializado en España

Entacapone (Comtanâ)

.LEVODOPA

La levodopa, un precursor de la dopamina que atraviesa la barrera hematoencefálica, es el fármaco sintomáticamente mas efectivo en el tratamiento de la EP.

Cuando la levodopa se administra por vía general es en gran parte metabolizada a dopamina y catecolaminas a nivel periférico por la enzima decarboxilasa de la levodopa, lo que produce efectos secundarios sistémicos, como hipotensión, vómitos, etc.. dificultando la administración del preparado. Por este motivo todos los preparados actuales de levodopa añaden un inhibidor de la decarboxilasa periférica (DCAA) (carbidopa como en el Sinemet, o bien benserazida, como en el Madopar). Este inhibidor no atraviesa la BHE y actúa sobre la levodopa extracerebral.

La levodopa se comercializa asociada a dos inhibidores de la DCAA (levodopa/inhibidor de la DCAA): carbidopa en el Sinemet (250/25), Sinemet Plus (100/25), Sinemet Retard (200/50) y Sinemet Plus Retard (100/25) y benserazida en el Madopar (200/50).

Ventajas de la levodopa: la levodopa produce una rápida mejoría inicial los signos y síntomas; una falta de respuesta total a la levodopa (a dosis de al menos un gramo al día), sugiere que la EP no es idiopática, y que debe haber otra condición. Se tolera bastante bien, es la medicación con mayor efecto sintomático y su efectividad persiste durante todo el curso de la enfermedad. En relación a la era pre-levodopa se ha demostrado que prolonga la esperanza de vida de los pacientes parkinsonianos.

Inconvenientes de la levodopa: algunos síntomas parkinsonianos que suelen aparecer y agravarse en el curso de la enfermedad no mejoran, como el bloqueo, inestabilidad postural, disfunción autonómica y demencia. La mayoría de los pacientes desarrollan las complicaciones tardías de la dopaterapia (fluctuaciones y discinesias), que pueden estar relacionadas con la administración intermitente de fármacos dopaminérgicos de vida media corta. No detiene la evolución de la enfermedad. Aunque se ha señalado un posible efecto tóxico de la levodopa, contribuyendo a la progresión de la enfermedad (solo demostrado experimentalmente, no confirmado en clínica), también existen trabajos experimentales que demuestran que la levodopa puede actuar como agente neurotrófico.

Principales efectos secundarios de la levodopa:

1. Digestivos: algunos pacientes tienen náuseas y vómitos. Para evitarlos, se recomienda que, si se toma antes de las comidas se haga con un poco de alimento, o que se tome a la hora de la comida, aunque esto puede reducir de modo significativo la cantidad de droga que llega al cerebro, pues las proteínas interfieren con el transporte de levodopa a través de la pared intestinal y de la BHE. La administración de domperidona (Motilium[®], 10 o 20 mg antes de cada comida, en jarabe o comprimidos) es muy eficaz para reducir estos síntomas, y se puede iniciar 2-3 días antes de comenzar la levodopa, o cuando ya se ha iniciado esta medicación. Si los síntomas persisten, se debe cambiar a otro preparado de levodopa con otro tipo de inhibidor (por ejemplo, si tomaba carbidopa cambiar a benserazida). Otra opción es añadir más carbidopa hasta 150-200 mg/día, pero el preparado sólo no existe en España.

2. Hipotensión postural: es un efecto secundario infrecuentemente sintomático de la levodopa que puede aparecer precozmente. Se cree debido mecanismos centrales y periféricos. Lo más frecuente es que haya un descenso de la tensión arterial de decúbito a bipedestación sin repercusión clínica.

3. También al inicio la levodopa puede producir *cambios mentales*, pero suelen ser más frecuentes en pacientes con alteraciones mentales preexistentes o demencia.

4. Alteraciones del sueño: pesadillas, insomnio o somnolencia diurna. La aparición de

esta clínica indica que la dosis de levodopa es excesiva, y se debe intentar su reducción al nivel anterior.

5. Movimientos involuntarios (de tipo coreico o discinesias) a largo plazo.

. AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Son drogas que estimulan directamente los receptores postsinápticos de dopamina. En España hay cinco comercializados: bromocriptina (Parlodolâ 2.5 y 5 mg), lisuride (Dopergin 0.2 y 1 mg), pergolide (Pharken 0.05, 0.1, 0.25 y 1 mg), ropinirole (Requip 0.25, 1, 2 y 5 mg) y pramipexol (Mirapexín 0.18 y 0.7 mg). Los tres primeros son derivados ergóticos, lo que implica que no se trate de agonistas dopaminérgicos puros, sino que también estimulan otro tipo de neuroreceptores (serotonérgicos y noradrenérgicos). El ropinirole y pramipexol son los dos agonistas dopaminérgicos (ambos no ergolínicos) mas recientemente comercializados en España.

Bromocriptina: fue el primer agonista aprobado para la práctica clínica, en 1974. Es un potente agonista de los receptores D2 de la dopamina, y leve antagonista D1. Su vida media es de 3 a 6 horas. Las dosis usadas en el tratamiento inicial de la EP pueden ser bajas (hasta 10 mg/día), moderadas (10-30 mg/día), y altas (30-60 mg/día). Se ha comprobado su eficacia a corto plazo, pero su eficacia a largo plazo (más de 6 meses) es limitada y menor que la levodopa, y la mayoría de pacientes requieren la adición de levodopa para controlar los síntomas. Se ha reportado la significativamente menor incidencia de discinesias y fluctuaciones motoras en los pacientes tratados precozmente con bromocriptina en comparación con los tratados con levodopa.

Lisuride: estimula los receptores D2 y en menor grado los D1 y también interactúa con el sistema serotonérgico. Vida media: 1-2 horas. Se trata de una droga hidrosoluble que puede usarse (en casos excepcionales) en bomba de infusión parenteral. Se ha mostrado efectivo para la EP en monoterapia. Rango de dosis: 1-4 mg/día.

Pergolide: potente agonista D2 y mas débil agonista D1 que posee una larga vida media, de 15 a 42 horas. Como coadyuvante a la levodopa, se ha asociado con un mejor control de las fluctuaciones motoras. Ensayos clínicos realizados a doble ciego contra placebo han demostrado su eficacia en monoterapia en estadios iniciales del Parkinson. Hay un estudio abierto a corto plazo que muestra que en monoterapia es igualmente efectivo que la levodopa, y está en marcha un estudio comparativo contra levodopa doble ciego a largo plazo en pacientes *de novo*. Rango de dosis: 2-5 mg/día.

Apomorfina: fue el primer agonista dopaminérgico sintetizado. Estimula los receptores D1 y D2. Únicamente se usa por vía subcutánea (jeringa o bolígrafo inyector) como agente de rescate en los periodos 'off' severos debido a su rápido efecto, pero de corta duración (su vida media es de 0.5 horas). Rango: 3-10 mg/dosis, 1-6 dosis/día (no se recomiendan mas de 30 mg/día). También se usa en el síndrome de discontinuación de la levodopa, y para diferenciar la EP de otros síndromes parkinsonianos. En España no hay ninguna especialidad farmacéutica autorizada con apomorfina (se encuentra en fase de resgistro) se comercializa en ampollas de 10 mg (Apokinonâ), o se puede conseguir a través de medicación extranjera si se prefiere en bolígrafo inyector (Britaject Penâ)

Ropinirole: agonista dopaminérgico no ergolínic, que estimula selectivamente los receptores D2 y D3. Vida media: 3-10 horas. Se ha mostrado efectivo en el tratamiento de las fluctuaciones motoras no controladas óptimamente con levodopa. Comparado con placebo, es superior como monoterapia en fases iniciales de la EP. En estudios a largo plazo comparativos con levodopa, una tercera parte de los pacientes se mantiene en monoterapia. Rango de dosis: 3-24 mg/día.

Pramipexol: al igual que el ropinirole, se trata de un agonista selectivo D2 y D3 (con mucha mayor afinidad D3) no ergolínic. Su vida media es de 8-12 horas. Se ha señalado su posible efecto beneficioso sobre el temblor, mayor que otros agonistas. Asimismo, es efectivo en monoterapia en la EP inicial, y en estadios avanzados en combinación con levodopa. Rango de dosis: 2-5 mg/día.

En conjunto, estos fármacos se han venido empleando como coadyuvantes a la terapia con levodopa, y en forma precoz una vez se ha iniciado la levodopa. Recientemente se ha demostrado su utilidad como monoterapia en estadios iniciales de la enfermedad. En general, en estudios abiertos y en los primeros resultados publicados en trabajos doble ciego a largo plazo, se observa que suelen responder durante mas tiempo a la monoterapia los pacientes con menor severidad de los síntomas (estadios I y II de Hoehn y Yahr).

Ventajas de los agonistas dopaminérgicos: los alimentos o los aminoácidos plasmáticos no interfieren en su efecto clínico, como ocurre con la levodopa. En trabajos no controlados se apreció una menor frecuencia de discinesias en pacientes tratados en monoterapia o con la asociación agonistas + levodopa a dosis bajas, hecho apoyado por trabajos experimentales. También se ha señalado un posible efecto neuroprotector en estudios de laboratorio. Las posibles ventajas de la estimulación selectiva de los diferentes tipos de receptores dopaminérgicos no se han objetivado clínicamente.

Inconvenientes de los agonistas dopaminérgicos: en general deben introducirse lentamente, por lo que su acción beneficiosa tarda más tiempo en aparecer. Su efectividad sintomática es menor que la levodopa.

Principales efectos secundarios de los agonistas dopaminérgicos: la incidencia de efectos adversos es mayor que en el caso de la levodopa, e incluye nauseas, vómitos, epigastralgia e hipotensión postural, en especial al inicio del tratamiento y que tienden a disminuir con el tiempo. Suelen agravar las discinesias inducidas por levodopa. Igualmente pueden originar alteraciones mentales del tipo de confusión y alucinaciones en cualquier momento durante el curso del tratamiento, resultado de la estimulación central dopaminérgica. Los agonistas también pueden afectar al sistema cardiorespiratorio, con disnea, fibrosis retroperitoneal en el caso de los ergóticos, angor pectoris y arritmias cardiacas, que pueden obligar a la suspensión del fármaco para su resolución. La apomorfina subcutánea produce con frecuencia nódulos fibróticos subcutáneos en la las zonas de inyección.

. ANTICOLINÉRGICOS

Desde 1867, en que los alcaloides de la belladona se usaron para el tratamiento de la EP, estos agentes se usaron como principal arma para la EP en los siguientes 100 años. La idea general es que los anticolinérgicos son efectivos para el temblor y la

rigidez, y que la bradicinesia no mejora. Sin embargo, la respuesta al temblor de estos fármacos es muy variable, y su efectividad es limitada. Ninguna preparación se ha mostrado superior a otra; a veces se usan junto con la levodopa, como terapia coadyuvante, sobre todo en pacientes con fluctuaciones motoras. Su mecanismo de acción se cree debido al bloqueo de los receptores muscarínicos en el estriado.

Efectos secundarios: son frecuentes. Sus efectos periféricos son conocidos: boca seca, retención urinaria, dificultad para la acomodación ocular, alteración sudoral y estreñimiento. Los efectos a nivel del SNC consisten en cambios mentales como disminución de memoria, confusión, psicosis y alucinaciones, por lo que se deben evitar en pacientes ancianos donde es muy frecuente este tipo de toxicidad. Se postula que los anticolinérgicos no deberían darse nunca en pacientes con alteraciones mentales ni usarse en pacientes mayores de 60 años a menos que el resto de drogas antiparkinsonianas hayan sido inefectivas.

Todavía es frecuente el uso de drogas anticolinérgicas en pacientes con temblor como síntoma más incapacitante. Sin embargo no se ha demostrado que estos fármacos sean más efectivos que otros antiparkinsonianos en la mejoría de este síntoma, por lo que por la pobre eficacia y alta toxicidad, debería restringirse su uso. La preparación más usada es el trihexifenidil (Artane®), comprimidos de 2 y 5 mg. Iniciar 0.5 mg/12horas y aumentar lentamente hasta 2-5 mg/8 horas.

. AMANTADINA

En 1969 se descubrió por casualidad la actividad antiparkinsoniana de este agente antiviral, y se ha ratificado posteriormente, siendo en general bien tolerada. Sin embargo, no tiene el efecto tan potente de la levodopa. Se administran de 200 a 300 mg/día (nombre comercial: Amantadine Llorente, comprimidos de 100 mg) en dosis progresivamente ascendente. En la mayoría de estudios (realizados en la década de los 70) se vio que la amantadina en monoterapia era superior al placebo. No se conoce en detalle su mecanismo de acción. Puede mejorar la transmisión dopaminérgica, posee algunas propiedades anticolinérgicas y últimamente se han subrayado sus características como antagonista NMDA.

Ventajas de la amantadina: podría jugar un papel para el tratamiento inicial de la EP, sobre todo cuando la bradicinesia es un problema. Si se quiere retrasar el inicio de levodopa varios meses, la amantadina es una muy buena opción como droga antiparkinsoniana. Su papel como antagonista NMDA ha hecho que sea recomendado como un fármaco útil en el tratamiento y prevención de las discinesias.

Inconvenientes de la amantadina: eficacia sintomática limitada. Tiene un efecto mínimo en el temblor parkinsoniano, y su acción beneficiosa parece declinar con el transcurso de los meses.

Efectos secundarios: suelen ser leves, transitorios y reversibles: edemas maleolares, livedo reticularis, boca seca. También pueden producir signos de toxicidad dopaminérgica (confusión y alucinaciones). Su excreción es renal, por lo que su toxicidad es más frecuente cuando hay una insuficiencia renal.

.INHIBIDORES DE LA COMT

Metabolismo de la levodopa

La levodopa, un homólogo de los aminoácidos esenciales, sufre un amplio metabolismo periférico a través de dos vías principales: decarboxilación y O-metilación. La consecuencia es una semivida corta ($t_{1/2}$), de 30 a 60 minutos. En la práctica habitual, la biodisponibilidad y la semivida de la levodopa aumentan con la administración simultánea de un inhibidor de la decarboxilasa periférica de aminoácidos (DCAA, o inhibidor de la dopadecarboxilasa), ya sea benserazida o carbidopa.

Sin embargo, a pesar de la inhibición de la DCAA, la semivida de la levodopa sigue siendo corta porque en estas circunstancias una parte importante del metabolismo de la levodopa se desvía a la vía de la O-metilación, que es catalizada por la COMT (catecol-O-metiltransferasa). La COMT es un enzima celular presente en todo el organismo. Cuando la levodopa es O-metilada por la COMT, el metabolito resultante es la 3-O-metildopa (3-OMD). La 3-OMD no puede convertirse en dopamina y, desde un punto de vista terapéutico, la levodopa metabolizada a 3-OMD es levodopa 'desperdiciada'.

Cuando los inhibidores de la COMT se administran conjuntamente con levodopa y un inhibidor de la DCAA (carbidopa, benserazida), incrementan la vida media y biodisponibilidad de levodopa, sin afectar a sus concentraciones máximas. Dos son los fármacos de este tipo, entacapone y tolcapone, aunque éste último se ha retirado del mercado español recientemente.

Entacapone (Comtan): es un potente inhibidor selectivo y reversible de la COMT periférica que reduce significativamente la O-metilación de la levodopa. Las dosis recomendadas son 200 mg de 2 a 10 veces al día, debiendo ser administrado conjuntamente con cada dosis de levodopa/carbidopa o levodopa/benserazida.

Ventajas de los inhibidores de la COMT: pueden aumentar el tiempo 'on' y reducir el tiempo 'off' en pacientes fluctuantes con una disminución de las dosis totales diarias y/o del número de tomas de levodopa, son de fácil titulación, y aumentan la biodisponibilidad de levodopa en el cerebro.

Inconvenientes de los inhibidores de la COMT: por su potenciación de la levodopa producen **efectos secundarios** dopaminérgicos, en especial aumento de las discinesias. El tolcapone produce una diarrea intolerable en un 5-6 % de los pacientes, y se ha relacionado con la producción de hepatitis fulminante. No se han comunicado casos de toxicidad hepática por entacapone en los estudios pre- y post-comercialización.

PUNTOS POCO CONTROVERTIDOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON:

1. La levodopa es el tratamiento con mayor efectividad sintomática.
2. La mayoría de los pacientes tratados con levodopa desarrollarán a largo plazo fluctuaciones motoras y discinesias.

3. Excepto en fases iniciales, cuando pueden ser empleados en monoterapia durante periodos variables de tiempo (meses o años, en dependencia de la incapacidad motora de los pacientes), los agonistas dopaminérgicos son mas efectivos cuando se los utiliza asociados a la levodopa.

4. Los agonistas dopaminérgicos tienen menores probabilidades de producir a largo plazo efecto indeseables de tipo motor (sobre todo discinesias) pero los pacientes tratados con agonistas, sobre todo en combinación con levodopa, pueden presentar con mayor facilidad efectos indeseables de tipo neuropsiquiátrico (como alucinaciones).

5. Al menos durante un periodo de cinco años no se han establecido diferencias en cuanto a la frecuencia de presentación de discinesias y fluctuaciones entre formulaciones diferentes de levodopa (estándar versus retardada).

6. La selegilina tiene un ligero efecto sintomático que permite retrasar durante unos

meses el tratamiento con levodopa, y a largo plazo y en combinación con levodopa puede disminuir la cantidad de levodopa necesaria para el control de los síntomas.

7. En pacientes fluctuantes los inhibidores de la COMT, como entacapone, pueden conseguir una reducción efectiva y duradera al menos (6 meses) de la cantidad diaria de levodopa que recibe un paciente con un aumento simultáneo del tiempo 'on' por su efecto de prolongación de la vida media de la levodopa. Si no se modifican las dosis de levodopa pueden aumentar significativamente las discinesias.

8. La neurocirugía funcional (palidotomía, estimulación palidal y subtalámica) es hoy por hoy el tratamiento mas efectivo para las discinesias producidas por el tratamiento de reemplazo dopaminérgico en pacientes con enfermedad avanzada.

PUNTOS DONDE HAY CONTROVERSIA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON:

No se ha establecido con evidencia concluyente:

1. Que la levodopa sea neurotóxica y contribuya a la progresión de la enfermedad por su capacidad de generar radicales libres (peróxido de hidrógeno) en el paso de levodopa a dopamina, lo que puede inducir estrés oxidativo y aumentar el daño de la sustancia negra. De hecho hay estudios recientes que señalan que puede ser neurotrófica.

2. Que la selegilina enlentezca la progresión de la enfermedad de Parkinson en fases precoces. No se ha demostrado clínicamente un efecto neuroprotector, pero hay estudios que indican que puede disminuir las necesidades de levodopa a largo plazo en pacientes iniciales.

3. Que deba retrasarse el comienzo de la terapia con levodopa: aunque existen indicios racionales, se han esgrimido razones teóricas para retrasar su administración, como las complicaciones a largo plazo de la enfermedad (discinesias y fluctuaciones). Faltan de momento datos concluyentes sobre los beneficios de

retrasar el inicio de la levodopa y/o disminuir las dosis de levodopa con el empleo de otros fármacos.

4. Tampoco se ha demostrado el argumento opuesto, es decir, no hay consenso sobre que los factores determinantes para el desarrollo de fluctuaciones y discinesias sean la severidad de los signos motores en el momento del inicio de la levodopa (severidad de la denervación dopaminérgica) y la evolución de la enfermedad, por lo que no habría razón para retrasar el inicio de levodopa en pacientes con incapacidad significativa.

5. Que la prolongación de la estimulación dopaminérgica (o estimulación más constante y regular de los receptores dopaminérgicos) que se obtiene con los preparados retardados de levodopa o la combinación precoz de levodopa y un agonista dopaminérgico pueda retrasar a largo plazo la aparición de fluctuaciones motoras y discinesias.

6. Que los agonistas dopaminérgicos actualmente disponibles difieran significativamente en sus efectos clínicos debido a su diferente estructura química y capacidad de estimular diferentes receptores.

7. Que los agonistas dopaminérgicos tengan un efecto neuroprotector al minimizar la formación de metabolitos oxidativos potencialmente tóxicos.

8. Que la neurocirugía funcional (palidotomía, estimulación palidal y subtalámica) sea capaz de proporcionar una mejoría duradera de la mayoría de los síntomas en pacientes con enfermedad avanzada y de conseguir una disminución efectiva a largo plazo del tratamiento de reemplazo dopaminérgico. La evidencia es todavía incompleta pero ya existen trabajos que apuntan datos positivos en ambos sentidos.

RESUMEN DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (Ver [Algoritmos 1](#) y [Algoritmos 2](#))

Teniendo en cuenta esta situación, y considerando siempre que el tratamiento debe ser individualizado e intentar satisfacer las expectativas y necesidades de cada pacientes, actualmente se podrían recomendar las siguientes pautas:

1. En **pacientes iniciales** (de novo), sobre todo si son **jóvenes** (menores de 65 años) y tienen poca incapacidad (estadíos I y II de Hoehn y Yahr), se podría iniciar un periodo de tratamiento en monoterapia con agonistas dopaminérgicos. Se puede elegir cualquiera de los disponibles en el mercado (lisuride, pergolide, bromocriptina, ropinirole o pramipexol), buscando estabilizar o mejorar los síntomas durante un tiempo (meses o años, según los casos) y retrasar el inicio de levodopa hasta que el agonista no sea capaz de controlar satisfactoriamente la enfermedad. También se puede comenzar con amantadina, un fármaco barato, eficaz y generalmente bien tolerado. La gran mayoría de pacientes precisaran que se añada levodopa a su pauta terapéutica antes o durante el segundo año del inicio del tratamiento. Las

formulaciones retardadas administradas en dos tomas pueden ser las mas adecuadas para complementar a los agonistas.

2. En **pacientes iniciales mayores de 65 años** y en todos aquellos que por una u otra razón, se desee **conseguir la mejoría sintomática en un tiempo breve y/o que esta mejoría sea rápida**, deberían comenzar el tratamiento con levodopa. La preparaciones 'retard' disponibles (con 100 o 200 mg de levodopa) permiten un dosificación de dos veces al día que suele ser suficiente para conseguir, con la titulación adecuada, la mejoría que se persigue. Si en los primeros años de tratamiento se requieren tres o mas tomas diarias, no suele haber diferencias clínicas entre las formulaciones estándar o retardada. Los preparados con proporción $\frac{1}{4}$ entre el inhibidor de la dopa decarboxilasa y levodopa (Sinemet Plusâ y Madoparâ) se toleran mejor que Sinemet 250/25, sin necesidad de añadir bloqueadores periféricos de la dopamina el tipo de domperidona (Motiliumâ , Domperidona ganirâ , Nauzelinâ).

3. La utilización de **selegilina** con fines de neuroprotección debiera hacerse con las reservas ya comentadas. Su empleo en fases iniciales puede retrasar varios meses el inicio de otros fármacos con mayor efecto sintomático (levodopa o agonistas). Asociada a la levodopa puede disminuir a largo plazo las dosis de levodopa.

4. Los pacientes que presentan **fluctuaciones motoras simples** (deterioro de fin de dosis) **sin discinesias o con discinesias leves**, pueden beneficiarse del uso de preparaciones de levodopa retardada (Sinemet Retardâ o Sinemet Plus Retardâ). Cuando se cambia de una sustancia estándar a levodopa retardada, se mantiene la misma dosis total, que se suele dividir en dos mitades. Esta maniobra reduce en total la dosis, pues solo se absorbe el 70% de la levodopa retardada en comparación con la dosis estándar, En algunos pacientes la dosis retard no debe ser aumentada, y en otros se compensará la disminución de la absorción con un aumento de la dosis total. Muchos pacientes tendrán que añadir una toma más de levodopa (un comprimido de Sinemet Plusâ , $\frac{1}{2}$ de Sinemet o Madoparâ) con la primera dosis de la mañana si es que, por su comienzo de acción mas tardío, le levodopa retardada no produce una rápida entrada en 'on'. También se pueden fraccionar las tomas de levodopa sin aumentar la dosis total, siendo necesarias cuatro o más dosis diarias.

5. Si las **discinesias** durante el día son importantes, no se recomienda dejar pautas fijas de preparaciones retardadas diurnas, sino reservar la levodopa retardada para la última dosis de la noche y/o primera de la mañana. Se recomienda reducir la dosis o eliminar la selegilina si el paciente la está tomando y/o reducir la dosis de levodopa al nivel anterior que no las producía. Puede intentarse compensar la disminución de levodopa con la introducción (o el aumento) de agonistas dopaminérgicos. También se puede intentar reducir las dosis individuales de levodopa y aumentar concomitantemente el número de tomas. En las discinesias difásicas (cuya fisiopatología es diferente) el aumento de la dosis de levodopa o la introducción de un agonista puede ayudar temporalmente a mejorarlas, pues a menudo se deben a dosis infraterapéutica.

6. Los pacientes con fluctuaciones y discinesias tratados en monoterapia con levodopa (o con otras pautas como levodopa-amantadine o levodopa-anticolinérgico) se pueden beneficiar si se añade un agonista dopaminérgico con las dosis pertinentes de levodopa y la supresión o corrección de los otros fármacos. La

introducción de un agonista a un paciente que no lo tomaba debe hacerse más lentamente que en fases iniciales de la enfermedad. Si aparecen discinesias conviene bajar algo la dosis de levodopa diaria total antes de seguir aumentando el agonista, con lo que puede reaparecer el parkinsonismo; el objetivo es alcanzar un estado intermedio de discinesias y parkinsonismo lo más confortable para el paciente, el cual debe ser advertido y conocer los objetivos del cambio, los posibles agravamientos durante los ajustes, y sobre todo, la posible aparición de efectos secundarios.

7. La utilización de **inhibidores de la COMT** se aconseja en pacientes avanzados sobre todo con fluctuaciones motoras simples. Se trata de fármacos de acción rápida (su acción suele ser evidente durante los primeros días de tratamiento), que aumentan la biodisponibilidad de la levodopa prolongando la acción de los preparados de levodopa, tanto si son estándar como retardados, pudiendo reducir significativamente el tiempo 'off'. Una ventaja teórica es que pueden conseguir aumento de la dopamina proveniente de la levodopa sin aumentar el pico de la levodopa en plasma, lo que resultaría más eficaz y diferente del simple hecho de aumentar la cantidad de una dosis individual de levodopa. Sin embargo, uno de los problemas más frecuentes es el aumento de discinesias, por lo que la dosis de levodopa se debe reducir un 20-30% desde el inicio. También pueden aumentar el resto de efectos adversos de la levodopa.

8. Si a pesar de la pauta combinada de levodopa, agonistas e inhibidores de la COMT el paciente presenta **fluctuaciones motoras severas**, se pueden usar varias estrategias: a) Levodopa/carbidopa líquida, que se obtiene disolviendo 10 tabletas de Sinemet Plus[®] o 5 tabletas de Madopar[®] (preparados 4/1) con 2 gramos de vitamina C cristalino en 2 litros de agua; así la solución es de 1mg/ml de levodopa, que es estable al menos 48 horas y más de una semana si se conserva en frigorífico. La principal ventaja es que se consigue más rápidamente el 'on' y la posibilidad de realizar pequeños ajustes, por lo que puede ser muy útil en pacientes muy sensibles a pequeños cambios en la dosis de levodopa. b) Como terapia de rescate para tratar la severa inmovilidad que ocurre en los períodos 'off' se puede usar apomorfina subcutánea (jeringa o bolígrafo inyector), obteniéndose una respuesta rápida (5-10 minutos) y breve (aproximadamente una hora). Siempre se debe usar junto con domperidona, para evitar los vómitos. c) Manipulación de la dieta: los efectos de la levodopa se pueden intensificar evitando la competición con las proteínas, tomando la medicación media hora antes de las comidas o una hora tras las comidas, triturando los comprimidos si es preciso. Se ha de procurar un vaciado gástrico lo más adecuado posible evitando irregularidades en la composición de las comidas, mantener las tres principales comidas al día y evitar que sean copiosas. Redistribuir las comidas según su contenido proteico, evitando las de alto contenido cuando precisemos más respuesta (en el almuerzo generalmente). Algo más extremado y no siempre de utilidad es tomar todas las proteínas del día en la cena. d) Se recomienda evitar los preparados retardados de levodopa en los pacientes con fenómeno 'on-off' o fluctuaciones motoras impredecibles.

9. Las **técnicas quirúrgicas** actualmente disponibles (palidotomía, estimulación palidal o subtalámica) se tendrían que reservar para pacientes con enfermedad avanzada, discinesias y fluctuaciones, en los que han fracasado las estrategias farmacológicas.

TRATAMIENTO MÉDICO DE OTROS SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON:

Existen una gran variedad de aspectos colaterales en la sintomatología parkinsoniana que requieren tratamientos puntuales. Algunos son de práctica corriente, como los antieméticos, otros en determinados pacientes, como los antidepressivos, y otros solo se usan en fases avanzadas de la enfermedad.

Trastornos psiquiátricos (alucinaciones y psicosis)

Todos los pacientes con EP pueden desarrollar alucinaciones o psicosis durante el tratamiento de reemplazo dopaminérgico, sea con levodopa o con agonistas. Sin embargo este problema es más frecuente en los pacientes que tienen ya un deterioro cognitivo, que son particularmente sensibles a los efectos mentales de todas las drogas dopaminérgicas.

Hay que intentar rebajar las dosis y/o suspender el fármaco, aunque a veces no es posible. Se aconseja retirar los medicamentos en el orden siguiente: anticolinérgicos, amantadina, selegilina, agonistas dopaminérgicos, y finalmente, reducir la levodopa.

Si las alucinaciones y paranoia son importantes a pesar de la reducción del fármaco o el control motor es inadecuado, se debe considerar el uso de un neuroléptico. Aunque todos los neurolépticos estándar empeoran la clínica de la EP, el neuroléptico atípico clozapina (Leponexâ), se ha usado para tratar la psicosis de esta enfermedad sin empeorar significativamente la clínica parkinsoniana. Bajas dosis (inicio con 6.25 mg por la noche con aumento progresivo hasta 25-75 mg/día) mejoran la clínica. Los efectos secundarios incluyen letargia, hipotensión ortostática y sialorrea. Los pacientes con demencia responden peor, quizá debido a la incapacidad para tolerar sus efectos adversos. El uso de este medicamento está limitado por un peligroso efecto secundario: agranulocitosis fatal, por lo que necesita estrecha monitorización de hemograma. Por este motivo solo debería usarse en pacientes muy afectados y con un buen soporte familiar. Una alternativa adecuada es la olanzapina (Zyprexaâ), otro antipsicótico atípico similar a la clozapina pero sin el riesgo de la discrasia sanguínea. Puede ser útil en el control de la psicosis de la EP a dosis bajas (2.5-15 mg/día en dosis nocturna). El principal efecto secundario es la somnolencia y un posible agravamiento de los síntomas parkinsonianos. Los estudios controlados con ambos fármacos son todavía escasos, neurolépticos clásicos, por lo que se debe pedir autorización como uso compasivo en pacientes con EP.

Nauseas y vómitos:

Se usa la domperidona (Motiliumâ , Dopeidona Gamirâ , Nauzelinâ). Se comercializa en solución (jarabe) y en comprimidos de 10 mg. Se administra 15-20 minutos antes de las principales comidas, evitando la intolerancia gástrica. Bloquea los receptores D2 en el área postrema del suelo del IV ventrículo. No atraviesa la BHE, por lo que no produce parkinsonismo, como la metoclopramida (Metaglizâ ,

Primperaná). Indicada para los efectos sistémicos tanto de la levodopa como de los agonistas dopaminérgicos. Puede ser útil en el tratamiento de la hipotensión ortostática, ya que inhibe la vasodilatación renal producida por la dopamina periférica y aumenta el tono simpático.

Depresión:

Los antidepresivos están indicados en cualquier momento de la EP para tratar la clínica depresiva, si ésta se considera relevante para el paciente. Los principales grupos son los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS), y los antidepresivos tricíclicos (ADT); los primeros son muy efectivos y no presentan los efectos secundarios anticolinérgicos de los ADT. Los principales IRS son: fluoxetina (Prozacá , Adoféná , Fluoxetina Efarmesá , Reneuron), paroxetina (Seroxatá , Casbolá , Frosinorá , Motivaná), 20-40 mg/día, y sertralina (Aremisá , Besitraná) de 50 a 100 mg/día. Se debe tener precaución para no administrar este tipo de fármacos con selegilina por el peligro de un síndrome serotoninérgico y de una crisis hipertensiva. No existe evidencia clara de que agraven los síntomas parkinsonianos (los estudios sobre este punto son limitados y en su mayoría anecdóticos).

Los ADT inhiben parcialmente la recaptación de noradrenalina, serotonina y dopamina, con distinta intensidad y según los fármacos usados. El aumento de la biodisponibilidad de estos neurotransmisores es el responsable del efecto antidepresivo. Por su acción anticolinérgica también pueden mejorar la clínica motora. Los efectos secundarios más frecuentes se deben en parte a este mecanismo: sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria. Los productos más usados son la amitriptilina (Tryptizolá , Deprelio NPá) y la imipramina (Tofranilá , Tofranil Pamoatoá). La amitriptilina se administra por la noche (un comprimido de 10, 25, 50 o 75 mg), y suele ayudar en el control del insomnio. La imipramina se presenta en grageas de 10, 25 y 50 mg, y se toma por la mañana por su efecto antihipnótico. Los ADT se administran principalmente en depresión refractaria a otros fármacos o cuando se requiere una respuesta rápida.

Otros tratamientos de ciertos síntomas específicos:

Estreñimiento:

Modificación de la dieta: aumento de líquidos, fibra y volumen de la cantidad ingerida.

Aumento de la actividad física

Suspender anticolinérgicos

Lactulosa (Duphalacá . Belmolaxá , Duolaxá , Gatinará , Lactulosa Llorenteá) 10-20 mg/día

Aumento de la motilidad intestinal con cisapride (Arcasiná , Fisiogastrolá ,

Kelosalâ , Kinetâ , Prepulsidâ , Trantilâ) 5 mg dos veces al día

Laxantes suaves (leche magnesiada) y enemas: reservar para el estreñimiento refractario.

Inyección de apomorfina: puede ser útil para los pacientes con severo estreñimiento en los periodos 'off'

Problemas urinarios (nicturia) La reducción de la ingesta de líquidos por la noche es el primer paso a seguir

Anticolinérgicos: oxibutinina (Ditropanâ) o Bromuro de emepronio

(Hexatiumâ)

Considerar evaluación urológica

Problemas sexuales (disfunción eréctil):

Revisar fármacos: los beta-bloqueantes, diuréticos tiazídicos, ansiolíticos, digoxina, cimetidina y algunos antidepresivos pueden causar disfunción eréctil, y se deben suspender o reducir la dosis en lo posible.

Evaluación médica: estudio hormonal.

Tratamiento de la depresión como causa de la impotencia (aunque algunos antidepresivos producen a su vez impotencia).

Considerar evaluación urológica

Hipotensión ortostática (sintomática):

Eliminar las medicaciones antihipertensivas en lo posible.

Modificación del comportamiento

Aumento de la ingesta de sal y líquidos.

Elevación de la cabecera de la cama.

Fudrocortisona (esteroide retenedor de sal): iniciar a dosis de 0.1 mg/día, sin sobrepasar los 0.5 mg/día.

Agentes simpaticomiméticos: Etilefina (Efortilâ), Dinidroergotamina (Dinydergotâ ,

Tenuatinaâ).

Eritropoyetina en caso de anemia

Disfagia:

Dieta blanda

Aumentar el tiempo 'on'

Comer durante el tiempo 'on'

Gastrotomía para alimentación

7. CIRUGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. INDICACIONES

La cirugía para la EP se aplicó con éxito para reducir el temblor y la rigidez desde las décadas de los años 50-60. Antes de la introducción de la levodopa a finales de los años 60, la talamotomía del núcleo ventral intermedio (VIM) se realizó con asiduidad y buenos resultados, pero la levodopa limitó sus indicaciones. En la actualidad, la cirugía, muy perfeccionada respecto las técnicas iniciales, es una alternativa a tener en cuenta en determinados casos en que el tratamiento médico no consigue controlar los síntomas, sobre todo las fluctuaciones y discinesias severas. El renacer de los procedimientos quirúrgicos se debe a:

- 1) La levodopa y el resto de la medicación antiparkinsoniana no controlan satisfactoriamente la enfermedad en fase avanzadas.
- 2) Los estudios experimentales en modelos de parkinsonismo y en humanos han mostrado una hiperactividad del pálido interno y núcleo subtalámico, relacionada con los signos cardinales de la enfermedad y su atenuación tras la cirugía.
- 3) El empleo de técnicas quirúrgicas más sofisticadas y no lesivas, como la estimulación cerebral profunda, se están mostrando eficaces en la mejoría de gran parte de los síntomas parkinsonianos.
- 4) El registro intraoperatorio con microelectrodo permite una buena localización de la diana quirúrgica, con menor riesgo de efectos adversos.

Las tres técnicas quirúrgicas principales hoy en día son: palidotomía, estimulación cerebral profunda y trasplante de células nigricas fetales (este último debe considerarse de carácter totalmente experimental). Estos procedimientos se deben realizar por equipos multidisciplinarios en centros clínicos especializados en la EP, con experiencia en cirugía estereotáxica y neurofisiología, y por parte de equipos multidisciplinarios.

PALIDOTOMÍA

La lesión se realiza en la parte posteroventral del segmento interno del pálido, evitando el segmento externo. En la EP, el segmento interno del pálido está hiperactivo, mientras que el externo está hipoactivo. La cápsula interna y la vía

óptica discurren muy cerca de donde se realiza la lesión. Es una intervención técnicamente más complicada que la talamotomía, y si la zona de la lesión no se localiza bien en la zona sensorio motora del pálido interno, puede limitar el resultado. El mayor beneficio de la palidotomía es la eliminación de las discinesias contralaterales (cualquier tipo) inducidas por la levodopa, con alguna mejoría sobre las homolaterales. También reduce el temblor, la rigidez y la bradicinesia contralaterales, aunque la intensidad del beneficio es menor y más variable que para las discinesias. Los pacientes tienen que seguir tomando la medicación de modo similar a como lo hacían preoperatoriamente. Actualmente la palidotomía se recomienda para los pacientes con discinesias severas de predominio unilateral en los que su reducción permita aumentar las dosis de levodopa y así mejorar la clínica parkinsoniana.

Ventajas de la palidotomía: mejoría consistente en la discinesias contralaterales, y también pueden mejorar algunos síntomas parkinsonianos. Actualmente se consiguen buenos resultados con el uso de cirugía estereotáxica, RM cerebral, y con el registro intraoperatorio con microelectrodos, pues permiten una mejor identificación de la zona a lesionar y reduce los efectos secundarios.

Inconvenientes de la palidotomía: riesgo de hemorragia cerebral debido al paso de la aguja a través del cerebro. Se trata de una técnica lesiva con riesgo de afectación de la cápsula interna y de las radiaciones ópticas. Las lesiones bilaterales se asocian con mayores efectos secundarios como disfunción cognitiva, disfagia y disartria. El lugar óptimo de lesión no está bien definido, la base de su beneficio clínico no se conoce del todo bien y por último, la lesión de los ganglios basales puede limitar el beneficio de futuras terapias.

Efectos adversos de la palidotomía: los efectos adversos más comunes son los visuales, en forma de alteraciones campimétricas (5%), y menos frecuentemente hematomas en el lugar de la lesión, hematoma subdural, crisis epilépticas e infecciones (3%). El riesgo de disartria, disfagia y alteraciones cognitivas desaconsejan la realización de lesiones bilaterales.

ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA

Esta técnica quirúrgica se basa en la observación de que la estimulación a alta frecuencia produce una inhibición funcional de las regiones estimuladas en el cerebro. Consiste en implantar un electrodo en una zona determinada (diana) y conectar el cable a un generador eléctrico subcutáneo (subclavicular). La estimulación eléctrica produce una inactivación reversible con mínima lesión estructural. Los estimuladores pueden ser situados bilateralmente sin los efectos adversos de la lesiones bilaterales (palidotomía). El microregistro intraoperatorio permite mejores resultados, con menores efectos adversos.

Estimulación talámica: solo es útil para el temblor. Consiste en implantar un electrodo en el núcleo ventral intermedio del tálamo y estimular crónicamente con una corriente de alta frecuencia. Al encenderlo desaparece el temblor, que reaparece al apagarlo. También se indica en el temblor resistente a fármacos, y

especialmente en los casos de temblor bilateral severo. Es eficaz en el 90% de los casos. No controla otros síntomas de la enfermedad.

Estimulación palidal: la estimulación del globo pálido interno (GPi) se ha demostrado especialmente efectiva en la reducción de las discinesias, lo que permite aumentar las dosis de levodopa y mejora la clínica parkinsoniana. Sin embargo también por sí mismo puede mejorar la bradicinesia, rigidez y temblor. La estimulación palidal puede tener efectos paradójicos sobre las discinesias y los síntomas parkinsonianos, dependiendo del electrodo de contacto que se active.

Estimulación del núcleo subtalámico (NST): la estimulación del NST es efectiva en la mejoría de casi todos los síntomas parkinsonianos, incluyendo hipocinesia, rigidez, temblor y marcha, permitiendo una significativa reducción de la dosis de levodopa.

Ventajas de la estimulación cerebral profunda: no produce una lesión cerebral por lo que se pueden realizar procedimientos bilaterales con relativamente poco riesgo. Permite la estimulación de varias zonas críticas cerebrales (por ejemplo, VIM, NST, GPi). Los parámetros de estimulación y los lugares de contacto del electrodo pueden modificarse en cualquier momento, y no limita el uso de nuevas terapias en el futuro. Probablemente sustituyan a la palidotomía en poco tiempo.

Inconvenientes de la estimulación cerebral profunda: riesgo de hemorragia cerebral debido al paso de la aguja a través del cerebro y efectos secundarios en relación con el equipo de estimulación, como rotura de agujas, infección, erosión de la piel y problemas mecánicos. Precisa recambio de batería cuando ésta se agota, y se trata de una técnica relativamente cara, que requiere frecuentes controles de los pacientes para una adecuada programación de los estimuladores.

Efectos adversos de la estimulación cerebral profunda: los efectos adversos graves ocurren en torno al 2-4%, siendo uno de ellos las hemorragias intracerebrales. Puede producirse una disartria persistente, alteraciones campimétricas (en especial si no se usa microregistro) y en algunos casos una paresia facial, y alteraciones del carácter de tipo frontal. La estimulación aguda puede producir fotopsias, contracciones tónicas de extremidades o cara y parestesias, efectos adversos todos ellos de carácter transitorio.

8. OTROS TRATAMIENTOS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

A. FISIOTERAPIA

FASES INICIALES: la fisioterapia es importante y beneficiosa para la EP; aunque no mejora los principales síntomas de la EP, como bradicinesia, temblor, inestabilidad postural o rigidez, en fase iniciales puede evitar o enlentecer los problemas a largo plazo que limitan la movilidad y la actividad funcional. Los pacientes deberían ser informados sobre los efectos positivos del ejercicio en la movilidad y en el humor. Un programa de ejercicio debería incluir aeróbico, estiramiento y actividades de fuerza. El ejercicio aeróbico debería realizarse hasta un 60-70% de la frecuencia cardíaca máxima. Los ejercicios de estiramiento se realizarán cuando los músculos están

calientes, y los de fuerza con pesos ligeros. El objetivo principal sería mejorar la flexibilidad y la fuerza, pero no el volumen. Se debe insistir en los músculos extensores para contrarrestar las posturas flexoras típicas de la EP. Un objetivo razonable es realizar una sesión de 20 minutos tres veces por semana. Antes de iniciar la fisioterapia, se deben excluir otras enfermedades importantes, como problemas cardíacos.

FASES AVANZADAS: como en la EP inicial, los pacientes con en fases avanzadas también se pueden beneficiar de un ejercicio regular y dirigido. En estos estadíos es frecuente la fatiga, por lo que los pacientes deben ser instruidos en técnicas de conservación de energía para reservar la energía para las principales actividades cotidianas.

C. PSICOTERAPIA

Los pacientes con EP y sus familias deberían ser asesorados sobre la enfermedad. Los

grupos de soporte ofrecen beneficios sociales y psicológicos para ambos. Se ha

demostrado que la interacción con otras personas que han tenido experiencias

similares pueden tener un efecto positivo en el bienestar psicológico y puede reducir

el estrés interpersonal. Además se pueden aportar ideas prácticas de gran valor para

abordar problemas específicos. Los pacientes y las familias pueden tener un grado

variable de depresión, ansiedad, miedo ante el futuro, estrés o preocupación. Las

necesidades emocionales cambian según progresa la enfermedad. Las necesidades de

los pacientes y familiares pueden ser muy diferentes y deberían ser evaluados

separadamente. Las familias habitualmente tienen menos soporte psicológico que el

paciente, pero pueden de hecho estar desesperados y necesitar ayuda debido al

impacto de la EP en sus propias vidas. Sus principales problemas son el insomnio,

depresión, estrés causado por el cuidado físico del enfermo, y preocupación. Un

cuidador sano y bien informado es esencial para el paciente con EP, por lo que se

necesita un buen entendimiento con él para valorar la actuación mas apropiada de

cara al paciente.

Los pacientes y sus familias deberían ser interrogados acerca de sus redes de soporte.

Si no conocen a otras personas con EP, se les puede presentar a otros pacientes, e informar sobre las asociaciones existentes en la zona. Un problema para los pacientes

que comienzan la enfermedad es que los grupos de soporte pueden tener un impacto

negativo, y ver a otros pacientes en estadios mas avanzados de la enfermedad puede

ser deprimente, por lo que se deben establecer grupos de ayuda específicos y con los

pacientes agrupados según el grado de severidad de la enfermedad.

DIRECCIONES DE INTERÉS EN CATALUÑA:

Associació Catalana per al Parkinson-Parkison España

c/ Padilla, 235, 1r.,. 1ª

08013 Barcelona

Delgació L´Hospitalet de Llobregat

Casal dels Avis d Sta. Eulalia

Plaça dels Avis s/n

Tels: 93.245.43.96/93.2472564

APÉNDICE I. ESTADIOS DE HOEHN Y YAHR

Estadío 0: No signos de enfermedad

Estadío 1: Enfermedad bilateral

Estadío 2: Enfermedad bilateral, sin afectación de la estabilidad postural

Estadío 3: Leve a moderada enfermedad bilateral, con inestabilidad postural

Estadio 4: Severa alteración; aún capaz de caminar sin ayuda

Estadio 5: En silla de ruedas o encamado

APÉNDICE II. ESCALA DE SCHWAB & ENGLAND DE LAS ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA

100% Completamente independiente. Capaz de hacer todas las tareas sin lentitud ni dificultad. Esencialmente normal. No consciente de ninguna dificultad

90% Completamente independiente. Capaz de hacer todas las tareas con cierto grado de lentitud y dificultad. Puede tardar dos veces lo normal. Comienza a ser consciente de cierta incapacidad.

80% Completamente independiente en la mayoría de las tareas. Tarda dos veces lo normal. Consciencia de dificultad y enlentecimiento.

70% No completamente independiente. Mas dificultad en algunas tareas. Tarda tres o cuatro veces de lo normal en algunas. Puede pasar la mayor parte del día con tareas.

60% Alguna dependencia. Puede hacer la mayoría de las tareas, pero de modo excesivamente lento y con mucho esfuerzo. Errores; algunas tareas imposibles.

50% mas dependiente. Ayuda en la mitad de las tareas, muy lento.. Dificultad con casi todo.

40% Muy dependiente. Puede ayudar en algunas cosas, pero pocas puede hacerlas solo.

30% Con esfuerzo puede realizar algunas tareas o comenzarlas solo. Precisa mucha ayuda.

20% No puede realizar nada solo. Puede ayudar un poco en algunas cosas. Invalidez severa.

10% Totalmente dependiente. Completamente inválido.

0% Disfagia e incontinencia esfinteriana. Encamado.

NOMENCLATURA

Temblores: movimiento rítmico y oscilatorio de una o varias partes del cuerpo.

Hipocinesia: disminución de la motilidad voluntaria con lentitud para la iniciación y ejecución de los movimientos voluntarios, y disminución o pérdida de los movimientos espontáneos y asociados.

Rigidez: aumento del tono muscular o aumento de resistencia a los movimientos pasivos de tipo plástico, es decir, se mantiene igual desde el principio hasta el final de la realización del movimiento pasivo.

Discinesias: complicación de la levodopa a largo plazo que consiste en la aparición de movimientos involuntarios típicamente coreiformes (o similares a un baile) pero que también pueden ser distónicos o mioclónicos

Fluctuaciones motoras: se trata de una de las complicaciones de la levodopa a largo plazo, y consiste en la alternancia de períodos 'on', durante los cuales el paciente tiene una buena respuesta antiparkinsoniana, y períodos 'off', en los que la respuesta a la medicación es subóptima y el paciente experimenta un empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana.

Alucinaciones: manifestaciones o percepciones sensoriales que se producen sin intervención de estímulos exteriores.

Neuroprotección: intervención que protege a las neuronas vulnerables y enlentece o detiene la progresión de una enfermedad

BIBLIOGRAFÍA

Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson

. Marsden CD. Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57:672-681.

. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55:181-184.

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Generalidades

. Olanow CW, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. Neurology 1998; 50 (suppl 3).

. Koller WC. Initiating treatment of Parkinson's disease. Neurology 1992; 42(suppl):33-38.

Neuroprotección en la enfermedad de Parkinson

. Parkinson Study Group. Impact of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. N Engl J Med 1993;328:176-183.

. Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's

disease in DATATOP patients requiring levodopa. *Ann Neurol* 1996; 39:37-45.

. Przuntek H, Conrad B, Dichgans J, Kraus PH, Krauseneck P, Pergande G, Rinne U, Schimrigk K, Schnitker J, Vogel HP. SELEDO: a 5-year long-term trial on the effect of selegiline in early parkinsonian patients treated with levodopa. *European Journal of Neurology* 1999; 6: 141-150.

. Clow A, Hussain T, Glover V, et al. Pergolide can induce soluble superoxide dismutase in rat striata. *J Neural transm Gen Sect* 1992; 90:27-31.

. Lange KW, Rausch W-D, Gsell W, et al. Neuroprotection by dopamine agonists. *J Neural Transm* 1994;(suppl 43):183-201.

. Larsen JP, Boas J, Erdal JE, and the Norwegian-Danish Study Group. Does selegiline modify the progression of early Parkinson's disease? Results from a five-year study. *Eur J Neurol* 1999;6:539-547.

Fluctuaciones en la enfermedad de Parkinson y levodopa

. Chase TN, Mouradian MM, Engber TM. Motor response complications and the function of

striatal efferent systems (Review). *Neurology* 1993; 43 (Suppl 6):S23-S27.

. Fabbrini G, Juncos J, Mouradian MM, Serrati C, Chase TN. Levodopa pharmacokinetic

mechanisms and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1987; 21:370-376.

. Caraceni T, Scigliano G, Musicco M. The occurrence of motor fluctuations in parkinsonian

patients treated long term with levodopa: role of early treatment and disease progression.

Neurology 1991; 41:380-384.

. Marsden CD, Parkes JD. Success and problems of long-term levodopa therapy in

Parkinson's disease. *Lancet* 1977; 1:345-349.

. Rajput AH, Fenton ME, Birdi S, Macaulay R. Is levodopa toxic to substantia nigra? *Mov*

Disord 1997; 12:634-638.

. Fahn S, Bressman SB. Should levodopa therapy for parkinsonism be started early or late? Evidence against early treatment. *Can J Neurol Sci* 1984; 11:200-206.

- . Markham CH, Diamond SG. Evidence to support early levodopa therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 1981; 31:125-131.
- . Defer GL. Controverse sur le traitement initial de la maladie de Parkinson: L-dopa ou agonistas dopaminergiques?. *Rev Neurol (Paris)* 1999; 155:43-45.
- . Block G, Liss C, Reines S, Irr J, Nibbelink DC. The FIRST Study Group, comparison of immediate release and controlled release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. A multicenter 5-year study. *Eur Neurol* 1997; 37:23-27.
- . Parkinson's Disease Research Group. Comparisons of therapeutic effects of levodopa, levodopa and selegilina, and bromocriptine in patients with early, mild Parkinson's disease: three year interim report. *BMJ* 1993; 307:469-472.
- . Miyoshi Y, Zhang Z, Ovadia A, Lapchak PA, Collins F, Hilt D et al. Glial cell-line derived neurotrophic factor-levodopa interaction and reduction of side effects in parkinsonian monkeys. *Ann Neurol* 1997;42:208-214.
- . Pardo B, Mena MA, Casarejos MJ, Paino CL, De Yébenes JG. Toxic effects of Lodopa on mesencephalic cells cultures: protection with antioxidants. *Brain Res* 1995;682:133-143.
- . Clarke CE. Does levodopa therapy delay death in Parkinson's disease? A review of the evidence. *Mov Disord* 1995; 10:250-256.
- . Gwinn-Hardy K, Evidente V.G.H, Waters C, Muenter M.D. Hardy H. L-dopa slows the progression of familial parkinsonism. *The Lancet* 1999, 353:1850-1851.
- . Rajput A.H. et al. Timely levodopa administration prolongs survival in Parkinson's disease. *Parkins Rel Disord*, 1997,13:159-165.
- . Quinn N, Parkes D, Janota I, Marsden CD. Preservation of the substantia nigra and locus coeruleus in a patient receiving levodopa (2 Kg) plus decarboxylase inhibitor over a 4-year period. *Mov Disord* 1986;1:65-68.
- . Rajput AH, Fenton ME, Dhand A. Is levodopa toxic to non-degenerating substantia nigra cells? *Clinical evidence Neurology* 1996;46:371.
- . Reches A, Fahn S. Chronic dopa feeding of mice. *Neurology* 1982;32:684-685.
- . Dzielwczapolski G, Murer G, Agid Y, Gershanik OS, Raisman-Vozari R. Absence of neurotoxicity of chronic L-dopa in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Neuroreport* 1997;8:975-979.
- . Agid Y. Levodopa. Is toxicity a myth? *Neurology* 1998;50:858-863.
- . Pahwa R, Busenbark K, Huber SJ, Michalek D, Hubble JP, Koller WC. Clinical experience with controlled-release carbidopa-levodopa in Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:677-681.

. Grandas F, Martínez-Martín P, Linazasoro G. Quality of life in patients with Parkinson's disease who transfer from standard levodopa to Sinemet CR: the STAR study. *J Neurol* 1998; 245(suppl 1):31-33.

. Weiner WJ. The initial treatment of Parkinson's disease should begin with levodopa. *Mov Disord* 1999;14:716-724.

Agonistas dopaminérgicos

. Jenner P. The rationale for the use of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45(suppl 3):S6-S12.

. Uitti R, Ahlskog JE. Comparative review of dopamine receptor agonists in Parkinson's disease. *CNS Drugs* 1996; 5:369-388.

. Watts RL. The role of dopamine agonists in early Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49 (suppl 1): S34-S48.

. Stocchi F. Dopamine agonists in Parkinson's disease. What is their role in early treatment? *CNS Drugs* 1998; 10:159-170.

. Lange KW. Clinical pharmacology of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Drugs & Aging* 1998; 13:381-389.

. Calne DB, Plotkin C, Williams AC, Nutt JG, Neophytides A, Teychenne PF. Long-term treatment of parkinsonism with bromocriptine. *Lancet* 1978; 1:735-738.

. Rinne UK: Early combination of bromocriptine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a 5-year follow-up. *Neurology* 1987; 37:826-828.

. Montastruc JL, Rascol O, Rascol A. A randomized controlled study of bromocriptine versus levodopa in previously untreated parkinsonian patients: a 3 year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52:773-775.

. Factor SA, Weiner WJ. Viewpoint: early combination therapy with bromocriptine and levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993; 8:257-262.

. Rinne UK. Lisuride, a dopamine agonist in the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39:336-339.

. Vaamonde J, Luquin MR, Obeso JA. Subcutaneous lisuride infusion in Parkinson's disease: response to chronic administration in 34 patients. *Brain* 1991; 114:601-614.

. Olanow CW, Fahn S, Muenter M, et al. A multicenter double-blind placebo-controlled trial of pergolide as an adjunct to Sinemet® in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994; 89:40-47.

. Pezzoli G, Canesi M, Presenti A, et al. Pergolide mesylate in Parkinson's disease treatment. *J Neural Transm* 1995; 45 (suppl3): S:203-212.

- . Mizuno Y, Yondo T, Narabayashi H. Pergolide in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45:S13-S21.
- . Kulisevsky J, López-Villegas D, García-Sánchez C, Barbanj M, Gironell A, Pascual-Sedano B. A six-month study of pergolide and levodopa in *de novo* Parkinson's disease patients. *Clin Neuropharmacology* 1998; 21:358-362.
- . Frankel JP, Lees AJ, Kempster PA, et al. Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53:96-101.
- . Rascol O, Lees AJ, Senard JM, et al. Ropinirole in the treatment of levodopa-induced motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19:234-245.
- . Adler CH, Sethi KD, Hauser RA, Davis TL, Hammerstad JP, Bertoni J, Taylor RL, Sanchez-Ramos J, O'Brien CF, for the Ropinirole Study Group. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49:393-399.
- . Molloy ES, Factor SA, Weiner WJ, et al. The use of pramipexole, a novel dopamine (DA) agonist, in advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1995; 45(suppl): S225-230.
- . Hubble JP, Koller WC, Cutler NR, et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18:338-347.
- . Parkinson Study Group. Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson Disease. A randomized dose-ranging study. *JAMA* 1997; 278:125-130.
- . Shannon KM, Bennett JP, Friedman JH, for the Pramipexole Study Group. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49:724-728.
- . Barone P, Bravi D, Bermejo F, Marconi R, Kulisevsky J, Malagú S, et al. Pergolide monotherapy in the treatment of early Parkinson's disease: A randomized, controlled study. *Neurology* 1999;53,573-579.
- . Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Martí-Massó JF et al. Cabergoline in the treatment of early Parkinson's disease: results of the first year of treatment in a double-blind comparison of cabergoline and levodopa. *Neurology* 1997;48:363-368.
- . Frucht S, Rogers JD, Geene PE, Gordon MF, Fahn S. Falling asleep at the wheel: Motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999;52:1908-1910.
- . Sethi KD, O'Brien CF, Hammerstad JP, Adler CH, Davis TL, Taylor RL et al. Ropinirole for the treatment of early Parkinson disease: a 12-month experience. *Arch Neurol* 1998; 55:1211-1216.

. Korczyn AD, Brunt RE, Larsen JP, Nagy Z, Poewe WH, Ruggieri S. A 3-year randomized trial of ropinirole and bromocriptine in early Parkinson's disease. *Neurology* 1999;53:634-370.

. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, Poewe WH, Stochi F. Ropinirole in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of a 5-year levodopa controlled study. *Mov Disord* 1998; 13:39-45.

.Lieberman A, Olanow CW, Sethi K, Swanson P, Waters CH, Fahn S, et al. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51:1057-1062.

. Montastruc JL, Rascol O, Senard JM. Treatment of Parkinson's disease should begin with a dopamine agonist. *Mov Disord* 1999;14:725-730.

Cirurgia de la malaltia de Parkinson

. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's diseases. *J Neurosurg* 1992;76:53-61.

. Lang A E, Lozano A, Montgomery E, Duff J, Tasker R, Hutchinson W. Psteroventral medial pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1997; 337:1036-1042.

. Shannon K M, Penn R D, Kroin J S, Adler CH, Janko KA, York M, et al. Stereotactic pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease. Efficacy and adverse effects. *Neurology* 1998;50:434-438.

. Samii A, Turnbull M, Kishore A, Schulze M, Mak E, Yardley S, et al. Reassessment of unilateral pallidotomy in Parkinson's disease. *Brain* 1999;122:417-425.

. Fazzini E, Dogali M, Sterio D, Eidelberg D, Beric A. Sterotactic pallidotomy for Parkinson's disease: A long-term follow-up of unilateral pallidotomy. *Neurology* 1997;48:1273-1277.

. Benbid AL, Pollak P, Gao D, Hoffman D, Limousin P, Gay E et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 1996;84:203-214.

. Pawha R, Wilkinson S, Smith R, Lyons K, Miyawaki E, Koller WC. High frequency stimulation of the globus palidus for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:249-253.

. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffman D, Xie J, Benazzouz A, et al. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 1998; 121:451-457.

. Volkman J, Sturm V, Weiss P, Kappler J, Voges J, Koulousakis A, et al. Bilateral high-frequency stimulation of the Gpi in advanced Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998;44:953-961.

. Krack P, Pollak P, Limousin P, Benazzouz A, Benabid AL. Stimulation of subthalamic nucleus alleviates tremor in Parkinson's disease. Lancet 1997;350:1675.

. Krack P, Limousin P, Benabid A, Pollak P. Chronic stimulation of subthalamic nucleus improves levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. Lancet 1997;350:1676.

. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffman D, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. N Engl J Med 1998; 339:1105-1111.

. Kumar R, Lozano A M, Kim Y J, Hutchinson WD, Sime E, Hallett E, et al. Double blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. Neurology 1998;51:850-855.

. Brown R L, Limousin P, Brown P, Jahanshahi M, Pollak P, Benabid AL, et al. Impact of deep brain stimulation on upper limb akinesia in Parkinson's disease. Ann Neurol 1999;45:473-488.

Inhibidores de la COMT.

. Ruottinen HM, Rinne K. A double-blind pharmacokinetic and clinical dose-response study of entacapone as an adjuvant to levodopa therapy in advanced Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol 1996; 19:283-296.

. Parkinson Study Group. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. Ann Neurol 1997; 42:747-755.

J.Coll

