



# Enfermedad de Parkinson

## *Parkinson's disease*

Lucía García Roca<sup>1</sup>†, Lucía Naya Ríos<sup>1</sup>†, Gemma Montañá Sucarrats<sup>1</sup>,  
Héctor Canfield Medina<sup>2</sup> y Diego Santos García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña;

<sup>2</sup>Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, Ferrol. A Coruña

†Ambos autores han contribuido de igual forma en la elaboración del manuscrito como primer autor

### Resumen

La enfermedad de Parkinson (EP) es un proceso degenerativo crónico ocasionado por la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra. Constituye la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente por detrás de la enfermedad de Alzheimer. Diversos mecanismos etiopatogénicos pueden estar implicados y existe una gran variabilidad en cuanto a la expresión de síntomas y progresión de estos entre unos pacientes y otros. El diagnóstico de la EP es clínico y actualmente no hay un tratamiento curativo, pero sí existen muchas terapias sintomáticas disponibles, tanto farmacológicas como no farmacológicas, que pueden resultar beneficiosas para el paciente. La presente revisión, especialmente dirigida para neurólogos generales, pretende resumir de forma sencilla lo más relevante en cuanto al diagnóstico y tratamiento de la EP.

**Palabras clave:** Diagnóstico. Dopamina. Levodopa. Parkinson. Tratamiento.

### Abstract

*Parkinson's disease (PD) is a chronic degenerative process caused by the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra. It is the second most common neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease. Various etiopathogenic mechanisms may be involved and there is great variability in terms of symptoms expression and progression among patients. The diagnosis of PD is clinical and there is currently no curative treatment, but there are many symptomatic therapies available, both pharmacological and non-pharmacological, that can be beneficial for patients. This review, especially aimed to general neurologists, intends to summarize in a simple way the most relevant aspects regarding the diagnosis and treatment of PD.*

**Key words:** Diagnosis. Dopamine. Levodopa. Parkinson's disease. Treatment.

**Autor de correspondencia:**  
Diego Santos García  
E-mail: diegosangar@yahoo.es

Fecha de recepción: 20-07-2021  
Fecha de aceptación: 17-08-2021  
DOI: 10.24875/KRANION.M21000002

Disponible en internet: 25-11-2021  
Kranion. 2021;16:39-50  
[www.kranion.es](http://www.kranion.es)

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP), con una prevalencia de entre 100 y 200 casos por cada 100.000 habitantes en los países occidentales, es la primera causa de parkinsonismo y la segunda patología neurodegenerativa crónica más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer<sup>1</sup>. Se debe a una pérdida progresiva de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, si bien se trata de un proceso complejo en el que están implicadas otras muchas estructuras neuronales y otros neurotransmisores. Suele aparecer a partir de la 6.<sup>a</sup> década de vida y aumenta su frecuencia con la edad, siendo más frecuente en varones que en mujeres (1,5:1). Su etiopatogenia es desconocida, con implicación de factores genéticos y no genéticos, algunos de ellos todavía en estudio en la actualidad<sup>2</sup>. En esta revisión nos centraremos en el diagnóstico y tratamiento de la EP.

## DIAGNÓSTICO

### Criterios diagnósticos

El diagnóstico de la EP es clínico, y se basa fundamentalmente en los datos de la historia clínica y los hallazgos observados en la exploración neurológica, aunque hay pruebas complementarias que pueden ayudar a realizar el diagnóstico en casos dudosos. Varios expertos han formulado diferentes criterios diagnósticos. Los más utilizados han sido los criterios validados del *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*<sup>3</sup>. Más recientemente, la *Movement Disorder Society* (MDS) ha publicado sus criterios diagnósticos para la EP (MDS-PD) (Tabla 1)<sup>4</sup>, creados esencialmente para su uso en investigación, pero también con el objetivo de sistematizar el diagnóstico clínico y que puedan servir de guía para los clínicos con menor experiencia. Las alteraciones motoras siguen siendo los signos guía, pero hay un incremento del peso de los síntomas no motores (SNM).

En primer lugar, se debe establecer la presencia de parkinsonismo, que se define como bradicinesia en combinación con temblor de reposo, rigidez, o ambos, y que no deben de ser atribuibles a factores de confusión como pueden ser depresión, debilidad, artrosis, etc. Una vez objetivado el parkinsonismo, el segundo paso es determinar si la EP es su causa. Según los criterios MDS-PD, el diagnóstico de EP clínicamente establecido (diagnóstico clínico de certeza en ausencia de confirmación patológica) requiere la presencia de al menos dos de los cuatro criterios de soporte y la ausencia de criterios de exclusión absolutos y de las llamadas «banderas rojas». Los criterios de soporte son: una clara respuesta al tratamiento dopamínérico, la presencia de discinesias inducidas por levodopa, temblor de reposo en una pierna y la presencia de déficit olfatorio (anosmia o clara hiposmia) o la denervación simpática cardiaca documentada por gammagrafía con <sup>123</sup>I-metayodobencilguanidina (<sup>123</sup>I-MIBG). La presencia de criterios de exclusión absolutos (Tabla 1) excluye

**TABLA 1.** Criterios diagnósticos de la *Movement Disorder Society*

#### Paso 1. Diagnóstico de parkinsonismo

- Bradicinesia
- Y al menos uno de los siguientes:
  - 1) rigidez
  - 2) temblor de reposo

#### Paso 2. Identificar la enfermedad de Parkinson como causa del parkinsonismo

- Diagnóstico de enfermedad de Parkinson clínicamente establecido (diagnóstico clínico de certeza en ausencia de confirmación patológica)
  - Presencia de al menos 2 de los 4 criterios de soporte
  - Ausencia de criterios de exclusión absolutos
  - Ausencia de «banderas rojas»
- Diagnóstico de enfermedad de Parkinson clínicamente probable
  - Ausencia de criterios de exclusión absolutos
  - Si hay presencia de 1 o 2 «banderas rojas», cada una deberá estar contrarrestada con la presencia de un criterio de soporte
- Criterios de soporte
  - Una clara respuesta al tratamiento dopamínérico
  - Presencia de discinesias inducidas por levodopa
  - Temblor de reposo en una pierna
  - Presencia de déficit olfatorio (anosmia o clara hiposmia) o denervación simpática cardiaca documentada por gammagrafía con <sup>123</sup>I-MIBG
- Criterios de exclusión absolutos
  - Signos cerebelosos
  - Parálisis supranuclear de la mirada
  - Diagnóstico establecido de demencia frontotemporal variante conductual
  - Parkinsonismo restringido solo a las extremidades inferiores por más de 3 años
  - Tratamiento con un antidopamínérico o depletor de la dopamina
  - Ausencia de respuesta a la levodopa
  - Déficit sensitivo cortical
  - No evidencia de deficiencia dopamínérica en las pruebas de neuroimagen funcional
  - Otras causas de parkinsonismo secundario/inducido
- «Banderas rojas»
  - Rápido deterioro de la marcha
  - Ausencia de progresión de síntomas motores después de 5 años
  - Disfunción bulbar precoz
  - Disfunción respiratoria
  - Fallo autonómico severo precoz
  - Caídas recurrentes precoces debidas a alteraciones del equilibrio
  - Anterocollis desproporcionado
  - Ausencia de síntomas no motores habituales después de 5 años
  - Signos piramidales
  - Presentación bilateral simétrica

<sup>123</sup>I-MIBG: yodo-123-metayodobencilguanidina.

Adaptada de Postuma, et al., 2015<sup>4</sup>.

**TABLA 2.** Subtipos propuestos de enfermedad de Parkinson

Subtipo de EP (frecuencia)	Presentación clínica	Respuesta de los SM a la medicación dopamínérgica	Progresión de la enfermedad
Predominantemente motor leve (49-53%)	– Edad de inicio joven – SM leves	Buena	Lenta
Intermedio (35-39%)	– Edad de inicio intermedia – SM moderados – SNM moderados	Buena a moderada	Moderada
Difuso maligno (9-16%)	– Edad de inicio variable – TCSREM – Deterioro cognitivo leve – Hipotensión ortostática – SM severos – Alteración precoz de la marcha	Pobre (resistente)	Rápida

EP: enfermedad de Parkinson; TCSREM: trastorno de conducta del sueño REM; SM: síntomas motores; SNM: síntomas no motores.  
Adaptada de Armstrong, et al., 2020<sup>8</sup>.

ye el diagnóstico de EP. Las «banderas rojas» corresponden a signos y síntomas específicos que, a pesar de que pueden estar presentes en la EP, son sugestivas de diagnósticos alternativos. Cuando están presentes, solo se puede hacer el diagnóstico de EP clínicamente probable (no se puede establecer el diagnóstico clínico de certeza) si como máximo existen solo dos de ellas y cada una está contrarrestada con la presencia de un criterio de soporte. Además, la MDS definió también en el 2015 unos criterios de EP prodrómica<sup>5</sup>, que se basan en determinar la probabilidad en función de una serie de variables (factores ambientales, genéticos, estreñimiento, hiposmia, déficit dopamínérgico en neuroimagen, etc.). Sin embargo, estos criterios tienen a día de hoy más valor en investigación.

La evidencia actual sugiere que existen varios subtipos heterogéneos de EP que se clasifican de forma variable dependiendo de la presencia de síntomas motores y no motores<sup>2</sup>. Estos subtipos tienen cierta implicación en la respuesta al tratamiento y el pronóstico de la enfermedad (Tabla 2)<sup>6,7</sup>, aunque no se suelen utilizar de forma habitual y se encuentran lejos de poder ofrecer un pronóstico a nivel individual en la práctica clínica diaria. Recientemente se ha sugerido que, adicionalmente al patrón que siempre se ha contemplado de progresión caudo-rostral de la EP, algunos pacientes podrían presentar un patrón diferente, rostro-caudal, pudiendo corresponder éstos a pacientes con EP con menos y más leves SNM al inicio<sup>8</sup>.

## Estudios complementarios

Actualmente no se dispone de ningún biomarcador que permita confirmar el diagnóstico de EP en vida, siendo únicamente posible *post mortem* con la anatomía patológica<sup>9</sup>. Por lo tanto, ninguno de los estudios disponibles es imprescindible para el diagnóstico, si bien pueden resultar de utilidad para el diagnóstico diferencial de la

EP con otros tipos de parkinsonismo y en estadios iniciales de la enfermedad<sup>2,4,9,10</sup>.

Es razonable solicitar una analítica general con hemograma, bioquímica incluyendo perfil hepático, coagulación y niveles séricos de hormonas tiroideas para descartar la presencia de alteraciones sistémicas (hipotiroidismo, degeneración hepatocerebral, etc.). En sujetos determinados donde los síntomas no estén tan claros y en los cuales debemos excluir otras entidades, determinados estudios (niveles séricos de ceruloplasmina, cobre en orina y suero, acantocitos en sangre periférica, creatincinasa, estudio del hierro, etc.) serán útiles y necesarios.

Es recomendable realizar una tomografía computarizada cerebral para descartar cualquier patología estructural (tumor, malformación vascular, ictus, etc.) que pueda estar produciendo síntomas que simulen una EP. En el caso de la resonancia magnética cerebral, su valor no es tanto por los hallazgos típicos de la EP, sino más bien porque nos ayudará a realizar el diagnóstico diferencial con otros parkinsonismos degenerativos (parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica [AMS], degeneración corticobasal) o secundarios (vascular, hidrocefalia, enfermedad de Wilson, degeneración hepatolenticular, neurodegeneración con acumulación de hierro, etc.) cuando sea preciso (Tabla 3)<sup>2,9</sup>.

La ecografía transcraneal muestra una hiperecogenicidad en el mesencéfalo en el 90% de los pacientes con EP según algunos estudios, fundamentalmente en el contralateral al hemicuerpo más afectado, que se corresponde probablemente a depósitos de hierro, a diferencia de los pacientes con Parkinson plus (PP), en quienes la ecogenicidad es normal<sup>11,12</sup>. Sin embargo, no es un hallazgo específico de la EP, ya que puede observarse en el 9-13% de los controles sanos, tampoco es un buen marcador de progresión y es dependiente de la experiencia del realizador<sup>11,12</sup>.

**TABLA 3.** Datos de imagen por resonancia magnética en la enfermedad de Parkinson y el Parkinson plus

Técnica	Datos	
RM convencional	EP	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Depósitos de hierro en SNpc, pérdida de hiposeñal</li> <li>– Pérdida de volumen de la SNpc</li> </ul>
	AMS	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Atrofia y aumento de hiposeñal en putamen</li> <li>– Margen posterolateral hiperintenso por gliosis</li> <li>– SNpc normal</li> <li>– Degeneración de fibras pontinas (signo de la «cruz del santiaguino»)</li> </ul>
	PSP	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Atrofia del mesencéfalo</li> <li>– Atrofia y cambio de señal de colículos</li> <li>– Atrofia frontal</li> <li>– Gliosis de la sustancia gris periacueductal</li> </ul>
	DCB	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Atrofia cortical asimétrica frontoparietal</li> </ul>
Análisis volumétrico	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Atrofia cortical en la AMS</li> <li>– Pedúnculo cerebeloso superior disminuido en la PSP</li> </ul>	
Espectroscopia por resonancia	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Disminución del cociente acetilaspartato/creatina en protuberancia y putamen en la AMS</li> </ul>	
<i>Inversion recovery ratio</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– SN pequeña e irregular en parte lateral en la EP</li> </ul>	
<i>Diffusion weighted</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ADC mayor en putamen en la AMS y mayor en putamen, caudado y pálido en la PSP</li> </ul>	
<i>Tensor diffusion</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Incremento de <i>trace</i> en putamen y pálido en la AMS</li> <li>– Menor fracción de anisotropía en SN en la EP</li> </ul>	
<i>Magnetization transfer</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Menor en PSP en putamen, pálido y tálamo</li> <li>– Menor en AMS en puente, pedúnculo cerebeloso medio, putamen y <i>girus precentral</i></li> </ul>	

RM: resonancia magnética; EP: enfermedad de Parkinson; ADC: *apparent diffusion coefficient*; AMS: atrofia multisistémica; DCB: degeneración corticobasal; PSP: parálisis supranuclear progresiva; SN: sustancia nigra; pc: *pars compacta*.

Existen asimismo varios estudios funcionales del sistema dopaminérgico tanto presináptico como postsináptico. La técnica más utilizada es la tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT) con  $^{123}\text{I}$ -ioflupano (DaTSCAN®), que estudia la vía dopaminérgica presináptica y cuantifica la unión del trazador al transportador de la dopamina. En los pacientes con EP y PP muestra una disminución de la captación en los ganglios de la base con una sensibilidad del 98% para detectar pérdida de células nigroestriatales y es normal en pacientes con parkinsonismos secundarios (vascular, psicógeno) y en el temblor esencial<sup>13,14</sup>, pudiendo ser útil en el diagnóstico diferencial. Sin embargo, el DaTSCAN® no permite diferenciar la EP de los PP, siendo necesario para ello estudiar la vía postsináptica mediante SPECT con  $^{123}\text{I}$ -iodobenzamida o tomografía por emisión de positrones (PET) con  $^{11}\text{C}$  racloprida, que muestran hipocaptación en los pacientes con PP y es normal en la EP<sup>9,14</sup> (Tabla 4). La gammagrafía cardíaca con  $^{123}\text{I}$ -metayodobenzilguanidina (MIBG) puede ayudar en el diagnóstico diferencial de la EP con los PP, observándose una hipocaptación de MIBG a nivel cardíaco en la EP (sensibilidad y especificidad en torno al 85%) y también en la demencia con cuerpos de Lewy, indicativo de disfunción simpática posganglionar miocárdica, siendo normal en el resto<sup>15</sup>.

Las pruebas farmacológicas (test de la levodopa y test de la apomorfina) no suponen ninguna ventaja sobre el tratamiento crónico con levodopa para diferenciar la EP de otros síndromes parkinsonianos y no se suelen utilizar con fines diagnósticos<sup>16</sup>. Tampoco se recomienda solicitar estudio genético de forma sistemática a los pacientes con EP, pudiéndose valorar en aquellos casos con sospecha de variantes genéticas de la enfermedad (inicio precoz de los síntomas o historia familiar positiva) y siendo recomendable que se realice en un centro especializado en consejo genético<sup>2,9,16,17</sup>. Otros estudios disponibles menos utilizados serían el test de función autonómica (existe mayor y más precoz disfunción autonómica en la AMS que en la EP), la polisomnografía (para detectar trastorno de conducta del sueño REM [TCSREM] que pueda sugerir la existencia de una sinucleinopatía subyacente) o el test de olfacción (con la finalidad de detectar hiposmia de forma precoz que pueda usarse como criterio de soporte para EP)<sup>2</sup>.

## Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial en la EP se establece con otras causas de parkinsonismo. Dichas causas las podemos agrupar en diferentes grupos (Tabla 5):

- EP.
- Parkinsonismos secundarios (farmacológico, inducido por tóxicos, postencefalítico y posvacunal, posttraumático, vascular, hidrocefalia, metabólico, etc.).

**TABLA 4.** Datos de imagen por técnicas de medicina nuclear en la enfermedad de Parkinson y Parkinson plus: SPECT/PET presináptico ( $\beta$ -CIT, DaTSCAN®, fluorodopa), SPECT/PET postsináptico (IBZM, racloprida)

	SPECT/PET pres.	SPECT/PET posts.	SPECT cardiaco	SPECT perfusión (HMPAO)
EP	↓	Normal	↓	Normal ( $\Delta$ en DEP)
PSP	↓	↓	Normal	Normal
AMS-P	↓	↓	Normal	Normal
AMS-C	↓	↓	Normal	Normal
DCB	↓	↓	Normal	Hipocaptación FP asimétrica

SPECT: tomografía computarizada de emisión de fotón único; PET: tomografía por emisión de positrones; IBZM:  $^{123}\text{I}$ -iodobenzamida; AMS-C: atrofia multisistémica cerebelosa; AMS-P: atrofia multisistémica parkinsoniana; DCB: degeneración corticobasal; DEP: demencia-enfermedad de Parkinson; EP: enfermedad de Parkinson; FP: frontoparietal; PSP: parálisis supranuclear progresiva; pres.: presináptico; posts.: postsináptico.

**TABLA 5.** Clasificación etiológica de los síndromes parkinsonianos

1. Parkinsonismo idiopático/enfermedad de Parkinson
2. Parkinsonismos secundarios
– Farmacológico
– Inducido por tóxicos
– Postencefalítico y posvacunal
– Postraumático (incluyendo encefalopatía pugilística)
– Vascular
– Hidrocefalia
– Lesiones ocupantes de espacio (tumor, hematoma, etc.)
– Trastornos metabólicos:
• Enfermedad de Wilson
• Degeneración hepatocerebral adquirida
• Enfermedades paratiroides (fundamentalmente hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo)
• Enfermedad de Fahr (calcificación idiopática de los ganglios de la base)
• Alteraciones del metabolismo del ácido fólico
• Hipoxia
• Síndrome de desmielinización osmótica extrapontina
– Enfermedades causadas por priones
• Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
• Síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker
3. Parkinsonismo asociados a enfermedades neurodegenerativas
– Entidades Parkinson plus (PSP, AMS, DCB)
– Enfermedad con cuerpos de Lewy
– Complejo ELA-parkinsonismo-demencia de la isla de Guam y península de Kii
– Enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo
– Enfermedad de Huntington (variante de Westphal)
– Enfermedad de Hallervorden-Spatz
– Atrofias espinocerebelosas
– Atrofias palídicas primarias
– Parkinsonismo con amiotrofia
– Distornia-parkinsonismo
– Parkinsonismo con demencia autosómico dominante asociada a degeneración palidopontonígrica
– Neuroacantocitosis
– DFT con parkinsonismo ligado al cromosoma 17
– Enfermedades mitocondriales
4. Otros
– Síndrome hemiparkinsonismo-hemiatrofia
– Calcinosis estriatopalidodentada bilateral
– Parkinsonismo psicogénico

AMS: atrofia multisistémica; DCB: degeneración corticobasal; DFT: demencia frontotemporal; ELA: esclerosis lateral amiotrófica; PSP: parálisis supranuclear progresiva.

Adaptada de Molina, et al., 2008<sup>18</sup>.

- Otras enfermedades neurodegenerativas (PP, enfermedad de Huntington, neuroacantocitos, etc.).
- Otras causas, como parkinsonismo funcional.

Además, siempre se incluirá la EP en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente que consulte por temblor y en ocasiones ante manifestaciones clínicas como la distonía, SNM sugestivos, etc. La tabla 6 muestra el diagnóstico diferencial que considerar en función de la sintomatología.

## TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

No existe en el momento actual un tratamiento curativo para la EP. Sin embargo, sí disponemos de tratamientos con un efecto sintomático que nos ayudarán a mejorar la situación clínica y la calidad de vida (CdV) del paciente. Es recomendable un manejo multidisciplinario, con la realización de terapias complementarias (ejercicio físico, fisioterapia, logopedia, terapia cognitiva, ocupacional, etc.) al tratamiento farmacológico y/o quirúrgico.

### Tratamiento farmacológico de los síntomas motores

La mayoría de los fármacos sintomáticos utilizados en la EP conducen, a la postre, a la estimulación del receptor dopamínérgico postsináptico con intención de compensar la falta del normal estímulo debido al déficit de dopamina. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la acción de un fármaco no es selectiva, de forma que el estímulo no solo se conseguirá en el núcleo estriado, lo que ayudará a mejorar los síntomas motores, sino también en otras áreas como áreas corticales o límbicas, lo que puede provocar una mejoría de algunos síntomas como, por ejemplo, la apatía o la disfunción cognitiva disexecutiva, o, por contra, conllevar en ocasiones efectos secundarios por sobreestímulo, como la aparición de alucinaciones visuales o un trastorno del control de impulsos (TCI)<sup>2,9</sup>. Otro segundo punto muy importante es que el estímulo provocado con los fármacos sobre el receptor no es puramente fisiológico, sino

**TABLA 6.** Diagnóstico diferencial de los parkinsonismos en relación con los síntomas de inicio

Parkinsonismo juvenil (inicio en la primera o segunda década)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Enfermedad de Wilson</li> <li>– Enfermedad de Halleuxden-Spatz</li> <li>– Corea de Huntington</li> <li>– Coreoacantocitosis</li> </ul>
Parkinsonismo de reciente comienzo y curso rápidamente progresivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Parkinsonismo farmacológico</li> <li>– Hematoma subdural bilateral</li> <li>– Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob</li> </ul>
Parkinsonismo muy asimétrico	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Degeneración corticobasal</li> <li>– Tumores cerebrales</li> <li>– Hemiparkinsonismo-hemiatrofia</li> </ul>
Parkinsonismo de inicio simétrico	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Atrofia multisistémica</li> <li>– Parálisis supranuclear progresiva</li> <li>– Parkinsonismo vascular</li> <li>– Hidrocefalia</li> </ul>
Parkinsonismo sin temblor	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Parálisis supranuclear progresiva</li> <li>– Atrofia multisistémica</li> <li>– Parkinsonismo vascular</li> <li>– Hidrocefalia</li> </ul>
Parkinsonismo con mioclonías	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Degeneración corticobasal</li> <li>– Atrofia multisistémica</li> <li>– Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob</li> </ul>
Parkinsonismo con inestabilidad postural	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Parálisis supranuclear progresiva</li> <li>– Atrofia multisistémica</li> <li>– Hidrocefalia</li> </ul>
Parkinsonismo con ataxia	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Atrofia multisistémica</li> </ul>
Parkinsonismo con piramidalismo	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Atrofia multisistémica</li> <li>– Degeneración corticobasal</li> <li>– Parkinsonismo vascular</li> <li>– Hidrocefalia</li> </ul>
Parkinsonismo con demencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Enfermedad con cuerpos de Lewy</li> <li>– Enfermedad de Alzheimer</li> <li>– Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob</li> <li>– Parálisis supranuclear progresiva</li> <li>– Demencia multiinfarto</li> </ul>
Parkinsonismo con alteraciones oculomotoras	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Parálisis supranuclear progresiva</li> <li>– Atrofia multisistémica</li> <li>– Degeneración corticobasal</li> </ul>
Parkinsonismo con disautonomía marcada y precoz	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Atrofia multisistémica (Shy-Drager)</li> </ul>
Tremor con/sin parkinsonismo	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tremor esencial</li> <li>– Otras causas de temblor</li> </ul>

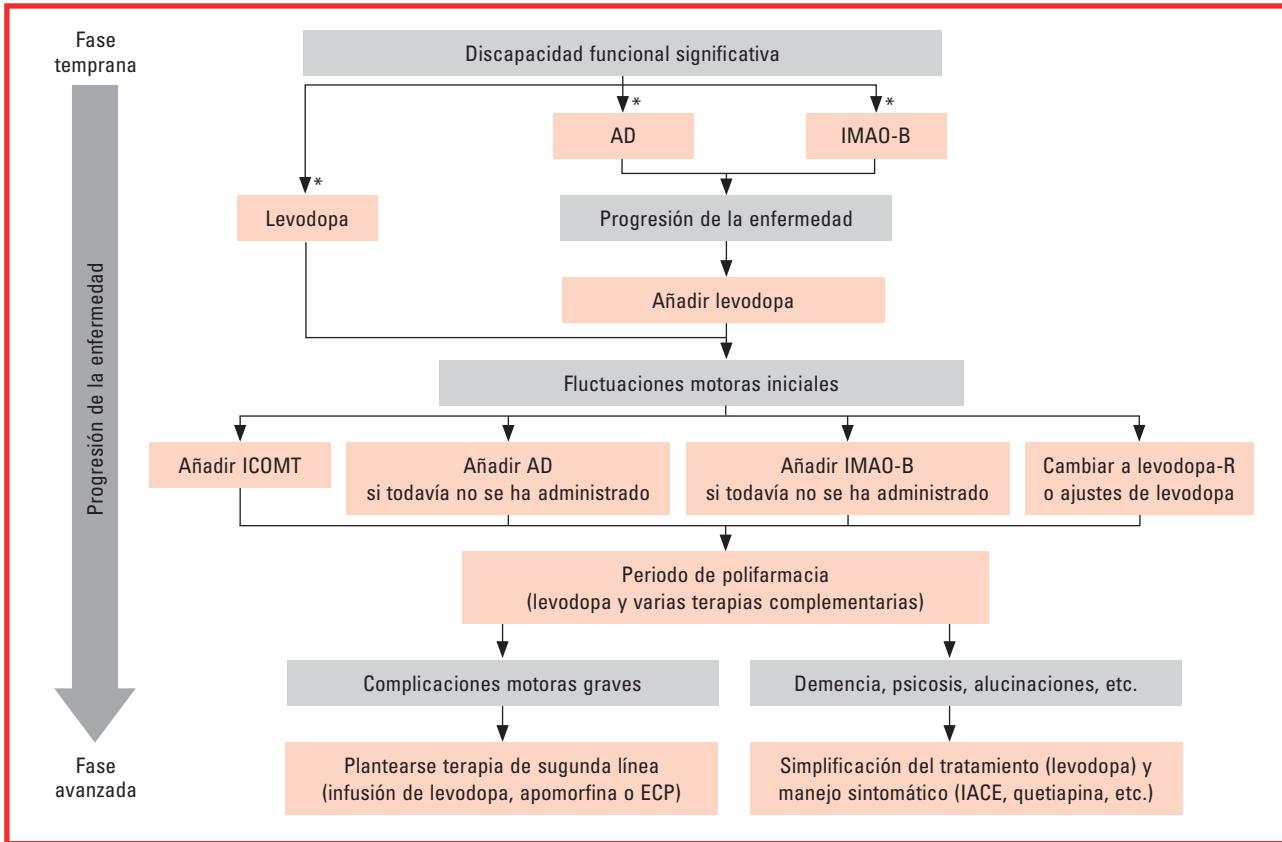
Adaptada de Molina, et al., 2008<sup>18</sup>.

más errático y variable, siendo esto importante porque se ha vinculado con el riesgo de desarrollar complicaciones motoras (CM) (fluctuaciones y discinesias)<sup>2,13,18,19</sup>.

Diferentes estudios han demostrado que el retraso en el inicio de la levodopa no modifica el pronóstico de la enfermedad<sup>20</sup>, considerándose razonable el inicio del tratamiento sintomático cuando los síntomas de la EP ocasionan una discapacidad para el paciente. Aunque hay algoritmos que sugieren el inicio del tipo de tratamiento dependiendo de factores como la edad y el grado de afectación clínica (Fig. 1), la elección del fármaco debe realizarse siempre de forma individualizada<sup>2,9,13,15</sup>. La tabla 7 muestra los diferentes fármacos de uso en la práctica clínica disponibles en nuestro país, incluyendo sus dosis y recomendaciones en cuanto al rango de dosis.

– Levodopa. Es el *gold standard* del tratamiento. Es un aminoácido aromático que actúa como profármaco de la dopamina. Debe asociarse a un inhibidor de la dopa decarboxilasa que permita alcanzar el sistema nervioso central minimizando sus efectos periféricos. El incremento de dosis debe ser gradual, y siempre observando beneficio y tolerabilidad. Los eventos adversos (EA) más importantes son dopaminérgicos de índole gastrointestinal (náuseas, vómitos, hiporexia), hipotensión ortostática, somnolencia, mareo, alucinaciones visuales o síntomas cognitivos.

– Agonistas dopaminérgicos (AD). Estimulan directamente el receptor dopaminérgico postsináptico y están indicados en monoterapia o combinados con levodopa. Existen dos tipos, ergóticos (bromocriptina, pergolida, lisurida y cabergolina), que apenas se utilizan actualmente por el riesgo de complicaciones, y no ergóticos, estando disponibles en formulación oral pramipexol (agonista selectivo de los receptores D3) y ropinirol (agonista de receptores D2-D3), y como parche transdérmico, rotigotina, con alta afinidad por los receptores D3. El efecto sintomático es menor que el de la levodopa y ocasionan más EA dopaminérgicos, debiendo ser utilizados con precaución en pacientes de edad avanzada (riesgo de deterioro cognitivo, alucinaciones, psicosis, etc.). En pacientes jóvenes o con factores premórbidos es importante vigilar el riesgo de desarrollo de TCI<sup>21</sup>. Por el contrario, los AD permiten utilizar dosis más bajas de levodopa o retrasar su inicio en pacientes jóvenes y también se utilizan asociados a la levodopa para tratar las CM. Dentro de las formulaciones orales, hay de liberación inmediata y retardada, habiendo demostrado estas últimas no inferioridad en su efecto clínico con mejora de la adherencia posológica. No hay estudios comparativos que hayan demostrado diferencias en cuanto a su efecto<sup>21</sup>. Finalmente, disponemos también de la apomorfina, que es un agonista con elevada potencia antiparkinsoniana con alta afinidad por los receptores D1 y D2 que



**FIGURA 1.** Algoritmo sobre el posible manejo de la enfermedad de Parkinson. Téngase en cuenta que estas decisiones siempre deben ser individualizadas. \*La elección de levodopa vs. otra opción dependerá de factores como la edad, el grado de discapacidad, la repercusión funcional, etc. Se recomienda un uso racional de la levodopa, pero sin retrasar su inicio de forma innecesaria. AD: agonista dopamínérigo; ECP: estimulación cerebral profunda; ICOMT: inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa; IMAO-B: inhibidor de la monoamino oxidasa B; IACE: inhibidor de la acetilcolinesterasa; R: retard.

se administra por vía subcutánea. Se utiliza tanto en inyección subcutánea intermitente (mediante pen o pluma) con el objetivo de rescatar al paciente rápidamente del estado OFF (en menos de 15 minutos), como en infusión subcutánea continua para el control de las fluctuaciones motoras y reducir el tiempo diario OFF. Los efectos secundarios más frecuentes son problemas dérmicos (fundamentalmente nódulos subcutáneos), hipotensión, síncopes y alteraciones psiquiátricas. El riesgo de TCI parece ser menor con apomorfina que con cualquier otro agonista no ergótico.

- Inhibidores de la monoamino oxidasa B (IMAO-B). Consiguen que se metabolice menos dopamina en el cerebro, tanto endógena (del propio paciente) como exógena (proveniente de la levodopa), y así pueda actuar en el receptor dopamínérigo. En general se toleran bien, con pocos efectos adversos. Disponemos de tres fármacos. La selegilina es poco utilizada en la actualidad por sus efectos adversos y menor eficacia. La rasagilina es un inhibidor selectivo e irreversible de la MAO-B. Se administra en formulación de 1 comprimido de

1 mg al día y en general es muy bien tolerada. Puede utilizarse en monoterapia o como tratamiento adyuvante a la levodopa. Ha demostrado que puede mejorar síntomas motores, reducir el tiempo OFF y algún beneficio en algunas funciones cognitivas como la atención. También hay datos acerca de un posible efecto beneficioso sobre los bloqueos de la marcha. Finalmente, la safinamida es el más reciente y tiene un mecanismo de acción dual: IMAO-B reversible 100 veces más selectivo que la rasagilina, y bloqueante de canales de sodio sensibles al voltaje, modulando la liberación excesiva de glutamato. Por el momento solo está indicada como tratamiento adyuvante a la levodopa en pacientes con fluctuaciones motoras. Además de reducir el tiempo OFF, estudios recientes han observado que podría mejorar diversos SNM y se está investigando su efecto sobre las discinesias<sup>22</sup>.

- Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (ICOMT). Son fármacos que aumentan la biodisponibilidad de la levodopa, incrementando el área bajo la curva de concentración plasmática sin que el pico de concentración máxima se vea afectado. Hay

**TABLA 7.** Fármacos utilizados para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson\*

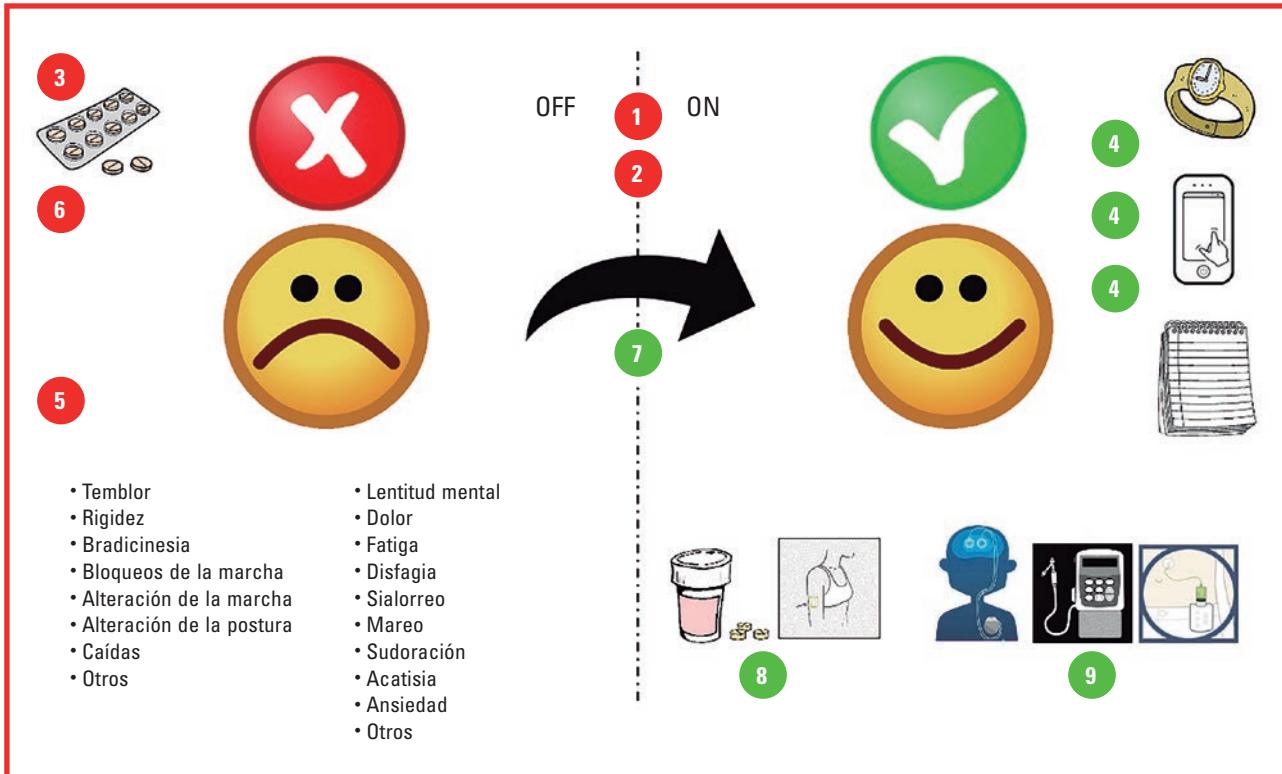
Categoría	Fármacos	Dosis mín → máx	Escalada de dosis	Consideraciones especiales
Formulaciones con levodopa	Carbidopa-levodopa LI (mg): 100/25; 250/25 LP (mg): 100/25; 200/50	250 mg → 400 mg (primeros 2 años)/600 mg al día Posología: 3 (o 4) veces al día	50 mg/día, ascenso 50 mg cada 5 días	Debe tomarse media hora antes o 1-2 h tras la comida
	Benserazida-levodopa LI (mg): 50/200 LP (mg): 25/100			
Agonistas dopaminérgicos no ergóticos	Pramipexol LI (mg): 0,18; 0,7 LP (mg): 0,26; 1,05; 2,1	LP: 1,05 mg → 3,15 mg al día Dosis única	0,26 mg/día, ascenso 0,26 mg semana	Precaución con TCI y otros efectos secundarios dopaminérgicos (todos los agonistas)
	Ropirinol LI (mg): 0,25; 0,5; 1; 2; 5 LP (mg): 2; 4; 8	LP: 8 mg → 24 mg al día Dosis única	4 mg/día, ascenso 1 mg semana	
	Rotigotina parche transdérmico: 1; 2; 3; 4; 6; 8 mg	8 mg → 16 mg al día Dosis única	2 mg/día, ascenso 2 mg al mes	
	Apomorfina – Inyección-PEN: 10 mg/ml – Perfusión: 5 o 10 mg/ml	Variable según cada paciente	Variable según cada paciente (0,2 ml/semana en infusión)	
IMAO-B	Rasagilina: 1 mg	1 mg al desayuno Dosis única	Dosis mínima eficaz y ver evolución	Solo en combinación con levodopa por ficha técnica
	Safinamida: 50, 100 mg	50 mg → 100 mg al día (150-200 fuera de ficha técnica) Dosis única		
	Selegilina	Prácticamente no utilizada		
ICOMT	Entacapona: 200 mg	200 mg con cada dosis de levodopa	Dosis mínima eficaz y ver evolución	Este grupo, siempre en combinación con levodopa Reducir la dosis de levodopa un 15-20% en dosis altas de levodopa (> 700 mg) Separar opicapona 1 h de la dosis de levodopa
	Opicapona: 50 mg	50 mg cada noche		
	Tolcapona	Prácticamente no utilizada		
Otros	Amantadina: 100 mg	100 mg → 300 mg al día	Dosis mínima eficaz y ver evolución	Para el tratamiento de discinesias
	Biperideno: 2, 4 mg	2 mg → 6 mg al día		
	Trihexifenidilo: 2, 5 mg	3 mg → 15 mg al día		Vigilar afectación cognitiva

\*Los fármacos, dosis y comentarios de esta tabla son recomendaciones. El manejo farmacológico debe hacerse siempre de forma individualizada.

ICOMT: inhibidor de la catecol-*O*-metiltransferasa; IMAO-B: inhibidor de la monoamino oxidasa B; LI: liberación inmediata; LP: liberación prolongada; TCI: trastornos de control de impulsos; EP: enfermedad de Parkinson; CM: complicaciones motoras.

actualmente tres ICOMT con indicación para la EP. La tolcapona inhibe la COMT a nivel central y es muy eficaz, pero apenas se utiliza por el riesgo de toxicidad hepática. La entacapona y la opicapona inhiben la COMT a nivel periférico. Ambos se utilizan en el tratamiento de las fluctuaciones motoras en pacientes tratados con levodopa. La opicapona es de reciente introducción y tiene un efecto más potente que la entacapona en la reducción del tiempo

OFF, además de ser segura y bien tolerada a corto y largo plazo, incluso en pacientes mayores de 70 años. No se ha observado asociación con disfunción hepática ni cambios de coloración de la orina (a diferencia de la entacapona, que colorea la orina de naranja). Por la evidencia previa de los ensayos, se recomienda separar en una hora las tomas de opicapona y levodopa.



**FIGURA 2.** La figura representa el estado OFF a la izquierda, cuando el paciente se encuentra mal debido al déficit de estímulo dopamínérgico (en rojo, cara triste), y el estado ON a la derecha, cuando el paciente se encuentra bien (en verde, cara contenta). Es de una importancia clave que el paciente comprenda bien los siguientes puntos. **Punto 1:** entender por qué se producen esos cambios pasando del OFF al ON y saber identificarlo; es necesario educar a los pacientes. **Punto 2:** cuando vaya a la consulta, debe explicar a su médico si tiene estas fluctuaciones a lo largo del día. **Punto 3:** debe asegurarse de llevar a la consulta todo el tratamiento que toma o saber decir todo lo que toma, así como especificar con claridad los horarios de las tomas. **Punto 4:** es preciso identificar en qué horas del día tiene los momentos OFF. Para ello, puede anotarlo en un diario. Es probable que en el futuro cercano se usen dispositivos electrónicos que den información más precisa. **Punto 5:** identificar qué síntomas aparecen durante el OFF, que pueden ser varios y muy diversos. En la figura se indican los más habituales. **Punto 6:** establecer la relación con las tomas de medicación para llegar a saber el tipo de complicación motora. **Punto 7:** el objetivo será pasar del OFF al ON intentando que el paciente se encuentre en ON el mayor tiempo posible a lo largo del día y sin discinesias invalidantes. **Punto 8:** se explicará al paciente que puede utilizarse medicación oral y/o en parche (rotigotina). **Punto 9:** si no se consigue un control óptimo de la situación, una posibilidad son las terapias de segunda línea como las bombas de medicación o la cirugía. Una terapia más novedosa es el HIFU (uso de ultrasonidos), para casos específicos con afectación muy unilateral.

- Amantadina. Es un fármaco con un mecanismo de acción múltiple, con acción anti-NMDA (ácido N-metil-d-aspartato) (antiglutamatérgica), dopamínérgica y anticolinérgica. Se utiliza fundamentalmente para el tratamiento de las discinesias. Puede producir alucinaciones visuales, desorientación, problemas cognitivos o retención urinaria, requiriendo precaución en su uso en pacientes con glaucoma y de edad avanzada.
- Anticolinérgicos. El biperideno y el trihexifednilo son poco utilizados por sus efectos secundarios (confusión, alucinaciones, estreñimiento, mareo, retención urinaria, etc.), pudiendo ser una opción en pacientes jóvenes con temblor refractario o distonía.

### Manejo de las complicaciones motoras

Tras el inicio del tratamiento con levodopa, es frecuente la aparición de CM, tanto fluctuaciones (el paciente va a alternar momentos de buena respuesta al tratamiento [episodios ON] con otros de falta de respuesta e incremento de la sintomatología [episodios OFF]), como discinesias (movimientos involuntarios, generalmente de naturaleza coreica o distónica). Estudios recientes han observado que realmente aparecen de forma precoz, con deterioro de fin de dosis (*wearing-off*) presente hasta en el 40% de los pacientes en los primeros 2,5 años tras el inicio de la levodopa<sup>23</sup>. Los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de CM son una menor edad de inicio de la enfermedad, un mayor tiempo de evolución de enfermedad, un mayor tiempo de exposición a la levodo-

**TABLA 8.** Manejo de las complicaciones motoras en pacientes con enfermedad de Parkinson

1. <i>Wearing-OFF</i> (deterioro de fin de dosis)
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Disminuir o fraccionar la dosis, aumentando el número de tomas y acortando el tiempo entre ellas</li> <li>– Cambiar levodopa estándar por <i>retard</i></li> <li>– Asociar otra terapia: ICOMT, IMAO-B, AD, amantadina</li> <li>– Terapia de segunda línea para casos seleccionados: ECP, infusión de apomorfina o levodopa enteral</li> </ul>
2. <i>ON-OFF</i> (fenómeno <i>yo-yoing</i> )
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Los ajustes con medicación convencional son más complicados</li> <li>– Terapia de segunda línea recomendado para casos seleccionados</li> </ul>
3. <i>ON</i> retrasado ( <i>delayed ON</i> )
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Modificar horario de las comidas y evitar ingesta alta de proteínas</li> <li>– Modificar dosis de AD</li> <li>– Terapia de segunda línea recomendado para casos seleccionados</li> </ul>
4. Fenómeno de congelación ( <i>freezing</i> )
<ul style="list-style-type: none"> <li>– En OFF: las mismas estrategias que para el <i>wearing-OFF</i>, toxina botulínica</li> <li>– En ON: disminuir dosis de AD y/o dosis de LD, toxina botulínica, si ECP, reducir frecuencia de estimulación (&lt; 60 Hz)</li> </ul>
5. Discinesias de pico de dosis
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Asociar amantadina</li> <li>– Disminuir dosis de LD y/o reajustar tomas</li> <li>– Asociar clozapina o quetiapina</li> <li>– Terapia de segunda línea para casos seleccionados</li> </ul>
6. Discinesias bifásicas
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Fraccionar y reducir LD y añadir AD</li> <li>– Levodopa <i>retard</i></li> <li>– Asociar amantadina</li> <li>– Asociar clozapina</li> </ul>
7. Distonía
<ul style="list-style-type: none"> <li>– De fin de dosis: aumentar la dosis de LD y/o ICOMT y/o AD, frecuencia de las tomas; terapia de segunda línea</li> <li>– En pico de dosis: retirar IMAO-B y/o ICOMT, disminuir/redistribuir LD, añadir/aumentar AD, plantear ECP</li> <li>– De OFF matutino: LD <i>retard</i>/AD de vida media larga la noche anterior, LD al despertar (mesilla), terapia de segunda línea, toxina botulínica</li> </ul>
<b>¿Cuándo plantearse una terapia de segunda línea?</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Presencia de complicaciones motoras (fluctuaciones y/o discinesias) invalidantes sin control óptimo con medicación convencional</li> <li>– Está justificado (OFF invalidantes) y hay buena respuesta a la levodopa</li> <li>– No contraindicación (edad, comorbilidades, psicosis, demencia, etc.)</li> <li>– Los expertos recomiendan plantearse una terapia de segunda línea cuando no hay control después de haber ensayado al menos levodopa, 1 AD y otro fármaco (ICOMT, IMAO-B, amantadina)<sup>26</sup></li> </ul>

AD: agonistas dopamínergicos; CM: complicaciones motoras; ECP: estimulación cerebral profunda; ICOMT: inhibidor de la catecol-*O*-metiltransferasa; IMAO-B: inhibidor de la monoamino oxidasa B; LD: levodopa.

pa, dosis iniciales más altas de levodopa, sexo femenino, bajo peso, fenotipo clínico tremórico y el grado de denervación del núcleo estriado. La tabla 8 y la figura 2 muestran aspectos relacionados con el tratamiento de las CM. Una opción para pacientes con EP y CM que no responden a tratamiento convencional son las llamadas terapias de segunda línea: estimulación cerebral profunda (ECP) e infusión continua de apomorfina subcutánea y de levodopa enteral<sup>24</sup>. Todas ellas han demostrado ser eficaces en ensayos clínicos (nivel de evidencia I y grado de recomendación A) y efectivas en la práctica clínica diaria, reduciendo el tiempo OFF y el tiempo con discinesias incapacitantes y mejorando diversos SNM, la CdV y la autonomía del paciente para las actividades básicas de la vida diaria. Es clave una adecuada selección del paciente. Las recomendaciones de expertos sugieren no retrasar su indicación<sup>25</sup>. Otras terapias disponibles para casos adecuadamente seleccionados son la radiocirugía con *gamma-knife* y la ablación (principalmente subtalamotomía) quirúrgica, así como el más recientemente introducido HIFU (*High Intensity Focused Ultrasound*)<sup>26</sup>.

## Tratamiento farmacológico de síntomas no motores

Los SNM son muy frecuentes e invalidantes, variando mucho de unos pacientes a otros. Muchos estudios han demostrado que repercuten negativamente en la percepción de CdV del paciente independientemente de otras variables, por lo que es muy importante su identificación, determinar su severidad y tratarlos de forma adecuada<sup>27</sup>. Para su manejo podemos utilizar fármacos concretos, aunque en ocasiones los SNM pueden mejorar con el tratamiento dopamínérigo dado que aparecen durante el OFF (fluctuaciones no motoras), como es el caso del dolor, la ansiedad o la fatiga, entre otros<sup>27</sup>.

Para la demencia asociada a la EP, además de suspender fármacos que puedan estar teniendo un efecto negativo en la función cognitiva (anticolinérgicos, amantadina, tricíclicos, benzodiacepinas, etc.), la rivastigmina es el fármaco de elección (dosis entre 3-12 mg/día)<sup>28</sup>. Tanto el donepezilo como la galantamina se cree que podrían ser también de utilidad, aunque con un nivel de evidencia mucho más limitado. No existe evidencia que avale el uso de memantina en pacientes con deterioro cognitivo moderado y EP. Si aparece clínica psicótica, lo primero que se debe descartar es la relación con los fármacos que el paciente está recibiendo (anticolinérgicos, amantadina, agonistas, IMAO y, en ocasiones, levodopa) u otras patologías concomitantes. No obstante, en caso de persistir dicha sintomatología, son tres los fármacos principalmente utilizados para su manejo: pimavanserina (no disponible en Europa), clozapina (habrá que vigilar aparición de neutropenia y requiere de controles hematológicos) y quetiapina<sup>28</sup>. En el tratamiento de la sintomatología depresiva, han demostrado su utilidad los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores selectivos de la

**TABLA 9.** Manejo de los síntomas no motores en pacientes con enfermedad de Parkinson

<b>Trastornos neuropsiquiátricos</b>
<b>Depresión</b>
- Optimizar el tratamiento dopamínergico
- Antidepresivos: tricíclicos, ISRS (paroxetina, sertralina, fluoxetina), ISRSN (venlafaxina)
<b>Demencia</b>
- Suspender fármacos: anticolinérgicos, amantadina, tricíclicos, benzodiacepinas, oxibutinina, otros
- Asociar un IACE (rivastigmina)
<b>Ansiedad</b>
- Crisis de ansiedad relacionadas con los episodios OFF: ajustar la terapia dopamínergica
- Ansiedad generalizada: alprazolam (0,5-3 mg/día en 2-3 tomas diarias), bromazepam, pregabalina
<b>Psicosis</b>
- Tratar el trastorno subyacente
- Retirar fármacos con acción anticolinérgica, sedantes, ansiolíticos
- Reducir terapia antiparkinsoniana: amantadina, anticolinérgicos, IMAO-B, ICOMT, AD, levodopa
- Utilizar si es preciso antipsicóticos atípicos: clozapina, quetiapina
<b>Trastorno del sueño</b>
<b>Trastorno del sueño REM:</b> clonazepam (0,5-4 mg/noche), melatonina (3-9 mg/noche)
<b>Insomnio:</b> antidepresivos sedantes, benzodiacepinas, difenilhidramina, zolpidem
<b>Somnolencia diurna excesiva:</b> higiene del sueño, suspender anticolinérgicos y amantadina, reducir AD y/o levodopa, asociar selegilina, cafeína o metilfenidato (5-20 mg/día)
<b>Síntomas disautonómicos</b>
<b>Hipotensión ortostática:</b> evitar precipitantes, ajustar dieta, medidas físicas, midodrina (5-10 mg/día), fludrocortisona (50-300 µg/día)
<b>Incontinencia urinaria:</b> evitar cafeína y líquidos al acostarse, prazosina (0,5-2 mg/12h), desmopresina (en nicturia: 0,1-0,4 mg/noche)
<b>Problemas gastrointestinales:</b> dieta rica en fibra y líquidos, actividad física, laxantes, enemas, domperidona, reducir anticolinérgicos
<b>Disfunción eréctil:</b> revisar fármacos (betabloqueantes, ISRS, anticolinérgicos), tratar depresión, evaluación urológica, sildenaftilo y otros, AD (apomorfina antes)
<b>Otras complicaciones y/o síntomas</b>
<b>Sialorrea:</b> anticolinérgicos, toxina botulínica en glándula parótida, parche de escopolamina
<b>Disfagia:</b> dieta blanda, incrementar el tiempo ON, comer en estado ON, gastrostomía si es preciso
<b>Hipofonía:</b> inyección percutánea de colágeno en cuerdas vocales
<b>Dolor y síntomas sensitivos:</b> tratar el parkinsonismo, evaluar otros problemas, tratar la depresión, tratamiento sintomático según el tipo de dolor (AINE, analgésicos, tricíclicos, carbamazepina, gabapentina o pregabalina, etc.)

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AD: agonistas dopamínergicos; IACE: inhibidor de la acetilcolinesterasa; ICOMT: inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa; IMAO-B: inhibidor de la monoamino oxidasa B; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; ISRSN: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

recaptación de serotonina (ISRS) y duales, siendo la venlafaxina el que ha demostrado evidencia según la MDS<sup>26</sup>. Se cree que también podrían influir de manera positiva algunos fármacos dopamínergicos como el pramipexol, aunque es importante descartar siempre TCI, porque recientemente se ha observado un incremento del riesgo de TCI en pacientes con depresión<sup>29</sup>. En caso de trastornos del sueño será primordial conocer cuál es su causa, que puede ser muy variable (nicturia, TCSREM, acinesia nocturna, dolor, ansiedad, etc.). Los síntomas disautonómicos suelen aparecer en estadios más avanzados y pueden resultar muy invalidantes y difíciles de tratar. En la tabla 9 se resume lo más relevante en cuanto al tratamiento de los SNM en la EP.

## Tratamiento no farmacológico

Además de las terapias farmacológicas, existen varias medidas no farmacológicas que han demostrado eficacia en el tratamiento de la EP y que pueden contribuir a mejorar la CdV de los pacientes. Algunas de ellas son una dieta rica en fibra y abundantes líquidos para evitar el estreñimiento, el ejercicio físico aeróbico moderado (la única medida que ha demostrado eficacia en la prevención de EP), los ejercicios de entrenamiento del equilibrio y la marcha utilizando realidad virtual, la fisioterapia, la terapia ocupacional, la foniatría y el entrenamiento cognitivo<sup>30</sup>. Algunos estudios han observado que el tratamiento rehabilitador multidisciplinario más medicación frente a solo medicación produce un beneficio no inferior, pero

con dosis más bajas, sugiriendo la posibilidad de ahorrar medicación<sup>31</sup>. Está claramente demostrado el efecto dopamínergico del ejercicio físico<sup>32</sup>. Todo ello sugiere la recomendación de aplicar estas terapias, individualizando en cada caso, de forma precoz.

## CONCLUSIONES

Como mensajes clave de esta revisión se destacan los siguientes:

- La EP es frecuente y el diagnóstico es clínico, explorando al paciente.
- Los estudios complementarios no confirman el diagnóstico, aunque pueden ser de ayuda en determinados casos.
- Los datos que apoyan fiablemente que estamos ante una EP son la asimetría, el temblor de reposo típico, la respuesta a la levodopa y el desarrollo de fluctuaciones clínicas y discinesias.
- En cada consulta debemos comprobar que la evolución es la esperada para la EP, estando siempre atentos al desarrollo de datos atípicos.
- La solicitud de estudios genéticos debe acompañarse siempre de un consejo genético y una evaluación adecuada a la hora de transmitir los resultados.
- La evaluación debe ser completa, recogiendo información sobre síntomas motores (temblor, rigidez, etc.), pero también no motores (depresión, fatiga, dolor, trastornos del sueño, etc.).
- No hay tratamiento curativo, pero sí muchos tratamientos sintomáticos que debemos usar racionalmente.
- En casos de EP con CM invalidantes no controladas con el tratamiento convencional, no hay que demorar el planteamiento de una terapia de segunda línea.

## AGRADECIMIENTOS

Al Dr. David Ezpeleta por la invitación y la posibilidad de escribir la presente revisión en la revista Kranion.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson pandemic-A call to action. *JAMA Neurol*. 2018;75:9-10.
2. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet*. 2021;397(10291):2284-303.
3. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:181-4.
4. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30:1591-601.
5. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30:1600-11.
6. Fereshtehnejad SM, Zeighami Y, Dagher A, Postuma RB. Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression. *Brain*. 2017;140:1959-76.
7. De Pablo-Fernández E, Lees AJ, Holton JL, Warner TT. Prognosis and neuropathologic correlation of clinical subtypes of Parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2019;76:470-9.
8. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: A review. *JAMA*. 2020;323:548-60.
9. Arotcarena ML, Dovero S, Prigent A, Bourdenx M, Camus S, Porras G, et al. Bidirectional gut-to-brain and brain-to-gut propagation of synucleinopathy in non-human primates. *Brain*. 2020;143:1462-75.
10. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5:75-86.
11. Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, Martino D, Fontana A, Logroscino G. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease. *Neurology*. 2016;86(6):566-76.
12. Behnke S, Runkel A, Kassar HA, Ortmann M, Guidez D, Dillmann U, et al. Long-term course of substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28:455-9.
13. Mehnert S, Reuter I, Schepp K, Maaser P, Stolz E, Kaps M. Transcranial sonography for diagnosis of Parkinson's disease. *BMC Neurol*. 2010;10:9.
14. Suwijn SR, van Boechem CJM, de Haan RJ, Tissingh G, Booij J, de Bie RMA. The diagnostic accuracy of dopamine transporter SPECT imaging to detect nigrostriatal cell loss in patients with Parkinson's disease or clinically uncertain parkinsonism: A systematic review. *EJNMMI Res*. 2015;5:12.
15. Sawada H, Oeda T, Yamamoto K, Kitagawa N, Mizuta E, Hosokawa R, et al. Diagnostic accuracy of cardiac metaiodobenzylguanidine scintigraphy in Parkinson disease. *Eur J Neurol*. 2009;16:174-82.
16. Bergareche Yarza A, Compta Y, Santos García D. Diagnóstico clínico, test farmacológicos y diagnóstico diferencial. En: Arbelo González JM, coordinador. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. Edición revisada. Madrid: Luzán 5 Health Consulting; 2019. pp. 19-47.
17. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386:896-912.
18. Molina JA, Berbel García A, Villanueva Iza C. Enfermedad de Parkinson: clínica y diagnóstico. En: Jiménez-Jiménez FJ, Luquin MR, Molina JA, Linazasoro G, editores. Aspectos diagnósticos y terapéuticos de la enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos. Temblores y distonías. Tratado de los trastornos del movimiento, Vol. II. España: Viguera Editores; 2008. pp. 489-507.
19. Verschuur CVM, Suwijn SR, Boel JA, Post B, Bloem BR, van Hilten JJ, et al. Randomized delayed-start trial of levodopa in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2019;380:315-24.
20. Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, Cham M, Amboni M, Cereda E, et al. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: Insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain*. 2014;137:2731-42.
21. Verschuur CVM, Suwijn SR, Boel JA, Post B, Bloem BR, van Hilten JJ, et al.; LEAP Study Group. Randomized delayed-start trial of levodopa in Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2019;380:315-24.
22. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, et al.; Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33:1248-66.
23. Santos García D, Labandeira Guerra C, Yáñez Baña R, Cimas Hernando MI, Cabo López I, Paz González JM, et al. Safinamide improves non-motor symptoms burden in Parkinson's disease: An open-label prospective study. *Brain Sci*. 2021;11:316.
24. Stocchi F, Antonini A, Barone P, Tinazzi M, Zappia M, Onofrj M, et al.; DEEP study group. Early DEtection of wEaring off in Parkinson disease: the DEEP study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:204-11.
25. Sesá A, Puente V, Hassan OM, Arbelo González JM. Concepto de enfermedad de Parkinson avanzada. Tratamiento de las complicaciones motoras no respondedoras al tratamiento convencional: terapias de segunda línea. Update 2018. En: Arbelo González JM, coordinador. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. Edición revisada. Madrid: Luzán 5 Health Consulting; 2019. pp. 181-198.
26. Odin P, Ray Chaudhuri K, Slevin JT, Volkmann J, Dietrichs E, Martinez-Martin P, et al.; National Steering Committees. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21:1133-44.
27. Martínez-Fernández R, Márquez-Miró JJ, Rodríguez-Rojas R, Del Álamo M, Shah BB, Hernández-Fernández F, et al. Randomized trial of focused ultrasound subthalamicotomy for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2020;383:2501-23.
28. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. *Mov Disord*. 2019;34:180-98.
29. Emre M, Poewe W, de Deyn PP, Barone P, Kulisevsky J, Pourcher E, et al. Long-term safety of rivastigmine in parkinson disease dementia: an open-label, randomized study. *Clin Neuropharmacol*. 2014;37:9-16.
30. Marín-Lahoz J, Sampedro F, Martínez-Horta S, Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Depression as a risk factor for impulse control disorders in Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2019;86:762-69.
31. National Institute for Health and Care Excellence. Non-pharmacological management of motor and non-motor symptoms. En: Parkinson's disease in adults: diagnosis and management. NICE Guideline, No. 71. Londres, Reino Unido: National Institute for Health and Care Excellence; julio de 2017.
32. Ferrazzoli D, Ortelli P, Riboldazzi G, Maestri R, Frazzitta G. Effectiveness of rotigotine plus intensive and goal-based rehabilitation versus rotigotine alone in "de-novo" Parkinsonian subjects: a randomized controlled trial with 18-month follow-up. *J Neurol*. 2018;265:906-16.