



# Atrofia multisistémica

## *Multisystemic atrophy*

Alexandra Pérez Soriano<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Fundació Recerca Hospital Clínic, CIBERNED, Universitat de Barcelona;

<sup>2</sup>UParkinson, Centro Médico Teknon, Grup Hospitalari Quirónsalud. Barcelona

### Resumen

La atrofia multisistémica (AMS) es una enfermedad neurodegenerativa rara que incluye un abanico de síntomas motores muy incapacitantes además de síntomas no motores y disautonómicos. El diagnóstico en etapas tempranas es complicado, ya que puede confundirse con otros parkinsonismos o ataxias. El diagnóstico de posible o probable AMS se realiza siguiendo unos criterios clínicos junto con diferentes técnicas de neuroimagen que pueden ser de ayuda, aunque su sensibilidad y especificidad en etapas tempranas no es muy alta. Además, se pueden realizar pruebas funcionales para el estudio de la disautonomía, los problemas urinarios y los trastornos del sueño asociados. No hay tratamientos curativos y los medicamentos disponibles tienen una eficacia limitada con posibles efectos secundarios que tener en cuenta. Idealmente, el manejo del paciente se tendría que realizar en centros multidisciplinarios con ayuda de varios profesionales (neurólogos, urólogos, enfermeros y fisioterapeutas, entre otros).

**Palabras clave:** Atrofia multisistémica. AMS. Manejo. Terapias. Diagnóstico.

### Abstract

*Multiple system atrophy (MSA) is a rare neurodegenerative disorder with disabling motor features and a wide range of non-motor and dysautonomic symptoms. Early-stage cases are especially difficult to diagnose as they may resemble other parkinsonisms or ataxic disorders. Possible or probable MSA can be diagnosed following clinical criteria, which include several neuroimaging techniques that may be helpful, though specificity and sensitivity is complicated to achieve at early stages. Besides imaging techniques functional studies assessing the autonomic, urinary symptoms, and sleep disorders may be helpful. There are no disease modifying treatments, and the available pharmacological treatment has limited efficacy and possible side effects that should be taken into account. Management of these patients should ideally be done in multidisciplinary teams with help from several professionals (neurologists, urologists, nurses, physiotherapists, among others).*

**Key words:** Multiple system atrophy. MSA. Management. Therapy. Diagnosis.

#### Autor de correspondencia:

Alexandra Pérez Soriano

E-mail: APEREZ3@clinic.cat

Fecha de recepción: 22-06-2021

Fecha de aceptación: 11-08-2021

DOI: 10.24875/KRANION.M21000005

Disponible en internet: 25-11-2021

Kranion. 2021;16:57-64

[www.kranion.es](http://www.kranion.es)

## INTRODUCCIÓN

La atrofia multisistémica (AMS) es una enfermedad neurodegenerativa rara del adulto. La etiopatogenia de la enfermedad es desconocida y la mayoría de los casos son esporádicos, afectando a 4 de cada 100.000 habitantes. La supervivencia media es de 8-9 años. Existen dos variantes motoras de la enfermedad, la variante parkinsoniana (AMS-P) y la variante cerebelosa (AMS-C). Ambas variantes presentan una disautonomía franca, además de otros síntomas no motores como trastornos del sueño y del estado de ánimo. En la práctica habitual el diagnóstico se realiza siguiendo unos criterios clínicos, mientras que el diagnóstico definitivo es patológico, encontrando las características inclusiones de  $\alpha$ -sinucleína dentro de las células gliales<sup>1,2</sup>. Hasta un 40% de los casos se diagnostica mal, siendo el principal diagnóstico diferencial la enfermedad de Parkinson (EP), la enfermedad con cuerpos de Lewy (DCL) y la parálisis supranuclear progresiva (PSP)<sup>3</sup>. En casos con AMS-C hay que descartar otras causas de ataxia subaguda (tóxicas, genéticas y paraneoplásicas).

La progresión de la enfermedad es rápida, con afectación de la estabilidad postural y la deglución en los primeros cinco años de enfermedad. No existen tratamientos modificadores del curso de la enfermedad y los tratamientos sintomáticos tienen una eficacia limitada. El objetivo de este trabajo es una revisión y actualización de las principales herramientas diagnósticas y terapéuticas en esta enfermedad.

## DIAGNÓSTICO

El examen clínico debe ser meticuloso, no solo preguntando sobre síntomas motores (parkinsonianos y cerebelosos), sino también por disautonomía, problemas del estado de ánimo, trastornos de sueño y respuesta a fármacos como la levodopa. Aunque la AMS se divide en dos variantes según la clínica motora que predomina al inicio de la enfermedad (bradicinesia en la AMS-P, síntomas cerebelosos en la AMS-C), la mayoría de los casos presentarán clínica mixta y prácticamente todos los casos presentarán parkinsonismo en algún momento del curso de la enfermedad<sup>1</sup>.

Hay algunos rasgos que nos tienen que hacer pensar en otras entidades, como una historia familiar positiva (ataxias dominantes) o una historia de deterioro cognitivo, delirios o alucinaciones predominantes, sobre todo al inicio de la enfermedad (la DCL también presenta parkinsonismo y disautonomía). Hay una serie de pruebas de imagen y estudios funcionales que pueden ayudar con el diagnóstico. De momento, a pesar de los esfuerzos, no hay biomarcadores específicos en líquidos biológicos replicables ni aprobados para la asistencia clínica. Seguramente, el marcador biológico más útil por el momento, aunque aún en validación, es el neurofilamento en líquido cefalorraquídeo o sangre (más alto en la AMS que en la EP)<sup>4</sup>.

## Criterios clínicos

En 2008 se actualizaron los criterios clínicos de Gilman, et al<sup>5</sup>. Actualmente, con estos criterios se puede realizar un diagnóstico de probable o posible AMS-P o AMS-C con un valor predictivo positivo del 86%. Para realizar un diagnóstico de AMS, en todos los casos, tienen que haber síntomas motores (parkinsonismo o síntomas cerebelosos) además de síntomas urinarios o hipotensión ortostática. Según la gravedad de los síntomas disautonómicos (hipotensión ortostática [HO], alteraciones urinarias, disfunción eréctil, otros) se realizará el diagnóstico de posible o probable. Proponen además una serie de síntomas sugestivos adicionales (Tabla 1) y de características clínicas de apoyo o exclusión de la enfermedad (Tabla 2). Estos criterios han sido criticados recientemente, ya que solo se consigue realizar un diagnóstico de probable en fases muy avanzadas de la enfermedad<sup>6</sup>. Según fuentes de la *Movement Disorder Society*, estos criterios se están actualizando con el objeto de mejorar su sensibilidad diagnóstica añadiendo más pruebas complementarias a la ecuación.

## Pruebas de imagen

### Neuroimagen

Los actuales criterios diagnósticos incluyen algunos datos de neuroimagen (Tabla 1). La resonancia magnética (RM) craneal sigue siendo una de las pruebas complementarias más útiles para el diagnóstico de la enfermedad, y si no hay contraindicaciones, está indicado realizarla en todos los casos, porque además ayuda a excluir otras causas (p. ej., lesiones vasculares, inflamatorias, etc.). En la EP, la RM craneal es típicamente normal; en cambio, en la AMS podemos encontrar signos con alta especificidad (Fig. 1). El signo de la cruz, por ejemplo, aparece como una cruz hiperintensa en el puente (secuencia T2). Este signo tiene una alta especificidad, sobre todo para variantes tipo AMS-C (97%). La presencia de un borde hiperintenso en el putamen (objetivado en secuencias T2) se observa sobre todo en variantes AMS-P con una especificidad del 90%. El factor limitante de estos signos es su baja sensibilidad, sobre todo en etapas iniciales de la enfermedad. Además, hay que tener en cuenta que el ribete putaminal se puede encontrar como hallazgo normal en la RM de 3 teslas y el signo de la cruz puede observarse en trastornos como ataxias espinocerebelosas, carcinomatosis leptomeníngea y vasculitis, entre otros<sup>7</sup>. Además de estos signos, en la variante AMS-P se puede objetivar el putamen hipointenso y/o atrófico (objetivado en T1), un aumento de la difusividad putaminal<sup>8</sup> y/o un acúmulo de hierro sobre todo en putamen posterior<sup>9</sup>. En las variantes AMS-C la atrofia suele ser infratentorial (cerebelo y tronco encefálico) con hiperintensidad y/o

**TABLA 1.** Diagnóstico de AMS posible o probable según criterios consensuados por Gilman, et al. (2008)<sup>5</sup> y síntomas adicionales requeridos para el diagnóstico de AMS posible

Probable	Posible
– Disfunción autonómica (incontinencia urinaria –con disfunción eréctil en hombres– o caída de PAS $\geq$ 30 mmHg o PAD $\geq$ 15 mmHg)	– Un síntoma de disautonomía (urgencia miccional, aumento de frecuencia urinaria o retención, disfunción eréctil, hipotensión postural)
– Parkinsonismo que no responde a levodopa	– Parkinsonismo o síndrome cerebeloso
– Síndrome cerebeloso con ataxia o disfunción oculomotora	– Un síntoma sugestivo adicional (abajo)
Síntomas sugestivos adicionales	
– Signo de Babinski con hiperreflexia	
– Estridor	
– Si AMS-P <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parkinsonismo rápidamente progresivo</li> <li>• Baja respuesta a levodopa</li> <li>• Inestabilidad postural en los 3 primeros años</li> <li>• Ataxia de la marcha o apendicular, disartria cerebelosa, disfunción oculomotora cerebelosa</li> <li>• Disfagia en los 5 primeros años (inicio motor)</li> <li>• RM craneal con atrofia putaminal, pedúnculo cerebeloso medio, puente o cerebelo</li> <li>• FDG-PET con hipometabolismo en putamen, tronco o puente</li> </ul>	
– Si AMS-C <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parkinsonismo (rigidez/bradicinesia)</li> <li>• RM craneal con atrofia putaminal, pedúnculo cerebeloso medio, puente o cerebelo</li> <li>• FDG-PET con hipometabolismo en putamen</li> <li>• SPECT/PET que muestra denervación dopaminérgica presináptica en vía nigroestriada</li> </ul>	

PAS: presión arterial sistémica; PAD: presión arterial diastólica; AMS-P: atrofia multisistémica parkinsoniana; AMS-C: atrofia multisistémica cerebelosa; RM: resonancia magnética; FDG: fluorodesoxiglucosa; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único; PET: tomografía por emisión de positrones.

**TABLA 2.** Características que apoyan o excluyen el diagnóstico de atrofia multisistémica

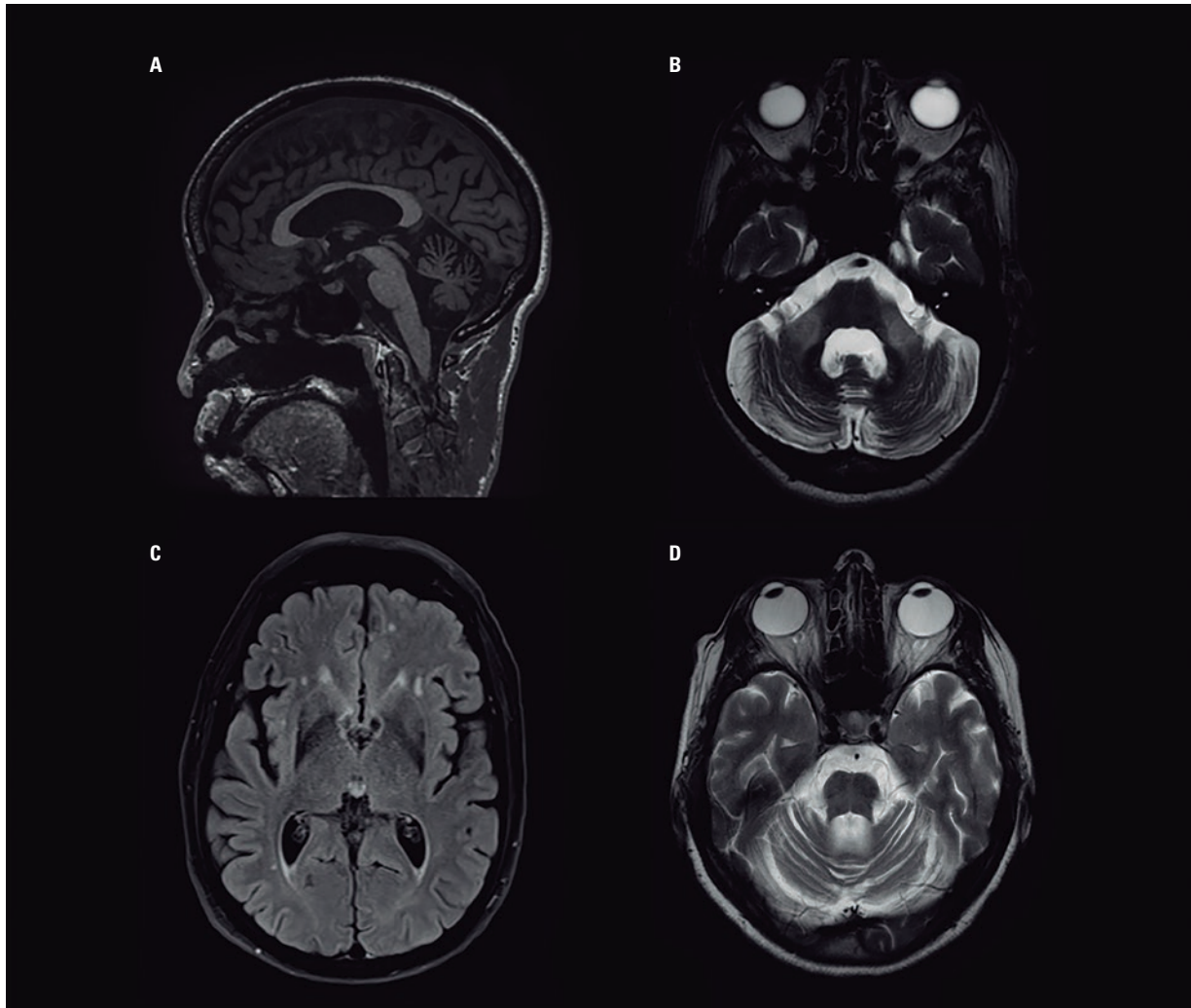
Características de apoyo	Características excluyentes
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Distonía orofacial</li> <li>– Antecollis desproporcionado</li> <li>– Camptocormia o síndrome de Pisa graves</li> <li>– Contracturas en manos o pies</li> <li>– Suspiros inspiratorios</li> <li>– Disfonía grave</li> <li>– Disartria grave</li> <li>– Aumento o empeoramiento de ronquidos</li> <li>– Manos y pies fríos</li> <li>– Afecto pseudobulbar (risa o llanto patológicos)</li> <li>– Temblor de acción irregular/postural mioclónico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Temblor de reposo clásico</li> <li>– Neuropatía significativa</li> <li>– Alucinaciones no inducidas por tratamiento</li> <li>– Inicio &gt; 75 años</li> <li>– Historia familiar de ataxia o parkinsonismo</li> <li>– Demencia</li> <li>– Lesiones hiperintensas sugestivas de esclerosis múltiple</li> </ul>

atrofia del pedúnculo cerebeloso medio. De hecho, una combinación de estos signos puede verse en la mayoría de los pacientes con AMS en diferentes etapas de la enfermedad, independientemente del fenotipo clínico inicial<sup>10</sup>.

### Estudios presinápticos o postsinápticos de la vía nigroestriada

Existe una multitud de trazadores para el estudio mediante tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único

(SPECT) de la vía nigroestriada. Uno de los más usados es el DaTSCAN® (estudio del transportador de la dopamina mediante SPECT con <sup>123</sup>I-ioflupano) y, mediante PET, la <sup>18</sup>F-Dopa (estudia la capacidad de almacenamiento de la dopamina) y el <sup>11</sup>C-DTBZ (estudia la función de los transportadores vesiculares de monoaminas). En la AMS se observa una hipocaptación del trazador en el estriado con ambas técnicas, indicando una degeneración de la vía dopaminérgica presináptica (presente en todos los parkinsonismos degenerativos). Este hallazgo es de utilidad para diferenciar las variantes AMS-C de otras ataxias<sup>11</sup>, aunque hay que tener en cuenta que las variantes



**FIGURA 1.** Principales hallazgos en la resonancia magnética craneal de la AMS. **A:** atrofia cerebelosa; **B:** hiperintensidad de los pedúnculos cerebelosos medios; **C:** ribete putaminal; **D:** signo de la cruz.

AMS-C, sobre todo si no tienen parkinsonismo, pueden tener la vía nigroestriada preservada<sup>12</sup>.

Los estudios que marcan la disfunción postsináptica (receptores D2) mediante PET (<sup>11</sup>C-racloprida) o SPECT (<sup>123</sup>I-IBZM) pueden ser más útiles para diferenciar entre AMS-P (alteración) y EP (preservación), aunque en un tercio de los casos no se objetivan diferencias<sup>13</sup>.

### **Tomografía por emisión de positrones con <sup>18</sup>fluorodesoxiglucosa**

El estudio mediante PET con <sup>18</sup>fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) puede ser útil para diferenciar AMS de EP, destacando la presencia de hipometabolismo a nivel del putamen, región mesencefálica y cerebelo (en la EP es normal o muestra hipercaptación en el putamen). En la

AMS-P puede haber también hipometabolismo en áreas del tálamo, tronco encefálico y córtex. Este patrón tiene una alta especificidad (100%), aunque en etapas iniciales de la enfermedad puede no estar presente<sup>14</sup>. En las variantes AMS-C, un año después de la aparición de síntomas motores se suele observar hipometabolismo de los hemisferios cerebelosos y vermis.

### **Metaiodobencilguanidina**

La gammagrafía cardiaca (<sup>123</sup>I)-MIBG, metaiodobencilguanidina) muestra el estado del sistema autonómico posganglionar y depende de la integridad de las neuronas simpáticas posganglionares. Dado que en la EP la afectación autonómica es tanto preganglionar como posganglionar, esta prueba suele estar alterada en prácticamen-

te todos los casos. En cambio, en la AMS la afectación es predominantemente preganglionar y esta prueba suele ser normal. Aunque los primeros estudios mostraban una sensibilidad y especificidad muy alta (100%)<sup>15,16</sup>, los últimos estudios describen cifras más bajas, con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 77%<sup>17</sup>, con presencia de falsos positivos en la AMS<sup>18</sup> y falsos negativos en la EP<sup>19</sup>.

## Pruebas funcionales

### Estudio de disautonomía

La disautonomía es común, temprana y puede ser grave. Tal como se ha mencionado, se debe primordialmente a un problema central (preganglionar). El estudio de la tensión arterial (TA) es esencial en este tipo de pacientes y se puede realizar en la consulta midiendo la TA en decúbito y posteriormente en bipedestación tras tres minutos. Una bajada de 30 mmHg de la TA sistólica y/o de 15 mmHg de la TA diastólica permite un diagnóstico de probable AMS. Hay estudios que demuestran que aumentar la monitorización a 10 minutos puede mejorar el rendimiento de esta prueba<sup>20</sup>. Un estudio ambulatorio de la TA (MAPA) puede ser de ayuda, ya que además establece si existe hipotensión posprandial y/o hipertensión nocturna. Asimismo, existe un conjunto de pruebas funcionales que pueden ser útiles para el estudio del sistema autónomo en la AMS. Estas incluyen: la mesa basculante, la maniobra de Valsalva y la variabilidad del ritmo cardíaco durante la respiración profunda. En la prueba de inclinación con la mesa basculante, en la AMS encontraremos típicamente un mayor grado de HO, a menudo asociada con hipertensión supina. Durante la maniobra de Valsalva encontraremos un aumento ausente o reducido de la presión arterial en fases II y IV, aunque algunos pacientes tienen dificultades para realizar la maniobra de forma sostenida y completa por dificultades en mantener una adecuada presión intratorácica. Durante la respiración profunda existe una menor variabilidad del ritmo cardíaco y una buena respuesta (o algo atenuada) al levantarse. Finalmente, el estudio de catecolaminas en decúbito vs. supino también puede ser diferencial, ya que mostrará un menor aumento de la noradrenalina en plasma en comparación con personas con EP. Sin embargo, la especificidad de todas estas pruebas para diferenciar entre AMS, EP y DCL aún no está clara<sup>21</sup>.

### Estudio del sueño

Los trastornos del sueño son muy frecuentes en la AMS. El trastorno más común es el trastorno de conducta en sueño REM (TC-SREM), que afecta a un 70-90% de los casos<sup>22</sup>. Este trastorno también es común en otras sinucleinopatías como la EP y la DCL, y no suele estar presente en los parkinsonismos asociados a taupatías como la PSP y la degeneración corticobasal.

Otros trastornos del sueño que pueden presentarse son: hipersomnolencia diurna, piernas inquietas, trastornos de la respiración durante el sueño y estridor<sup>23</sup>. La presencia de estridor es un signo muy específico que apoya el diagnóstico de la enfermedad y obliga a valorar el uso de presión positiva continua de la vía aérea (CPAP), ya que implica peor pronóstico vital<sup>24</sup>. Un estudio de sueño con un videopolisomnograma puede detectar todos estos problemas, apoyar el diagnóstico y ayudar a optimizar el manejo terapéutico.

### Estudios urodinámicos

Las alteraciones urinarias forman parte de los criterios clínicos de la enfermedad y son, junto con la disfunción sexual, unos de los síntomas más frecuentes de la enfermedad, afectando a más del 95% de los casos y estando presentes en etapas muy tempranas de la enfermedad<sup>1,25,26</sup>. Sin embargo, también es uno de los trastornos autonómicos más comunes en la EP<sup>27</sup>, siendo la vejiga hiperactiva un hecho frecuente en ambas enfermedades. La gravedad de estos síntomas suele ser la principal diferencia, con una progresión más rápida a incontinencia urinaria en la AMS<sup>28</sup>. En la AMS, la patofisiología de los síntomas urinarios es mixta, combinando hiperreflexia del detrusor con debilidad del esfínter uretral<sup>29</sup>. Además, los estudios urodinámicos suelen objetivar un volumen medio residual posmiccional mayor en la AMS que en la EP. De forma empírica se considera que un volumen residual de 100 ml o más es altamente específico de AMS<sup>30</sup>.

### Pruebas de olfato

Las pruebas que estudian el olfato también tienen una buena sensibilidad (76-77%) y especificidad (88-95%) para distinguir entre EP y AMS, incluso en etapas prodrómicas, si bien no habría diferencias entre parkinsonismos atípicos<sup>31-33</sup>. Una de las pruebas más conocida y utilizada es la prueba olfativa de la Universidad de Pensilvania<sup>34</sup>. No obstante, la mayoría de los estudios se han realizado en EE.UU. y estas pruebas utilizan olores que a veces no son familiares en personas de otras culturas. Además, hay que tener en cuenta que existen personas con hiposmia secundaria a otros problemas (viral, traumatismo, congénita, tabaquismo) que puede afectar a los resultados.

## TRATAMIENTO

No hay tratamiento curativo ni modificador del curso de la enfermedad, y los tratamientos sintomáticos son limitados y principalmente orientados a mejorar los síntomas asociados al parkinsonismo y la disautonomía. No existen tratamientos efectivos para tratar los síntomas cerebelosos ni posturales.



## Síntomas motores

La levodopa es el principal tratamiento para las variantes AMS-P y para las variantes AMS-C con síntomas parkinsonianos. Aunque típicamente se describe la enfermedad como un parkinsonismo atípico que no responde a levodopa, sí puede haber una discreta e incluso moderada mejoría, sobre todo durante los primeros tres años de la enfermedad<sup>25</sup>. Se calcula que un 40% o más de los casos puede responder a levodopa. Las complicaciones más frecuentes son discinesias, sobre todo orofaciales<sup>35-37</sup>. Para valorar si un paciente responde o no a levodopa se recomienda llegar a dosis de 1.000 mg durante tres meses. En pacientes que no han respondido a levodopa tampoco suele haber mejoría con agonistas dopaminérgicos, por lo que no está aconsejado su uso, ya que pueden empeorar la HO<sup>38</sup>.

Algunos estudios han descrito mejoría motora con amantadina; no obstante, un estudio controlado con placebo, pese a objetivar una tendencia a la mejoría, no logró demostrar resultados significativos<sup>39-41</sup>. Actualmente se están estudiando los efectos de safinamida, un inhibidor de la monoamino oxidasa B con efecto glutamatérgico, como adyuvante de la levodopa<sup>27</sup>.

Un 30% de los casos presenta distonía (cervical, apendicular o facial)<sup>36</sup> y la toxina botulínica puede estar indicada y ser útil<sup>42</sup>, pero hay que vigilar la infiltración en la zona cervical, ya que puede empeorar la disfagia.

## Disautonomía

El manejo de los síntomas disautonómicos es de gran importancia, ya que pueden ser muy invalidantes. La HO se trata como una HO neurógena con medidas preventivas y recomendaciones estándar, además de tratamiento farmacológico cuando es preciso. Las recomendaciones incluyen no realizar cambios posturales rápidos, sobre todo si se lleva mucho tiempo en decúbito o sentado, una adecuada ingesta hídrica (2 litros al día), incrementar la ingesta de sal en la dieta si no hay contraindicaciones y el uso de medias elásticas en las piernas. Además, si existe hipotensión posprandial, se recomienda reducir la cantidad de ingesta en cada toma y aumentar la frecuencia de tomas. Los carbohidratos, la ingesta de alcohol y las bebidas azucaradas suelen aumentar el riesgo de HO. Debe revisarse la medicación que toma el paciente para retirar tratamientos que pueden agravar la HO, como diuréticos, nitratos,  $\alpha$ -bloqueantes (tratamientos para la hipertrofia benigna de próstata),  $\beta$ -bloqueantes, agonistas centrales  $\alpha_2$  y antidepresivos tricíclicos<sup>43,44</sup>. Si concurre anemia debe tratarse, ya que empeora la HO, y si hace falta con eritropoyetina<sup>45</sup>.

Si estas medidas no son suficientes, se pueden combinar con farmacoterapia, teniendo en cuenta que la hipertensión supina es un posible efecto secundario. La fludrocortisona (0,02-0,05 al día) tiene un efecto mineralocorticoide que aumenta el volumen intravascular rete-

niendo líquidos. Es uno de los fármacos históricamente más utilizados, aunque la evidencia científica es limitada<sup>46</sup>. La midodrina (dosis iniciales de 2,5 mg, hasta 10 mg 2-3 veces al día) es un agonista  $\alpha$ -adrenérgico. Su principal efecto secundario es la hipertensión supina, aunque también puede empeorar los síntomas urinarios<sup>47</sup>. La piridostigmina (30-60 mg tres veces al día) es un simpaticomimético y anticolinesterásico que ha demostrado ser útil para reducir la HO sin causar hipertensión supina<sup>48,49</sup>. El efecto es modesto, aunque mejora si hay un buen reservorio simpático o se combina con otros fármacos. Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales. En esta línea, aprovechando que en la AMS las fibras simpáticas periféricas están conservadas, la atomoxetina (10-18 mg dos veces al día), un inhibidor de la recaptación de noradrenalina, también ha demostrado beneficio en la HO, si bien el fármaco no tiene esta indicación aprobada<sup>50</sup>. Finalmente, la droxidopa es un profármaco que se convierte en noradrenalina en tejidos periféricos y en el sistema nervioso central. Aunque no está comercializada ni aprobada en España, sí ha demostrado eficacia en la EP y la AMS, aunque los efectos a medio y largo plazo son más discutibles<sup>51</sup>. Muchas personas con AMS (40%) pueden presentar hipertensión supina por la noche, por lo que en ocasiones son necesarios antihipertensivos de corta duración (captopril 25 mg o parches de nitroglicerina).

Pese a que los síntomas urinarios son los más frecuentes en esta enfermedad, la evidencia clínica sobre su manejo es escasa. Este es especialmente complejo dado que, como se ha comentado anteriormente, el trastorno puede ser mixto. Por este motivo, se recomienda realizar un estudio urodinámico y una buena valoración por parte de urología. Si existe hiperactividad del detrusor se puede optar por mirabegrón (25-50 mg), un agonista  $\beta_3$ -adrenérgico sin efectos anticolinérgicos, antimuscarínicos (solifenacina 5-10 mg) o toxina botulínica, teniendo en cuenta que todos pueden empeorar el residuo posmiccional y los antimuscarínicos pueden empeorar el estreñimiento. Los bloqueantes  $\alpha$ -adrenérgicos (tamsulosina) pueden mejorar los síntomas de hiperactividad del detrusor, pero empeoran la HO. Si los pacientes tienen un residuo > 100 ml se aconseja cateterizaciones periódicas o sonda permanente<sup>52,53</sup>.

El estreñimiento es frecuente y se ha de tratar con recomendaciones dietético-higiénicas: buena hidratación, dieta rica en fibra, aceite de oliva, probióticos y ejercicio. Si el problema persiste se pueden añadir laxantes formadores de volumen, laxantes osmóticos y enemas en casos resistentes<sup>51</sup>.

## Síntomas no motores

Los trastornos del sueño y del estado de ánimo son muy frecuentes en esta enfermedad<sup>26</sup>. El insomnio puede estar presente en un 70% de los casos y sus causas son diversas: acinesia y rigidez, nicturia, ansiedad, síndrome

de piernas inquietas, movimientos periódicos de las extremidades, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) y TC-SREM. Por este motivo, es importante realizar un estudio de sueño completo y tratar el insomnio según las principales causas que lo originan.

La prevalencia de TC-SREM en la AMS es muy alta (70-90%). El síntoma puede disminuir de intensidad a medida que la enfermedad progresa<sup>22,54</sup>. El clonazepam (0,5-2 mg por la noche) es altamente eficaz para el TC-SREM y se tolera bien en la mayoría de los casos, aunque está contraindicado si coexiste SAOS grave, en cuyo caso, la melatonina (3 a 12 mg por la noche) es una buena alternativa<sup>55</sup>.

La CPAP y, en casos graves y resistentes, la traqueostomía, pueden mejorar el estridor, aunque no necesariamente mejoran la supervivencia o el pronóstico vital<sup>56</sup>. El tratamiento con CPAP, además de mejorar el SAOS, puede mejorar la nicturia y en ocasiones el TC-SREM. Otro dato que tener en cuenta es que la nicturia puede ser secundaria a hipertensión supina y, por lo tanto, puede responder a fármacos antihipertensivos<sup>24</sup>.

La ansiedad y la depresión son frecuentes, afectando a más del 50% de los casos<sup>57</sup>. Los fármacos de elección son los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina), dado que los antidepresivos tricíclicos pueden empeorar algunos síntomas disautonómicos, como la HO<sup>38</sup>. Se dispone de algún estudio en modelos animales que sugiere que los antidepresivos ISRS podrían tener un efecto neuroprotector<sup>58</sup>.

Aunque el abanico de posibilidades terapéuticas es grande, la realidad es que la mayoría de los fármacos y terapias tiene un efecto limitado y/o efectos secundarios significativos. Los principales esfuerzos se dirigen actualmente a desarrollar terapias modificadoras del curso de la enfermedad, con potenciales fármacos que actuarían sobre la agregación de la  $\alpha$ -sinucleína, la neuroinflamación y la pérdida neuronal<sup>59</sup>.

Una de las mayores innovaciones de la última década ha sido la creación de equipos de atención multidisciplinaria que suman la experiencia de profesionales de la neurología, urología, psicología, gastroenterología, logopedia, fisioterapia, terapia ocupacional y cuidados paliativos, entre otros<sup>60</sup>. Las terapias no farmacológicas, como la fisioterapia y la terapia ocupacional, han demostrado ser beneficiosas y seguras en este tipo de pacientes<sup>61-63</sup> y están recomendadas sobre todo en etapas iniciales y medias de la enfermedad. Estos enfoques son esenciales para el manejo de esta rara y compleja enfermedad. Deseamos que pronto podamos compartir resultados más alentadores y nuevas alternativas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Köllensperger M, Geser F, Ndayisaba JP, Boesch S, Seppi K, Ostergaard K, et al. Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: Final analysis of the European multiple system atrophy registry. *Mov Disord*. 2010;25(15):2604-12.
- Ozawa T, Paviour D, Quinn NP, Josephs KA, Sangha H, Kilford L, et al. The spectrum of pathological involvement of the striatonigral and olivopontocerebellar systems in multiple system atrophy: clinicopathological correlations. *Brain*. 200;127(12):2657-71.
- Koga S, Aoki N, Uitti RJ, van Gerpen JA, Cheshire WP, Josephs KA, et al. When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA. *Neurology*. 2015;85(5):404-12.
- Cong S, Xiang C, Wang H, Cong S. Diagnostic utility of fluid biomarkers in multiple system atrophy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2020;268:2703-12.
- Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008;71(9):670-6.
- Stankovic I, Quinn N, Vignatelli L, Antonini A, Berg D, Coon E, et al. A critique of the Second Consensus Criteria for Multiple System atrophy. *Mov Disord*. 2019;34(7):975-84.
- Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Diagnosis of multiple system atrophy. *Auton Neurosci*. 2018;211:15-25.
- Bajaj S, Krismer F, Palma JA, Wenning GK, Kaufmann H, Poewe W, et al. Diffusion-weighted MRI distinguishes Parkinson disease from the parkinsonian variant of multiple system atrophy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0189897.
- Wang Y, Butros SR, Shuai X, Dai Y, Chen C, Liu M, et al. Different iron-deposition patterns of multiple system atrophy with predominant parkinsonism and idiopathic Parkinson diseases demonstrated by phase-corrected susceptibility-weighted imaging. *Am J Neuroradiol*. 2012;33(2):266-73.
- Chelban V, Bocchetta M, Hassanein S, Haridy NA, Houlden H, Rohrer JD. An update on advances in magnetic resonance imaging of multiple system atrophy. 2019;266:1036-45.
- Gebus O, Montaut S, Monga B, Wirth T, Cheraud C, Alves Do Rego C, et al. Deciphering the causes of sporadic late-onset cerebellar ataxias: a prospective study with implications for diagnostic work. *J Neurol*. 2017;264(6):1118-26.
- Muñoz E, Iranzo A, Rauek S, Lomeña F, Gallego J, Ros D, et al. Subclinical nigrostriatal dopaminergic denervation in the cerebellar subtype of multiple system atrophy (MSA-C). *J Neurol*. 2011;258(12):2248-53.
- Brooks DJ, Seppi K. Proposed neuroimaging criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2009;24:949-64.
- Tang CC, Poston KL, Eckert T, Feigin A, Frucht S, Gudesblatt M, et al. Differential diagnosis of parkinsonism: a metabolic imaging study using pattern analysis. *Lancet Neurol*. 2010;9(2):149-58.
- Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, Riedel A, Lücking CH. Cardiac uptake of [123I] MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology*. 1999;53(5):1020-5.
- King AE, Mintz J, Royall DR. Meta-analysis of 123I-MIBG cardiac scintigraphy for the diagnosis of Lewy body-related disorders. *Mov Disord*. 2011;26(7):1218-24.
- Treglia G, Stefanelli A, Cason E, Cocciolillo F, Di Giuda D, Giordano A. Diagnostic performance of iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in differential diagnosis between Parkinson's disease and multiple-system atrophy: A systematic review and a meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113(10):823-9.
- Nagayama H, Ueda M, Yamazaki M, Nishiyama Y, Hamamoto M, Katayama Y. Abnormal cardiac [123I]-meta-iodobenzylguanidine uptake in multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2010;25(11):1744-7.
- Tsujioka K, Hasegawa Y, Yokoi S, Yasui K, Nanbu I, Yanagi T, et al. Chronological changes of 123I-MIBG myocardial scintigraphy and clinical features of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(9):945-51.
- Pavy-Le Traon A, Piedvache A, Perez-Lloret S, Calandra-Buonaura G, Cochen-De Cock V, Colosimo C, et al. New insights into orthostatic hypotension in multiple system atrophy: a European multicentre cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(5):554-61.
- Pellecchia MT, Stankovic I, Fanciulli A, Krismer F, Meissner WG, Palma JA, et al. Can autonomic testing and imaging contribute to the early diagnosis of multiple system atrophy? A systematic review and recommendations by the Movement Disorder Society Multiple System Atrophy Study Group. *Mov Disord Clin Pract*. 2020;7(7):750-62.
- Palma JA, Fernandez-Cordon C, Coon EA, Low PA, Miglis MG, Jaradeh S, et al. Prevalence of REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy: A multicenter study and meta-analysis. *Clin Auton Res*. 2015;25(1):69-75.
- Moreno-López C, Santamaría J, Salameo M, Del Sorbo F, Albanese A, Pellecchia MT, et al. Excessive Daytime Sleepiness in Multiple System Atrophy (SLEEMSA Study). *Arch Neurol*. 2011;68(2):223-30.
- Cochen De Cock V. Sleep abnormalities in multiple system atrophy. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(6):16.
- Wenning GK, Geser F, Krismer F, Seppi K, Duerr S, Boesch S, et al. The natural history of multiple system atrophy: A prospective European cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(3):264-74.
- Pérez-Soriano A, Giraldo DM, Ríos J, Muñoz E, Compta Y, Martí MJ, et al. Progression of motor and non-motor symptoms in multiple system atrophy: A prospective study from the Catalan-MSA Registry. *J Parkinsons Dis*. 2021;11(2):685-94.
- Sakakibara R, Panicker J, Simeoni S, Uchiyama T, Yamamoto T, Tateno F, et al. Bladder dysfunction as the initial presentation of multiple system atrophy: a prospective cohort study. *Clin Auton Res*. 2019;29(6):627-31.
- Papatsoris AG, Papapetropoulos S, Singer C, Deliveliotis C. Urinary and erectile dysfunction in multiple system atrophy (MSA). *NeuroUrol Urodyn*. 2008;27(1):22-7.
- Wenning GK, Scherfner C, Granata R, Bösch S, Verny N, Chaudhuri KR, et al. Time course of symptomatic orthostatic hypotension and urinary incontinence in patients with postmortem confirmed parkinsonian syndromes: A clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(5):620-3.
- Yamamoto T, Asahina M, Yamanaka Y, Uchiyama T, Hirano S, Fuse M, et al. The utility of post-void residual volume versus sphincter electromyography to distinguish between multiple system atrophy and Parkinson's disease. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169405.

31. Krismer F, Pinter B, Mueller C, Mählkecht P, Nocker M, Reiter E, et al. Sniffing the diagnosis: Olfactory testing in neurodegenerative parkinsonism. *Park Relat Disord.* 2017;35:36-41.
32. Wenning GK, Shephard B, Hawkes C, Petrukevitch A, Lees A, Quinn N. Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurol Scand.* 1995;91(4):247-50.
33. Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Palma JA, Biaggioni I, Low PA, Singer W, et al. Natural history of pure autonomic failure: A United States prospective cohort. *Ann Neurol.* 2017;81(2):287-97.
34. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the university of pennsylvania smell identification test: A standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav.* 1984;32(3):489-502.
35. Hughes AJ, Colosimo C, Kleedorfer B, Daniel SE, Lees AJ, Hughes AJ, et al. The dopaminergic response in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55(11):1009-13.
36. Geser F, Wenning GK, Seppi K, Stampfer-Kountchev M, Scherfler C, Sawires M, et al. Progression of Multiple System Atrophy (MSA): A prospective natural history study by the European MSA Study Group (EMSA SG). *Mov Disord.* 2006;21(2):179-86.
37. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A, Ang L. Levodopa efficacy and pathological basis of Parkinson syndrome. *Clin Neuropharmacol.* 1990;13(6):553-8.
38. Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy. *N Engl J Med.* 2015;372(3):249-63.
39. Rajput AH, Uitti RJ, Fenton ME, George D. Amantadine effectiveness in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Park Relat Disord.* 1998;3(4):211-4.
40. Friedberg A, Erikk I, Nassar M, Sprecher E, Schlesinger I. Efficacy of parenteral amantadine therapy in the treatment of multiple system atrophy with predominant parkinsonism. *Clin Neuropharmacol.* 2018;41(5):160-3.
41. Wenning GK. Placebo-controlled trial of amantadine in multiple-system atrophy. *Clin Neuropharmacol.* 2005;28(5):225-7.
42. Müller J, Wenning GK, Wissel J, Seppi K, Poewe W. Botulinum toxin treatment in atypical parkinsonian disorders associated with disabling focal dystonia. *J Neurol.* 2002;249(3):300-4.
43. Palma JA, Kaufmann H. Management of orthostatic hypotension. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2020;26(1):154-77.
44. Park JW, Okamoto LE, Shibao CA, Biaggioni I. Pharmacologic treatment of orthostatic hypotension. *Auton Neurosci.* 2020;229:102721.
45. Winkler AS, Marsden J, Parton M, Watkins PJ, Chaudhuri KR. Erythropoietin deficiency and anaemia in multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2001;16(2):233-9.
46. Schreglmann SR, Büchele F, Sommerauer M, Epprecht L, Kägi G, Hägele-Link S, et al. Pyridostigmine bromide versus fludrocortisone in the treatment of orthostatic hypotension in Parkinson's disease - a randomized controlled trial. *Eur J Neurol.* 2017;24(4):545-51.
47. Wright RA, Kaufmann HC, Perera R, Opfer-Gehrking TL, McElligott MA, Sheng KN, et al. A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology.* 1998;51(1):120-4.
48. Koga S, Dickson DW. Recent advances in neuropathology, biomarkers and therapeutic approach of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(2):175-84.
49. Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, Suarez GA, Klein CM, Hines S, et al. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Arch Neurol.* 2006;63(4):513.
50. Ramirez CE, Okamoto LE, Arnold AC, Gamboa A, Diedrich A, Choi L, et al. Efficacy of atomoxetine versus midodrine for the treatment of orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension.* 2014;64(6):1235-40.
51. Pérez-Lloret S, Quarracino C, Otero-Losada M, Rascol O. Droxidopa for the treatment of neurogenic orthostatic hypotension in neurodegenerative diseases. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(6):635-45.
52. Ogawa T, Sakakibara R, Kuno S, Ishizuka O, Kitta T, Yoshimura N. Prevalence and treatment of LUTS in patients with Parkinson disease or multiple system atrophy. *Nature Reviews Urology.* 2017;14:79-89.
53. Palma JA, Kaufmann H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. *Mov Disord.* 2018;33:372-90.
54. Iranzo A. Sleep and breathing in multiple system atrophy. *Curr Treat Options Neurol.* 2007;9(5):347-53.
55. Ferini-Strambi L, Marelli S. Sleep dysfunction in multiple system atrophy. *Curr Treat Options Neurol.* 2012;14(5):464-73.
56. Cortelli P, Calandra-Buonaura G, Benarroch EE, Giannini G, Iranzo A, Low PA, et al. Stridor in multiple system atrophy: Consensus statement on diagnosis, prognosis, and treatment. *Neurology.* 2019;93(14):630-9.
57. Santangelo G, Cuoco S, Pellecchia MT, Erro R, Barone P, Picillo M. Comparative cognitive and neuropsychiatric profiles between Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neurol.* 2018;265(11):2602-13.
58. Valera E, Ubhi K, Mante M, Rockenstein E, Masliah E. Antidepressants reduce neuroinflammatory responses and astroglial alpha-synuclein accumulation in a transgenic mouse model of multiple system atrophy. *Glia.* 2014;62(2):317-37.
59. Mészáros L, Hoffmann A, Wihan J, Winkler J. Current symptomatic and disease-modifying treatments in multiple system atrophy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8).
60. Meissner WG, Fernagut PO, Dehay B, Péran P, Traon AP Le, Foubert-Samier A, et al. Multiple system atrophy: Recent developments and future perspectives. *Mov Disord.* 2019;34:1629-42.
61. Jain S, Dawson J, Quinn NP, Playford ED. Occupational therapy in multiple system atrophy: A pilot randomized controlled trial. *Mov Disord.* 2004;19(11):1360-4.
62. Wedge F. The impact of resistance training on balance and functional ability of a patient with multiple system atrophy. *J Geriatr Phys Ther.* 2008;31(2):79-83.
63. Raccagni C, Goebel G, Gaßner H, Granata R, Ndayisaba J-P, Seebacher B, et al. Physiotherapy improves motor function in patients with the Parkinson variant of multiple system atrophy: A prospective trial. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;67:60-5.