

Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson

PUNTOS CLAVE

- La enfermedad de Parkinson (EP) es un proceso neurodegenerativo crónico, progresivo y multisistémico, provocado por la pérdida o degeneración de neuronas dopaminérgicas.
- El principal factor de riesgo es la edad, pero también pueden influir factores genéticos y ambientales.
- Se caracteriza principalmente por los síntomas motores (bradicinesia, temblor en reposo, rigidez e inestabilidad postural) y por otros síntomas no motores que afectan las funciones sensoriales, emocionales, cognitivas, y autonómicas.
- Evoluciona con diferentes estadios y su presentación clínica varía entre los individuos.
- El diagnóstico se basa en criterios clínicos y el proceso incluye: establecer la existencia de parkinsonismo, hacer diagnóstico diferencial, determinar EP establecida o probable y exploración periódica.
- No hay pruebas diagnósticas complementarias (marcadores bioquímicos, test genéticos o pruebas de imagen) de utilidad para orientar o confirmar el diagnóstico clínico.
- El tratamiento de la EP es sintomático y no existen terapias curativas, modificadoras de la enfermedad o neuroprotectoras. Debe abordarse de forma multidisciplinar, individualizada y consensuada con el paciente; incluyendo terapia farmacológica, medidas complementarias y en su caso, tratamientos invasivos.
- El tratamiento antiparkinsoniano debe iniciarse cuando los síntomas interfieren en la vida del paciente y establecerse individualizadamente.
- La terapia dopaminérgica (levodopa, agonistas dopaminérgicos, IMAO-B, inhibidores de la COMT) es la base del tratamiento de los síntomas motores, y también se utilizan otros fármacos (anticolinérgicos, amantadina), generalmente como complemento a los anteriores.
- Al avanzar la EP en pacientes tratados con terapia dopaminérgica (sobre todo levodopa), suelen desarrollarse complicaciones motoras que empeoran con la progresión de la enfermedad y requieren ajustes y cambios del tratamiento; y en algunos casos, terapias de segunda línea.
- En la mayoría de los casos, antes del tratamiento específico de los síntomas no motores (si existe), se recomienda descartar otras posibles causas y optimizar el tratamiento antiparkinsoniano.
- Las medidas complementarias (comunicación con la persona afectada y su entorno, información, dieta, ejercicio físico, adaptación del entorno, etc) y el seguimiento, pueden ayudar a optimizar los resultados del tratamiento y mejorar la calidad de vida de los pacientes.



INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un proceso neurodegenerativo crónico, progresivo y multisistémico, que cursa con síntomas motores y no motores (1-4).

La **fisiopatología** de la EP es compleja y no ha sido definitivamente clarificada (5,6). Está provocada por la pérdida o degeneración de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra de los ganglios basales y de otras áreas del cerebro y tronco encefálico (1-3,5); aunque también se ven afectados otros neurotransmisores como la acetilcolina, la serotonina y la norepinefrina (3). Los cambios de la sustancia negra se asocian con la presencia de inclusiones citoplasmáticas llamadas cuerpos de *Lewy*; que se han encontrado también en otras regiones periféricas y centrales del sistema nervioso (2-4,7). Existen diferentes teorías sobre los mecanismos celulares implicados en la degeneración y la pérdida neuronal, que incluyen la disfunción mitocondrial, la inflamación, el estrés oxidativo y la degradación defectuosa de las proteínas (4-7).

SUMARIO

- Introducción.
- Presentación clínica: signos y síntomas.
 - Síntomas motores.
 - Síntomas no motores.
 - Evolución.
- Diagnóstico.
- Tratamiento.
- Tratamiento de síntomas motores.
 - Fármacos.
 - Seguridad.
 - Complicaciones motoras.
- Tratamiento de síntomas no motores.
- Medidas complementarias.
- Seguimiento en atención primaria.
- Bibliografía.

Aunque la **etiología** de la EP no se conoce con exactitud, parece ser un proceso multifactorial; siendo la edad el principal factor de riesgo, aunque también pueden influir factores genéticos (antecedentes familiares en primer grado y determinadas mutaciones) y ambientales (2-5). Como contrapartida, también se han identificado otros factores “protectores”, que podrían reducir el riesgo o evitar su desarrollo; aunque existen discrepancias sobre la influencia de todos estos factores (1,2,5,6).

La **incidencia** y la **prevalencia** de la EP han aumentado considerablemente en los últimos años a nivel mundial, con mayor rapidez que otros trastornos neurodegenerativos (3,5,6,8); siendo el segundo trastorno degenerativo más común después de la enfermedad de Alzheimer (2,4,9). En la actualidad, se calcula que en Andalucía hay más de 22.000 personas con EP (9).

Su frecuencia aumenta progresivamente con la edad: desde el 0,3% en la población >40 años, al 1%-2% en mayores de 60-65 y al 3%-5% en mayores de 80 ; siendo la edad media de las personas diagnosticadas de 70,5 años (1-8,10). En cuanto a su incidencia, se estiman 100-200 casos/100.000 personas/año en >40 años (1,6,10). Es más frecuente en hombres que en mujeres y su pronóstico es también peor en los hombres (1,3,6).

Aunque los profesionales de referencia son los especialistas en neurología, los médicos de atención primaria pueden tener un papel fundamental en la identificación de los pacientes y su diagnóstico, la comunicación con la persona afectada y su entorno, la derivación a los especialistas, la adherencia al tratamiento y el seguimiento (8,9,11).

El **objetivo** del presente artículo es proporcionar una visión general práctica y actualizada de la EP y su tratamiento, incidiendo en aquellas cuestiones que puedan ser de mayor utilidad para el médico de atención primaria.

PRESENTACIÓN CLÍNICA: SIGNOS Y SÍNTOMAS

Durante mucho tiempo, la EP se ha considerado un trastorno del sistema motor caracterizado principalmente por **síntomas motores**: bradicinesia, temblor en reposo, rigidez muscular y pérdida de los reflejos posturales. Pero en la actualidad, se reconoce como un proceso diverso y complejo de presentación clínica multisistémica, que presenta una amplia variedad de **síntomas no motores** (2-5,7-9,12) (ver Tabla 1).

Síntomas motores

La deficiencia de dopamina es responsable de los síntomas motores característicos de la EP y constituye la base para el diagnóstico y el principal objetivo de las terapias (2,4,8).

Comienzan de forma unilateral y luego se extienden al lado contralateral, pero permanecen asimétricos a lo largo del curso de la enfermedad (1,2,4,7,8,12):

- El **temblor** ocurre mayoritariamente mientras el paciente está en reposo, suele ser más notable en las extremidades superiores, pero también puede apreciarse en las piernas, el mentón y la mandíbula.
- La **bradicinesia** se caracteriza por una ralentización generalizada de los movimientos, simplificación de tareas motoras complejas y fatiga por movimientos repetitivos.
- La **rigidez** se reconoce por la resistencia a los esfuerzos externos para provocar un movimiento articular pasivo; y también puede causar cambios en la marcha y el equilibrio.
- La **inestabilidad postural** aparece en estadios más avanzados de la enfermedad como consecuencia de una alteración en los reflejos posturales. Se caracteriza por un caminar inclinado hacia delante de hombros y cabeza, siendo uno de los factores que influyen en el incremento de caídas.

Tabla 1. Principales síntomas y signos de la enfermedad de Parkinson

| Síntomas / signos motores |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> · Bradicinesia, acinesia, hipocinesia. · Temblor de reposo. · Rigidez. · Inestabilidad postural. · Otros: hipomimia, disminución del balanceo de brazos y del parpadeo, distonía, cambio en la escritura, deterioro de la destreza, discinesia, alteraciones del habla (disartria hipocinética, hipofonía, palilalia), dificultad para caminar y girar, festinación, bloqueos. |
| Síntomas / signos no motores |
| <ul style="list-style-type: none"> · Neuropsiquiátricos: depresión, ansiedad, apatía, abulia, deterioro cognitivo, demencia, psicosis, ataques de pánico, alucinaciones, delirios, confusión. · Disfunción autonómica: estreñimiento, hipotensión ortostática, disfunción urinaria, disfunción sexual, hiperhidrosis, alteración de la termoregulación, blefaritis, sialorrea, disfagia. · Trastornos del sueño: RBD, insomnio, somnolencia diurna, fragmentación del sueño, síndrome de piernas inquietas, trastornos respiratorios. · Otros: fatiga, hiposmia, ageusia, dolor, trastornos visuales, seborrea, pérdida de peso y masa muscular, aumento del riesgo de caídas, mala nutrición. |

RBD: trastorno conductual del sueño REM con movimientos oculares rápidos.

Modificada de: (1-3,5,11,12)

Síntomas no motores

Pueden preceder y/o acompañar a los síntomas motores y afectan las funciones sensoriales, emocionales, cognitivas y autonómicas; y pueden ser tan debilitantes y discapacitantes como los síntomas motores y empeorar sustancialmente la calidad de vida del paciente (2-5,7-9,12).

Pueden aparecer progresivamente durante un período prodrómico de hasta 10-20 años antes de que se manifiesten los síntomas motores. Son poco específicos y pueden ser difíciles de reconocer en las primeras etapas de la enfermedad; lo que puede dificultar y retrasar el diagnóstico (1-3,5,8,10).

No se conoce con certeza el vínculo de estos síntomas con la neurodegeneración posterior del cerebro; y durante las fases iniciales de la enfermedad, no es posible predecir su evolución (3,12).

A menudo son consecuencia del propio tratamiento antiparkinsoniano (sobre todo dopaminérgico), pero también pueden estar provocados o empeorar por otros tratamientos no antiparkinsonianos u otros trastornos o procesos patológicos (9,11,13-15).

Los síntomas no motores más frecuentes en personas con EP son (2,7,9,11,13-15):

- **Trastornos neuropsiquiátricos:** son los síntomas no motores más frecuentes en personas con EP, son muy discapacitantes y limitan significativamente su calidad de vida. Suelen aparecer con la enfermedad avanzada y según ésta progresa, aumenta su frecuencia y su gravedad y se dificulta su tratamiento.
- **Disfunción autonómica:** es secundaria a la disfunción del sistema nervioso autónomo y puede asociarse con trastornos cardiovasculares, gastrointestinales, urogenitales y de termorregulación (sensación anormal de calor o frío).
- **Trastornos del sueño:** pueden tener diferentes causas, incluyendo los síntomas motores nocturnos de la EP o los tratamientos farmacológicos. La somnolencia diurna suele aparecer sobre todo en la enfermedad avanzada.

Evolución

La EP pasa por diferentes estadios y su sintomatología y evolución clínica varían entre los individuos (1,3,11,12). Se han definido varios **subtipos clínicos** de la enfermedad que difieren en la respuesta terapéutica y el pronóstico, aunque la clasificación de los pacientes en cada subgrupo puede cambiar a medida que avanza la enfermedad (3,5,10-12).

Para valorar la **gravedad** y la **progresión** de la EP se han propuesto varias **escalas** de clasificación clínica, siendo la de *Hoehn* y *Yarh* la más utilizada por su simplicidad; si bien hay tener en cuenta que la presencia de situaciones comórbidas en estadios avanzados, puede empeorar la situación basal del paciente (1,11):

- Estadio 0: no hay signos de enfermedad.
- Estadio 1: enfermedad unilateral.
- Estadio 2: enfermedad bilateral, sin alteración del equilibrio.
- Estadio 3: enfermedad bilateral leve a moderada con inestabilidad postural; físicamente independiente.
- Estadio 4: incapacidad grave, aún capaz de caminar o permanecer de pie sin ayuda.
- Estadio 5: permanece en silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda.

DIAGNÓSTICO

La presencia de temblor, rigidez, lentitud, problemas de equilibrio y/o trastornos de la marcha en una persona, debe hacer sospechar la presencia de EP; y en ese caso, se recomienda derivar al paciente lo antes posible y sin tratamiento, a un especialista con experiencia en el diagnóstico (2,9,10,16).

El diagnóstico de la EP se realiza a partir de la historia clínica y el examen físico y neurológico del paciente, pero no existen unos criterios estándar o de referencia (1-5,9-11,16).

Los pasos del proceso diagnóstico serían (ver Tabla 2):

1. Establecer la existencia de parkinsonismo, definido por la presencia de unos **criterios clínicos básicos** u obligatorios que, según el [UK Parkinson's Disease Society Brain Bank](#), serían los principales síntomas motores: bradicinesia, rigidez, temblor en reposo e inestabilidad postural (3,10,11). Esta última no se incluye en los criterios básicos del [Movement Disorder Society Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson Disease o MDS](#), al ser un síntoma de aparición tardía (1,2,4,5,16).
2. Hacer un diagnóstico diferencial con otras posibles causas de parkinsonismo (1,4,5,10,16) (ver Tabla 3).
3. Determinar si se trata de EP clínicamente establecida o EP clínicamente probable, en función de los **criterios de apoyo** o adicionales, los **de exclusión** y las **señales de alerta** o "banderas rojas" (1,2,4,5,10,16).
4. Explorar periódicamente la posible aparición de nuevos síntomas, que podrían hacer replantear el diagnóstico (1,2,10).

No existen **pruebas diagnósticas complementarias** (marcadores bioquímicos, test genéticos o pruebas de imagen) que orienten el diagnóstico de la EP y ninguna se ha mostrado de utilidad para confirmar el diagnóstico clínico. Generalmente no se requieren y su uso rutinario no se justifica, salvo en el contexto de los ensayos clínicos o para el diagnóstico diferencial (1-5,10,11,16).

Tabla 2.- Criterios clínicos para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson (*)

| Criterios básicos (obligatorios) |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Bradicinesia y, al menos, uno de los siguientes: - Rigidez. - Temblor en reposo. |
| Criterios de apoyo (adicionales) |
| <ul style="list-style-type: none"> - Temblor en reposo. - Respuesta al tratamiento dopaminérgico. - Discinesia inducida por fármacos (levodopa). - Disfunción olfativa (pérdida de olfato o denervación simpática cardiaca objetivada en gammagrafía con MIBG). |
| Criterios de exclusión (#) |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Historia</u> <ul style="list-style-type: none"> - Ausencia de beneficio de fármacos dopaminérgicos (dosis suficiente, enfermedad de gravedad moderada). - Uso actual o reciente (6-12 meses anteriores) de bloqueantes dopaminérgicos. - Otra causa documentada de parkinsonismo. ▪ <u>Examen físico</u> <ul style="list-style-type: none"> - Signos cerebelosos (ataxia, dismetría). - Demencia temprana (incluida demencia frontotemporal o afasia progresiva). - Parálisis de la mirada vertical supranuclear (incapacidad para mover los ojos voluntariamente a pesar de conservación de los movimientos oculares reflejos). - Parkinsonismo limitado a extremidades inferiores (durante >3 años). - Signos corticales: afasia (lenguaje alterado), apraxia (rendimiento deficiente de habilidades motoras aprendidas) o pérdida sensorial cortical (incapacidad para reconocer objetos colocados en la mano a pesar de la percepción normal del tacto ligero y el dolor). ▪ <u>Imágenes</u> <ul style="list-style-type: none"> - Neuroimagen funcional normal del sistema dopaminérgico presináptico (exploración del transportador de dopamina). |
| Señales de alerta o “banderas rojas” (&) |
| <ul style="list-style-type: none"> - Ausencia completa de progresión durante >5 años. - Ausencia de síntomas no motores durante >5 años. - Parkinsonismo simétrico. - Deterioro de la marcha de inicio rápido (uso de silla de ruedas en <5 años). - Caídas tempranas y recurrentes (<3 años). - Déficits autonómicos tempranos graves (hipotensión ortostática, incontinencia urinaria en <5 años). - Déficits bulbares tempranos graves (habla ininteligible, deterioro significativo de la deglución en <5 años). - Estridor inspiratorio. - Signos piramidales (hiperreflexia, dedo del pie hacia arriba). - Distonía temprana y grave en manos y cuello (<10 años). |
| <p>EP clínicamente establecida: criterios básicos + ausencia absoluta de criterios de exclusión + al menos dos criterios de apoyo + ausencia de señales de alerta.</p> <p>EP clínicamente probable: criterios básicos + ausencia absoluta de criterios de exclusión + 1-2 señales de alerta y al menos 1-2 criterios de apoyo.</p> <p>EP: Enfermedad de Parkinson; MIBG: metayodobencilguanidina.</p> <p>(*) Basado en Movement Disorder Society (MDS) Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson Disease</p> <p>(#) La presencia de cualquier criterio de exclusión descarta EP</p> <p>(&) La presencia de señales de alerta sugiere un diagnóstico diferente a EP. La presencia de más de 2 señales de alerta descarta EP</p> |

Modificada de: (1,2,4,16).

Tabla 3.- Otras posibles causas de parkinsonismo

| | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Temblor esencial o distónico. ▪ Parálisis supranuclear progresiva. ▪ Atrofia multisistémica. ▪ Degeneración corticobasal. ▪ Demencia por cuerpos de Lewy. ▪ Enfermedad de Alzheimer. ▪ Enfermedad de neurona motora. ▪ Neuroimágenes sin evidencia de déficit dopaminérgico. ▪ Calcificación idiopática y familiar de los ganglios basales. ▪ Enfermedad cerebrovascular. ▪ Infecciones (encefalitis vírica, asociadas a VIH). ▪ Trastornos metabólicos (p.ej. enfermedad de Wilson). | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Exposición a neurotoxinas (monóxido de carbono, metanol, pesticidas, etc). ▪ Traumatismo craneoencefálico. ▪ Tumores. ▪ Hidrocefalia de presión normal. ▪ Hematoma subdural crónico. ▪ Depresión grave con enteltecimiento psicomotor. ▪ Fármacos: antipsicóticos, antieméticos (metoclopramida), metildopa, cinaricina, amiodarona, litio, ácido valproico, tetrabenazina, inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la acetilcolinesterasa, antagonistas del calcio (diltiazem, verapamilo). |
|--|--|

Modificada de: (1,2,4,7,8,16)

TRATAMIENTO

Al ser un proceso neurodegenerativo crónico y progresivo, la EP requiere un tratamiento a largo plazo, cuyos objetivos son promover el bienestar socio-psicológico del paciente y preservar su calidad de vida, autonomía e independencia el mayor tiempo posible, mediante el control de los síntomas; así como retrasar -en la medida de lo posible- el deterioro cognitivo (1,2,7,11,14).

No hay un tratamiento estándar aplicable a todos los pacientes con EP, ni terapias curativas, modificadoras de la enfermedad o neuroprotectoras (3-5,7,9,11,14). Dada la complejidad, heterogeneidad y variabilidad individual de la EP, es poco probable que una única intervención se muestre eficaz en todas sus formas y subtipos (3,5).

El tratamiento de la EP requiere un abordaje:

- **Multidisciplinar**, con intervención de diferentes profesionales sanitarios y apoyo emocional y psicológico; incluyendo terapia farmacológica, medidas complementarias y en su caso, tratamiento quirúrgico u otros tratamientos invasivos (5,9,11,14,17).
- **Individualizado**, teniendo en cuenta en cada paciente (1,2,5,7-9,11,15,17):
 - Situación clínica: sintomatología y gravedad, comorbilidades, tratamientos concomitantes y riesgo de interacciones.
 - Características y circunstancias personales: edad, forma y calidad de vida, grado de discapacidad, funcionalidad y limitaciones en la vida diaria, interferencia de los síntomas en la actividad laboral y social.
 - Opinión del propio paciente: necesidades, preferencias y objetivos.
 - Riesgos y beneficios potenciales de cada una de las opciones terapéuticas y riesgo de complicaciones motoras y neuropsiquiátricas.
- **Toma de decisiones compartida y consensuada**, previa valoración con el paciente (8,11,14,15,17).

El tratamiento farmacológico de la EP tiene como objetivo restaurar los niveles de actividad dopaminérgica cerebral para atenuar los síntomas motores y mejorar los síntomas no motores (1,11,14).

TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS MOTORES

El tratamiento antiparkinsoniano no debe demorarse cuando los síntomas interfieren en la vida del paciente, alterando o limitando su funcionalidad y su capacidad de trabajar y socializar o causándole discapacidad (4,5,7,9,11). Existen opiniones discrepantes sobre si debe iniciarse en pacientes con síntomas no discapacitantes; ya que no está claro si su inicio temprano puede influir en la evolución clínica o la progresión de la enfermedad (4,5,7,11,17).

Tanto la selección de los fármacos como la pauta y los ajustes o modificaciones posteriores, deben hacerse siempre de forma individualizada (1,2,5,7-9,11,15,17).

La **terapia dopaminérgica** constituye la base del tratamiento de los síntomas motores asociados a la EP, incluyendo (en orden descendente de potencia): levodopa (asociada o no a inhibidores de la catecol-O-metil-transferasa o COMT), agonistas dopaminérgicos e inhibidores de la monoaminoxidasa tipo B (IMAO-B). En determinados casos y, generalmente como complemento a los anteriores, pueden utilizarse **otros fármacos**: anticolinérgicos y amantadina (ver Tabla 4).

La levodopa se considera el tratamiento de primera elección en la mayoría de pacientes con EP, especialmente >65 años y/o con afectación funcional moderada-grave. En pacientes <65 años, con afectación funcional leve o en fases iniciales de la enfermedad, el tratamiento puede iniciarse con agonistas dopaminérgicos o IMAO-B; si bien, la mayoría de estos pacientes requieren tratamiento con levodopa al progresar la enfermedad. Cuando la respuesta al tratamiento inicial resulta inadecuada, insuficiente o errática, debe modificarse la pauta de dosificación, asociar levodopa con otros fármacos y/o utilizar formas de administración alternativas (3,4,8,9,14,17,18). (ver Algoritmo 1)

Fármacos

▪ Levodopa

Es el fármaco con actividad dopaminérgica más potente y el más eficaz para el control de los síntomas motores de la EP (1,3,9,11,14,15,19). Es un precursor de la dopamina, que atraviesa la barrera hematoencefálica y se transforma en dopamina por la acción de la DOPA-decarboxilasa a nivel central y periférico. La respuesta es rápida, tiene una vida media corta ($\approx 1,5$ h) y se metaboliza rápida y extensamente (1,3).

Se administra siempre (excepto por inhalación) asociada con un inhibidor de la decarboxilasa (carbidopa, benserazida), que impide su transformación extracerebral en dopamina, reduciendo los efectos adversos periféricos y permitiendo minimizar la dosis. La dosificación debe ser individualizada, comenzando con dosis bajas y aumentando progresivamente hasta la mínima dosis eficaz (300-400 mg) (1,3,9,11,19).

Los alimentos -en particular los ricos en proteínas- podrían reducir su absorción y en principio, se recomienda administrarla con el estómago vacío (30-60 minutos antes de las comidas o 1-2 horas después); si bien, para evitar o reducir los efectos adversos gastrointestinales (sobre todo al inicio del tratamiento), puede administrarse junto con alimentos (1,3,9,11,14,15,19).

Tras 2-5 años de tratamiento con levodopa, su efecto se va reduciendo y puede resultar errático, pudiendo producirse un empeoramiento o reaparición de los síntomas; y a medida que la enfermedad avanza, pueden aparecer complicaciones motoras (1,3,9,11,14,15,19). El riesgo de efectos adversos y complicaciones motoras son causa frecuente de rechazo del tratamiento, especialmente en los pacientes más jóvenes (3).

Tabla 4.- Fármacos para el tratamiento de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson

| | Fármacos (Formas farmacéuticas) | Uso terapéutico | Efectos adversos / precauciones |
|---|---|--|--|
| LEVODOPA ± INHIBIDORES DE LA DECARBOXILASA | | | |
| TERAPIA DOPAMINÉRGICA | Levodopa/carbidopa (C,CLP,GI) (#) Levodopa/benserazida (C,CLP) Levodopa (INH) | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Levodopa se utiliza siempre asociada con inhibidores de la decarboxilasa para reducir la dosis y los efectos adversos periféricos (excepto por inhalación). ▫ Tratamiento más eficaz para los síntomas motores. ▫ Dosificación individualizada y progresiva. ▫ Primera elección en la mayoría de pacientes, especialmente >65 años. ▫ Alternativa a agonistas dopaminérgicos en <65 años. ▫ Pierde efecto tras 3-5 años de tratamiento (respuesta no uniforme). ▫ Las formulaciones orales de liberación prolongada pueden ser de utilidad para los síntomas nocturnos y el "off" matutino. ▫ El gel intestinal puede ser de utilidad para reducir el fenómeno "wearing-off" en pacientes con EP avanzada. | <ul style="list-style-type: none"> ▫ <u>Periféricos</u> (más frecuentes al inicio del tratamiento): náuseas, vómitos, anorexia, rubor, cólicos abdominales, estreñimiento, palpitaciones, hipotensión ortostática. ▫ <u>Centrales</u> (más frecuentes en EP avanzada): mareos, aturdimiento, somnolencia, confusión, alucinaciones, trastornos psicóticos, pesadillas. ▫ <u>Uso prolongado</u>: complicaciones motoras (fluctuaciones motoras y discinesias). ▫ <u>Interrupción brusca o ↓ rápida</u>: síndrome neuroléptico maligno. ▫ <u>Precaución</u> en ola de calor: riesgo de síndrome de deshidratación-agotamiento o golpe de calor. ▫ <u>Dosis elevadas</u>: riesgo de trastornos del control de impulsos (*). |
| | AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS | | |
| TERAPIA DOPAMINÉRGICA | NO ERGÓTICOS Pramipexol (C,CLP) Ropinirol (C,CLP) Rotigotina (PT) Apomorfina (I) | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Eficacia inferior a levodopa para los síntomas motores. ▫ Requieren ajuste cuidadoso de la dosis y estrecho seguimiento. ▫ Pueden ser de utilidad en EP de inicio temprano (<65 años) y en las fases iniciales de la enfermedad (síntomas motores moderados y algunos síntomas no motores). ▫ Combinados con levodopa en casos avanzados permiten reducir la dosis de ésta y la incidencia de complicaciones motoras. ▫ Su potencia es menor como alternativa a levodopa en monoterapia. ▫ Agonistas dopaminérgicos no ergóticos: uso preferente frente a los ergóticos. No hay evidencias de la superioridad de ningún fármaco sobre los otros | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Efectos adversos más frecuentes que levodopa (sobre todo neuropsiquiátricos) que pueden ser causa de la interrupción del tratamiento. ▫ Menor riesgo de complicaciones motoras que levodopa. ▫ Náuseas, vómitos, mareos, aturdimiento, alucinaciones, somnolencia, discinesia, trastornos del control de impulsos (*), edema periférico (tobillos), confusión, hipotensión ortostática, estreñimiento. ▫ <u>Interrupción brusca o ↓ rápida</u>: síndrome abstinencia o privación dopaminérgica (ansiedad, ataques de pánico, apatía, depresión, dolor, náuseas, vértigo, síndrome neuroléptico maligno). |
| | ERGÓTICOS Bromocriptina (C) Cabergolina (C) | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Apomorfina (subcutánea): se utiliza sobre todo como terapia de rescate para el control de las fluctuaciones motoras "on-off" graves (incapacitantes, persistentes) en pacientes con EP avanzada. ▫ Agonistas dopaminérgicos ergóticos: muy poco utilizados en la práctica clínica actual por sus efectos adversos. Su uso sólo se justifica en combinación con levodopa, cuando los no ergóticos son ineficaces o no se toleran. | <ul style="list-style-type: none"> ▫ <u>Precaución/evitar</u> en >70 años (peor tolerados) y en personas con riesgo de trastornos del control de impulsos (*). ▫ Pramipexol: riesgo de somnolencia diurna brusca. ▫ Rotigotina: reacciones cutáneas en el lugar de aplicación. ▫ Apomorfina: nódulos en el lugar de inyección. Pretratar con antiemético. Precaución en personas con deterioro cognitivo o trastornos psiquiátricos. ▫ Agonistas dopaminérgicos ergóticos: fibrosis o valvulopatía cardíaca, fibrosis pulmonar. Precisan monitorización cardíaca y control estrecho (renal, sedimentación globular). |
| IMAO-B (inhibidores de la monoaminoxidasa B) | | | |
| TERAPIA DOPAMINÉRGICA | Rasagilina (C) Selegilina (C) Safinamida (C) | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Efecto dopaminérgico mínimo. ▫ Eficacia inferior a levodopa y agonistas dopaminérgicos para los síntomas motores. ▫ No hay evidencias de la superioridad de ningún fármaco sobre los otros. ▫ Facilidad de administración. ▫ Rasagilina, selegilina: pueden ser de utilidad (monoterapia) como tratamiento inicial de la EP en pacientes jóvenes, con síntomas leves; y combinados con levodopa o agonistas dopaminérgicos en EP media o avanzada. <ul style="list-style-type: none"> · En monoterapia pueden retrasar o reducir la necesidad de tratamiento dopaminérgico. · Combinados con agonistas dopaminérgicos pueden mejorar el control de los síntomas. · Combinados con levodopa pueden reducir el fenómeno "wearing-off" pero empeorar las discinesias. ▫ Safinamida: puede ser de utilidad combinado con levodopa en pacientes con EP avanzada y fluctuaciones motoras. Puede reducir el fenómeno "wearing-off" sin empeorar las discinesias. | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Relativamente bien tolerados. ▫ Menor riesgo de complicaciones motoras que levodopa y agonistas dopaminérgicos. ▫ Náuseas, insomnio, somnolencia, confusión, alucinaciones, mareos, hipotensión ortostática, edema, cefaleas. ▫ Riesgo elevado de <u>interacciones</u> <ul style="list-style-type: none"> · Uso concomitante con otros serotoninérgicos (ISRS, otros IMAO, antidepressivos tricíclicos, hierba de San Juan, opioides): riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertensión, sudoración, confusión, desorientación, fiebre, temblor, mioclonía, diarrea, náuseas, taquicardia, enrojecimiento). · Uso concomitante con metilfenidato, anfetaminas o aminorreticoides: hipertensión grave. · Uso concomitante con dextrometorfano: riesgo de episodios psicóticos. ▫ Selegilina: más efectos adversos que rasagilina. Combinado con levodopa: puede potenciar náuseas, insomnio, confusión, discinesias. ▫ Rasagilina, safinamida: vigilar posible hipertensión tras ingerir alimentos con tiramina (p.ej. queso). |

| INHIBIDORES COMT (catecol-O-metil-transferasa) | | |
|--|---|--|
| Entacapona (C) (#) Tolcapona (C) Opicapona (C) | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Son tratamientos complementarios a levodopa, ya que en monoterapia carecen de efecto. ▫ Incrementan la biodisponibilidad de levodopa, pueden aumentar y prolongar su efecto y permiten reducir su dosis. ▫ De utilidad sobre todo en pacientes con fluctuaciones motoras (fenómeno "wearing-off") que no se estabilizan con levodopa. ▫ Entacapona: puede ser eficaz en pacientes con fluctuaciones motoras "on-off" leves. ▫ Tolcapona: Uso limitado por riesgo de toxicidad hepática fatal. ▫ Opicapona: Puede mejorar el fenómeno "wearing-off". Sólo una dosis/día. | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Pueden ↑ efectos adversos dopaminérgicos de levodopa (discinesias, náuseas, confusión, alucinaciones, hipotensión ortostática, etc). ▫ Dorsalgia, diarrea, somnolencia diurna, ataques de sueño repentinos. ▫ Entacapona: puede colorear la orina de naranja. No se asocia a hepatotoxicidad. ▫ Tolcapona: puede colorear la orina de naranja. Riesgo de toxicidad hepática fatal. Precisa monitorización estrecha de la función hepática. ▫ Opicapona: no se asocia a hepatotoxicidad. |
| ANTICOLINÉRGICOS | | |
| Biperideno (C,CLP,I) Trihexifenidilo (C) Prociclidina (C) | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Pueden mejorar el temblor y la rigidez pero no la bradicinesia. Pueden mejorar la disfunción vesical y babeo. ▫ Poco utilizados en la práctica clínica actual por su eficacia limitada y efectos adversos. ▫ Pueden ser de utilidad como tratamiento de inicio en casos concretos en <65 años, con temblor predominante que no presenten bradicinesia; o combinados con levodopa en pacientes con temblor resistente. ▫ Una vez prescritos resulta complicada su retirada, por la reaparición del temblor. | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Sequedad de boca y de ojos, estreñimiento, visión borrosa, trastornos cognitivos y neuropsiquiátricos (pérdida de memoria, confusión, alucinaciones, aturdimiento), retención urinaria (sobre todo varones), taquicardia, deterioro de la temorrregulación (sobre todo adultos mayores). ▫ Podrían favorecer el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas (tipo Alzheimer). ▫ <u>Precaución</u> en: ancianos y personas con deterioro cognitivo o enfermedades neuropsiquiátricas; y en personas con hiperplasia prostática benigna o glaucoma de ángulo cerrado (↑ presión intraocular). ▫ <u>Interrupción brusca:</u> efecto rebote. |
| AMANTADINA | | |
| Amantadina (C) | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Eficacia moderada y efecto de corta duración. ▫ No es de primera elección, uso muy limitado. ▫ Combinado con levodopa puede ser de utilidad en EP avanzada para tratar discinesia persistente o grave. ▫ No se utiliza en monoterapia. | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Efectos adversos anticolinérgicos (↑ si se usa conjuntamente con otros fármacos anticolinérgicos). ▫ Edema periférico, <i>livedo reticularis</i> (decoloración rojiza y azulada de la piel), insomnio, alucinaciones, confusión, ↑ presión intraocular. ▫ Riesgo elevado de <u>interacciones</u>. ▫ <u>Evitar</u> consumo de alcohol y administración al final de la tarde (insomnio). ▫ <u>Interrupción brusca</u> o ↓ dosis: riesgo de exacerbación grave de síntomas parkinsonianos, síndrome neuroléptico maligno. ▫ <u>Precaución</u> en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal (requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal). |

C: comprimidos/cápsulas; CLP: comprimidos/cápsulas de liberación prolongada; EP: enfermedad de Parkinson; GI: gel intestinal; I: inyectables; INH: cápsulas para inhalación; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; PT: parche transdérmico.

(*) Trastornos del control de impulsos: comportamiento compulsivo, ludopatía, hipersexualidad, psicosis, hipomanía, alcoholismo, comidas compulsivas

(#) En España hay disponible una asociación a dosis fijas de levodopa/carbidopa/entacapona.

Modificada de: (1,3,4,8,9,11,14,15,18,19)

▪ Agonistas dopaminérgicos

Actúan estimulando directamente los receptores dopaminérgicos postsinápticos, y al contrario que levodopa, no requieren metabolizarse para ejercer su efecto (1,3,9,11,15).

▪ IMAO-B (inhibidores de la monoaminoxidasa B)

Actúan inhibiendo el metabolismo de levodopa a nivel central, potenciando su efecto y su eficacia y reduciendo los requerimientos de la misma. La safinamida tiene además otro mecanismo de acción no dopaminérgico, modulando la liberación anormal de glutamato (1,3,9,11,14,15,19).

▪ Inhibidores COMT (catecol-O-metil-transferasa)

Reducen el metabolismo de levodopa, aumentando su vida media y sus efectos terapéuticos y reduciendo los requerimientos de la misma; pero pueden potenciar sus efectos adversos (1,3,11,19).

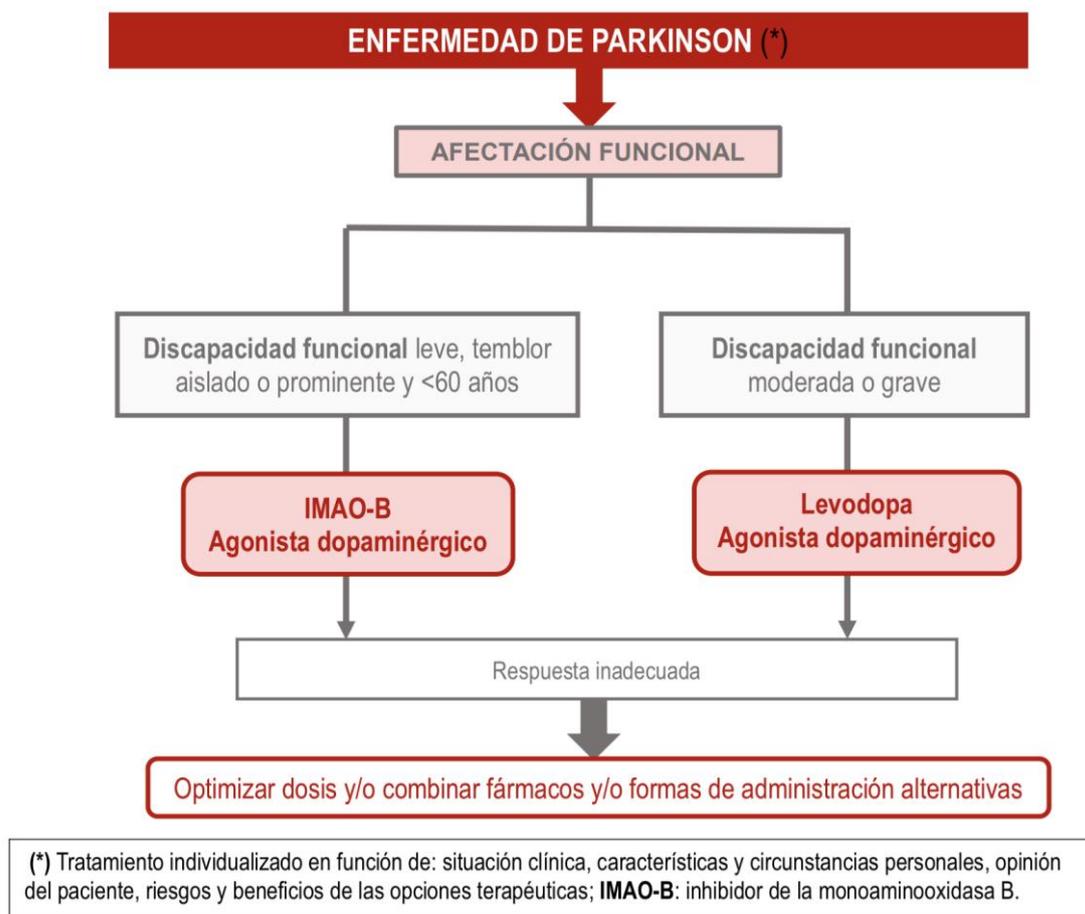
▪ Anticolinérgicos

Antagonizan parcialmente la actividad colinérgica cerebral exacerbada por la deficiencia de acción dopaminérgica (3,11). Fueron los primeros fármacos que se utilizaron en el tratamiento de la EP, pero en la actualidad su uso está muy limitado por su modesta eficacia y sus efectos adversos; especialmente en mayores de 70 años (1,3,9,11,14).

▪ Amantadina

Es un fármaco antiviral con efectos anticolinérgicos, que actúa como agonista dopaminérgico, favoreciendo la liberación de dopamina y retrasando su absorción (1,3,9,11,14,19).

Algoritmo 1.- Tratamiento de inicio de los síntomas motores en la enfermedad de Parkinson



Tomado de: (9)

Seguridad

Para minimizar los **efectos adversos** de la terapia dopaminérgica se recomienda (1,2,6,14,15,19):

- Utilizar siempre la dosis más baja posible para el control adecuado de la sintomatología.
- No interrumpir bruscamente el tratamiento (p.ej. por ingresos hospitalarios, procesos intercurrentes o para evitar las complicaciones motoras), por el riesgo de que se produzca acatisia aguda o síndrome neuroléptico maligno o reaparezcan los síntomas antiparkinsonianos de forma súbita.
- Tener mucha precaución con procesos o situaciones que pudiesen interferir en la absorción de los fármacos y reducir su efecto de forma súbita (p.ej. gastroenteritis, cirugía abdominal, etc).
- Cumplir la pauta terapéutica, para evitar los riesgos derivados de los cambios bruscos del tratamiento, ya que los retrasos u olvidos de dosis, podrían causar un empeoramiento o reaparición de los síntomas.

Complicaciones motoras

A medida que la EP avanza, en pacientes tratados con terapia dopaminérgica (sobre todo con levodopa) suelen desarrollarse complicaciones motoras en forma de fluctuaciones o discinesias, que empeoran progresivamente (3-5,9,11,15,20,21). Aunque no se ha clarificado definitivamente, las complicaciones pueden estar relacionadas con la duración de la enfermedad, el grado de degeneración dopaminérgica y la dosis del tratamiento (1,3,11,14,19).

- a) Las **fluctuaciones** son las variaciones clínicas que el paciente experimenta según la respuesta a levodopa, alternando periodos "on" con mejoría sintomática y periodos "off" con reaparición de los síntomas. Al principio las fluctuaciones suelen ser predecibles, relacionadas con los niveles plasmáticos de levodopa; pero conforme avanza la enfermedad, pueden llegar a ser impredecibles siendo más complejo su control (3,5,9,11,15,20). Pueden distinguirse varios tipos de fluctuaciones (9,11,15,20):

- Acinesia matutina: empeoramiento al despertar, suele ser la primera en aparecer.
- Deterioro fin de dosis o “wearing off”: empeoramiento progresivo al final de la dosis.
- “Off” súbito: empeoramiento brusco sin relación con la toma de levodopa.
- Fallo de dosis (retrasada, parcial o completa): relacionado con interacción de alimentos y gastroparesia.
- Empeoramiento al inicio de la dosis, sobre todo temblor.
- Rebote al final de la dosis: síntomas más intensos al final de la dosis.
- Fluctuaciones “on-off”: oscilaciones al azar con cambios bruscos de los síntomas durante una dosis.

b) Las **discinesias** son movimientos involuntarios que aparecen durante el tratamiento crónico con agentes dopaminérgicos (3,5,9,11,15,20,21). Pueden distinguirse varios tipos de discinesias (9,11,15,20):

- Discinesias de pico de dosis: movimientos coreicos generalizados, en relación con niveles más elevados de levodopa. Sólo se tratan si son discapacitantes.
- Discinesias bifásicas: generalmente en piernas, coreodistónicas, dolorosas, coinciden con aumento y descenso de los niveles de levodopa.
- Distonías del “off”: afectan sobre todo piernas y pies y son dolorosas.

Para reducir la gravedad y el impacto de las complicaciones motoras y aminorar su empeoramiento, habitualmente se requieren ajustes y cambios en el tratamiento antiparkinsoniano, que suelen ser complejos y difíciles de manejar, por lo que deben ser realizados por un especialista, de forma individualizada y de acuerdo con el paciente (4,5,9,11,15,20,21).

Antes de realizar los cambios, se recomienda comprobar el cumplimiento del tratamiento y la pauta terapéutica (dosis y horarios), así como identificar y tratar otros posibles trastornos o procesos patológicos (infecciones, alteraciones electrolíticas, estreñimiento, etc) o tratamientos recibidos por la persona afectada, que pudiesen desencadenar o empeorar dichas complicaciones (11,20).

Tratamiento de las complicaciones motoras (ver Algoritmo 2):

- Fluctuaciones motoras (4,5,9,15,20,21)
 - Separar la administración de levodopa de la ingesta de proteínas, si se comprueba o se sospecha que éstas pudiesen afectar al efecto de levodopa (reducción del período “on”).
 - Ajustar la dosis de levodopa en cada toma y/o la frecuencia de administración; y si fuese necesario, agregar dosis adicionales al final del día.

- Adicionar (o aumentar dosis) agonistas dopaminérgicos (orales o transdérmicos), IMAO-B o inhibidores COMT (según los casos).
- Administrar formulaciones orales de liberación prolongada de levodopa (por la noche en caso de síntomas nocturnos o pérdida del efecto matutino).
- Terapia de rescate con apomorfina subcutánea (plumas o jeringas precargadas) o levodopa inhalada, si se producen períodos “off” repentinos e imprevisibles.

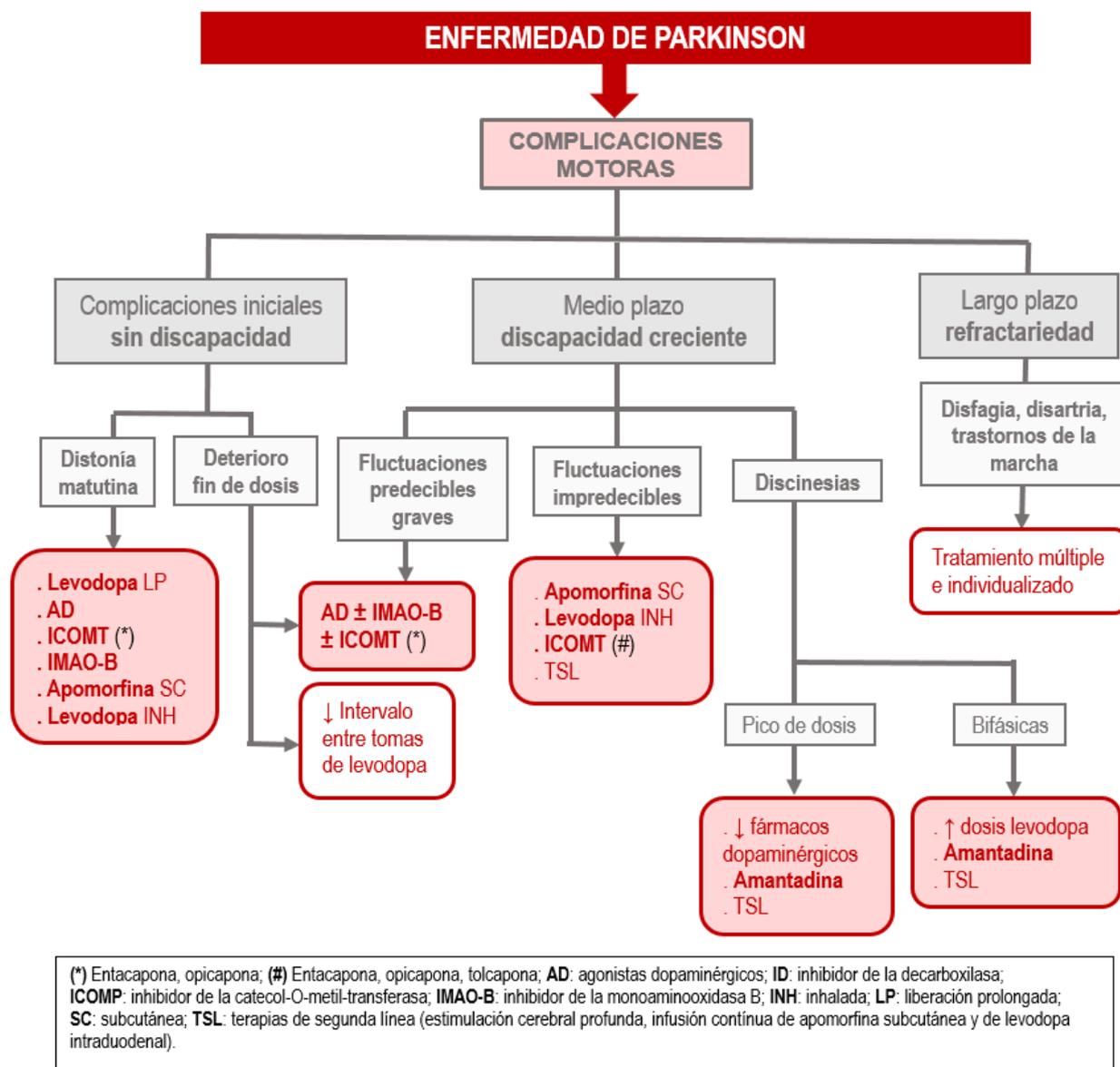
- Discinesias (4,5,9,20,21)

- Discinesias de pico de dosis discapacitantes.
 - Reducir la dosis de levodopa en cada toma y ajustar el intervalo de administración.
 - Retirar (o reducir dosis) agonistas dopaminérgicos, IMAO-B o inhibidores COMT (según los casos).
 - Adicionar amantadina al tratamiento antiparkinsoniano (casos graves, complicados o persistentes).
- En el caso de las discinesias bifásicas existe menos evidencia. Se podría potenciar el tratamiento dopaminérgico a expensas de empeorar las discinesias de pico de dosis.
- En las distonías del “off”, el manejo es similar al deterioro fin de dosis. Si la distonía es dolorosa, otras opciones serían el rescate con apomorfina y, en determinados casos, la infiltración con toxina botulínica.

- En pacientes con complicaciones motoras complejas, graves o persistentes, a pesar del tratamiento óptimo con las opciones anteriores o que las toleran mal, podrían considerarse las terapias de segunda línea, cuyo objetivo es realizar una estimulación dopaminérgica continua. Para ello se dispone de la estimulación cerebral profunda (con una indicación más restringida según la edad y la presencia de deterioro cognitivo), y las terapias de infusión continua de apomorfina subcutánea y de levodopa/carbidopa intraduodenal (gel). La elección se realizará de forma individualizada, según las características del paciente (1-4,9,11,14,15,20,21).

- Existen otras complicaciones motoras como los bloques o congelaciones de la marcha, que si aparecen en “off” pueden mejorar con la optimización del tratamiento dopaminérgico. Sin embargo, si aparecen en “on”, no se dispone de fármacos con suficiente evidencia para su control y en este caso, pueden ser útiles las pistas visuales (9,15,20,21).

Algoritmo 2.- Tratamiento de las complicaciones motoras en enfermedad de Parkinson



Tomado de: (9)

TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS NO MOTORES

Antes de utilizar los tratamientos específicos para cada síntoma, se recomienda descartar otras posibles causas (patologías o fármacos); y en su caso, ajustar el tratamiento antiparkinsoniano. Los pacientes con EP pueden presentar síntomas no motores que no disponen de un tratamiento específico con eficacia demostrada, y deben tratarse con medidas no farmacológicas; y en la mayoría de los casos, estas medidas deben considerarse antes del tratamiento farmacológico específico de cada síntoma

y/o como complemento al mismo. El tratamiento específico de algunos síntomas no difiere de las personas sin EP; y en cualquier caso, debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones con los fármacos antiparkinsonianos, de empeoramiento de los síntomas motores y de contraindicaciones (9,11,13-15) (ver Tabla 5).

Tabla 5.- Tratamiento de los principales síntomas no motores asociados a la enfermedad de Parkinson

| SÍNTOMAS | CONSIDERACIONES GENERALES | TERAPIA FARMACOLÓGICA |
|---|---|---|
| Síntomas neuropsiquiátricos | | |
| Trastornos psicóticos | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Delirios: a menudo con contenido paranoide. ▫ Identificar (y tratar) posibles causas: infecciones, alteraciones electrolíticas o metabólicas, pérdida de visión, hipoacusia, lesiones cerebrales, etc. ▫ Reducir/retirar fármacos no imprescindibles y/o potencialmente causantes (anticolinérgicos, benzodiazepinas, antidepresivos, etc). ▫ Posible efecto adverso de fármacos antiparkinsonianos→considerar reducir/retirar. | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Evitar antipsicóticos típicos (fenotiazinas, butirofenonas) y algunos atípicos (risperidona, olanzapina): riesgo de empeorar síntomas motores. ▫ Psicosis moderada: considerar quetiapina. ▫ Casos refractarios o graves: considerar clozapina (especial control por riesgo de agranulocitosis). ▫ Posible utilidad en alucinaciones: anticolinesterásicos (rivastigmina) |
| Deterioro cognitivo / demencia | <ul style="list-style-type: none"> ▫ ↑ Riesgo con la edad. ▫ Identificar (y tratar) posibles causas: anemia, depresión, infecciones, alteraciones electrolíticas, disfunción tiroidea, déficit vitamina B₁₂ o ácido fólico, etc. ▫ Reducir/retirar fármacos no imprescindibles y/o potencialmente causantes o agravantes (anticolinérgicos, benzodiazepinas, etc). ▫ Posible efecto adverso de fármacos antiparkinsonianos→ considerar reducir/retirar. | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Fases leves o moderadas: considerar anticolinesterásicos (rivastigmina, donepezilo, galantamina). Podrían empeorar el temblor y se asocian a efectos adversos (pérdida de peso, diarreas)→uso limitado. |
| Depresión / ansiedad | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Tratamiento similar a personas sin EP (aunque la dosis mínima efectiva de antidepresivos es inferior). ▫ Considerar psicoterapia y terapia cognitivo-conductual. ▫ Posible efecto adverso de fármacos dopaminérgicos (deprivación dopaminérgica por interrupción brusca o ↓ rápida)→optimizar tratamiento (considerar asociar o ↑ dosis de pramipexol). ▫ Pueden ocurrir de forma independiente o conjunta. ▫ Depresión: los síntomas pueden superponerse a los de la EP. ▫ Ansiedad: puede estar relacionada con fluctuaciones. Diferenciar de acatisia. | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Depresión <ul style="list-style-type: none"> · Primera elección: ISRS (fluoxetina, sertralina, escitalopram, paroxetina), IRSN (venlafaxina, duloxetina, reboxetina). Precaución por riesgo de empeorar síntomas motores. · Casos resistentes (sobre todo si predomina el temblor): tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina). Evitar -en la medida de lo posible- por riesgo de efectos adversos anticolinérgicos (hipotensión ortostática, caídas, deterioro cognitivo). · Evitar ISRS y tricíclicos en pacientes tratados con IMAO-B (selegilina, rasagilina) por riesgo de síndrome serotoninérgico; y precaución en pacientes tratados con entacapona o tolcapona. ▫ Ansiedad <ul style="list-style-type: none"> · Considerar ISRS (sertralina, citalopram), IRSN (venlafaxina, mirtazapina). · Considerar ansiolíticos: benzodiazepinas (<4 semanas), buspirona. |
| Apatía / abulia | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Pueden estar asociadas (o no) a depresión. ▫ Cambios del estilo de vida. ▫ Considerar psicoterapia y terapia cognitivo-conductual. | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Asociadas a depresión: tratar depresión. ▫ No asociadas a depresión o resistentes al tratamiento antidepresivo: sin tratamiento eficaz demostrado. ▫ Posible utilidad (evidencia muy limitada): rivastigmina, rotigotina. |
| Trastornos del control de impulsos (*) | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Generalmente, efecto adverso de agonistas dopaminérgicos→ reducir/retirar. ▫ Considerar terapia cognitivo-conductual. | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Sin tratamiento eficaz demostrado. ▫ Considerar: amantadina, naltrexona, zonisamida, amantadina, topiramato, valproico. |

Disfunción autonómica

| | | |
|--------------------------------|--|---|
| Hipotensión ortostática | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Puede asociarse con síncope, caídas, trastornos cognitivos y fluctuaciones. ▫ Tratamiento escalonado. ▫ Identificar (y tratar) posibles causas: ingesta escasa de líquidos, otras patologías (disfunción cardíaca, neuropatía diabética, anemia, etc), tratamientos farmacológicos (antihipertensivos, diuréticos, antidepresivos, alfabloqueantes). ▫ ↑ ingesta sal y líquidos, evitar cafeína al anocheceer y alcohol, hacer comidas frecuentes y poco copiosas, elevar la cabecera de la cama 30°-40° e incorporarse muy lentamente, considerar medias de compresión (previa exclusión de insuficiencia arterial), evitar ambientes calurosos y depleción de volumen, ejercicio moderado. ▫ Reducir/retirar fármacos potencialmente causantes. ▫ Posible efecto adverso de fármacos antiparkinsonianos (dopaminérgicos, anticolinérgicos, IMAO-B)→reducir/cambiar tratamiento. | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Casos resistentes o graves: considerar fludrocortisona (mineralocorticoide), midodrina (simpaticomimético α-adrenérgico), piridostigmina, domperidona (antiemético). |
| Estreñimiento | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Se relaciona con ↓ motilidad intestinal. ▫ Puede interferir absorción de fármacos antiparkinsonianos. ▫ Tratamiento escalonado similar a personas sin EP. ▫ ↑ Ingesta de fibra y líquidos, ejercicio físico, evitar alimentos astringentes. ▫ Casos complicados, graves o resistentes: masaje abdominal, estimulación rectal, evacuación digital. ▫ Evitar/reducir/retirar anticolinérgicos. | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Considerar laxantes (ocasionalmente, tiempo corto): suplementos de fibra, emolientes, osmóticos (lactulosa, macrogol), formadores de volumen (ispagula o plantago, metilcelulosa) supositorios glicerina, microenemas. ▫ Posible utilidad (evidencia muy limitada): probióticos, domperidona. |
| Náuseas / vómitos | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Suelen aparecer al iniciar o ↑ dosis de tratamiento dopaminérgico y mejoran con el paso del tiempo → informar al paciente ▫ Posible efecto adverso de fármacos dopaminérgicos. ▫ Aconsejar tomar los medicamentos con las comidas. | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Síntomas persistentes: domperidona (reducir/retirar cuando las náuseas desaparezcan). ▫ Evitar metoclopramida (riesgo de empeoramiento del parkinsonismo). |
| Sialorrea / babeo | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Se relacionan con ↓ motilidad orofaríngea. ▫ Para ↓ babeo: mantener los labios cerrados, tragar saliva a menudo, mantener posición erguida, mascar chicle o tomar caramelos (sin azúcar). ▫ Promover buena higiene oral. ▫ Considerar terapia del habla, del lenguaje y de la disfagia. ▫ Reducir/retirar fármacos potencialmente causantes (p.ej. antipsicóticos). | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Casos resistentes o graves: atropina sublingual (utilizar gotas de colirio); toxina botulínica (inyección en glándulas salivares); glicopirronio; ipratropio sublingual |
| Disfagia | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Se relaciona con anomalías de la función muscular. ▫ Más frecuente en etapas avanzadas de la EP, afecta a todas las fases de la deglución. ▫ Contribuye a sialorrea y ↑ riesgo de aspiración y neumonía. ▫ Puede producirse en periodos "off"→prolongar efecto del tratamiento antiparkinsoniano y cambiar horarios de comidas. ▫ Considerar: técnicas para tragar, modificación de la dieta, ejercicios para fortalecer músculos respiratorios. | |
| Rinorrea | | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Sin tratamiento eficaz demostrado. ▫ Posible utilidad (evidencia limitada): ipratropio nasal (aerosol). |
| Hiperhidrosis | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Suele acompañar los trastornos de termorregulación, es frecuente por la noche. ▫ Descartar posibles causas (p.ej. hipertiroidismo). ▫ Higiene diaria, utilizar desodorantes/antitranspirantes, ropa de tejidos naturales y transpirables, evitar alimentos picantes y comidas muy grasas. ▫ Si se asocia a fluctuaciones motoras o discinesia→ ajustar dosis de antiparkinsonianos. | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Casos resistentes: considerar preparados tópicos con aluminio; betabloqueantes (propranolol); oxibutinina (dosis bajas); toxina botulínica (local); clonidina (dosis bajas). |

| | | |
|------------------------------------|---|---|
| Disfunción urinaria | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Determinar tipo de disfunción antes de iniciar tratamiento (urgencia, frecuencia, nicturia). ▫ Identificar (y tratar) posibles causas: infección urinaria, diabetes, hiperplasia prostática (derivar a urología si se considera necesario). ▫ Ejercicios vesicales, horario regular para la micción, facilitar acceso al baño. ▫ Nicturia: ↓ ingesta líquidos tarde-noche; optimizar terapia dopaminérgica nocturna (↑ dosis nocturna de levodopa); elevar la cabecera de la cama | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Evitar anticolinérgicos que atraviesan barrera hematoencefálica (riesgo de confusión): oxibutinina, tolterodina, solifenacina. ▫ Considerar anticolinérgicos que no atraviesan la barrera hematoencefálica (menor riesgo de confusión): cloruro de trospio, fesoterodina. ▫ Considerar tamsulosina, doxazosina, mirabegrón, toxina botulínica (inyección en músculo detrusor de la vejiga). |
| Disfunción sexual | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Disfunción eréctil/anorgasmia: <ul style="list-style-type: none"> · Suele relacionarse con falta de autonomía, trastorno del estado de ánimo o discapacidad motora. · Descartar posibles causas: hipotiroidismo, hiperprolactinemia, depresión, antidepresivos. · Reducir/retirar fármacos α-bloqueantes (disfunción eréctil), ISRS (anorgasmia) y otros fármacos serotoninérgicos. · Pueden mejorar al ↓ síntomas motores. ▫ Hipersexualidad: <ul style="list-style-type: none"> · Más frecuente en hombres jóvenes. · Posible efecto adverso de agonistas dopaminérgicos. ▫ Mujeres: posible utilidad de lubricantes vaginales y orinar antes de actividad sexual. | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Disfunción eréctil/anorgasmia: <ul style="list-style-type: none"> · Considerar inhibidores de 5-fosfodiesterasa (sildenafil, tadalafilo), salvo contraindicación. · Casos refractarios: posible utilidad de alprostadilo intracavernoso, apomorfina. |
| Trastornos del sueño | | |
| Insomnio / piernas inquietas / RDB | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Promover buena higiene del sueño: horario regular de acostarse, cama y temperatura confortables y evitar: siestas, estimulantes, comidas copiosas y ejercicio antes de acostarse. ▫ Identificar (y tratar) posibles causas: problemas respiratorios o de motricidad, anemia o déficit de hierro (piernas inquietas), depresión, etc. ▫ Mal control de síntomas nocturnos que pueden impedir o perturbar el sueño → optimizar dosis de antiparkinsonianos; considerar antiparkinsonianos dopaminérgicos de acción prolongada al acostarse (levodopa liberación controlada, rotigotina, ropinirol, pramipexol). ▫ Considerar terapia cognitivo-conductual. ▫ RDB, piernas inquietas: considerar retirada de antidepresivos serotoninérgicos (ISRS, IRSN) por riesgo de agravamiento. | <ul style="list-style-type: none"> ▫ RDB: Considerar clonazepam (dosis bajas y precaución por riesgo de sedación y caídas), melatonina. ▫ Insomnio: considerar hipnóticos (zolpidem, trazodona, doxepina, melatonina, amitriptilina. ▫ Piernas inquietas: considerar gabapentina, pregabalina. |
| Somnolencia diurna | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Ocasionalmente sueño repentino. ▫ Identificar (y tratar) posibles causas: <ul style="list-style-type: none"> · Mal descanso nocturno (ver otros trastornos del sueño). · Agonistas dopaminérgicos → reducir/retirar · Fármacos con efecto sedante (antihistamínicos, antipsicóticos, ansiolíticos, antidepresivos) → reducir dosis o cambiar fármaco. ▫ Advertir al paciente de posible riesgo al conducir u otras actividades. | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Casos refractarios: considerar modafinilo, metilfenidato, cafeína, selegilina. |
| Otros | | |
| Fatiga | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Se superpone con depresión y somnolencia diurna. ▫ Investigar (y tratar) posibles causas: somnolencia diurna, depresión, hipotiroidismo, otros tratamientos. ▫ Ajustar tratamientos antiparkinsonianos. ▫ Considerar terapia ocupacional. | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Sin tratamiento eficaz demostrado. ▫ Posible utilidad (casos concretos): metilfenidato, modafinilo, rasagilina. |
| Dolor | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Generalmente relacionado con distonía y rigidez musculoesquelética (fase "off") o de origen neuropático central. ▫ Optimizar tratamiento antiparkinsoniano. ▫ Ejercicio (suave si es neuropático) y considerar fisioterapia. | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Musculoesquelético: analgésicos. ▫ Neuropático: analgésicos, antiepilépticos (gabapentina), antidepresivos tricíclicos (amitriptilina). Vigilar efectos adversos. |
| Pérdida de peso | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Descartar otras causas (trastornos endocrinos, neoplasias). ▫ Investigar posible disfagia o discinesia. ▫ Considerar suplementos dietéticos. ▫ Considerar derivar a nutricionista o logopeda. | |

EP: enfermedad de Parkinson; **IRSN:** inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; **ISRS:** inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; **RBD:** trastorno de la conducta del sueño REM con movimientos oculares rápidos;

(*) Trastornos del control de impulsos: comportamiento compulsivo, ludopatía, hipersexualidad, psicosis, hipomanía, alcoholismo, comidas compulsivas.

Modificada de: (3-5,8,9,11,13-15,19,21)

MEDIDAS COMPLEMENTARIAS

Comunicación

Es importante mantener una correcta comunicación con la persona afectada, su entorno familiar y cuidadores, que genere una relación de confianza y facilite su participación en la toma de decisiones y la adherencia al tratamiento. Se debe proporcionar **información** suficiente, adecuada, eficaz, basada en la evidencia, y adaptada a la capacidad, necesidades y preferencias del paciente y su entorno y al grado de evolución de la enfermedad; y siempre que sea posible, facilitar información oral y escrita. Tener en cuenta la forma (estilo), frecuencia (repetición), accesibilidad y credibilidad; evitar la sobrecarga de información que podría generar miedo, ansiedad, etc; e intentar transmitir tranquilidad y esperanza (1,2,5,8,9,11,14,15,22).

Los principales aspectos sobre los que se debería informar son (8,9,11,15,18,22):

- Diagnóstico.
- Sintomatología, pronóstico y evolución de la enfermedad.
- Posibles cambios en las relaciones sociales y personales, funcionalidad, autonomía, actividades de la vida diaria (p.ej. conducción de vehículos) y necesidad de atención médica.
- Opciones terapéuticas: beneficios y riesgos.
- Plan de cuidados y tratamiento (prioridades, toma de decisiones compartida).
- Autocuidado, manejo de la medicación y adaptación del entorno en el hogar.
- Importancia de la adherencia al tratamiento y del cumplimiento de la pauta (dosis y horarios).
- Fases avanzadas: posibilidad de cuidados paliativos y otras cuestiones (p.ej. voluntades anticipadas).
- Recursos disponibles: páginas web, asociaciones de pacientes, contacto con personal sanitario, ayudas económicas, equipamientos y dispositivos (para el cuidado personal y el hogar).

Dieta

Es importante que los pacientes con EP mantengan un buen estado nutricional, con una dieta variada, equilibrada, sin restricciones especiales, rica en fibra y con una hidratación adecuada para prevenir el estreñimiento. En general no se recomienda la restricción de proteínas, salvo si éstas afectan al efecto de levodopa en pacientes con enfermedad avanzada y/o fluctuaciones motoras. Pueden administrarse suplementos de vitamina D y calcio para reducir el riesgo de osteoporosis cuando estén indicados; pero no se recomiendan los suplementos de creatina, vitamina E, coenzima Q10 u otros, como terapia neuro-protectora. La dieta mediterránea se ha asociado a menor incidencia y progresión del parkinsonismo en pacientes adultos mayores (1,2,4,5,11,15,18,22).

En pacientes con problemas de deglución y riesgo de atragantamiento o aspiración, pueden ser de utilidad las comidas en forma de puré o papillas, cubiertos ligeros (plástico), pajitas para beber, etc. Para minimizar los problemas de motilidad

gastrointestinal y las náuseas, pueden hacerse comidas más frecuentes y menos abundantes, comer y beber despacio, masticar bien, evitar zumo de naranja y pomelo (por acidez) y alimentos muy grasos o muy dulces, no mezclar alimentos calientes y fríos, siendo preferibles los fríos o a temperatura ambiente, permanecer sentado 30 min. después de comer y evitar el cepillado de dientes y el ejercicio inmediatamente después de comer (11,22).

Actividad física

Puede ayudar a mejorar el equilibrio, la flexibilidad, la movilidad, la postura, la marcha y la fuerza de las personas con EP; favoreciendo su funcionalidad, capacidad motriz y calidad de vida. Debe fomentarse en todos los pacientes con EP, especialmente en las fases iniciales de la enfermedad; y realizarlo de forma regular y continuada ya que su efecto desaparece si se suspende. Sería recomendable un ejercicio de intensidad moderada, como el aeróbico (sobre todo en el agua), tai chi, natación, baile, estiramientos, entrenamiento de alta resistencia, ciclismo, caminar rápido o en cinta, etc (1,2,4,5,8,11,14,15,18,19,22).

Fisioterapia y terapia ocupacional

Pueden ayudar a mantener la independencia funcional y la autonomía del paciente, facilitando las actividades de la vida diaria y mejorando la movilidad y la calidad de vida (1,2,5,8,9,11,14,15,18,22).

Terapia del habla y el lenguaje

De utilidad para la rehabilitación y prevención de los trastornos relacionados con la comunicación, las funciones orofaciales y la deglución; que a su vez, pueden estar relacionados con la pérdida de peso. Pueden mejorar sustancialmente las relaciones sociales y la calidad de vida de los pacientes y podrían considerarse desde los estadios iniciales de la enfermedad (1,9,11,15,22).

Apoyo psicológico

Puede ayudar a reducir el impacto de los síntomas emocionales, cognitivos, conductuales o del comportamiento en la vida de las personas con EP, sus familiares y cuidadores; así como favorecer la aceptación y adaptación a la enfermedad (11,22).

Otras recomendaciones (11,18)

- Adecuar el entorno doméstico a las necesidades de la persona con EP para facilitar su autonomía y prevenir las caídas.
- Mantener la rutina de aseo, higiene personal y vestido (ropa cómoda, zapatos sin cordones, etc) para fomentar la autonomía y ejercitar la coordinación.
- Mantener una buena higiene del sueño: habitación tranquila y confortable, reducir el consumo de bebidas estimulantes (especialmente por la tarde), cenar de forma ligera y no acostarse inmediatamente después y reducir la ingesta de líquidos antes de acostarse.

SEGUIMIENTO EN ATENCIÓN PRIMARIA

Los pacientes con EP requieren un seguimiento regular y un apoyo continuado, para revisar y optimizar el plan de tratamiento y -en la medida de lo posible- mantener el control de la enfermedad (11,14).

- Los objetivos del seguimiento son (9,11):
 - Fomentar y facilitar las medidas complementarias no farmacológicas.
 - Detectar el empeoramiento de los síntomas o la aparición de complicaciones motoras y no motoras.
 - Fomentar la adherencia a la pauta terapéutica (dosis y horarios).
 - Detectar posibles efectos adversos de la medicación.
 - Evitar fármacos que puedan interactuar con los antiparkinsonianos o aquellos que puedan inducir o agravar los síntomas.
 - No suspender bruscamente la medicación antiparkinsoniana.
 - Planificar revisiones periódicas (cada 3-6 meses aproximadamente), que pueden variar en función de la evolución clínica de la persona y los cambios de medicación.
 - Garantizar el seguimiento por el neurólogo y evitar derivaciones innecesarias.
 - Establecer comunicación continuada (teléfono o correo electrónico) con el neurólogo de referencia y facilitar vías de contacto de éste con el paciente.
- Los principales criterios de consulta o derivación al neurólogo son (4,11):
 - Empeoramiento de la enfermedad.
 - Deterioro brusco de la discapacidad.
 - Efectos adversos de la medicación.
 - Respuesta inadecuada al tratamiento, complicaciones motoras.
 - Aumento de caídas.
 - Alteración del equilibrio o la marcha.
 - Deterioro cognitivo.
 - Síntomas psicóticos.
 - Trastornos del control de impulsos.
 - Alteraciones del sueño.
 - Síndrome de piernas inquietas.
 - Síndrome de privación dopaminérgica.
 - Trastornos urológicos, sexuales, metabólicos, endocrinos o digestivos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Castiñeira Pérez C et al. Enfermedad de Parkinson. [Fisterra. 2021; \(oct\)](#)
- 2.- Parkinson Disease. [DynaMed. 2018; \(Dec\)](#)
- 3.- Nemade D et al. An Update on Medical and Surgical Treatments of Parkinson's Disease. [Aging Dis. 2021; 12\(4\): 1021-35.](#)
- 4.- Homayoun H. Parkinson Disease. [Ann Intern Med. 2018; 169\(5\).](#)
- 5.- Bloem BR et al. Parkinson's disease. [Lancet. 2021; 397\(10291\): 2284-303.](#)
- 6.- Jankovic J et al. Epidemiology, pathogenesis, and genetics of Parkinson disease. [UpToDate. 2022; Dec \(20\).](#)
- 7.- Hayes MT. Parkinson's Disease and Parkinsonism. [Am J Med. 2019; 132\(7\): 802-7.](#)
- 8.- Waller S et al. The initial diagnosis and management of Parkinson's disease. [Aust J Gen Pract. 2021; 50\(11\): 793-800.](#)
- 9.- Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Recomendaciones de práctica clínica en la Enfermedad de Parkinson. [Sociedad Andaluza de Neurología. 2022.](#)
- 10.- Arbelo González (coordinador). Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. [Sociedad Española de Neurología. 2019.](#)
- 11.- Prieto Matos J et al. Guía de actuación sobre la enfermedad de Parkinson para profesionales de Medicina de Atención Primaria y Farmacia Comunitaria. [GETM/SEM. 2019.](#)
- 12.- Chou KL. Clinical manifestations of Parkinson disease. [UpToDate. 2022; \(Mar\).](#)
- 13.- Chahine L et al. Management of nonmotor symptoms in Parkinson disease. [UpToDate. 2022; \(Jan\).](#)
- 14.- Update on Parkinson's disease. [National Medicines Information Centre. 2017; 23\(3\).](#)
- 15.- Canadian Guideline for Parkinson disease. [Parkinson Canada. 2nd ed. 2019.](#)
- 16.- Chou KL et al. Diagnosis and differential diagnosis of Parkinson disease. [UpToDate. 2022; \(Nov\).](#)
- 17.- Spindler MA et al. Initial pharmacologic treatment of Parkinson disease. [UpToDate. 2022; \(Aug\).](#)
- 18.- González Usigli HA. Enfermedad de Parkinson. En: [Manual MSD versión para profesionales. 2022.](#)
- 19.- Drugs for Parkinson's Disease. [Med Lett Drugs Ther. 2021; 63\(1618\): 25-32.](#)
- 20.- Liang TW et al. Medical management of motor fluctuations and dyskinesia in Parkinson disease. [UpToDate. 2022; \(Nov\).](#)
- 21.- Cabreira V et al. Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização. [Acta Med Port. 2019; 32\(10\):661-70.](#)
- 22.- Fleisher J. Nonpharmacologic management of Parkinson disease. [UpToDate. 2022; \(Oct\).](#)

En la revisión de este artículo ha participado M^a Carmen Fernández Moreno. Especialista en Neurología. Servicio de Neurología del Hospital Universitario Virgen de Valme. Área Sur de Sevilla.

Centro Andaluz de Información de Medicamentos.
CADIME
Programa de la Consejería de Salud dirigido por la
Escuela Andaluza de Salud Pública

ISSN: 0212-9450
INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES:
Escuela Andaluza de Salud Pública.
Cuesta del Observatorio nº 4
18080 Granada
Tfno: 958027400
E-MAIL: cadime.easp@juntadeandalucia.es
WEB: www.cadime.es

SECRETARIO DE REDACCIÓN: María Teresa Nieto Rodríguez.
REDACCIÓN CADIME: Victoria Jiménez Espínola, Estrella Martínez Sáez, Antonio Olry de Labry Lima.
DOCUMENTACIÓN: María Victoria Mingorance Ballesteros
COMITÉ EDITORIAL: Emilio Alegre del Rey, Sonia Anaya Ordoñez, Idoia Arrillaga Ocampo, Regina Sandra Benavente Cantalejo, Jose Luis Castro Campos, Beatriz García Robredo, Pedro Martín Muñoz, María Jesús Ordoñez Ruiz, Isabel Rodríguez Bravo, María Dolores Sánchez Mariscal, Ismael Tinoco Racero.



El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso adecuado de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B)

Ed. Ter. ANDAL 2023; 38(1)