

# ENFERMEDAD DE PARKINSON

*M.<sup>a</sup> Teresa Guerrero Díaz  
M.<sup>a</sup> Cruz Macías Montero  
Florentino Prado Esteban  
Angélica Muñoz Pascual  
M.<sup>a</sup> Victoria Hernández Jiménez  
Jacinto Duarte García-Luis*

### Introducción

En 1817, James Parkinson describió esta entidad, hoy en día considerada la segunda enfermedad neurodegenerativa más prevalente, después de la enfermedad de Alzheimer (1). La edad es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad de Parkinson (EP), que representa el parkinsonismo idiopático más frecuente, por lo que, teniendo en cuenta el envejecimiento progresivo de la población, su prevalencia continuará aumentando en los próximos años (1, 2, 3, 4). La EP aumenta la mortalidad de dos a cinco veces y conlleva un deterioro de la calidad de vida de los pacientes que la padecen, además de suponer un importante coste socioeconómico (4).

Se produce como consecuencia de la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la pars compacta de la sustancia negra (SN), lo que conlleva a un déficit de dopamina (DA) y la consiguiente aparición de los signos cardinales de la enfermedad; es decir, el temblor de reposo, la bradicinesia, rigidez e inestabilidad postural. El diagnóstico es eminentemente clínico y el principal tratamiento son los fármacos dopaminérgicos, la rehabilitación y el tratamiento quirúrgico.

### Epidemiología

La prevalencia de la EP en países industrializados se estima del 0,3% de la población general y del 3% al 10% de los mayores de 65 y 80 años, respectivamente. La incidencia anual se estima alrededor de 13 casos/100.000 habitantes. La edad de inicio de los síntomas suele ser entre los 40 y 70 años. Puede afectar a personas de todos los orígenes étnicos y los varones son ligeramente más propensos (1,5 veces) (4).

### Anatomía patológica

Consiste en la existencia de cambios degenerativos en las neuronas de la pars compacta de la SN, asociada a una gliosis reactiva moderada y a una disminución de neuronas del locus ceruleus y del núcleo dorsal del vago, con afectación variable del núcleo basal de Meynert y de otros núcleos subcorticales.

Macroscópicamente se objetiva una depigmentación de la SN.

En esta enfermedad existe una selectividad lesional típica que la diferencia de otras entidades degenerativas, del envejecimiento y del efecto de los agentes tóxicos que, en general, lesionan más difusamente la SN (4).

El marcador histopatológico característico son los llamados cuerpos de Lewy (CL), que son inclusiones intracitoplasmáticas neuronales de causa desconocida de vital importancia para poder diagnosticar esta enfermedad, aunque no son patognomónicas, ya que también aparecen en otras patologías como en la enfermedad de Alzheimer, necropsias de sujetos ancianos sanos, demencia por cuerpos de Lewy, etc.

La lesión anatómica de estructuras extranúcléares se relaciona con la sintomatología no motora de esta enfermedad.

### Neuroquímica

La alteración más notable es la marcada depleción de DA en el neocórtex (más de un 80% de su contenido normal) consecuencia directa de la degeneración y pérdida neuronal en la SN (más del 50%) momento en el cual el síndrome rigidoacinetico se hace manifiesto.

Otros sistemas neuronales no dopaminérgicos están también afectados y, probablemente, sean responsables de los trastornos de la marcha, demencia y otros síntomas doparresistentes.

### Etiología

La EP se considera el producto de la conjunción de múltiples factores que actúan a la vez, como el envejecimiento, la vulnerabilidad genética y las exposiciones ambientales.

### Papel del envejecimiento

Anatomopatológicamente, el envejecimiento se asocia a una disminución de las neuronas pigmentadas de la SN, un aumento de la detección de CL (hasta en un 16% de las necropsias de ancianos

sanos), una disminución de la captación de F-DOPA (F-fluoro-L-Dopa) evidenciada en algunos estudios de PET (tomografía con emisión de protones) y una reducción de los transportadores de DA del estriado objetivada en estudios con SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography). A pesar de lo anterior y aunque la incidencia de EP aumenta con la edad, se acepta que ésta no constituye simplemente una aceleración del envejecimiento (5).

### Papel de la predisposición genética

La mayoría de los enfermos de EP no tienen antecedentes familiares. Un 15% de los pacientes con EP tiene un familiar de primer grado afectado. Se han identificado nueve loci genéticos asociados a un parkinsonismo autonómico dominante o recesivo. En ciertos casos familiares se han encontrado mutaciones en alguno de los genes que codifican la  $\alpha$  sinucleína (principal componente de los CL), la parkina o la ubiquitina terminal C hidrolasa terminal L1. Sin embargo, la vulnerabilidad genética desempeña un papel más importante en la enfermedad de inicio juvenil que en la de inicio tardío (5).

### Papel de los factores ambientales

Cabe destacar el contacto con pesticidas y herbicidas, el entorno rural, el consumo de agua de pozo y tóxicos como el MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahidropiridina).

No obstante, determinadas exposiciones ambientales pueden reducir el riesgo de EP, véase el hábito del tabaquismo y el consumo de cafeína procedente del café y de otras fuentes. No existe una explicación clara para esta relación inversa (5).

### Patogenia. Mecanismos de neurodegeneración

La neurodegeneración podría estar relacionada con distintos mecanismos, actualmente desconocidos, entre los que cabe destacar la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo, excitotoxicidad, apoptosis, la inflamación y el mal funcionamiento del sistema ubiquitina-proteasoma como vía final común de este proceso (5).

### Clínica

El comienzo de las manifestaciones clínicas de predominio inicialmente y siempre asimétrico suele ser insidioso. El período de latencia preclínico se ha estimado en cinco a 10 años, aunque puede ser variable en función de la etiología (2). La lesión degenerativa de múltiples sistemas neuronales da lugar a complejas alteraciones bioquímicas y fisiopatológicas que pueden explicar la heterogeneidad clínica de la EP.

Las cuatro manifestaciones clínicas cardinales de la EP son:

- El temblor de reposo es la manifestación menos invalidante, tiene una frecuencia de 3-5 Hz y clásicamente se describe como un movimiento de «contar monedas». Es el primer síntoma en el 50-70% de los casos, de predominio asimétrico y distal en las extremidades superiores. Se agrava con la ansiedad, estrés, cansancio, la deambulación, la actividad motora contralateral o la realización de una tarea mental. Los pacientes con temblor son diagnosticados más precozmente, aunque a menudo suelen ser erróneamente etiquetados de temblor esencial u otro tipo de temblor. Este síntoma responde mal al tratamiento con levodopa (LD) y mejora con técnicas quirúrgicas.
- La rigidez predomina en los músculos flexores y se manifiesta como una hipertonía plástica o en rueda dentada cuando se superpone el temblor. Aumenta con el estrés y puede exaltarse al solicitar al paciente que realice movimientos voluntarios repetitivos o mantenidos con el músculo contralateral al que estamos explorando (maniobra de Froment). Puede ser molesta o incluso dolorosa y es extremadamente sensible al tratamiento con LD.
- La bradicinesia es el síntoma más discapacitante. Es la lentitud del movimiento que impide o dificulta los movimientos sucesivos o simultáneos. Clínicamente se manifiesta por una pobreza en todo tipo de movimientos, pérdida de movimientos automáticos, retraso en su inicio a la orden y reducción de la amplitud de los movimientos voluntarios. Al principio se manifiesta como dificultad a la hora de realizar tareas motoras finas, como abrocharse los botones, escribir, etc. Puede explorarse pidiendo al paciente que realice actos como levantarse, sentarse, caminar, dar giros, observando el golpeteo con los dedos, la pronosupinación alternada del antebrazo, el taconeo del pie y el cierre y apertura del puño. Estas alteraciones pueden desaparecer bruscamente durante las cinesias paradójicas. La acinesia puede afectar a diferentes zonas corporales (tabla 1).
- La inestabilidad postural es la aparición gradual y tardía en la evolución de una dificultad del equilibrio. Es un síntoma muy incapacitante y es el que peor responde al tratamiento. Puede explorarse tirando del paciente hacia atrás para comprobar la recuperación del equilibrio (prueba del empujón).  
La alteración en la marcha que presentan estos pacientes consiste en un inicio difícil, lentitud, arrastre de los pies, giro inestable o en bloque,

**Tabla 1.** Signos de acinesia según la parte del cuerpo afectadaSignos clínicos de acinesia  
(modificada de Fahn, 1991)

- Hipomimia (cara de máscara).
- Expresión de asombro con disminución del parpadeo.
- Alteración de movimientos oculares.
- Hipofonía.
- Disprosodia (pérdida de inflexión del lenguaje).
- Taquifemia.
- Palilalia (repetición de la primera sílaba).
- Sialorrea.
- Lentitud al iniciar el movimiento a la orden.
- Disminución de los movimientos espontáneos (gestos, ajuste).
- Decremento de la amplitud con movimientos repetitivos.
- Micrografía.
- Dificultad para levantarse de una silla o girar en la cama.
- Lentitud en las actividades de la vida diaria.
- Pasos lentos y cortos durante la marcha.
- Ausencia de braceo durante la marcha.
- «Congelación» durante el movimiento voluntario.

*freezing* en estadios avanzados y postura en flexión, con un mayor riesgo de caídas. La «congelación parkinsoniana o *freezing*» se caracteriza por una imposibilidad súbita para iniciar la marcha o por un notable titubeo en el giro o ante un obstáculo real o percibido (por ej., al pasar por zonas estrechas, puertas...).

La inestabilidad postural es inespecífica y a menudo no aparece al inicio de la enfermedad, especialmente en los pacientes jóvenes.

- Otros síntomas motores: la distonía es más frecuente en los casos de inicio precoz y aparece en los casos tratados con LD durante las fluctuaciones motoras en la fase *off* de la mañana. La acatisia y el síndrome de las piernas inquietas pueden aparecer en un 25-45% de los tratados con LD, y rara vez al inicio de la enfermedad antes del tratamiento.

Dentro de las manifestaciones no motoras cabe reseñar las siguientes:

- La disfunción del sistema nervioso autónomo (SNA) es muy frecuente en la evolución, apareciendo hasta en un 90% de los casos y afectándose prácticamente todos sus aspectos. La alte-

ración más relevante es la hipotensión ortostática que es generalmente asintomática, pero también se incluyen en este apartado el estreñimiento, la sialorrea, las alteraciones de la deglución, seborrea, la urgencia e incontinencia urinaria. La disminución de la libido es la disfunción sexual más frecuente y la impotencia en varones es un trastorno tardío asociado generalmente a la depresión.

- Los trastornos sensitivos afectan al 30-50% de los pacientes y consisten en dolor, entumecimiento, frialdad y hormigueo en la región corporal más afectada pudiendo preceder a la aparición del resto del cuadro parkinsoniano. La optimización de la medicación antiparkinsoniana es el tratamiento más eficaz.
- La demencia afecta casi a un 40% de estos pacientes en estudios transversales con una prevalencia acumulada de hasta un 80%. El fenotipo clínico se caracteriza por enlentecimiento cognitivo, déficit de atención y deterioro ejecutivo, visuoespacial y de la memoria, y presenta muchas similitudes clínicas y anatomopatológicas con la demencia de cuerpos de Lewy. Son factores de riesgo para su desarrollo: las formas de EP de inicio tardío y aquellas que cursan con síntomas extrapiramidales severos y depresión. La combinación de demencia y fármacos dopaminérgicos puede dar lugar a la aparición de alucinaciones y de una conducta psicótica en algunos individuos.
- La depresión es la alteración neuropsiquiátrica más frecuente, afectando a un 20-30% de los pacientes. A menudo, puede preceder al desarrollo de la sintomatología motora. Su presencia no se relaciona con la edad, grado de incapacidad ni tampoco con la duración de la enfermedad, y es más frecuente en las formas clínicas de EP en las que predomina la acinesia y las alteraciones de la marcha.
- Los trastornos de ansiedad generalizada son los segundos en frecuencia entre los trastornos psiquiátricos asociados con EP. La ansiedad puede aparecer en los estados *off* y aumenta conforme empeora la demencia.
- La alteración del sueño es frecuente y tiene muchas causas distintas. Incluye la somnolencia diurna y las crisis de sueño, los despertares nocturnos atribuibles a la rigidez durante la noche y a la bradicinesia, los sueños vívidos y las pesadillas, el trastorno de comportamiento de sueño REM y las piernas inquietas o los movimientos periódicos de las extremidades. Los trastornos del sueño suelen preceder a la aparición de las alucinaciones.
- Las alucinaciones y psicosis: al principio, las alucinaciones suelen ser visuales y son, por lo general, inducidas por fármacos, secundarias a

los tratamientos dopaminérgicos. Se estima que el 20% de los pacientes con EP desarrollarán alucinaciones en algún momento de la enfermedad. Son típicamente nocturnas y de tipo visual. La psicosis forma parte de las complicaciones psiquiátricas de esta enfermedad y afecta a un 30% de los pacientes. Es muy infrecuente en la EP no tratada y se cree en su mayor parte inducida por fármacos. La edad avanzada, los trastornos del sueño y la presencia de demencia son factores de riesgo comunes para la aparición de alucinaciones y desarrollo de una psicosis.

### Formas clínicas. Clasificación por estadios

Existen diferentes formas clínicas según la edad de inicio o síntoma predominante:

- Tremórica: predomina el temblor de gran amplitud, el resto de los signos parkinsonianos son sutiles y responden mal al tratamiento farmacológico. Son buenos candidatos a la talamotomía estereotáxica.
- Rigidoacinéctica: más incapacitante que la anterior. Se asocia con mayor prevalencia de depresión, demencia y alteraciones del sueño.
- Juvenil: en menores de 50 años (4-9% de los casos). De curso más agresivo. Desarrollan más fluctuaciones y discinesias y menos demencia o psicosis.
- De inicio tardío: inicio 70-90 años. Es simétrica desde el principio. El temblor es poco acentuado y la alteración de la marcha y del equilibrio es precoz y de evolución más rápida. Existe una mayor incidencia de disfunción frontal y demencia. Son más frecuentes la hipotensión ortostática, el deterioro de la función vesical y la disfagia, síntomas todos ellos que responden mal a la LD.

No existen diferencias anatomopatológicas entre la forma juvenil y la de inicio tardío.

### Clasificación por estadios de Hoehn y Yahr

0. No hay signos de enfermedad.
1. Afectación exclusivamente unilateral.
- 1,5. Afectación unilateral y axial.
2. Afectación bilateral, sin alteración del equilibrio.
- 2,5. Afectación bilateral leve, con recuperación en la prueba del empujón.
3. Afectación de leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente.
4. Incapacidad grave, aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda.
5. Permanece en silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda.

### Diagnóstico. Criterios diagnósticos

Es eminentemente clínico, y el diagnóstico cierto es siempre post mórtem (depigmentación y degeneración de la SN con CL). No obstante, podemos establecer el diagnóstico de EP en un paciente si cumple los siguientes criterios:

1. Presencia de dos de los tres signos cardinales (temblor, rigidez, bradicinesia).
2. Respuesta al tratamiento con LD.
3. Ausencia de los signos denominados atípicos para el diagnóstico de EP (véase tabla 2).
4. Los estudios genéticos pueden ser de utilidad en casos de EP familiar.
5. La tomografía con emisión de positrones y deoxiglucosa (FDG-PET) revela a menudo un patrón anormal de aumento de la glucosa en el globo pálido, que es característico de la EP.

Existen criterios que hacen el diagnóstico de EP poco probable (tabla 2).

Aun teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, ni el infradiagnóstico (en estudios puerta a puerta se estima en un 24%) ni tampoco el diagnóstico erróneo son infrecuentes (en estudios post mórtem se confirma en un 24% de los casos) (6).

**Tabla 2.** Signos y síntomas que excluyen el diagnóstico de la EP

1. Curso remitente.
2. Crisis oculógiras.
3. Tratamiento con neurolépticos el año previo.
4. Oftalmoplejía supranuclear.
5. Signos cerebelosos.
6. Signos piramidales no secundarios a un ictus previo.
7. Neuropatía autonómica precoz.
8. Demencia desde el inicio.
9. Comienzo brusco de los síntomas.
10. Progresión fluctuante.
11. Afectación de motoneurona.
12. Inestabilidad postural precoz.
13. Silla de ruedas permanente, a pesar del tratamiento.
14. Disfagia y disartria marcadas.
15. Alteración predominante de la marcha con signos bradicinéticos leves en extremidades.

EP: Enfermedad de Parkinson.

## Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la EP se realizará con las siguientes entidades clínicas (tabla 3):

**Tabla 3.** Diagnóstico diferencial de la EP

- Envejecimiento normal.
- Temblor esencial.
- Parkinsonismo inducido por fármacos.
- Enfermedad de Steel-Richardson-Olszewski o parálisis supranuclear progresiva.
- Degeneración corticobasal.
- Atrofia de múltiples sistemas.
- Demencia con cuerpos de Lewy.
- Parkinsonismo vascular e hidrocefalia a presión normal.

EP: Enfermedad de Parkinson.

### Envejecimiento normal

Los ancianos suelen presentar lentitud de movimientos, postura encorvada, rigidez e inestabilidad postural. En la EP hay asimetría y una más rápida progresión de los signos motores, suele existir temblor de reposo y respuesta favorable a la LD.

### Temblor esencial

Es un temblor de acción, aunque en los casos graves también se presenta en reposo, suele ser bilateral desde el comienzo, es más rápido (8 Hz) y con frecuencia existen antecedentes familiares. La presencia de rigidez y bradicinesia y la respuesta al tratamiento dopaminérgico ayudan a diferenciar la EP del temblor esencial. Algunos individuos con temblor esencial pueden desarrollar una EP, y ciertos pacientes con EP presentan temblor postural y de reposo.

### Parkinsonismo inducido por fármacos

Es más frecuente en los ancianos. La lista de fármacos que pueden producir un cuadro clínico indistinguible de la EP es muy amplia, de los cuales los más frecuentemente implicados son los neurolépticos y la cinaricina-flunaricina (tabla 4). Habitualmente, los síntomas son simétricos y suelen resolverse, a veces en semanas o meses, cuando se suspende la administración del fármaco, aunque en muchos casos (particularmente en ancianos) puede no ser totalmente reversible (11).

### Enfermedad de Steel-Richardson-Olszewski o parálisis supranuclear progresiva (PSP)

Es el parkinsonismo plus más frecuente. En esta enfermedad predomina la alteración oculomotora, las dificultades del habla y de la deglución, la pérdida de equilibrio con caídas y la demencia frontal. Los pacientes presentan un inicio simétrico del parkinsonismo, inestabilidad postural temprana, rigidez axial grave, ausencia de temblor y una mala respuesta a LD. La parálisis de la mirada supranuclear, especialmente de la mirada hacia abajo, es la característica definitoria. El blefaroespanto y la apraxia de apertura ocular son también manifestaciones características.

### Degeneración corticobasal

Se manifiesta por un parkinsonismo asimétrico pronunciado y signos corticales. Puede haber una distonía asimétrica, apraxia de extremidades y signos de tractos corticoespinales, además de anomalías palpebrales y oculomotoras tempranas. Respoden mal a LD.

### Atrofia de múltiples sistemas

Agrupar diferentes entidades: atrofia olivopontocerebelosa, síndrome de Shy-Drager y degeneración estriatonígrica. Se manifiesta por parkinsonismo, disfunción cerebelosa, piramidal y del sistema nervioso autónomo (hipotensión postural, disfunción vesical e intestinal, desregulación de la temperatura) en diversas combinaciones.

La atrofia de sistemas P (anteriormente denominada degeneración estriatonígrica) se caracteriza por un parkinsonismo simétrico con temblor y una inestabili-

**Tabla 4.** Fármacos que pueden inducir o agravar un parkinsonismo

Neurolépticos: clorpromacina, haloperidol, tiapride, tetrabenazina, risperidona, olanzapina, sulpiride, metoclopramida.

Bloqueantes de la entrada de calcio: flunaricina, cinaricina, diltiazem.

Antiepilépticos: fenitoína, valproato sódico.

Antiarrítmicos: amiodarona, mexiletina, procaína.

Hipotensores: metildopa, captopril.

Tranquilizantes y antidepresivos: loracepam, inhibidores de la recaptación de serotonina.

Antieméticos: metoclorpropamida

Otros: cimetidina, sales de litio.

dad postural precoz. La atrofia de sistemas múltiples C (anteriormente denominada atrofia olivopontocerebelosa) se manifiesta por signos cerebelosos y parkinsonismo.

Los signos de tractos corticoespinales y el estridor respiratorio pueden darse en todas estas entidades.

Responden mal al tratamiento dopaminérgico.

### Demencia con cuerpos de Lewy

Se suele iniciar a los 70-80 años y se caracteriza por un parkinsonismo progresivo y una demencia precoz. El temblor de reposo es escaso o nulo. Se observan manifestaciones cognitivas y psiquiátricas tempranas consistentes en deterioro cognitivo de comienzo subagudo con afectación predominante de funciones frontales y de carácter fluctuante y alucinaciones visuales, alteraciones de comportamiento del sueño REM y psicosis, incluso antes del tratamiento dopaminérgico, siendo característica la mala tolerancia a los neurolepticos con incluso reacciones graves. Los síntomas motores no mejoran y las manifestaciones psiquiátricas empeoran con dosis pequeñas de estos fármacos. La función cognitiva puede mejorar con inhibidores de la acetilcolinesterasa. El diagnóstico es clínico, la neuroimagen es inespecífica, la PET y la SPECT muestran hipoperfusión en las áreas temporooccipitales, y el diagnóstico de certeza es post mórtem (CL en neuronas corticales, lóbulo límbico, parahipocampo, ínsula, cíngulo y amígdala).

### Parkinsonismo vascular e hidrocefalia a presión normal (HPN)

Este cuadro es atribuible a múltiples infartos en los ganglios basales y en la sustancia blanca subcortical. La alteración de la marcha es una forma de presentación característica y consiste en un aumento de la base de sustentación y arrastre de los pies al caminar. Generalmente no hay temblor. Las exploraciones de neuroimagen muestran una afectación de pequeños vasos extensa. También se asocian con frecuencia la demencia, afectación pseudobulbar, incontinencia urinaria y los signos piramidales. No hay respuesta al tratamiento dopaminérgico. La HPN produce un cuadro similar.

### Tratamiento

El esquema teórico de tratamiento de la EP incluye diferentes estrategias (tabla 5).

#### 1. Tratamiento no farmacológico

La fisioterapia basada en ejercicios de estiramiento, fortalecimiento de los músculos extensores y la rehabilitación de la marcha, así como también las técnicas de relajación de la musculatura son terapias útiles que

**Tabla 5.** Formas de tratamiento de la EP

1. Tratamiento no farmacológico.
2. Tratamiento farmacológico:
  - a) Neuroprotector.
  - b) Tratamiento sintomático de los síntomas motores.
  - c) Tratamiento sintomático de los síntomas no motores.
3. Tratamiento quirúrgico.

EP: Enfermedad de Parkinson.

mejoran la actividad y preservan la movilidad. La logoterapia mejora y preserva el lenguaje y la deglución.

En cuanto a la nutrición, se deben evitar comidas grasas que interfieren con la absorción de la medicación y distribuir las proteínas a lo largo del día cuando existen fluctuaciones en la EP avanzada.

#### 2. Tratamiento farmacológico

Es necesario recordar la vía de formación y metabolismo de DA para comprender dónde actúan los distintos fármacos antiparkinsonianos.

TH	DD	COMT
Tyr ?	L-Dopa ?	DA ?
	? COMT	? MAO ? MAO
		COMT
3-O-Metildopa	Ac.3,4-dihidroxi-fenilacético	? Ac. Homovanílico

TH: tirosin hidroxilasa. DD: dopa descarboxilasa. MAO: monoaminoxidasa. COMT: catecol-O-metiltransferasa.

#### a) Neuroprotector

El objetivo consistiría en el enlentecimiento o detención de la pérdida neuronal en la SN. En este apartado se incluyen dos tipos de fármacos:

#### *Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)*

Selegilina es un inhibidor selectivo de la IMAOb. Tiene un hipotético efecto como neuroprotector por su capacidad para inhibir la formación de radicales libres procedentes del metabolismo de la DA y, además, un leve efecto sintomático. Es de poca utilidad en los ancianos dado que produce confusión y nerviosismo. Nunca debe administrarse junto a inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS) porque puede desencadenar crisis hipertensivas.

Se está estudiando otro IMAO, la rasagilina, como adyuvante en casos de EP avanzada para el tratamiento de la sintomatología motora.

### Agonistas dopaminérgicos (AD)

Hay estudios experimentales en marcha para valorar su posible efecto como antioxidantes y rescataadores de radicales libres (2).

Actualmente no existen fármacos que eviten la degeneración neuronal nigrica y alteren la evolución de la enfermedad (1, 7).

### b) De los síntomas motores

#### Levodopa (LD)

Es el tratamiento sintomático más eficaz de esta enfermedad (1, 7, 8, 9), disminuye la morbilidad (3, 8) y aumenta la esperanza de vida de estos pacientes.

Es el fármaco de elección para el tratamiento inicial de la EP en ancianos y pacientes frágiles, dado el mejor perfil de efectos secundarios comparado con el de los AD (1, 3, 8).

Su eficacia y especificidad es tal que hoy en día se acepta que si un paciente con sospecha de EP idiopática no responde a dosis adecuadas de LD, probablemente no padezca dicha enfermedad sino un parkinsonismo de otra etiología (atrofia multisistémica, PSP).

Actúa como precursor de la DA y, a diferencia de ésta, es capaz de atravesar la BHE (barrera hematoencefálica) y transformarse en DA en las terminales dopaminérgicas mediante la Dopa descarboxilasa. La asociación de LD y de un inhibidor de la Dopa descarboxilasa periférica (carbidopa o benseracida) garantiza que el 80% de este precursor alcance el SNC. La dosis inicial debe ser menor y la titulación más lenta en los pacientes con deterioro cognitivo por la alta frecuencia de aparición de efectos secundarios psiquiátricos. Suele comenzarse el tratamiento con LD estándar y, posteriormente, se puede pasar a utilizar LD retard (equivalente a un 30% más de la dosis de LD estándar), aunque ambas formas son igualmente eficaces para el control sintomático de la enfermedad a largo plazo.

La respuesta inicial es excelente y se mantiene durante unos años. Casi todos los pacientes y durante todo el curso de la enfermedad obtienen un beneficio sustancial (5). Con el tiempo, aparecen algunos síntomas supuestamente secundarios a la degeneración de sistemas no dopaminérgicos y, por tanto, doparresistentes (disartria, inestabilidad postural, temblor, disautonomía, síntomas sensoriales y alteraciones cognitivas) (3, 7, 9).

Los efectos secundarios más frecuentes de LD son:

- A corto plazo: hipotensión ortostática, náuseas, vómitos, alteraciones del sueño y, en raras ocasiones, arritmias (extrasístoles ventriculares).

- A largo plazo: tras tres-cinco años de iniciada la levodopaterapia, más del 60% de los pacientes (superior al 90% en la EP de inicio juvenil) presentarán el «síndrome de la levodopaterapia crónica» (SDLC), consistente en fluctuaciones de la movilidad y presencia de discinesias. Además, los trastornos psiquiátricos también son habituales en la EP avanzada. Ambos problemas están en relación, por una parte, con el avance de la enfermedad y la consiguiente degeneración nigroestriatal progresiva y, por otra, con la administración crónica y pulsátil de LD.

Como ya se describía más arriba, el SDLC consta de:

- Fluctuaciones motoras: inicialmente, los efectos de una dosis de LD se desvanecen antes y reaparecen una mayor lentitud y temblor, es decir, son fluctuaciones predecibles de final de dosis o *wearing off*, que, según avanza la enfermedad, se pueden hacer impredecibles, con cambios súbitos de movilidad a inmovilidad (*fenómenos on-off*). La causa principal de las fluctuaciones motoras es la semivida breve de la LD y el tratamiento se centra en intentar mejorar la absorción (distribuyendo la ingestión de las proteínas a lo largo del día), modificar los momentos de tomas de las dosis y prolongar el efecto de cada dosis (10).

La prolongación de los efectos de cada dosis de LD puede conseguirse de dos formas con:

- El uso de LD retard, aunque la absorción será entonces más impredecible.
- La asociación al tratamiento de LD de ICOMT (inhibidores de la catecol-O-metil transferasa), AD o de ambos, pero en contrapartida pueden aumentar las discinesias.

Muchas veces las fluctuaciones no son exclusivas del estado motor y pueden observarse cambios en el estado de ánimo, fenómenos sensitivos, acatisia, alucinaciones, etc.

- Discinesias: pueden clasificarse en *discinesias de beneficio de dosis* (habitualmente de naturaleza coreica, aparecen coincidiendo con el período de mejor movilidad y con el pico del efecto de la dosis de LD), *discinesias bifásicas* (suelen adoptar la forma de movimientos rítmicos alternantes de las extremidades inferiores y aparecen al inicio y/o al final de la acción de LD) y *distonía en off* (es una postura distónica, a veces dolorosa, que aparece en el pie coincidiendo con el fin del efecto de la dosis de LD o a primera hora de la mañana cuando no hay LD). Empeoran con cualquier estrategia utilizada para tratar las fluctuaciones motoras. El dete-

rioro puede mejorar al disminuir la dosis de LD, pero esta medida aumenta los síntomas parkinsonianos. A veces, la situación se contrarresta con la asociación de un AD.

Se ha propuesto que en la aparición de las discinesias subyace una estimulación dopaminérgica pulsátil, y ésta es la base de una estrategia no demostrada, destinada a reducir los «picos» y «valles» mediante el empleo de fármacos adyuvantes, con objeto de prevenir o revertir las discinesias (5, 10).

En la actualidad existe controversia acerca de las siguientes cuestiones al respecto, que merecen la pena mencionar:

- ¿Es la LD neurotóxica? No hay ninguna razón clínica ni experimental convincente que demuestre que la LD aumenta la muerte de las neuronas nigricas en los pacientes con EP. Por el contrario, hay estudios de cocultivo de glía con LD a concentraciones similares a las esperables en pacientes tratados que sugieren un efecto neurotrófico y neuroprotector (4, 9).
- ¿Merece la pena retrasar el inicio de LD? No hay evidencia que demuestre que retrasar la LD sea beneficioso para el paciente y, en cambio, está demostrado que la esperanza de vida es menor sin tratamiento de LD o si la LD se retrasa hasta que el paciente muestre una incapacidad importante y alteraciones de los reflejos posturales.
- ¿Es mejor usar LD retard que LD estándar? No hay diferencias en cuanto al control de la enfermedad ni en la frecuencia de aparición de discinesias (1, 8). A largo plazo, tiene eficacia superior a LD estándar en la capacidad para realizar ABVD y algunos aspectos de la calidad de vida, y resulta muy eficaz frente a fluctuaciones simples y tratamiento de distonía matutina. Sin embargo, su liberación es errática, y esto conlleva inconvenientes a la hora de la realización de las actividades de la vida diaria.
- AD: su acción se basa en el estímulo directo de los receptores dopaminérgicos estriatales.

Requieren titulación de dosis lenta y progresivamente crecientes, especialmente cuando se trata de ancianos o de pacientes con deterioro cognitivo por su mayor predisposición a presentar efectos secundarios psiquiátricos (cuadros confusionales, ideación paranoide, psicosis...) y, sobre todo, cuando se utilizan los AD ergóticos.

A pesar de sus diferentes potencias, los AD poseen una efectividad y efectos adversos similares. Si un AD no es bien tolerado debe ensayarse otro, puesto que pueden existir diferencias en la vulnerabilidad a los acontecimientos adversos.

Son efectivos para todas las manifestaciones de la enfermedad, pero en el 65-70% de los casos se requiere la asociación de LD a los dos-cinco años del inicio de la monoterapia con agonistas, por un control subóptimo de los síntomas y pérdida de eficacia con el tiempo (2, 5). Son más caros, peor tolerados por sus efectos adversos y, como norma, menos eficaces que LD pero, en contrapartida, presentan un menor riesgo de desarrollo de discinesias (5).

Los efectos secundarios frecuentes y limitantes del uso de los AD son las náuseas y vómitos, edema de miembros inferiores, sueños vívidos, alucinaciones, somnolencia y crisis súbitas de sueño. Los AD ergóticos producen raramente fibrosis pulmonar, retroperitoneal y de válvulas cardiacas. Domperidona, un antagonista de dopamina que no atraviesa la BHE y por ello no agrava el parkinsonismo, ayuda a reducir las náuseas.

- Inhibidores de la catecol-O-metil transferasa (ICOMT): el entacapone reduce el tiempo en *off* y la dosis de LD necesaria. Mejora la sintomatología motora a expensas de una mayor frecuencia de discinesias, náuseas, vómitos y diarrea. Está indicado en el tratamiento de la EP avanzada cuando se han desarrollado fluctuaciones asociados a LD, y parece que esta asociación es de igual eficacia que LD más AD. Existe ya comercializada la combinación LD y ICOMT, y se están haciendo estudios que comparan su eficacia en la EP inicial respecto a los AD en monoterapia.
- Anticolinérgicos y amantadina: no se suelen utilizar en los ancianos por sus importantes efectos secundarios (3, 5).

### c) De los síntomas no motores

- Disfunción del SNA: para mejorar la hipotensión ortostática las opciones son: reducir la dosis de los fármacos antiparkinsonianos, aumentar el consumo de sal y añadir fludrocortisona o midodrina. También, debe manejarse adecuadamente el estreñimiento. Los fármacos anticolinérgicos (empeoran el estreñimiento) y los bloqueadores  $\alpha$  (prazosin o terazosina) mejoran la urgencia miccional, pero empeoran la hipotensión ortostática. La disfunción eréctil del varón se ha tratado eficazmente con sildenafil con vigilancia estricta de la presión arterial.
- La depresión suele tratarse con un IRSS, aunque pueden empeorar el parkinsonismo. La venlafaxina es de elección en pacientes con EP hipotensos, pues como efecto secundario produce aumento de la presión arterial. Los antidepressivos tricíclicos empeoran la hipotensión ortostática.



- Los trastornos del sueño: la somnolencia diurna y las crisis de sueño se han relacionado con los AD, por lo que puede ser necesaria su eliminación o el empleo de algún estimulante. Los despertares nocturnos y las piernas inquietas pueden aliviarse con la toma de una dosis de LD de acción prolongada al acostarse o con la adición de entacapone. Clonazepam a dosis bajas es muy efectivo en el tratamiento del trastorno de comportamiento de sueño REM.
- La psicosis: todos los fármacos antiparkinsonianos pueden inducir trastornos psiquiátricos. Se piensa que en su fisiopatología está implicada la acción de los fármacos dopaminérgicos sobre los receptores de la vía mesolímbica y mesocortical (5).

Desde el punto de vista clínico parece existir un espectro que va desde las alteraciones del sueño con mioclonías nocturnas hasta la psicosis franca pasando por distintas fases (sueños vívidos, pesadillas, alucinaciones). El objetivo final es mantener el equilibrio entre el estado motor y el estado mental del paciente. Las alucinaciones son más frecuentes con el uso de

AD que con LD. El primer paso es suspender los anti-colinérgicos o los AD y utilizar la dosis más baja posible de LD. Sin embargo, a veces, es necesaria la adición de un neuroléptico atípico. En este sentido, uno de los más utilizados, por su indudable utilidad y ausencia de efectos extrapiramidales, ha sido la clozapina, aunque se ha restringido su uso por la posibilidad de producir leucopenia, por lo que en la actualidad se tiende a utilizar la quetiapina.

Según los resultados de varios estudios la demencia y la psicosis en la EP pueden tratarse con inhibidores de la colinesterasa central, obteniéndose una mejoría moderada pero significativa (11). No hay datos que demuestren la superioridad de ningún inhibidor de la colinesterasa. El tratamiento farmacológico de la EP se representa a continuación (tabla 6).

### 3. Tratamiento quirúrgico

Es una opción cuando el tratamiento médico es ineficaz para aliviar las fluctuaciones motoras o las discinesias refractarias en pacientes sin alteraciones cognitivas ni generales que contraindiquen la

**Tabla 6.** Tratamiento farmacológico de la EP

Fármaco	Nombre comercial	t 1/2(h)	Di/ / Dm	Indicaciones
Selegilina.	Plurimen 5 mg.	2	2,5-5 mg/d//5-10 mg/d. Se reduce en un 30% la dosis de LD.	1.º PD de inicio. 2.º Como coadyuvante de LD en el manejo fluctuaciones motoras.
LD	Sinemet Plus (25/100).	1-1,5	150 mg/d// 300-600 mg/d.	1.º Como monoterapia en estadios iniciales sintomáticos (de elección en ancianos). 2.º Como coadyuvante de AD cuando sea necesario por control subóptimo de síntomas.
Carbidopa o	Sinemet Plus R (25/100).			
*benserazida/	Sinemet (25/250).			
levodopa (mg).	Sinemet R (50/200). *Madopar (50/200).	4 4-6		
<b>Agonistas dopaminérgicos</b>				
Ergóticos.	Lisuride (Dopergin 0,2 y 1 mg).	1-7	1-6 mg//2-5 mg/d.	1.º Como monoterapia en estadios iniciales sintomáticos jóvenes, para prevenir el desarrollo de complicaciones motoras (5, 6). 2.º Como coadyuvante de la LD en EP avanzada cuando aparecen fluctuaciones (5).
	Bromocriptina (Parlodel 2,5 y 5 mg).	12-15	0,75-5 mg/8 h//30-40 mg/d.	
	Pergolide (Pharken 0,05, 0,25 y 1 mg).	15-27	0,05 mg/24h//3-5 mg/d.	
	Apomorfina (Britaject Pen 10 mg/vial).	0,5	Administración sc como rescate en períodos <i>off</i> o de acinesia severos de EP avanzada (1-3 mg).	

EP: Enfermedad de Parkinson.

**Tabla 6.** Tratamiento farmacológico de la EP (continuación)

Fármaco	Nombre comercial	t 1/2(h)	Di / Dm	Indicaciones
No ergóticos.	Ropinirole (Requip 0,25, 0,5, 1, 2 y 5 mg).	6-8	0,25 mg/8 h//9-12 mg/d. Se reduce la dosis de LD en un 20%. Incrementos de dosis más lentos en ancianos.	1.º Como monoterapia en estadios iniciales sintomáticos (jóvenes). 2.º Como coadyuvante de la LD en EP avanzada cuando aparecen fluctuaciones.
	Pramipexole (Mirapexin 0,18 y 0,70 mg).	3	0,18 mg/8 h//0,64-3,3 mg/d.	
	Cabergolina (Sogilen 1 y 2 mg).	64	0,5-1 mg/d//2-6 mg/d.	
ICOMT.	Entacapone (Contam 200 mg).	2	200 con cada dosis de LD. Dmáx: 2.000 mg. La dosis de LD puede tener que reducirse en un 10-30%.	Como coadyuvante de la LD cuando aparecen fluctuaciones motoras de final de dosis.
ICOMT + LD/carbidopa.	Stalevo LD/carbidopa/entacapone (mg): 50/12,5/200 100/25/200 150/37,5/200.	2,5	50/12,5/200 cada 8 h.	En EP de novo.
			Dosis variable en función de la dosis previa de LD y como mínimo cada 6 h.	Como tratamiento de la EP fluctuante.

T 1/2: vida media. Di: dosis inicial. Dm: dosis de mantenimiento. R retard. sc: subcutánea.

**Tabla 7.** Tipos de técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la EP

Cirugía lesiva (siempre debe ser unilateral).	<p><b>Talamotomía (VIM):</b> mejora el temblor, pero no el resto de los síntomas motores.</p> <p><b>Palidotomía:</b> mejora el temblor, la rigidez y la bradicinesia contralateral (<i>off</i>) y reduce de forma espectacular las discinesias inducidas por LD (<i>on</i>).</p> <p><b>Subtalamotomía (uni o bilateral):</b> reduce la rigidez, el temblor y las discinesias inducidas por LD.</p>
Estimulación cerebral profunda en los diferentes núcleos subcorticales (puede hacerse bilateral y tiene la ventaja de la reversibilidad).	<p><b>VIM:</b> mejora el temblor contralateral, similar a la talamotomía.</p> <p><b>GMP:</b> mejora la bradicinesia, las discinesias inducidas por LD.</p> <p><b>NST:</b> mejora la bradicinesia, las discinesias inducidas por LD y los síntomas axiales. También mejora el temblor, rigidez y bradicinesia (<i>off</i>).</p>
Trasplantes neurales (no es una opción por los malos resultados obtenidos).	<p>Autólogo de médula adrenal o SN fetal.</p> <p>De células madre.</p>

VIM: núcleo ventral intermedio. GMP: globo pálido medial. NST: núcleo subtalámico. LD: levodopa.  
EP: Enfermedad de Parkinson.

cirugía. A continuación se indican las diferentes técnicas (tabla 7).

### Manejo. Consideraciones especiales

Al principio, los síntomas son leves y causan cierta discapacidad que no afecta al estado funcional, por lo que puede retrasarse el inicio del tratamiento durante seis-18 meses (1). Los AD pueden usarse como alter-

nativa a la LD en el tratamiento de la EP de inicio, pero tienen más efectos adversos dopaminérgicos, son menos eficaces y son más caros (1, 3).

Cuando aparecen complicaciones motoras en la EP avanzada, se asocia un AD o entacapone a la LD, reduciéndose así el tiempo en *off* y la dosis necesaria de LD (1). Las fluctuaciones severas que no pueden controlarse con medicación oral pueden tratarse con inyecciones subcutáneas de apomorfina.

**Tabla 8.** Esquema de manejo terapéutico de la EP

EP de inicio	LD (de elección, en ancianos) o AD (si no se tolera LD o en jóvenes).
<b>EP con fluctuaciones motoras</b>	
a) Si no hay discinesias concomitantes, las opciones son:	Asociar a LD un AD. Sustituir LD estándar por LD retard. Añadir selegilina (no en ancianos). Añadir ICOMT. Añadir amantadina (no en ancianos). Valorar apomorfina en los momentos de bloqueo.
b) Si existen discinesias de beneficio de dosis, las opciones son:	Retirar selegilina, anticolinérgicos, ICOMT. Redistribuir/reducir las dosis individuales de LD. Disminuir LD e incrementar la dosis de AD. Sustituir LD retard por LD estándar. Utilizar amantadina (no en ancianos). Cirugía: palidotomía o estimulación subtalámica.
c) Si existen discinesias bifásicas, las opciones son:	Sustituir LD retard por LD estándar. Reducir el número de dosis de LD (dosis individuales mayores y en un menor número de dosis). Aumentar la dosis de AD y disminuir la dosis total de LD. Cirugía: palidotomía/ estimulación palidal o subtalámica.
d) En caso de distonía en <i>off</i> (incluyendo matutina), las opciones son:	AD de vida media larga. LD retard por la noche. Apomorfina subcutánea. Toxina botulínica.

EP: Enfermedad de Parkinson.

Dado que la monoterapia con AD causa con muy poca frecuencia discinesias, los pacientes más jóvenes con síntomas leves (perspectivas de tratamiento largo) pueden ser tratados inicialmente con AD (3).

Debido al mejor perfil de efectos adversos en individuos sanos, LD es el tratamiento inicial preferido en los ancianos y pacientes frágiles (3).

Si existe deterioro cognitivo, la LD es la mejor opción de tratamiento independientemente de la edad del paciente (3).

Cuando los AD en monoterapia no controlan los síntomas se puede asociar LD al tratamiento.

Merecen consideración como monoterapia temprana los nuevos AD que han sido estudiados en este contexto mediante ensayos clínicos adecuados.

## Bibliografía

- Clarke C. Neuroprotection and pharmacotherapy for motor symptoms in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3: 466-74.
- Schapira AHV. Avances en la enfermedad de Parkinson. Neuroprotección en la EP: ¿Papel de los agonistas dopaminérgicos? *Neurology* 2003; 61 (6 Suppl 3): S34-S42.
- Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's Disease (2001): Treatments guidelines. *Neurology* 2001; 56 (Suppl 5): 1-88.
- Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 1998; 339 (15): 1044-53.
- Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. Second of two parts. *N Engl J Med* 1998; 339 (16): 1130-43.
- Hughes AJ, Daniel S, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-94.
- Lang AE, Obeso JA. Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. *Lancet Neurol* 2004; 3: 309-16.
- Rascol O. Parkinsonism and related disorders 2002; 9: 61-7.
- Katzenschlager R, Lees AJ. Treatment of Parkinson's disease: levodopa as the first choice. *J Neurol* 2002; 249 (Suppl 2): 1204-4.
- Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Revisión: enfermedad de Parkinson. *Lancet* 2004; 10: 53-64.
- Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. Rivastigmina en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson. *N Engl J Med* 2004; 351 (24): 2509-18.