

Diagnóstico y tratamiento médico de la enfermedad de Parkinson

Diagnosis and medical treatment of the Parkinson's disease

Pedro Luis Rodríguez García^{1*} <http://orcid.org/0000-0003-1559-4019>

¹Hospital General Docente de Riobamba. Chimborazo, Ecuador.

*Autor para la correspondencia: plrdguezgarcia@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Describir los enfoques actuales para el diagnóstico y tratamiento médico de la enfermedad de Parkinson.

Adquisición de la evidencia: Se realizó una revisión bibliográfica de diferentes artículos sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Parkinson en PubMed con el término de búsqueda: “*Parkinson disease AND diagnosis AND treatment*”, con los filtros: “*Free full text, Guideline, Review, in the last 5 years, Humans, English, MEDLINE*”. De los artículos que abordaron el mismo tópico, se seleccionaron aquellos que se estimaron con mayor relevancia y actualidad.

Resultados: La enfermedad de Parkinson es un trastorno heterogéneo en su presentación y evolución. Para el diagnóstico son útiles los criterios de la Sociedad de Trastornos del Movimiento: obligatorios, de apoyo, de exclusión y banderas rojas. Estos permiten valorar dos niveles de certeza diagnóstica: 1) Clínicamente establecida, y 2) Clínicamente probable. Varias manifestaciones de la fase prodrómica (biomarcadores) se pueden identificar antes de arribar al diagnóstico clínico. La clasificación debe comprender las presentaciones motoras (con predominio del temblor y con dificultad de la marcha/inestabilidad postural) y los fenotipos clínicos (ligera-motor predominante, intermedia, maligna difusa). Es importante la consulta con el especialista en Neurología para el tratamiento adecuado de los diversos síntomas motores, mentales y autonómicos.

Conclusiones: El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson es esencialmente clínico a partir de la conjugación de varios criterios de inclusión y exclusión. Su clasificación tiene utilidad pronóstica y permite individualizar el tratamiento. El tratamiento actual es

esencialmente sintomático y especializado, pero es preciso profundizar en la evidencia al respecto. Con la variedad de ensayos clínicos de terapias emergentes enfocadas en los procesos fisiopatológicos existe el potencial de cambios en la perspectiva brindada y un mayor beneficio en el futuro.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson; levodopa; enfermedad por cuerpos de Lewy; Parkinsonismo; discinesias.

ABSTRACT

Objective: To describe current approaches for the diagnosis and medical treatment of Parkinson's disease.

Evidence acquisition: A bibliographic review of different articles, in the last 5 years, on the diagnosis and treatment of Parkinson's disease was carried out in PubMed with the search term "Parkinson's disease AND diagnosis AND treatment", with the filters: "Free full text, Guideline, Review, Humans, English, MEDLINE". From the articles that addressed the same topic, those that were considered most relevant and topical were selected.

Results: Parkinson's disease is a heterogeneous disorder in its presentation and evolution. The criteria of the Movement Disorders Society are useful, for the diagnosis, such as: mandatory, supportive, exclusionary and red flags. These allow assessing two levels of diagnostic certainty: 1) Clinically established, and 2) Clinically probable. Several manifestations of the prodromal phase (biomarkers) can be identified before reaching a clinical diagnosis. The classification should include motor presentations (with predominance of tremor and with gait difficulty / postural instability) and clinical phenotypes (predominant light-motor, intermediate, diffuse malignant). Consultation with the Neurology specialist is important for the adequate treatment of the various motor, mental and autonomic symptoms.

Conclusions: The diagnosis of Parkinson's disease is essentially clinical based on the conjugation of several inclusion and exclusion criteria. Its classification has prognostic utility and allows the treatment to be individualized. The current treatment is essentially symptomatic and specialized, but it is necessary to deepen the evidence in this regard. The variety of clinical trials of emerging therapies focused on pathophysiological processes, establishes a potential for changes in the perspective provided and greater benefit in the future.

Keywords: Parkinson's disease; levodopa; Lewy body disease; Parkinsonism; dyskinesias.

Recibido: 21/03/2020

Aprobado: 29/04/2020

Introducción

La enfermedad de Parkinson es la segunda forma más común de neurodegeneración, luego de la enfermedad de Alzheimer, y es el tipo más común de parkinsonismo. Típicamente se desarrolla entre los 55 y 65 años de edad, y ocurre en 1 % - 2 % de las personas mayores de 60 años. Su prevalencia aumenta con la edad; su pico es entre los 85 y 89 años con un 3,5 %. Es más común en los hombres (relación 1,4:1,0 hombre-mujer) y en las personas caucásicas. Su incidencia mundial oscila desde 5 hasta más de 35 casos por 100 000 personas anualmente.^(1,2,3,4)

La mayoría de los casos con enfermedad de Parkinson son idiopáticos (aproximadamente 80 % de los enfermos), pero se conocen factores etiológicos genéticos y ambientales. La exposición a los plaguicidas, herbicidas y metales pesados (manganeso) están relacionados sustancialmente con un mayor riesgo de EP en algunos estudios epidemiológicos.^(5,6,7,8)

La frecuencia de la enfermedad se ha incrementado en los últimos 20 años por las mejoras en los métodos diagnósticos, concientización de la discapacidad que causa, mayor disponibilidad y divulgación de las terapéuticas específicas, tendencia al envejecimiento de la población, y, posiblemente, un aumento de la exposición ambiental a tóxicos industriales (por ejemplo: pesticidas, disolventes, metales pesados).^(3,9) La presente revisión bibliográfica tuvo como objetivo describir los enfoques actuales para el diagnóstico y tratamiento médico de la enfermedad de Parkinson.

Estrategia de búsqueda y criterio de selección

Se realizó una revisión bibliográfica de diferentes artículos en PubMed con el término de búsqueda: “*Parkinson disease AND diagnosis AND treatment*”, con los filtros: “*Free full text, Guideline, Review, in the last 5 years, Humans, English, MEDLINE*”. Se obtuvieron

289 resultados. De los artículos que abordaron el mismo tópico, se seleccionaron aquellos que se estimaron con mayor relevancia y actualidad. Se seleccionaron los enfoques del diagnóstico y tratamiento médico recomendados a partir del mejor nivel de evidencia y la experiencia práctica.

Diagnóstico

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo complejo que clínicamente cursa con una combinación de síntomas motores, autonómicos y mentales. Esto ha conducido a nuevos criterios para el diagnóstico clínico en los que se han incorporado las manifestaciones no motoras.^(9,10,11,12,13)

El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson se basa, primariamente, en la historia y el examen objetivo. Todavía son fundamentales los hallazgos clínicos típicos, pero existen avances en el diagnóstico mediante criterios clínicos, patológicos y genéticos, que tienden a ser complementados por datos de neuroimagen o bioquímicos.^(4,7,9,10,11,12,13,14,15)

Criterios para el diagnóstico clínico

Los criterios diagnósticos de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS) de 2015 conservan el parkinsonismo motor como la característica central de la enfermedad. La bradicinesia se define como lentitud de movimiento y disminución en amplitud o velocidad a medida que se continúan los movimientos. La rigidez es la resistencia en “tubo de plomo” o independiente de la velocidad del movimiento pasivo (es diferente de la espasticidad o la paratonía). El temblor de reposo se refiere a un temblor de 4-6 Hz con el miembro completamente en reposo, que se suprime durante la iniciación del movimiento. Después de diagnosticar el parkinsonismo, la determinación de la enfermedad de Parkinson se basa en tres categorías: criterios de apoyo, criterios de exclusión y banderas rojas (Cuadro 1).^(12,16,17)

Cuadro 1 - Criterios diagnósticos de la enfermedad de Parkinson^(12,17)

Criterios obligatorios (definen al Parkinsonismo)
– Bradicinesia con temblor de reposo, rigidez o ambos
Criterios de apoyo
– Temblor de reposo de una extremidad
– Una mejoría dramática con la terapia dopaminérgica (p. ej.: con L-dopa/carbidopa al inicio, al aumentar la dosis, fluctuaciones <i>on/off</i>)
– Las discinesias inducidas por L-dopa

<ul style="list-style-type: none"> – Pérdida olfativa (anosmia o hiposmia) o denervación simpática cardíaca en la centellografía del miocardio con yodo-123 meta-yodo-bencil-guanidina (MIBG)
<p>Criterios de exclusión (criterios de exclusión absolutos)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Falta de beneficio observable a una dosis suficiente de L-dopa (≥ 600 mg/día), a pesar de tener una gravedad moderada de la enfermedad – Uso actual o reciente (dentro de 6-12 meses) de bloqueadores dopaminérgicos o un agente depletante de la dopamina, en una dosis y curso de tiempo consistente con parkinsonismo inducido – Signos cerebelosos (ataxia, dismetría, nistagmo sostenido evocado por la mirada, sacadas hipermétricas) – Variante conductual de la demencia frontotemporal o afasia primaria progresiva en los primeros 5 años – Parálisis supranuclear de la mirada vertical (incapacidad para mover voluntariamente los ojos, a pesar de la preservación de los movimientos oculares reflejos) o lentitud selectiva de las sacadas verticales hacia abajo – Parkinsonismo limitado a extremidades inferiores >3 años – Déficit cortical inequívoco, incluyendo afasia progresiva (lenguaje deteriorado), apraxia ideomotora de la extremidad (deterioro de las habilidades motoras aprendidas), o pérdida sensitiva cortical (agrafestesia o astereognosia) – Imágenes funcionales normales de la dopamina presináptica (transportador de dopamina) cuando es posible hacer el estudio – Documentación de una causa alternativa de parkinsonismo (p. ej.: hidrocefalia, encefalitis, traumatismo, toxinas, trastornos vasculares)
<p>Banderas rojas (criterios de exclusión relativos)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Deterioro rápido de la marcha requiriendo el uso de silla de ruedas en <5 años – Falta total de progresión >5 años (excepto que se relacione la estabilidad con el tratamiento) – Déficits bulbares tempranos graves (disfonía severa o deterioro significativo de la deglución en <5 años) – Estridor inspiratorio – Déficits autonómicos tempranos graves (hipotensión ortostática o incontinencia urinaria en <5 años) – Caídas tempranas (<3 años del inicio) y frecuentes (>1/año) por deterioro del balance – Distonía temprana y grave en las manos, pies o el cuello (anterocolis) dentro de los primeros 10 años – Ausencia de síntomas no motores para >5 años de duración de la enfermedad (hiposmia, constipación, urgencia urinaria, ortostasis sintomática, insomnio de mantenimiento, somnolencia diurna excesiva, trastorno de la conducta del sueño de movimientos oculares rápidos, depresión, ansiedad, alucinaciones) – Debilidad piramidal o hiperreflexia muscular (se excluye la asimetría ligera en la extremidad más afectada y el signo de Babinski aislado) – Parkinsonismo simétrico (ausencia de predominio de un lado al inicio o en el examen objetivo)

Algunos criterios de exclusión deben valorarse en el contexto adecuado (p. ej.: el parkinsonismo en un paciente que toma dosis bajas de quetiapina para dormir puede no ser realmente un “parkinsonismo inducido por drogas”). Hay criterios específicos que pueden ser improcedentes cuando hay un factor de confusión (p. ej.: pérdida sensorial cortical después de un ictus cerebral y la rápida progresión a silla de ruedas por una lesión ortopédica).⁽¹²⁾

Posteriormente, se pueden delinear dos niveles de certeza diagnóstica:

- Clínicamente establecida. Maximiza la especificidad a expensas de la sensibilidad reducida. Requiere: 1) Ausencia de criterios de exclusión absoluta, 2) Al menos dos criterios de apoyo, y 3) Ausencia de banderas rojas.
- Clínicamente probable. Equilibra la sensibilidad y la especificidad para que se diagnostiquen al menos 80 % de los casos verdaderos. Requiere: 1) Ausencia de criterios de exclusión absoluta, 2) Presencia de banderas rojas contrarrestadas por

criterios de apoyo: si una bandera roja está presente, debe haber al menos un criterio de apoyo; si hay dos banderas rojas, se necesitan al menos dos criterios de apoyo. No se permiten más de dos banderas rojas para esta categoría.⁽¹²⁾

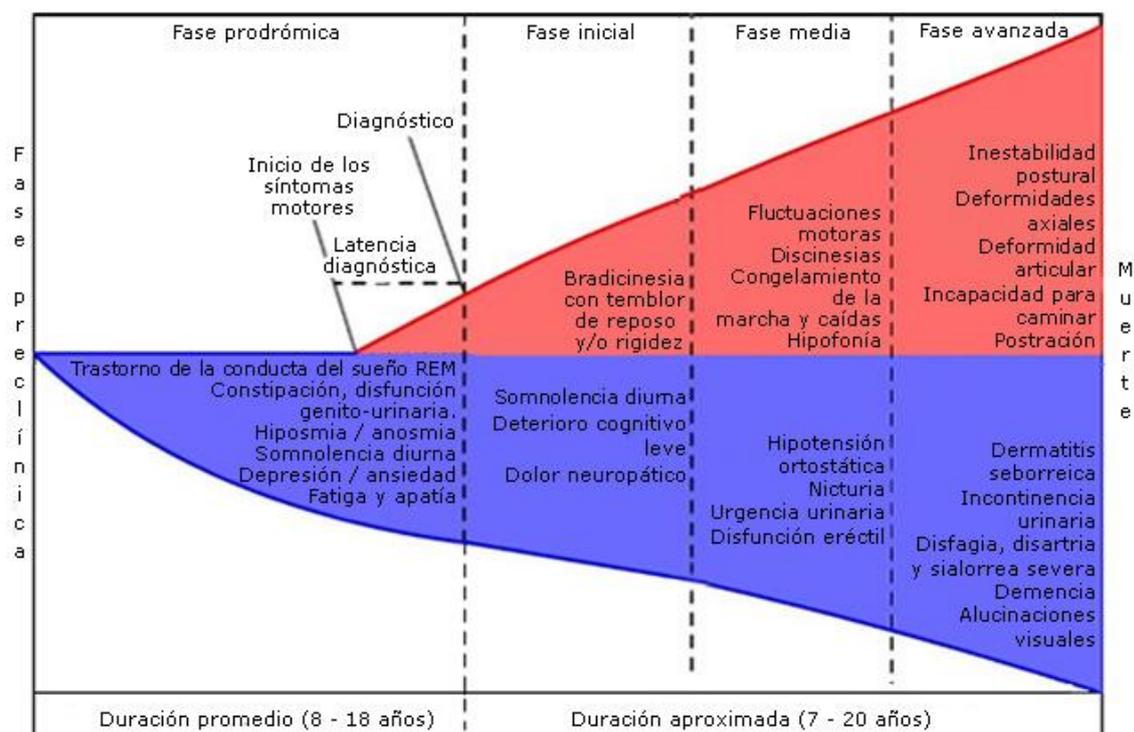
Los criterios clínicos MDS de 2015 poseen una alta sensibilidad y especificidad.⁽¹⁸⁾ El diagnóstico definitivo o de certeza durante la vida no es completamente posible en la enfermedad de Parkinson. Entre 75 % - 95 % de los pacientes diagnosticados por expertos son confirmados en el estudio anatomopatológico. La imagen por resonancia magnética (IRM) no es útil como criterio para diagnosticar la enfermedad de Parkinson. Usualmente, se realiza la IRM o la tomografía computarizada para descartar lesiones cerebrales estructurales como hidrocefalia, enfermedad vascular difusa y otras causas de parkinsonismo. Las imágenes cerebrales son particularmente importantes en el parkinsonismo con banderas rojas (simétrico, exclusivamente unilateral, limitado a la parte inferior del cuerpo, caídas tempranas, curso clínico rápido). Los hallazgos de IRM de enfermedad cerebrovascular extensa o lesiones lacunares en los núcleos basales pueden sugerir un posible factor vascular.^(9,12,15,19)

Los hallazgos específicos de IRM de cerebro pueden ayudar a diferenciar la enfermedad de otros parkinsonismos (p. ej.: el índice de parkinsonismo por IRM >12,6 es un valor discriminativo de parálisis supranuclear progresiva).^(20,21) La centellografía del miocardio con yodo-123MIBG ayuda a evaluar la disfunción del nervio simpático, que ocurre comúnmente en los parkinsonismos. Esta prueba de medicina nuclear evalúa la disminución de la captación cardíaca de norepinefrina secundaria a la disfunción simpática posganglionar.^(9,16,17,19)

Diagnóstico de la fase prodrómica

La fase prodrómica es cuando las manifestaciones de neurodegeneración de la enfermedad de Parkinson están presentes, pero el diagnóstico clínico clásico no es posible. Los enfermos típicamente suelen tener un desarrollo gradual de los síntomas no motores durante varios años antes que comiencen los síntomas motores (Fig. 1). Es frecuente que no se mencionen estos síntomas, excepto que se pregunten específicamente. Los síntomas prodrómicos no motores incluyen: trastorno de conducta del sueño de movimientos oculares rápidos (REM, por sus siglas en inglés, biomarcador más específico), somnolencia diurna excesiva, pérdida del olfato, constipación, disfunción

urinaria, hipotensión arterial ortostática (no atribuida a exceso de agentes hipotensores) y depresión. Dichos síntomas no son específicos de la enfermedad, pero cuando se asocian es mayor su posibilidad.^(13,22,23,24)



REM: movimientos oculares rápidos

Fig. 1 - Representación esquemática de las fases y manifestaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson.

Además de las características no motoras, marcadores propuestos de la fase prodrómica son: una puntuación >3 en Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, 1987) o >6 en la versión UPDRS de la International Parkinson and MDS (UPDRS-MDS, 2008) con exclusión de puntajes de temblor postural y de acción, captación dopaminérgica presináptica anormal, y consideración de varios marcadores de riesgo (sexo masculino, exposición a solvente ocupacional, exposición regular a pesticida, e historia familiar de enfermedad de Parkinson de primer grado).^(13,22,24)

En la última década ha ocurrido una expansión en el campo de la fase prodrómica.⁽²³⁾ Recientemente, se han valorado nuevos marcadores: diabetes *mellitus* tipo 2, déficit cognitivo global, inactividad física, y niveles bajos de urato en plasma en hombres.⁽²²⁾

Para la actualización continua de los criterios prodrómicos se ha diseñado una calculadora (www.movementdisorders.org/pdcalculator).

Clasificación clínica y pronóstico

La enfermedad presenta subtipos heterogéneos según la presentación, respuesta a la medicación y progresión. Los dos fenotipos principales de presentación clínica, basados en variables previamente seleccionadas, son: 1) con temblor dominante (TD), y 2) con inestabilidad postural y dificultad para la marcha (PIDG, por sus siglas en inglés). El fenotipo TD tiende a una progresión más lenta, mejor respuesta a los fármacos dopaminérgicos y un mejor pronóstico global. Sin embargo, estos fenotipos aisladamente no se pueden relacionar con el pronóstico.^(25,26) No hay una relación consistente entre el fenotipo TD con el inicio precoz o tardío. Los pacientes con debut precoz tienen una progresión más lenta, retraso en la aparición de las caídas y supervivencia prolongada.⁽²⁷⁾ La severidad se valora, usualmente, mediante la escala motora de Hoehn y Yahr (HY), o las percepciones globales del clínico y el paciente [Clinical Global Impression of Severity (CGIS), Clinical Impression of Severity Index (CISI-PD) y Patient Global Impression of Severity (PGIS)]. Es aceptable la concordancia entre las cuatro escalas globales mencionadas. La mejor correlación fue apreciada entre CGIS y CISI-PD, y la más débil ocurre con las escalas clínicas y las basadas en impresiones del paciente.⁽²⁸⁾

La clasificación de HY se orienta hacia los dominios motores más evidentes. La clasificación original distingue cinco puntos: 1) Unilateral con discapacidad ligera o ausente; 2) Bilateral o de línea media sin alteración postural; 3) Bilateral ligera o moderada con alteración postural e independencia física; 4) Severa que cursa con discapacidad, pero es posible sentarse y caminar; y 5) Confinado a silla de ruedas o cama, excepto que reciba ayuda (fase avanzada). Los enfoques por grupos más recientes incluyen varios hallazgos compatibles con la diseminación de las lesiones a través del tronco cerebral y las capas corticales (Cuadro 2).

Cuadro 2 - Clasificación clínica de los subtipos o grupos de enfermedad de Parkinson^(9,25,26,29)

Fenotipo (% de casos)	Presentación	Evolución
Ligera-motor predominante (49 - 53)	Inicio en edades jóvenes, síntomas motores y no motores leves	Buena respuesta a la medicación y progresión lenta (Discapacidad en 14 años y supervivencia de 20 años)*
Intermedia (35 - 39)	Edad de inicio y síntomas intermedios	Respuesta a la medicación de moderada a buena, y progresión intermedia

		(Discapacidad en 8 años y supervivencia de 13 años)*
Maligna difusa (9 - 16)	Edad variable de inicio, trastorno de conducta del sueño de movimientos oculares rápidos, deterioro cognitivo leve, hipotensión ortostática, síntomas motores severos, trastornos precoces de la marcha	Pobre respuesta a la L-dopa y rápida progresión (Discapacidad en 3 años y supervivencia de 8 años)*

*Tiempo medio desde el diagnóstico hasta la discapacidad (caídas regulares, dependencia de sillas de ruedas, demencia o ingreso en residencia de ancianos) y de supervivencia media después del diagnóstico.

Los factores predictores de un curso más benigno son: inicio temprano, predominio del temblor y sexo femenino. En contraste, factores que indican un curso más rápido son: inicio tardío, sexo masculino, predominio de la inestabilidad postural, debut con rigidez o bradicinesia, hipotensión ortostática, deterioro cognitivo leve o demencia, mala respuesta a la L-dopa, y comorbilidades asociadas (p. ej.: enfermedad cerebrovascular).^(10,27,30,31) En la forma precoz, el deterioro cognitivo leve, el congelamiento de la marcha, la hiposmia, la disminución de la actividad del transportador de dopamina en el caudado y leucocitos elevados en el líquido cefalorraquídeo se asociaron con supervivencia corta.⁽³²⁾ Otros factores asociados al aumento de la mortalidad pueden incluir la severidad del parkinsonismo, su simetría, velocidad de progresión y mala respuesta a L-dopa.

Tratamiento médico

El primer paso del tratamiento es la comunicación del diagnóstico y pronóstico por su impacto en la calidad de vida.⁽³³⁾ Luego, se considerará la importancia de acudir a consulta externa de Neurología periódicamente (al menos una vez al año y, preferiblemente, cada tres meses). Además, puede requerirse de la consulta de otras especialidades médicas (fisioterapia, terapia ocupacional, psicología, psiquiatría, medicina interna, cardiología, urología).

Otro aspecto es la orientación de las razones para acudir a la sala de emergencias. Usualmente, los motivos no están relacionados con la enfermedad (infecciones, trastornos cerebrovasculares o cardiovasculares, y alteraciones metabólicas). Es crucial asegurar una medicación dopaminérgica continua y adecuada mientras el paciente es tratado por las complicaciones sistémicas.⁽³⁴⁾

Tratamiento de los síntomas motores

La selección de la estrategia óptima en el inicio del tratamiento requiere de la toma de decisiones compartidas con el paciente para considerar los beneficios y riesgos (Cuadro 3).⁽⁹⁾ Las opciones de tratamiento se han centrado convencionalmente en reemplazar la dopamina y brindar alivio sintomático motor.⁽⁹⁾ Es importante tratar a cada paciente individualmente.⁽¹⁶⁾ Debe prestarse atención a los síntomas motores y no motores que afectan al paciente en cada etapa de la enfermedad, las comorbilidades, los medicamentos asociados y el costo económico del medicamento. El tratamiento sintomático comienza con la discapacidad física o social, y la afectación de la calidad de vida.⁽³³⁾ Aparte del tratamiento con medicamentos, es importante atender las diversas formas de apoyo social y práctico: psicoterapia, ejercicio físico (aerobio moderado) y fisioterapia (equilibrio, marcha, actividad), terapia ocupacional y del lenguaje.^(1,9,33)

Cuadro 3 - Fármacos orales para el tratamiento sintomático motor de la enfermedad de Parkinson^(1,9,11,16,33,35)

Medicamento (dosis inicial y máxima)	Principales beneficios	Efectos adversos comunes
Combinaciones de L-dopa		
L-dopa con carbidopa de liberación inmediata (100/25 mg TID hasta 250/50 mg cada 3 horas o 2000 mg/día en hasta 6 dosis durante la vigilia)	Reducción del temblor y bradicinesia; la forma de liberación extendida es más útil para las fluctuaciones motoras;	Náusea, mareos, discinesia, hipotensión ortostática, alucinaciones, confusión; la entacapona puede producir orina de color naranja, aumentar la discinesia, náusea y otros efectos dopaminérgicos
L-dopa con carbidopa de liberación extendida (200/50 mg en la hora del sueño; se puede indicar de 850-2450 mg de L-dopa)	la entacapona refuerza y prolonga los efectos de la L-dopa	
L-dopa con carbidopa y entacapona (200 mg de entacapona con cada dosis de L-dopa hasta 1600 mg/día)		
Agonistas de la dopamina no ergóticos		
Pramipexol (liberación inmediata 0,125 mg TID hasta 0,25-1,5 mg TID; liberación extendida 0,375 mg una vez al día)	Reducción moderada del temblor y bradicinesia; reducción de las fluctuaciones motoras	Náusea, hipotensión ortostática, constipación, somnolencia, discinesia, trastorno del control de impulso, confusión, alucinaciones
Ropinirol (liberación inmediata 0,25 mg TID hasta 3-8 mg TID; liberación extendida 2 mg una vez al día)		
Bloqueador de receptor de glutamato		
Amantadina (liberación inmediata 100 mg/día hasta 100 mg BID o TID)	Reducción de las fluctuaciones motoras y discinesia; puede aliviar el temblor; se debe usar con precaución en ancianos	Edema en las piernas, insuficiencia cardiaca congestiva, livedo reticular, obstrucción prostática, confusión, alucinaciones, insomnio
Anticolinérgicos		
Biperideno (4 mg 1-3 veces al día; en liberación retardada no más de 8 mg por dosis y 12 mg/día)	Reducción del temblor resistente y rigidez, especialmente en <60 años; uso limitado en >70 años o con deterioro cognitivo	Boca seca, ojo seco, retención de orina, constipación, confusión, deterioro de memoria, psicosis
Benzotropina (0,5 a 6 mg/día en 2-3 dosis divididas)		
Trihexifenidilo (0,5 mg BID a 4 mg TID)		

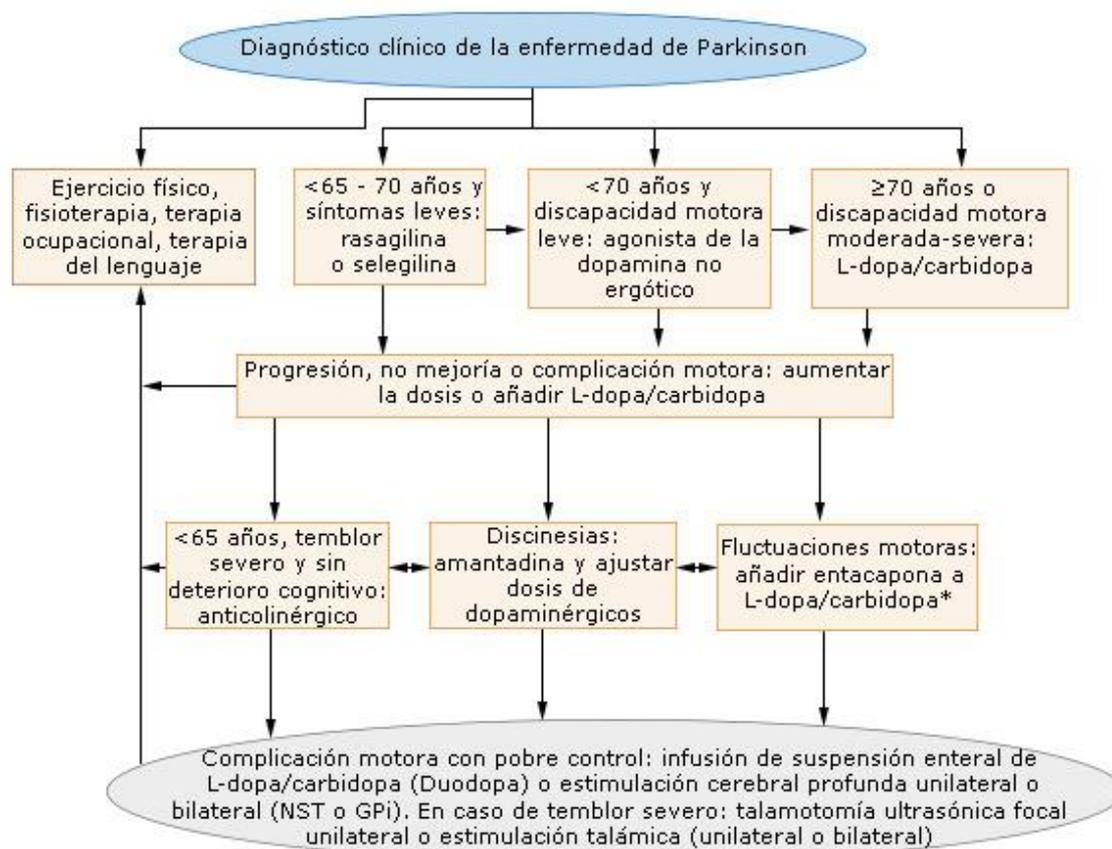
IMAO		
Rasagilina (0,5 mg/día a 2 mg/día)	Disminuye el lapso de ausencia de respuesta funcional; posible neuroprotección	Crisis hipertensiva con alimentos ricos en tiramina y sustancias simpaticomiméticas, náusea, insomnio
Selegilina (5 mg/día a 5 mg BID en la mañana y noche)	Sintomático leve y posible neuroprotección	

BID: dos veces al día. TID: tres veces al día. IMAO: inhibidores de monoaminoxidasa.

La L-dopa es el medicamento más efectivo y menos costoso para aliviar los síntomas motores. Generalmente, se administra combinada con un inhibidor de la descarboxilasa periférica (como la carbidopa).^(1,4,11,16) Anteriormente, existía la tendencia de evitarla en la fase temprana, pero las investigaciones recientes no apoyan este enfoque por la mejoría funcional que se obtiene.^(9,35) Con el tiempo, se requieren dosis menores y más frecuentes de L-dopa (cada 2-3 horas) en adición a dosis diarias más elevadas.⁽¹⁶⁾ Este fenómeno no se produce por la tolerancia a los medicamentos o la pérdida de eficacia de la L-dopa. Al progresar la enfermedad, se pierde la respuesta de larga duración a la medicación dopaminérgica, y se disminuye la respuesta de corta duración por la progresión de los cambios en el cerebro. El cerebro pierde la capacidad de almacenar dopamina, ya sea producida internamente o proporcionada a través de medicamentos.⁽⁹⁾

Después de 4-6 años de tratamiento con L-dopa, especialmente con dosis elevadas, hay riesgo de discinesia. Como complementos útiles a la L-dopa o alternativa de monoterapia en la fase inicial están los inhibidores de monoaminoxidasa B (IMAO-B) y los agonistas de la dopamina no ergóticos. La dosis depende del medicamento, formulación, beneficios y efectos adversos.^(4,35)

Los inhibidores de la IMAO-B (rasagilina o selegilina) y los agonistas de la dopamina se asocian con un alivio menos evidente de los síntomas comparado con la L-dopa, pero tienen menor riesgo de discinesia y un mayor riesgo general de efectos adversos.⁽¹¹⁾ Ambos tratamientos prolongan la acción de la L-dopa y pueden servir contra las fluctuaciones motoras. Cuando las complicaciones motoras progresan y el paciente usa un IMAO-B, se recomienda la adición de un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (ICOMT).⁽³⁵⁾ En fases subsiguientes, la mayoría de los enfermos usarán medicamentos de múltiples clases para lograr beneficios complementarios (Fig. 2). Se limitarán las dosis altas de medicamentos y se velará por los efectos adversos relacionados con la dosis.⁽⁹⁾



NST: núcleo subtalámico. GPi: globo pálido interno. *Pueden valorarse otros fármacos para el período *off*

Fig. 2 - Algoritmo para el tratamiento de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson.

Las discinesias se tratan, generalmente, mediante la reducción de los medicamentos dopaminérgicos o la adición de amantadina.⁽³⁵⁾ La amantadina de liberación inmediata se utiliza para las discinesias inducidas por L-dopa. Existen preparados de liberación extendida que también reducen el período *off*. La rotigotina (parche transdérmico de 4-8 mg una vez al día) se indica, preferiblemente, en la mañana. Para los enfermos con períodos *off* graves y retraso en el inicio con la dosificación posterior, se han introducido las inyecciones subcutáneas de 2 mg de apomorfina y la L-dopa inhalada. Cada una de estas terapias se puede utilizar hasta cinco veces al día.^(1,9,16,33) La safinamida (50-100 mg una vez al día) es un IMAO y modulador de la liberación de glutamato que, añadida a la L-dopa, puede reducir el período *off*, sin empeorar las discinesias en la fase media y tardía de la enfermedad.^(9,33,35) La zonisamida (25-200 mg/día) es un IMAO-B que también sirve para tratar los síntomas del período *off*.^(9,33)

Tratamiento de los síntomas mentales

La mayoría de los medicamentos utilizados para tratar los síntomas no motores funcionan a través de sistemas de neurotransmisores distintos de la dopamina. Los tratamientos para los síntomas no motores son similares a los que se usan en las poblaciones sin enfermedad de Parkinson.⁽⁹⁾

Para la demencia por parkinsoniana, la rivastigmina (3-12 mg/día) se califica clínicamente útil. El donepezilo y galantamina es posible que sean beneficiosos. No hay evidencia que respalde la indicación de memantina.⁽⁹⁾ La depresión puede tratarse con pramipexol, antidepresivos tricíclicos (amitriptilina 12,5-75 mg/día o nortriptilina 5-50 mg/día en tres dosis al día), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (paroxetina 20-40 mg/día, mirtazapina 15-30 mg/día, sertralina 50-100 mg/día), o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (venlafaxina de liberación extendida 37,5-150 mg/día, desvenlafaxina 50-200 mg/día o duloxetina 30-90 mg/día). La terapia cognitivo-conductual y la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) pueden ser útiles.^(9,33)

El tratamiento de la psicosis se inicia con la retirada de los medicamentos que potencialmente la agravan (anticolinérgicos, amantadina, agonistas de la dopamina, IMAO-B). A veces, la suspensión se limita por la reaparición de los síntomas motores. Cuando la psicosis persiste y requiere tratamiento, se prefiere una de las tres opciones siguientes: 1) pimavanserina (antipsicótico atípico de tercera generación en dosis de 40 mg una vez al día), 2) clozapina (12,5-50 mg/día; con control regular cardiológico y hematológico por el riesgo de neutropenia), o 3) quetiapina (25-200 mg/día; es el fármaco antipsicótico más conveniente para prescribir, pero sin beneficio observado en los ensayos clínicos con muestras pequeñas).^(4,33)

El trastorno de conducta del sueño REM se trata con melatonina (3-15 mg/día) como agente de primera línea, pero puede ser necesario el clonazepam (0,5-4 mg/día).^(9,33) Las benzodiazepinas pueden aliviar el insomnio y la ansiedad, pero empeoran la función cognitiva. Aunque tienen evidencia limitada de beneficio, puede considerarse: zolpidem (5-10 mg/día), eszopiclona (1-3 mg/día), trazodona (50-150 mg/día) y doxepina (10-50 mg/día). Estos medicamentos se ingieren antes de dormir.

Tratamiento de los síntomas autonómicos

Los tratamientos para los trastornos autonómicos son similares a las terapias en otras enfermedades. Para la hipotensión ortostática se indica medias de compresión alta (40-50 mm Hg), tazas de café después de las comidas y, posiblemente, varios fármacos son útiles: fludrocortisona (0,1-0,3 mg/día), midodrina (2,5-10 mg tres veces al día) y droxidopa (100-600 mg tres veces al día con la última dosis, al menos tres horas antes de dormir).^(9,33)

Para la disfagia se indica una dieta blanda, con espesantes de líquidos. Se debe comer en los períodos *on* cuando hay fluctuaciones motoras, y en fases avanzadas se indica la gastrostomía. La dieta debe incluir suficiente fibra e hidratación para prevenir la constipación. Los laxantes osmóticos, como el polietilenglicol (macrogol 4-8 g en la mañana) o la lactulosa (15-30 mL en el desayuno), han sido efectivos como terapia de segunda línea. Mediante el incremento de la secreción intestinal, la lubiprostona (24 µg dos veces al día) con las comidas es otro laxante con buenos resultados.^(4,9,33) La domperidona (10-30 mg/día) puede aliviar las náuseas, la gastroparesia y la constipación. La camicinal (50 mg/día) es un agonista de motilina. También se indica para el tratamiento de la gastroparesia y así favorece la absorción más rápida de la L-dopa en el intestino delgado proximal con reducción del período *off*.^(9,33) Se indica vitamina D y calcio para prevenir la osteoporosis.

Los agentes con propiedades anticolinérgicas pueden mejorar la sialorrea, pero contribuyen a la confusión y alucinaciones, especialmente cuando existe deterioro cognitivo. Las inyecciones de toxina botulínica (A o B) en las glándulas parótidas son efectivas para el tratamiento de la sialorrea. También, el glicopirrolato (0,4 mg sublingual por una semana) y la atropina 1 % (1-2 gotas sublingual) se pueden prescribir 1 hora antes o 2 horas después de la comida.^(4,9,33)

Para reducir la disfunción urinaria (urgencia, nicturia, incontinencia urinaria), se puede indicar la oxibutinina (5 mg una a tres veces al día, preferible en la noche) o la solifenacina (5-10 mg/día). Ambos pueden empeorar la constipación.⁽³³⁾ Otras valoraciones incluyen la consulta con el urólogo, estudios urodinámicos y la inyección por cistoscopia de toxina botulínica en el músculo detrusor de la vejiga. Para el tratamiento de la disfunción sexual eréctil, puede utilizarse un inhibidor de la 5-fosfodiesterasa (sildenafil 25-100 mg, tadalafil 20 mg, o vardenafilo 10-20 mg) o la apomorfina 2-3 mg por vía sublingual 20 minutos antes de la actividad sexual.⁽³³⁾

Conclusiones

El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson es esencialmente clínico a partir de la conjugación de varios criterios de inclusión y exclusión. La valoración de los biomarcadores de la fase prodrómica es un área de creciente interés investigativo. La clasificación clínica del trastorno tiene utilidad pronóstica y permite individualizar el tratamiento médico de los síntomas motores, mentales y autonómicos. El tratamiento actual es esencialmente sintomático y especializado, pero es preciso profundizar en la evidencia al respecto.

El enfoque delineado para el diagnóstico y tratamiento médico conduce a la omisión de varios aspectos de publicaciones relevantes. Se recomienda consultar las referencias bibliográficas para valorar la evidencia sobre la presentación, evolución y tratamiento. Con la variedad de ensayos clínicos de terapias emergentes enfocadas en los procesos fisiopatológicos pueden ocurrir cambios en la perspectiva brindada y un mayor beneficio.

Referencias bibliográficas

1. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Mar 23;3:17013. Doi: 10.1038/nrdp.2017.13.
2. Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson disease. *Neurol Clin*. 2016 Nov;34(4):955-65. Doi: 10.1016/j.ncl.2016.06.012.
3. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):939-53. Doi:10.1016/S1474-4422(18):30295-3.
4. Johnson KE. Approach to the patient with Parkinson disease. *Prim Care*. 2015 Jun;42(2):205-15. Doi: 10.1016/j.pop.2015.01.005.
5. Bhat S, Acharya UR, Hagiwara Y, Dadmehr N, Adeli H. Parkinson's disease: Cause factors, measurable indicators, and early diagnosis. *Comput Biol Med*. 2018 Nov 1;102:234-41. Doi: 10.1016/j.combiomed.2018.09.008.
6. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E, Ioannidis JP. Environmental risk factors and Parkinson's disease: An umbrella review of meta-analyses. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Feb;23:1-9. Doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.12.008.

7. Deng H, Wang P, Jankovic J. The genetics of Parkinson disease. *Ageing Res Rev.* 2018 Mar;42:72-85. Doi: 10.1016/j.arr.2017.12.007.
8. Delamarre A, Meissner WG. Epidemiology, environmental risk factors and genetics of Parkinson's disease. *Presse Med.* 2017 Mar;46(2 Pt 1):175-81. Doi: 10.1016/j.lpm.2017.01.001.
9. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA.* 2020 Feb 11;323(6):548-60. Doi: 10.1001/jama.2019.22360.
10. Rizek P, Kumar N, Jog MS. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *CMAJ.* 2016 Nov 1;188(16):1157-65. Doi: 10.1503/cmaj.151179.
11. Reich SG, Savitt JM. Parkinson's Disease. *Med Clin North Am.* 2019 Mar;103(2):337-50. Doi: 10.1016/j.mcna.2018.10.014.
12. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30:1591-601. Doi: 10.1002/mds.26424.
13. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 Oct;30(12):1600-11. Doi: 10.1002/mds.26431.
14. Walker L, Stefanis L, Attems J. Clinical and neuropathological differences between Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies - current issues and future directions. *J Neurochem.* 2019 Sep;150(5):467-74. Doi: 10.1111/jnc.14698.
15. Braak H, Del Tredici K. Neuropathological staging of brain pathology in sporadic Parkinson's disease: Separating the Wheat from the Chaff. *J Parkinsons Dis.* 2017;7(s1):S71-S85. Doi: 10.3233/JPD-179001.
16. Tarakad A, Jankovic J. Diagnosis and management of Parkinson's disease. *Semin Neurol.* 2017 Apr;37(2):118-26. Doi: 10.1055/s-0037-1601888.
17. Kawazoe M, Arima H, Maeda T, Tsuji M, Mishima T, Fujioka S, et al. Sensitivity and specificity of cardiac 123I-MIBG scintigraphy for diagnosis of early-phase Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2019 Dec 15;407:116409. Doi: 10.1016/j.jns.2019.07.027.
18. Postuma RB, Poewe W, Litvan I, Lewis S, Lang AE, Halliday G, et al. Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018 Oct;33(10):1601-8. Doi: 10.1002/mds.27362.

19. Pagano G, Niccolini F, Politis M. Imaging in Parkinson's disease. *Clin Med (Lond)*. 2016 Aug;16(4):371-5. Doi: 10.7861/clinmedicine.16-4-371.
20. Constantinides VC, Paraskevas GP, Velonakis G, Toulas P, Stamboulis E, Kapaki E. MRI Planimetry and Magnetic Resonance Parkinsonism Index in the Differential Diagnosis of Patients with Parkinsonism. *Am J Neuroradiol*. 2018 Jun;39(6):1047-51. Doi: 10.3174/ajnr.A5618.
21. Eraslan C, Acarer A, Guneyli S, Akyuz E, Aydin E, Colakoglu Z, et al. MRI evaluation of progressive supranuclear palsy: differentiation from Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Neurol Res*. 2019 Feb;41(2):110-7. Doi: 10.1080/01616412.2018.1541115.
22. Heinzl S, Berg D, Gasser T, Chen H, Yao C, Postuma RB; MDS Task Force on the Definition of Parkinson's Disease. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2019 Oct;34(10):1464-70. Doi: 10.1002/mds.27802.
23. Postuma RB, Berg D. Prodromal Parkinson's disease: The decade past, the decade to come. *Mov Disord*. 2019 May;34(5):665-75. Doi: 10.1002/mds.27670.
24. Barber TR, Lawton M, Rolinski M, Evetts S, Baig F, Ruffmann C, et al. Prodromal parkinsonism and neurodegenerative risk stratification in REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2017 Aug 1;40(8). Doi: 10.1093/sleep/zsx071.
25. Fereshtehnejad SM, Zeighami Y, Dagher A, Postuma RB. Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression. *Brain*. 2017 Jul;140(7):1959-76. Doi: 10.1093/brain/awx118.
26. Lawton M, Ben-Shlomo Y, May MT, Baig F, Barber TR, Klein JC, et al. Developing and validating Parkinson's disease subtypes and their motor and cognitive progression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Dec;89(12):1279-87. Doi: 10.1136/jnnp-2018-318337.
27. Ferguson LW, Rajput AH, Rajput A. Early-onset vs. late-onset Parkinson's disease: a clinical-pathological study. *Can J Neurol Sci*. 2016;43:113-9. Doi: 10.1017/cjn.2015.244.
28. Martínez-Martín P, Rojo-Abuin JM, Rodríguez-Violante M, Serrano-Dueñas M, Garretto N, Martínez-Castrillo JC, et al. Analysis of four scales for global severity evaluation in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*. 2016 May 5;2:16007. Doi: 10.1038/npjparkd.2016.7.

29. De Pablo-Fernández E, Lees AJ, Holton JL, Warner TT. Prognosis and neuropathologic correlation of clinical subtypes of Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2019 Apr 1;76(4):470-9. Doi: 10.1001/jamaneurol.2018.4377.
30. Anang JB, Nomura T, Romenets SR, Nakashima K, Gagnon JF, Postuma RB. Dementia Predictors in Parkinson Disease: A Validation Study. *J Parkinsons Dis.* 2017;7(1):159-62. Doi: 10.3233/JPD-160925.
31. Kelly MJ, Lawton MA, Baig F, Ruffmann C, Barber TR, Lo C, et al. Predictors of motor complications in early Parkinson's disease: A prospective cohort study. *Mov Disord.* 2019 Aug;34(8):1174-83. Doi: 10.1002/mds.27783.
32. Bäckström D, Granåsen G, Domellöf ME, Linder J, Jakobson Mo S, Riklund K, et al. Early predictors of mortality in parkinsonism and Parkinson disease: A population-based study. *Neurology.* 2018 Nov 27;91(22):e2045-e2056. Doi: 10.1212/WNL.0000000000006576.
33. Hayes M, Fung VS, Kimber TE, O'Sullivan JD. Updates and advances in the treatment of Parkinson disease. *Med J Aust.* 2019 Sep;211(6):277-83. Doi: 10.5694/mja2.50224.
34. Prasad S, Pal PK. When time is of the essence: Managing care in emergency situations in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019 Feb;59:49-56. Doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.09.016.
35. Dietrichs E, Odin P. Algorithms for the treatment of motor problems in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2017 Nov;136(5):378-85. Doi: 10.1111/ane.12733.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

