

ORIGINAL

Experiencia con la infusión continua de levodopa intraduodenal (Duodopa®) en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada en un hospital de segundo nivel asistencial[☆]

D. Santos-García^{a,*}, M. Macías^a, M. LLaneza^a, L. Fuster-Sanjurjo^b, A. Echarri-Piudo^c, S. Belmonte^d y S. Blanco^d

^a Sección de Neurología, Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol (A Coruña), España

^b Servicio de Farmacia, Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol (A Coruña), España

^c Sección de Digestivo, Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol (A Coruña), España

^d Personal de Enfermería experto en Duodopa de ABBOTT HEALTHCARE

Recibido el 5 de octubre de 2009; aceptado el 12 de mayo de 2010

Accesible en línea el 8 Octubre 2010

PALABRAS CLAVE

Discinesias;
Duodopa;
Enfermedad de
Parkinson;
Fluctuaciones
motoras;
Infusión continua
enteral;
Levodopa

Resumen

Introducción: La infusión continua de levodopa intraduodenal (Duodopa®) constituye una alternativa a la infusión subcutánea de apomorfina y a la cirugía en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) avanzada. Describimos nuestra experiencia con Duodopa® en pacientes con EP avanzada.

Métodos: Realizamos un estudio epidemiológico, observacional, no intervencionista, poblacional, descriptivo, y retrospectivo, en el que se incluyen todos aquellos pacientes con EP avanzada tratados con Duodopa® por parte de la Sección de Neurología del Hospital A. Marcide de Ferrol hasta abril de 2010.

Resultados: Once de un total de 12 pacientes seleccionados fueron tratados con Duodopa® [63,6% varones; edad media $62,7 \pm 10,6$ (44-74) años]. En el momento de ser seleccionados para recibir Duodopa® presentaban: tiempo medio de evolución de enfermedad de $14,5 \pm 8,9$ (3-34) años, dosis media de levodopa oral de $918,2 \pm 277,7$ (450-1300) mg/día, y un estadio de Hoehn y Yahr de $3,7 \pm 0,5$ (3-4). Nueve pacientes mantienen el tratamiento con Duodopa®. Hubo mejoría en las fluctuaciones motoras (72,7% gran mejoría) y discinesias (55,5% gran mejoría) con reducción del tiempo off/día (90,9%) y tiempo con discinesias/día (66,6%) después de un tiempo total de seguimiento con Duodopa® de $170,5$ (3-31) meses. La mejoría en las escalas PDQ-39 y Schwab&England fue de $38,5 \pm 19,8$ y $24 \pm 12,5$ puntos respectivamente ($p < 0,05$). La dosis media equivalente oral de levodopa (abril 2010) fue de $1683,4 \pm 295,8$ (1234-2216) mg/día.

[☆] Este trabajo (parcialmente) ha sido presentado como comunicación oral en la pasada reunión de la Sociedad Española de Neurología, que aconteció en Barcelona entre los días 17 y 21 de noviembre de 2009.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: diegosangar@yahoo.es (D. Santos-García).

KEYWORDS

Dyskinesias;
Duodopa;
Parkinson's disease;
Motor fluctuations;
Continuous enteral
infusion;
Levodopa

Conclusiones: Duodopa® pudiera ser un tratamiento efectivo, seguro, y bien tolerado alternativo a la cirugía y apomorfina subcutánea en pacientes con EP avanzada adecuadamente seleccionados.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Experience with continuous levodopa enteral infusion (Duodopa®) in patients with advanced Parkinson's disease in a secondary level hospital

Abstract

Introduction: Continuous levodopa delivery by enteral infusion (Duodopa®) is an alternative to deep brain stimulation and subcutaneous apomorphine to control motor fluctuations and dyskinesias in advanced Parkinson's disease (PD). We report our experience with Duodopa® therapy in 11 patients with advanced PD.

Methods: We retrospectively assessed clinical and quality of life changes in all patients with PD with severe motor fluctuations and dyskinesias who started continuous daily levodopa duodenal infusion through percutaneous endoscopic gastrostomy from September 2006 (Duodopa® was approved for advanced PD treatment in Spain at that date) until April 2010 at the A. Marcide Hospital of Spain.

Results: Nine patients received Duodopa® [62.7 ± 10.6 (44-74) years, 63.6% male]. Pre-Duodopa® clinical characteristics of patients were: disease duration 14.5 ± 8.9 (3-34) years, oral levodopa dose 918.2 ± 277.7 (450-1300) mg/day, and Hoehn and Yahr staging 3.7 ± 0.5 (3-4). Nine patients are still receiving Duodopa®. Patients improved motor fluctuations (72.7% significant improvement), dyskinesia (55.5% significant improvement), daily off-time (90.9%) and daily duration dyskinesia (66.6%) after total infusion time of 170.5 months (3-31). The improvement in Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire-39 (PDQ-39) and Schwab&England Capacity for Daily Living Scale were 38.5 ± 19.8 and 24 ± 12.5 respectively ($P < 0.05$). Equivalent daily dose of levodopa (April 2010) was 1683.4 ± 295.8 (1234-2216) mg/day.

Conclusions: Intraduodenal infusion of levodopa offers an important alternative in treating patients with advanced Parkinson disease.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La progresión de la enfermedad de Parkinson (EP) y el uso de fármacos dopaminérgicos se relaciona con la aparición a largo plazo de complicaciones motoras (fluctuaciones motoras y discinesias) que en ocasiones resultan de difícil control¹. En estos pacientes, alternativas al tratamiento sintomático convencional son la cirugía —fundamentalmente la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico (ECP-NST)—, y los tratamientos de infusión continua mediante bomba (apomorfina subcutánea e infusión enteral de levodopa)²⁻⁴. Los primeros resultados sobre pacientes con EP tratados con Duodopa® (suspensión de levodopa/carbidopa con base acuosa formulada para su infusión intraduodenal a través de una sonda insertada mediante PEG) datan de 1993⁵. En 2004, SOLVAY PHARMA obtuvo la indicación para el uso de Duodopa® en pacientes con EP en varios países europeos⁶. En España fue aprobada para pacientes con EP avanzada con fluctuaciones motoras graves no controladas con medicación oral en enero de 2006⁷.

En el presente trabajo describimos nuestra experiencia en el manejo de pacientes con EP avanzada tratados con Duodopa® y discutimos sobre el mismo como alternativa terapéutica en estos pacientes.

Material y métodos

Realizamos un estudio epidemiológico, observacional, no intervencionista, poblacional, descriptivo, y retrospectivo, en el que incluimos a todos aquellos pacientes con EP pertenecientes al área sanitaria de Ferrol, que hayan sido tratados o estén siendo tratados con Duodopa® en seguimiento por la Sección de Neurología del Hospital A. Marcide.

El objetivo es describir la efectividad, tolerancia, y seguridad de Duodopa® en nuestros pacientes con EP avanzada.

La selección de los pacientes con EP candidatos a recibir tratamiento con Duodopa® fue llevada a cabo por el neurólogo experto en EP responsable de la consulta de *Trastornos del Movimiento* (consulta monográfica realizada una vez por semana con un volumen de 14 pacientes/consulta). Dicha opción de tratamiento es siempre evaluada y aprobada en caso de así considerarse por la Dirección Médica del hospital.

La programación del ingreso hospitalario del paciente para realizar la prueba previa de Duodopa® por sonda nasoduodenal, ajuste de dosis, cirugía PEG, control y evaluación por sonda intraduodenal y posibles complicaciones peri/postoperatorias, se realizó de acuerdo con la disponibilidad del personal de enfermería experto en el manejo

Consulta de trastornos del movimiento

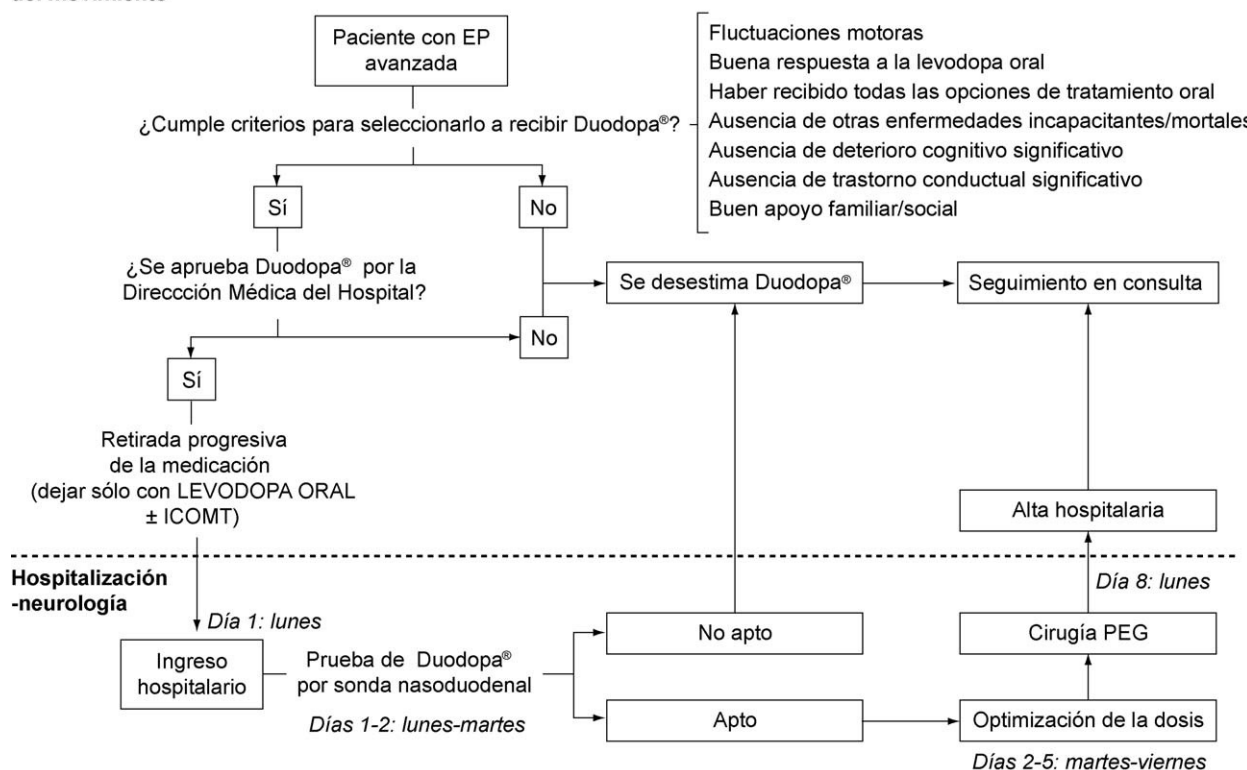


Figura 1 Protocolo de actuación para pacientes con EP posibles candidatos a recibir Duodopa®.

de Duodopa® de ABBOTT HEALTHCARE, la Sección de Digestivo de nuestro hospital y el propio paciente. De forma protocolizada, en las semanas previas al ingreso se ajusta el tratamiento del paciente ambulatoriamente, retirándose agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la monoaminoxidasa B, amantadina y/o anticolinérgicos, para que en el momento del ingreso esté recibiendo únicamente levodopa oral (\pm inhibidores de la catecol-o-metil transferasa). El paciente ingresa un domingo, se realiza el ajuste de dosis de Duodopa® por sonda nasoduodenal en las 72-120 horas posteriores al ingreso, cirugía PEG el lunes de la semana siguiente a la del ingreso (es la disponibilidad para realizar la cirugía PEG por parte de la Sección de Digestivo de nuestro hospital), y es dado de alta hospitalaria en las 24-72 horas posteriores a la cirugía en caso de no existir complicaciones. En todos los casos se realiza un preoperatorio (análisis, ECG y radiografía de tórax), consulta de anestesia, radiografía abdominal para comprobar la colocación de la sonda nasoduodenal, y radiografía abdominal para comprobar la colocación de la sonda intraduodenal por gastrostomía. El ajuste de dosis de Duodopa® es realizado según los protocolos establecidos y de acuerdo con la valoración del neurólogo y la enfermera de ABBOTT HEALTHCARE. El paciente es seguido posteriormente en Consultas Externas de Neurología, con una visita a la semana del alta, 15 días, al mes, 3 meses, y posteriormente cada 3-4 meses aproximadamente. En caso de complicaciones posibles, el paciente acude a la consulta de Neurología. La figura 1 muestra el protocolo de actuación que seguimos ante un candidato posible a recibir tratamiento con Duodopa®.

Los datos de cada paciente fueron obtenidos a partir de la información disponible en su historial clínico. Cuantificamos la mejoría experimentada como: 1-Gran mejoría; 2-Mejoría moderada; 3-Mejoría leve; 4-Sin efecto; 5-Empeoramiento. Cuantificamos el tiempo diario off y tiempo con discinesias como: 0%, 0-10%, 10-25%, 25-50%, 50-75%, y 75-100% del tiempo total del día (en vigilia). Fueron utilizadas diferentes escalas de valoración de la EP: Clasificación por estadios de Hoehn y Yahr⁸, Escala de Actividades de la Vida Diaria de Schwab&England⁹, y Cuestionario de calidad de vida en la Enfermedad de Parkinson (PDQ-39)¹⁰. Utilizamos la Escala de Impresión Clínica Global (CGI, *Clinical Global Impression*)¹¹ para evaluar el grado de mejoría subjetiva por parte del paciente. Los efectos secundarios y/o acontecimientos adversos recogidos se clasificaron en cuatro grupos: (1) Relacionados con el tratamiento; (2) Relacionados con la gastrostomía; (3) Relacionados con el dispositivo-aspectos técnicos; (4) Otros.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS 16.0. Las variables cuantitativas se expresan como media (desviación estándar) y las cualitativas como un porcentaje. Para realizar el análisis comparativo se utilizó el test de la t Student o el ANOVA de un factor para las variables cuantitativas, y el test de la chi cuadrado para las cualitativas. Fueron considerados como significativos aquellos valores para una $p < 0,05$.

Resultados

El número de pacientes incluidos fue 11 [63,6% varones, edad media $62,7 \pm 10,6$ (44-74) años]. Un paciente fue rechazado por la Dirección Médica del hospital para recibir Duodopa® (fig. 2).

En la tabla 1 figuran las características basales de los pacientes en relación con su EP. El tiempo medio de evolución de la EP fue de $14,5 \pm 8,9$ (4-34) años, y el tiempo con levodopa $12,7 \pm 7,6$ (2-30). El estadio Hoehn y Yahr fue $3,7 \pm 0,5$ (3-4). Con respecto a las complicaciones motoras, todos los pacientes presentaban fluctuaciones motoras (100% deterioro fin de dosis, 36,4% fenómeno on-off), y un 81,8% discinesias. En relación con los síntomas no motores (SNM), los más frecuentes fueron depresión (100%), ansiedad (72,7%), dolor (54,5%) e insomnio (54,5%). Ninguno de los pacientes presentaba deterioro cognitivo (MMSE $27,3 \pm 1,4$). La dosis media diaria de levodopa oral fue $918,2 \pm 277,7$ (450-1.300) mg/día. Dos pacientes habían sido tratados previamente con infusión continua de apomorfina subcutánea por bomba, y uno había sido sometido a ECP-NST.

La estancia media del ingreso hospitalario fue de $11,8 \pm 4,6$ (7-22) días. El tiempo medio para comprobar una respuesta adecuada a Duodopa® y ajuste de dosis correspondiente fue de $3,4 \pm 0,7$ (3-5) días. No hubo complicaciones durante el ingreso excepto problemas con la migración de la sonda en el caso 7 en relación con estreñimiento y deficiencia de motilidad intestinal, y migración de la sonda en el caso 11 que hubo que recolocar. La dosis equivalente de levodopa oral al alta fue de $1796,7 \pm 487,1$ (1.160-2.670) mg/día.

La tabla 2 muestra la evolución de los pacientes tratados con Duodopa®. El tiempo total acumulado de seguimiento con Duodopa® fue de 170,5 meses (3-31). Nueve pacientes mantienen el tratamiento en el momento actual. El caso 4 resultó éxito a los 3 meses de seguimiento por autólisis. El caso 9 interrumpió el tratamiento a los 3 meses por ausencia de la mejoría esperada. Una paciente (caso 2) recibía

infusión continua durante 24 horas. El 72,7% y 55,5% presentaron gran mejoría en cuanto a las fluctuaciones motoras y discinesias respectivamente (reducción del tiempo off en el 90,9% y del tiempo con discinesias en el 66,6%). En cuanto a los SNM, el 81,8% presentaron algún grado de mejoría (36,6% gran mejoría, 45,5% mejoría moderada). Hubo igualmente una mejoría significativa en la calidad de vida y autonomía (reducción de $42,5 \pm 16,1$ puntos en la PDQ-39 e incremento de $25,6 \pm 10,1$ en la escala de Schwab/England; $p < 0,05$). La dosis media equivalente oral de levodopa a fecha de 15 de abril de 2010 fue de $1683,4 \pm 295,8$ (1234-2216) mg/día.

Las complicaciones a lo largo del seguimiento fueron: (1) relacionadas con el tratamiento: discinesias (casos 3 y 11), y mareo (caso 9); (2) relacionadas con la gastrostomía: 6 pacientes presentaron granuloma, y 2 infección local el estoma; (3) relacionadas con el dispositivo-aspectos técnicos: 3 pacientes migración de la sonda a estómago, 2 anudamientos, 1 acodamiento de la sonda, y 1 rotura de la sonda externa; (4) otros: autólisis (caso 3), colecistitis (caso 5), y polineuropatía axonal leve asociada a déficit de B_{12} y pérdida de peso (caso 9). El número total de pruebas radiológicas realizadas fue: 46 rx abdomen, 15 endoscopias digestivas, 4 TCs abdominales, y 3 ecografías de abdomen (incluyendo la endoscopia digestiva para la PEG y las 2 rx de abdomen de control que se hacen por protocolo).

Discusión

El presente trabajo constituye un análisis retrospectivo sobre el manejo de Duodopa® en una serie de 11 pacientes con EP avanzada. Dicho análisis demuestra que Duodopa® resultó ser un tratamiento efectivo, bien tolerado, y seguro. Sin embargo, esto debe ser interpretado en el contexto de las limitaciones metodológicas correspondientes.

Con respecto a las características epidemiológicas de nuestra muestra, varios datos resultan interesantes. La edad

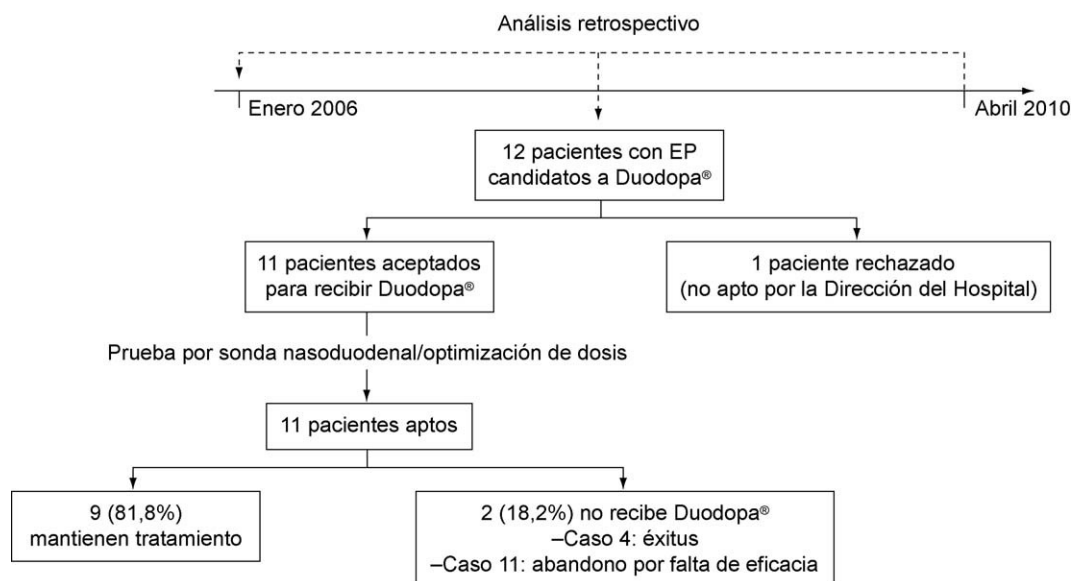


Figura 2 Pacientes tratados con Duodopa®: selección y seguimiento.

Tabla 1 Características basales de los pacientes (pre-tratamiento) con EP que fueron seleccionados para recibir tratamiento con Duodopa®

	Sexo	Edad	Años de evolución de la EP	Años con levodopa oral	Nº total fármacos para EP	Nº actual fármacos para EP	Dosis LD oral (mg/día)	MMSE	H&Y (on)	FM	Ds	Síntomas no motores, otros síntomas	Apo	Cx
Caso 1	Varón	59	15	11	9	2	1.300	27/30	4	Sí	No	Ansiedad, AV, depresión, dolor, náuseas	No	No
Caso 2	Mujer	61	34	30	7	5	750	NE	3	Sí	Sí	Cefaleas, depresión, dolor, insomnio, mareos	No	No
Caso 3	Varón	44	10	10	6	4	750	NE	4	Sí	Sí	Celotipia, depresión, insomnio, ortostatismo	No	No
Caso 4	Varón	65	28	22	9	3	700	25/30	4	Sí	Sí	Ansiedad, AV, depresión, insomnio, ortostatismo, psicosis	Sí	No
Caso 5	Mujer	65	13	12	9	2	700	28/30	3	Sí	Sí	Ansiedad, constipación, depresión, dolor, parestesias	No	No
Caso 6	Mujer	44	4	2	6	5	850	28/30	3	Sí	Sí	Ansiedad, depresión, dispepsia, insomnio, mareos	No	No
Caso 7	Varón	67	10	9	8	2	1.150	29/30	4	Sí	Sí	Ansiedad, depresión, constipación, dolor	No	No
Caso 8	Varón	74	14	14	10	4	450	28/30	4	Sí	Sí	Depresión, disfagia, dolor, somnolencia, taquifemia	No	No
Caso 9	Varón	74	10	9	4	3	1.000	28/30	4	Sí	Sí	Ansiedad, depresión, insomnio	No	No
Caso 10	Mujer	74	7	7	4	1	1.200	25/30	4	Sí	No	Ansiedad, constipación, depresión, dolor	No	No
Caso 11	Varón	63	14	12	8	3	1.250	28/30	4	Sí	Sí	Ansiedad, AV, constipación, depresión, insomnio, taquifemia	Sí	Sí
		62,7 ± 10,6	14,5 ± 8,9	12,7 ± 7,6	7,3 ± 2,1	3,1 ± 1,3	918,2 ± 277,7	27,3 ± 1,4	3,7 ± 0,5					

APO: apomorfina subcutánea en infusión continua; AV: alucinaciones visuales; Cx: cirugía (estimulación cerebral profunda); MMSE: *Minimal State Examination*; NE: no evaluado (casos 2 y 3, evidente ausencia de deterioro cognitivo).

Tabla 2 Datos relacionados con el seguimiento de los pacientes con Duodopa®

	Tiempo infusión (meses)	Mejoría FM	Off/día antes de Duodopa®	Off/día post- Duodopa®	Mejoría Ds	Ds/día antes de Duodopa®	Ds/día post- Duodopa®	Escala CGI	Mejoría SNM	PDQ-39 basal	ΔPDQ-39 Post- Duodopa®	S&E basal	ΔS&E Post- Duodopa®	Dosis eq. LD oral (mg/día)
Caso 1	31	1	50-75%	0-10%	NE	0%	0%	1	1	114	-60	50	+40	1.948
Caso 2	29	1	25-50%	0-10%	1	10-25%	0%	1	2	82	-68	40	+40	1.712
Caso 3	23	1	10-25%	0-10%	5	25-50%	50-75%	2	2	80	-54	60	+30	1.234
Caso 4	3	X	50-75%	X	X	25-50%	X	X	X	103	X	30	X	X
Caso 5	21	1	10-25%	0-10%	3	75-100%	50-75%	2	1	73	-30	60	+10	1.658
Caso 6	18	1	25-50%	0-10%	1	10-25%	0%	1	2	108	-45	80	+20	1.324
Caso 7	13	1	10-25%	0-10%	1	10-25%	0-10%	1	2	103	-40	50	+20	1.760
Caso 8	13	1	75-100%	0-10%	1	10-25%	0-10%	1	1	60	-41	40	+30	1.702
Caso 9	12	1	10-25%	0%	1	50-75%	10-25%	1	1	74	-21	50	+20	1.596
Caso 10	4,5	2	75-100%	10-25%	NE	0%	0%	2	2	87	-24	20	+30	2.216
Caso 11	3	X	50-75%	X	X	10-25%	X	X	X	105	X	50	X	X
	170,5	72,7%		↓ 90,9%*	55,5%		↓ 66,6%	54,5%	36,4%	88,6 ± 179	-42,5 ± 16,1*	50 ± 15,6	+25,6 ± 10,1*	1.683,4 ± 295,8
		Gran mejoría			Gran mejoría			Mucho mejor	Gran mejoría					

Ds: discinesias; NE: no evaluado (casos 1 y 10 por ausencia de discinesias previas); FM: fluctuaciones motoras; SNM: síntomas no motores.

Mejoría en las FM, discinesias, y SNM: 1-Gran mejoría; 2-Mejoría moderada; 3-Mejoría leve; 4-Sin efecto; 5-Empeoramiento.

Escala de Impresión Clínica Global (CGI, Clinical Global Impression): 1-Mucho mejor; 2-Moderadamente mejor; 3-Levemente mejor; 4-Sin cambios; 5-Levemente peor; 6-Moderadamente peor; 7-Mucho peor.

X: sin datos por falta de seguimiento.

*p < 0,05.

media es relativamente baja (62,7 años), si tenemos en cuenta que la edad recomendable para cirugía es aquella no superior a 70 años¹². En cualquier caso, en otras series ésta no es demasiado elevada y varía entre los 59 (45-83)¹³, 60 (39-79)⁶, 66 (57-78)¹⁴, 68 (57-74)¹⁵ o 72,7 (36-87)¹⁶ años. El tiempo de evolución y de tratamiento con levodopa es similar al de otras series¹³⁻¹⁷. Todos nuestros pacientes presentaban complicaciones motoras que no se habían podido controlar con diversos fármacos orales recibidos a lo largo del curso de su enfermedad. Otro aspecto importante es la presencia de diversos SNM. Especialmente relevante es que todos los pacientes presentaban sintomatología depresiva asociada a su EP, y más de la mitad ansiedad. El hecho de que son pacientes en estadio avanzado y limitados de forma muy importante por su enfermedad probablemente explique estos datos, que están por encima de lo habitual (un meta-análisis reciente mostró una prevalencia de depresión del 50% [17% depresión mayor, 22% depresión menor, y 13% distimia] en pacientes con EP¹⁸).

En relación con la respuesta al tratamiento, hubo mejoría significativa en relación con las fluctuaciones motoras y discinesias, con reducción del tiempo off y tiempo total diario con discinesias. Igualmente, los pacientes experimentaron mejoría en relación con su calidad de vida y su capacidad para desempeñar actividades de la vida diaria. Esto se acompañó también de una mejoría subjetiva en todos los casos evaluada mediante la escala CGI. Estos datos están en consonancia con publicaciones previas, que han demostrado reducción del tiempo off^{6,13-17,19-21}, reducción del tiempo y severidad de las discinesias^{12,14}, y mejoría en la calidad de vida y autonomía en pacientes con EP avanzada tratados con Duodopa^{®14,16,22,23}. Con respecto a los SNM, todos los pacientes que se mantienen con tratamiento han presentado algún grado de mejoría (fundamentalmente depresión, ansiedad, dolor, e insomnio). Estudios recientes han demostrado mejoría de diversos SNM en pacientes con EP tratados con Duodopa^{®23}.

Observamos también un incremento en la dosis equivalente de levodopa oral diaria con respecto a la previa a Duodopa[®]. Los resultados en otras series varían entre aquellas en las cuales se incrementa y otras sin variaciones. Sin embargo, lo más importante es que no existe fenómeno de tolerancia y que las discinesias no empeoran con dosis más elevadas⁶, lo cual se explicaría por una concentración plasmática de levodopa más constante²⁴. En comparación con otras opciones de EDC (cirugía y apomorfina subcutánea), con Duodopa[®] se suele conseguir la monoterapia, y evitamos la administración pulsátil de otros fármacos adicionales²⁵. Una paciente recibe infusión las 24 horas. Estudios previos han evidenciado que la infusión continua con Duodopa[®] durante 24 horas parece ser bien tolerada y produce una mejoría en el sueño^{23,26}.

Nueve pacientes (81,8%) mantienen el tratamiento con Duodopa[®] en el momento actual. La tasa de mantenimiento es mayor que en otras series (57,1%¹³, 73%¹⁶, 76,9%¹⁵, ó 77,8%¹⁴), aunque hay que tener en cuenta el tiempo de seguimiento (170,5 frente a 92¹⁴, 1045¹³, o más de 1250¹⁶ meses de otras series) y el número de casos tratados (11 frente a 9¹⁴, 15¹⁵, 28¹³ o 91¹⁶ en otras series). El caso 4 resultó éxitus debido a un suicidio consumado 3 meses después de haber iniciado dicho tratamiento.²⁷ La presencia de complicaciones relacionadas con la gastrostomía y el dispo-

sitivo fueron frecuentes. El número de pruebas radiológicas realizadas resultó igualmente elevado.

El tratamiento con Duodopa[®] ofrece ventajas frente a la cirugía y la apomorfina: no existe mortalidad asociada (1% con la ECP-NST), carece de efectos secundarios irreversibles (hemorragia cerebral con la ECP-NST), reversibilidad, monoterapia la mayoría de las veces, tolerabilidad similar a la levodopa oral, eficacia demostrada, menores criterios de exclusión que para la ECP-NST (edad), mecanismo terapéutico "más limpio" similar al fisiológico, y regulación individual del ritmo de infusión con posibilidad de administración de dosis adicionales⁷. Además, los pacientes pueden ser controlados en Unidades o Servicios de hospitales pequeños, como es nuestro caso, frente a las mayores necesidades en el caso de la cirugía. Por el contrario, los principales inconvenientes son la necesidad de PEG y cuidados diarios del estoma, necesidad de soporte familiar o cuidador, posible estigmatización por la necesidad de llevar bomba externa para la infusión, efectos adversos relacionados con el sistema de infusión, aumento del número de exploraciones radiológicas, y un coste económico elevado. No existen unos criterios claramente definidos para seleccionar un paciente con EP avanzada como candidato a una terapia u otra (dependerá de muchos factores, como las características del paciente, soporte familiar, preferencias del paciente y/o familia, disponibilidad del centro, experiencia del centro, etc.), pero sí está claro que una buena selección resulta fundamental para una respuesta óptima²⁸. El candidato ideal para Duodopa[®] es un paciente joven con óptima respuesta a la levodopa oral y buena situación cognitivo-conductual-emocional²⁸. Sin embargo, pacientes descartados para cirugía o apomorfina pueden en ocasiones ser tratados con Duodopa[®] satisfactoriamente.²⁹ En nuestra serie, Duodopa[®] fue considerada como primera opción de tratamiento en 7 de los 11 casos (63,6%). Los casos 3 y 6 rechazaron la posibilidad de cirugía, el caso 4 fue tratado con apomorfina (buena respuesta pero tuvo que abandonarla por efectos adversos) y desestimado para ECP-NST, y el caso 11 fue tratado con apomorfina y ECP-NST previamente sin éxito. En dichos casos (4 y 11), se consideró Duodopa[®] como la última opción de tratamiento, y son precisamente los dos casos con respuesta/evolución no óptima. Los datos en otras series varían. Recientemente, Duodopa[®] fue utilizada como última opción por detrás de la cirugía y apomorfina hasta en el 98% de los casos en Francia (*French DUODOPA Study Group*)¹⁶. En España, desde enero de 2006 a enero de 2010, 246 pacientes con EP avanzada fueron considerados para recibir Duodopa[®]. Un 12% no recibieron el tratamiento por ser considerados no aptos después del test de sonda naso-duodenal. De los 217 pacientes tratados, un 82% se mantenían en tratamiento a fecha de enero de 2010 (información proporcionada por ABBOTT HEALTHCARE).

El presente trabajo tiene muchas y muy importantes limitaciones. Se trata de un análisis retrospectivo, y no un estudio prospectivo diseñado específicamente para valorar la eficacia y seguridad de Duodopa[®]. No está recogida la UPDRS debido a que no disponemos de esa información en todos los casos. El tiempo diario off y tiempo diario con discinesias está reflejado en porcentajes de tiempo diario y no en horas. Finalmente, los datos correspondientes a dolor, depresión o ansiedad se basan en los datos recogidos de la

historia clínica, sintomatología referida por el paciente, o tratamiento recibido para los mismos, sin que dispongamos de escalas para su identificación y cuantificación.

En conclusión, y en relación con nuestra experiencia, consideramos que Duodopa® pudiera ser un tratamiento efectivo, seguro, y bien tolerado alternativo a la cirugía y apomorfina subcutánea en pacientes con EP avanzada adecuadamente seleccionados. En cualquier caso, un mayor tiempo de seguimiento y un mayor número de pacientes se antojan necesarios para poder sacar conclusiones más definitivas. En este sentido, pensamos que un análisis sobre todos los pacientes tratados con Duodopa® en España similar al del grupo francés recientemente publicado resultaría muy interesante.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Rinne UK. Problems associated with long-term levodopa treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 1983;95:19–26.
- Fahn S. How do you treat motor complications in Parkinson's disease: Medicine, surgery, or both? *Ann Neurol.* 2008;64:S56–64.
- Poewe W, Wenning GK. Apomorphine: an underutilized therapy for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2000;5:789–94.
- Krack P, Batir A, van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2003;349:1925–34.
- Bredberg E, Nilsson D, Johansson K, Aquilonius SM, Johnels B, Nyström C, et al. Intraduodenal infusion of a water-based levodopa dispersion for optimisation of the therapeutic effect in severe Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;45:117–22.
- Nyholm D, Lewander T, Johansson A, Lewitt PA, Lundqvist C, Aquilonius SM. Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term exposure. *Clin Neuropharmacol.* 2008;31:63–73.
- Yañez-Baña RM. Infusión de Duodopa® en la enfermedad de Parkinson. *Revista Española de Trastornos del Movimiento.* 2007;7:21–5.
- Hoenh MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967;17:427–42.
- Schwab RS, England AC. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. En: Gillingham FJ, Donaldson ML, editors. *Third Symposium on Parkinson's disease.* Edinburgh: Livingston;1969. p.152–7.
- Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Qual Life Res.* 1995;4:241–8.
- Guy W, editor. *ECDEU assessment manual for psychopharmacology.* Rockville, MD. Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, 1976 (DHEW publication no. ADM 76–338).p.217–22.
- Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel L, Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain.* 2002;125(Pt 3):575–83.
- Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease-long-term experience. *Acta Neurol Scand.* 2001;104:343–8.
- Antonini A, Isaías IU, Canesi M, Zibetti M, Mancini F, Manfredi L, et al. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. *Mov Disord.* 2007;22:1145–9.
- Vallderiola F. Continuous duodenal levodopa infusion – The Barcelona Experience. *European Neurological Review Suppl.* III International Forum on Advanced Parkinson's Disease. 2008; 3:25–28.
- Devos D, for the French DUODOPA Study Group. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24: 993–1000.
- Puente V, de Fabregues O, Oliveras C, Ribera G, Pont-Sunyer C, Vivanco R, et al. Eighteen month study of continuous intraduodenal levodopa infusion in patients with advanced Parkinson's disease: Impact on control of fluctuations and quality of life. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16:218–21.
- Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23:183–9.
- Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology.* 2005;64:216–23.
- Syed N, Murphy J, Zimmerman Jr T, Mark MH, Sage JI. Ten years' experience with enteral levodopa infusions for motor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1998;13:336–8.
- Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, Knutson T, Lennernäs H, Nyström C, et al. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol.* 2003;26:156–63.
- Antonini A, Mancini F, Canesi M, Zangaglia R, Isaías IU, Manfredi L, et al. Duodenal levodopa infusion improves quality of life in advanced Parkinson's disease. *Neurodegener Dis.* 2008;5:244–6.
- Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, Forgacs I, Faye GC, Fox T, et al. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: A pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov Disord.* 2009;24:1468–74.
- Mouradian MM, Heuser IJ, Baronti F, Chase TN. Modification of central dopaminergic mechanisms by continuous levodopa therapy for advanced Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1990;27:18–23.
- Antonini A. Continuous dopaminergic stimulation-from theory to clinical practice. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;(13 Suppl.):S24–8.
- Nyholm D, Jansson R, Willows T, Remahl IN. Long-term 24-hour duodenal infusion of levodopa: outcome and dose requirements. *Neurology.* 2005;65:1506–7.
- Santos-García D, Macías M, Llana M, Aneiros A. Suicide following duodenal levodopa infusion for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24:2029–30.
- Antonini A, Tolosa E. Apomorphine and levodopa infusion therapies for advanced Parkinson's disease: selection criteria and patient management. *Expert Rev Neurother.* 2009;9:859–67.
- Sánchez-Castañeda C, Campdelacreu J, Miró J, Juncadella M, Jaumà S, Calopa M. Cognitive improvement after duodenal levodopa infusion in cognitively impaired Parkinson's disease patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34:250–1.