



DOCUMENTO DE CONSENSO

Enfermedad de Parkinson avanzada. Características clínicas y tratamiento. Parte II

J. Kulisevsky^{a,*}, M.R. Luquin^{b,*}, J.M. Arbelo^c, J.A. Burguera^d, F. Carrillo^e, A. Castro^f, J. Chacón^g, P.J. García-Ruiz^h, E. Lezcanoⁱ, P. Mir^e, J.C. Martínez-Castrillo^j, I. Martínez-Torres^d, V. Puente^k, Á. Sesar^f, F. Valdeoriola-Serra^l y R. Yañez^m

^a Servicio de Neurología, Hospital Sant Pau, Barcelona, España

^b Departamento de Neurología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

^c Servicio de Neurología, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Gran Canaria, España

^d Servicio de Neurología, Hospital La Fe, Valencia, España

^e Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^f Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España

^g Servicio de Neurología, Hospital Infanta Luisa, Sevilla, España

^h Servicio de Neurología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

ⁱ Servicio de Neurología, Hospital de Cruces, Bilbao, España

^j Servicio de Neurología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^k Servicio de Neurología, Hospital del Mar, Barcelona, España

^l Servicio de Neurología, Hospital Clinic, Barcelona, España

^m Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario, Ourense, España

Recibido el 15 de marzo de 2013; aceptado el 2 de mayo de 2013

Accesible en línea el 21 de julio de 2013

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Parkinson avanzada;
Estimulación cerebral profunda;
Infusión de apomorfina;
Infusión intestinal de levodopa-carbidopa

Resumen

Introducción: Muchos de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) presentan al cabo de varios años fluctuaciones y discinesias graves que requieren de terapias algo más agresivas como la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico o globo pálido medial, la infusión continua de apomorfina y la infusión intestinal continua de levodopa-carbidopa.

Objetivo: Establecer las indicaciones y resultados de las 3 técnicas disponibles en la actualidad para el tratamiento de la EP avanzada.

Desarrollo: Revisión exhaustiva de los datos publicados en la literatura sobre las indicaciones y resultados de la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico, infusión subcutánea de apomorfina e infusión intestinal continua de levodopa-carbidopa en pacientes con EP avanzada.

Conclusiones: Aunque existen numerosos estudios que han descrito la eficacia de cada una de estas 3 técnicas, faltan estudios comparativos que permitan definir el candidato ideal para cada una de las técnicas.

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autores para correspondencia.

Correos electrónicos: JKulisevsky@santpau.cat (J. Kulisevsky), rluquin@unav.es (M.R. Luquin).

¹ J. Kulisevsky y M.R. Luquin contribuyeron igualmente al desarrollo del trabajo.

KEYWORDS

Advanced Parkinson's disease;
Deep brain stimulation;
Subcutaneous apomorphine infusion;
Intestinal levodopa-carbidopa infusion

Advanced Parkinson's disease: Clinical characteristics and treatment. Part II**Abstract**

Introduction: Many patients who have had Parkinson's disease (PD) for several years will present severe motor fluctuations and dyskinesias which require more aggressive therapies. The different approaches which are now available include deep brain stimulation of the subthalamic nucleus or medial globus pallidus, subcutaneous infusion of apomorphine, and intestinal infusion of levodopa-carbidopa.

Objective: To define the indications and results for the 3 available therapies for advanced PD.

Development: Exhaustive review of the literature concerning the indications and results of deep brain stimulation, subcutaneous apomorphine infusion and duodenal infusion of levodopa-carbidopa gel to treat patients with advanced Parkinson disease.

Conclusions: Although numerous studies have confirmed the efficacy of the 3 different therapies in advanced PD, there are no comparative studies that would allow us to define the best candidate for each technique.

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los tratamientos disponibles para la enfermedad de Parkinson (EP) proporcionan una mejoría sintomática importante y de los parámetros de calidad de vida durante al menos 5-8 años. Sin embargo, al cabo de estos años la mayoría de los pacientes desarrollan complicaciones motoras (fluctuaciones y discinesias) y neuropsiquiátricas, y en algunos casos además alteraciones cognitivas importantes de difícil manejo clínico. Cuando llegamos a esta situación resulta imprescindible recurrir a otras estrategias de tratamiento, en general eficaces pero más agresivas que la terapia convencional. Por ello, resulta imprescindible conocer las características clínicas que definen a los pacientes con una EP avanzada que hacen que sean subsidiarios de algunas de estas terapias. En este manuscrito se revisan las indicaciones de las diferentes terapias que se han introducido para el tratamiento de la EP avanzada

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson avanzada**Medicación antiparkinsoniana convencional en enfermedad de Parkinson avanzada**

En las últimas décadas, el tratamiento sintomático antiparkinsoniano ha sido un éxito solo comparable al logrado con la diabetes¹. Y sin embargo, ningún tratamiento disponible ha sido capaz, hasta la fecha, de modificar el curso natural de la EP. En los pacientes tratados, la EP sigue su curso neurodegenerativo variable y con frecuencia impredecible²⁻⁵. Después de la primera década de enfermedad (o a veces incluso en esta primera década), la mayor parte de los pacientes con EP presentará una incapacidad funcional significativa, incluyendo la presencia de deterioro cognitivo, y esto no parece haber cambiado en el transcurso de los años³⁻⁵. El tratamiento de la EP inicial o no complicada es relativamente fácil y hay guías clínicas recientes que marcan la pauta de tratamiento a seguir⁶.

Sin embargo, el tratamiento de la EP avanzada sigue siendo objeto de debate, en buena parte porque no existe una definición consensuada sobre la misma^{2,3}. En cualquier caso, si aceptamos de forma arbitraria (y muy conservadora) que la EP avanzada se caracteriza, entre otras cosas, por la presencia de complicaciones motoras, más de un 80% de los pacientes la presentarán después de la primera década⁵.

Tratamientos convencionales

Evaluaremos en esta revisión el tratamiento convencional disponible en esta situación clínica.

Levodopa La levodopa sigue siendo (después de más de 40 años) el fármaco básico en el tratamiento de la EP. Su efectividad se ha confirmado en numerosos trabajos ya clásicos⁷⁻¹². La levodopa es útil en la EP inicial y avanzada. Es interesante recalcar que los primeros ensayos con levodopa (con o sin inhibidores enzimáticos) se realizaron en pacientes de *novo* pero con una EP grave y el resultado fue incuestionable⁸⁻¹². Muchos pacientes severamente incapacitados mejoraron de forma notable, aunque rápidamente desarrollaron complicaciones. La introducción de levodopa se acompañó de una mejoría en la supervivencia y calidad de vida en pacientes parkinsonianos¹¹.

Agonistas dopaminérgicos Los agonistas dopaminérgicos no ergóticos disponibles (ropinirol, pramipexol, rotigotina) son eficaces en monoterapia en la EP inicial, y asociados a levodopa en la EP con fluctuaciones motoras⁵. La mejoría media en el tiempo diario OFF oscila en torno a las 2 h, y esto curiosamente no cambia sustancialmente en los diversos estudios con diferentes agonistas dopaminérgicos¹³⁻²² ya que parece que existe un techo terapéutico con los agonistas dopaminérgicos orales/transdérmicos disponibles. Los agonistas dopaminérgicos actúan sobre las manifestaciones motoras de la enfermedad, pero también hay pruebas contundentes que confirman su efectividad sobre síntomas no motores. Por ejemplo, en un estudio reciente, la rotigotina ha demostrado mejorar el sueño nocturno y la depresión en pacientes con EP. Además, este fármaco de uso transdérmico parece ser especialmente útil en algunos supuestos propios de la EP avanzada, incluyendo la crisis acinéctica y los estados perioperatorios con ingesta oral comprometida^{23,24}.

Los agonistas dopaminérgicos orales de liberación retardada (ropinirol y pramipexol de liberación retardada) son similares en eficacia a los de liberación estándar, pero con posología más sencilla lo que garantiza un mejor cumplimiento terapéutico^{14-16,19}. En cualquier caso, existe evidencia científica sobre la efectividad de los agonistas dopaminérgicos no ergóticos disponibles (ropinirol, pramipexol, rotigotina) en el tratamiento de la EP con fluctuaciones motoras y no hay prueba de la superioridad neta de un agonista sobre otro.

Rasagilina Aunque existe una tendencia a asociar el uso de la rasagilina con el tratamiento inicial de la EP, no hay que olvidar que este fármaco se ha empleado también y con buenos resultados en ensayos controlados en pacientes con EP avanzada^{25,26}. La rasagilina consigue una reducción de tiempo OFF algo inferior a 2 h y su eficacia es similar a la de la entacapona. Un metanálisis del estudio LARGO parece indicar un comportamiento mejor de la rasagilina que la entacapona en algunos parámetros (marcha y estabilidad postural) de la EP avanzada²⁵.

Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa Los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) disponibles, entacapona y tolcapona, también han mostrado eficacia en el tratamiento de la EP con fluctuaciones motoras. La entacapona mejora de forma discreta (aproximadamente hora y media) el tiempo diario en OFF^{27,28}. La tolcapona es un fármaco más potente y la reducción del tiempo OFF es mayor^{29,30} y similar a la de la pergolida. En términos generales se ha confirmado la superioridad de la tolcapona frente a la entacapona³¹, probablemente por la inhibición enzimática más completa, central y periférica que proporciona la tolcapona. Sin embargo, el uso de la tolcapona, fármaco por otra parte excelente, está limitado por la necesidad de realizar analíticas rutinarias para controlar la posible toxicidad hepática.

De los fármacos disponibles que se administran por vía oral o transcutánea adyuvantes a la levodopa, probablemente los agonistas dopaminérgicos son más eficaces que los inhibidores enzimáticos (inhibidores MAO y COMT) tomados como grupo³². También parece claro que la tolcapona es más eficaz que la entacapona, con las reservas ya comentadas.

Apomorfina La apomorfina posee unas características únicas que la separan del resto de los agonistas dopaminérgicos³³, su vida media plasmática es muy corta y su metabolismo rápido y extensivo, y por ello no es un fármaco que pueda utilizarse por vía oral. La apomorfina puede emplearse por otras vías de administración incluyendo la inyección subcutánea, la intranasal, sublingual y rectal; de estas por el momento la subcutánea intermitente es la más conocida, aunque muy poco utilizada³³. La apomorfina en inyección subcutánea constituye un paso más en el tratamiento de la EP avanzada y permite el rescate de la situación OFF de forma rápida y predecible^{34,35}. El mayor inconveniente de este fármaco es que solo puede utilizarse como rescate debido a su vida farmacológica limitada (inferior a los 90 min) y que requiere establecer de forma individual la dosis mínima eficaz, lo que conlleva tiempo y dedicación.

En cualquier caso, la apomorfina es un excelente fármaco, en realidad poco usado, tal vez por sus pequeñas complicaciones técnicas y porque requiere más tiempo y destreza por parte del paciente.

Nuevas terapias farmacológicas en la enfermedad de Parkinson avanzada Las nuevas terapias de tratamiento están orientadas a la búsqueda de estrategias no dopaminérgicas, que permitan controlar o eliminar las complicaciones motoras o proporcionar un estímulo dopaminérgico más fisiológico. Se han realizado estudios con antagonistas glutamatérgicos, con selectividad y afinidad para los receptores NR2B y con antagonistas no competitivos de AMPA, como el talampanel (NCT00036296). Otros fármacos con acción sobre receptores serotoninérgicos 5-HT1A y 5-HT2A parecen ser eficaces en el control de las discinesias. En este sentido se ha estudiado también el efecto de fármacos antagonistas de los receptores adrenérgicos α -2, como JP-1730 (NCT00040209). Los fármacos antagonistas de los receptores de adenosina A2, como el preladenant, producen un aumento de la actividad dopaminérgica en los receptores D2, mejorando los síntomas parkinsonianos (estudio NCT01155466). En el caso de los fármacos inhibidores de la recaptación de la dopamina, se ha demostrado su ineffectividad en pacientes con EP avanzada, mientras que nuevos fármacos agonistas de la dopamina se encuentran en fase experimental. Otra terapia estudiada para los pacientes con EP es la estimulación transcraneal.

Indicaciones terapéuticas convencionales en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada

No hay guías que contesten ni resuelvan el problema real. Por ejemplo, pacientes con fluctuaciones motoras que a pesar de múltiples intentos por reducirlos no mejoran y desde luego no desaparecen, pacientes con bloqueos importantes que limitan sus actividades diarias, o pacientes con complicaciones no motoras incluyendo las crisis de angustia en OFF que atormentan al paciente y familiares. En este punto, la inmensa mayoría de los pacientes ya toman levodopa, un agonista dopaminérgico a dosis óptimas (en general máximas), probablemente un inhibidor de la COMT asociado o no a la levodopa y seguramente siguen tomando rasagilina, y bastantes de ellos ya estarán utilizando apomorfina en pen.

Desgraciadamente podemos conseguir poco con la terapia farmacológica convencional, aunque hay ciertas reglas generales que pueden servir de ayuda para el manejo de estos pacientes con EP avanzada.

Aumentar la dosis del agonista dopaminérgico que ya están tomando es una opción, aunque en la práctica ya estarán seguramente con dosis plenas de rotigotina, ropinirol o pramipexol. Anecdóticamente, el uso de una titulación más rápida o con dosis por encima de lo habitual de algún agonista dopaminérgico ha dado resultados favorables en pacientes con EP avanzada³⁶. Sin embargo, en términos generales, forzar la dosis de los agonistas dopaminérgicos no suele ser muy eficaz, porque probablemente existe un efecto techo con todos ellos y lo poco que se puede mejorar en eficacia es siempre a expensas de un incremento importante de efectos secundarios³⁷. Tampoco parece (en términos generales) muy útil sustituir un agonista dopaminérgico por otro, ya que no hay evidencia de superioridad neta de ninguno³² y la combinación de agonistas, ya sugerida por Stocchi et al.³⁸ no tiene base científica sólida ni se ha comprobado su utilidad práctica salvo en casos anecdóticos.

Con frecuencia los pacientes con EP avanzada combinan problemas motores y no motores. Además de las fluctuaciones motoras, la mayor parte presentará algún grado de

deterioro cognitivo, alteraciones mayores o menores de comportamiento, problemas de sueño, tal vez dolor y un largo etcétera. En estos casos de EP avanzada con múltiples complicaciones motoras y no motoras hay que valorar la posibilidad de SIMPLIFICAR el tratamiento en vez de complicarlo³⁹. Ocasionalmente reducir y simplificar fármacos disminuye al menos los efectos secundarios (incluyendo somnolencia, confusión, agitación, alucinaciones...). Esta reflexión de Kurlan es de utilidad práctica en pacientes con EP muy avanzada que además tienen un deterioro cognitivo importante³⁹.

Desde hace años se conoce que la levodopa en solución puede ser una opción para algunos pacientes con EP avanzada cuyo principal problema consiste en un retardo manifiesto de la dinámica digestiva. En la EP hay una afectación del sistema autónomo digestivo², y esto puede explicar la larguísima latencia de efecto de la medicación observada en algunos pacientes (ON retrasado). La levodopa en solución facilita el paso de la medicación a través del píloro y acelera su absorción⁴⁰⁻⁴³. La levodopa en solución se prepara de forma sencilla: se machacan 10 comprimidos de levodopa/carbidopa 100/25 mg o 5 comprimidos de levodopa/benserazida hidrocloreuro 200/50 mg en 1 l de agua y se añade un comprimido de vitamina C. La solución se debe conservar en un frasco opaco o envuelto en un papel oscuro para evitar la oxidación de la levodopa por la luz. Una vez disuelta la mezcla, el cálculo de la dosis es muy sencillo: se reparte la cantidad total de levodopa en 8-10 tomas (en general se incrementa la dosis habitual un 10-20%) con lo que la dosis media viene a ser 80-100 ml de solución cada 60-90 min. La posología es engorrosa, pero permite a algunos pacientes mantener una capacidad motora razonable a lo largo del día.

Otra opción para pacientes con EP muy avanzada y respuesta inestable a la medicación consiste en realizar las antiguas «vacaciones de levodopa» sustituyendo transitoriamente la levodopa por una infusión de amantadina. La amantadina en infusión no está disponible en España, pero parece ser una buena opción de rescate⁴⁴.

En cualquier caso, parece claro que el tratamiento convencional, altamente efectivo en etapas iniciales y medias de la EP, tiene limitaciones con el paso de los años. Para muchos pacientes con EP avanzada se requiere un cambio de estrategia que incluye el empleo de técnicas agresivas (incluyendo apomorfina en infusión, infusión intestinal continua de levodopa/carbidopa [IICLC] o estimulación cerebral profunda [ECP]). Es claro que la EP es actualmente, desde el punto de vista terapéutico, una enfermedad médico-quirúrgica.

Conclusiones y recomendaciones

(Basadas en las guías de práctica clínica de la SEN en la enfermedad de Parkinson 2009-2010)

1. La levodopa es el fármaco más eficaz para controlar los síntomas motores de la EP y es eficaz en la EP inicial y avanzada.
2. El manejo de las fluctuaciones motoras y discinesias con levodopa se realiza mediante la identificación e interpretación farmacocinética del problema predominante. Posteriormente se optimizará la absorción (vaciamiento

gástrico), se realizarán ajustes en la posología (variación de la frecuencia y cantidad de cada dosis) y se puede mejorar el transporte de la levodopa con dietas de restricción proteica.

3. Los agonistas dopaminérgicos no ergolínicos disponibles (ropinirol, pramipexol y rotigotina) son eficaces en la reducción del tiempo OFF en pacientes con EP y fluctuaciones motoras.
4. La apomorfina en inyección subcutánea es eficaz para disminuir la duración de los episodios OFF en pacientes con EP avanzada.
5. La rasagilina es eficaz como adyuvante a la terapia con levodopa en pacientes con complicaciones motoras leves-moderadas. Su eficacia es superior a la del placebo y comparable a la de la entacapona.
6. La asociación levodopa/entacapona es eficaz en la EP avanzada. Puede disminuir el tiempo OFF comparado con la levodopa frente a placebo por lo que puede usarse en pacientes no ancianos con EP avanzada, tengan o no fluctuaciones motoras.
7. La tolcapona es eficaz en la EP con fluctuaciones motoras y permite disminuir la dosis de levodopa. Sin embargo, hay que considerar su toxicidad hepática, por lo que debe valorarse solo en pacientes con EP y fluctuaciones que no responden, o no son candidatos a otros tratamientos adyuvantes.
8. La amantadina es eficaz en la EP, tanto en monoterapia como coadyuvante. La amantadina es eficaz en la reducción de discinesias relacionadas con la levodopa.

Tratamiento de los síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos de la enfermedad de Parkinson avanzada

La demencia, la depresión y la psicosis son los problemas más frecuentes en las etapas avanzadas de la EP. Existen otras alteraciones neuropsiquiátricas que están atrayendo gran interés como son los trastornos del control de impulsos (TCI), la ansiedad y la apatía⁴⁵⁻⁴⁷. Se han realizado avances en el tratamiento de estos síntomas, pero el beneficio es generalmente subóptimo⁴⁶. En este apartado revisaremos las evidencias científicas existentes para el tratamiento de estos problemas y trataremos de aportar unas recomendaciones terapéuticas para la práctica clínica habitual.

Deterioro cognitivo y demencia

El deterioro cognitivo en la EP varía desde déficits sutiles y precoces como puede ser la bradifrenia, dificultad para encontrar palabras y problemas leves de planificación hasta el desarrollo de una demencia franca. La prevalencia de la demencia en la EP es de alrededor de un 30% con una incidencia anual entorno al 10%⁴⁸. La duración media de la enfermedad para el desarrollo de demencia es de unos 10 años⁴⁹. La presencia de demencia al inicio de la enfermedad debe hacernos sospechar una demencia por cuerpos de Lewy u otro tipo de parkinsonismo degenerativo⁵⁰. Los factores de riesgo más importantes que se han relacionado con el desarrollo de demencia son la edad avanzada, gravedad del parkinsonismo, inestabilidad postural y alteraciones de la marcha, y deterioro cognitivo leve basal^{51,52}. Los criterios actuales de la demencia asociada a la EP incluyen

criterios del Banco de Cerebros de *Queen Square* de EP y un deterioro cognitivo y funcional caracterizado por afectación de al menos 2 de los siguientes 4 dominios: atención, funciones ejecutivas, memoria y funciones visuoespaciales⁵³. El sustrato neuropatológico y neuroquímico es heterogéneo aunque es característico un déficit colinérgico cortical^{53,54}.

Tratamiento de la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson Los fármacos fundamentales para el tratamiento de la demencia asociada a la EP son los inhibidores de la colinesterasa. Una revisión de Cochrane concluyó que estos fármacos producen un beneficio significativo en un 15% de los pacientes. En la actualidad el único fármaco de este grupo que ha aportado una evidencia clínica suficiente para recomendar su uso es la rivastigmina^{55,56}. Un estudio aleatorizado y doble ciego que incluyó a 514 pacientes con EP y demencia mostró una mejoría significativa tanto en las variables primarias como en las secundarias. Los efectos secundarios más frecuentes fueron náuseas, vómitos y mareo, y estos ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de rivastigmina. Se observó un deterioro del temblor en algunos pacientes tratados con rivastigmina aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos^{55,56}. Tres estudios aleatorizados y doble ciego han intentado evaluar la eficacia de donepezilo. Todos ellos incluyeron una muestra reducida de pacientes y los resultados han sido contradictorios. Un estudio mostró una eficacia leve pero significativa, mientras que otro de ellos no mostró mejoría en la variable primaria de eficacia y el tercero fue negativo^{55,57-59}. La galantamina ha mostrado su eficacia respecto a placebo en un estudio aleatorizado pero no ciego, por lo que la calidad del estudio resulta insuficiente^{55,60}.

Tres ensayos clínicos han evaluado la eficacia de memantina (antagonista de los receptores NMDA), en la demencia asociada a la EP, incluyendo 2 de ellos además pacientes con DCL. Dos de estos estudios fueron negativos y otro fue positivo. Por tanto, dado los resultados contradictorios no hay evidencia suficiente para recomendar el uso de memantina en la demencia asociada a la EP^{55,61}.

Conclusiones y recomendaciones

1. La primera actuación a realizar en un paciente con EP y deterioro cognitivo consiste en retirar todos aquellos fármacos que pueden producir alteraciones cognitivas, especialmente los fármacos anticolinérgicos. Se deben retirar también antidepresivos tricíclicos (ADT), amantadina, inhibidores de la MAO y reducir o suspender los agonistas dopaminérgicos especialmente si además existen alucinaciones, ajustando la dosis de levodopa según los requerimientos.
2. La rivastigmina es el único fármaco aprobado en nuestro país para el tratamiento de la demencia asociada a la EP. Existe una formulación oral (dosis inicial de 1,5 mg/12 h con incremento progresivo hasta 6 mg/12 h) y otra transdérmica (dosis inicial de 4,6 mg con incremento a 9,5 mg/24 h). Los efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales y estos se reducen en gran medida con la formulación transdérmica. La rivastigmina además de producir una discreta mejoría

cognitiva también ha demostrado una reducción de las alucinaciones.

Psicosis y alucinaciones

La psicosis y las alucinaciones afectan aproximadamente a un tercio de los pacientes con EP^{62,63}. Con frecuencia son consecuencia de la mediación antiparkinsoniana y se suelen asociar a deterioro cognitivo. Si aparecen precozmente en el curso de la enfermedad hay que sospechar una DCL⁵⁰. El espectro clínico puede variar desde ilusiones o alucinaciones visuales con crítica conservada hasta delirios y psicosis alucinatorias. Las alucinaciones son generalmente visuales, bien formadas, de imágenes complejas o situaciones concretas. También es frecuente que los pacientes refieran ver sombras o tener la sensación de que hay alguien detrás de ellos o en la habitación^{63,64}.

Tratamiento de la psicosis y alucinaciones en la enfermedad de Parkinson Los fármacos que más se emplean en el tratamiento de la psicosis en la EP son los neurolepticos atípicos quetiapina y clozapina. La clozapina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de los síntomas psicóticos en varios estudios controlados⁵⁵. Los estudios realizados hasta la fecha sugieren que la quetiapina probablemente también sea eficaz, aunque algunos resultados han sido contradictorios y la evidencia clínica actual es insuficiente para recomendar su uso. Dos ensayos clínicos (parcialmente ciegos) comparando quetiapina y clozapina^{65,66} confirmaron la eficacia de los 2 antipsicóticos aunque uno de ellos mostró que la clozapina era ligeramente superior. Otros estudios evaluando la eficacia de quetiapina frente a placebo no aportaron resultados positivos. Mientras que la clozapina no se ha relacionado con un empeoramiento motor, hasta un tercio de los pacientes tratados con quetiapina presentaron un empeoramiento del parkinsonismo en un estudio abierto⁶⁷. Los efectos secundarios más frecuentes son sedación e hipotensión. La clozapina además asocia un riesgo bajo pero grave (0,38%) de agranulocitosis, por lo que requiere controles de hemogramas periódicos. Las alteraciones hematológicas son reversibles tras la suspensión de la medicación⁶⁸. También existe un riesgo de síndrome neuroléptico maligno, por lo que la retirada de estos fármacos debe ser progresiva. Las dosis requeridas en pacientes con EP son inferiores a las de los pacientes con esquizofrenia. Otros antipsicóticos atípicos como la olanzapina o los antipsicóticos típicos no se recomiendan porque empeoran el parkinsonismo^{46,55}.

Conclusiones y recomendaciones

1. En casos de pacientes con EP que presenten psicosis aguda hay que descartar en primer lugar un proceso médico intercurrente (infección de orina, deshidratación), efectos secundarios del tratamiento farmacológico (fármacos dopaminérgicos, anticolinérgicos, amantadina, opiáceos, benzodiacepinas, etc.)⁶⁹.
2. Las alucinaciones «benignas» (estables y no perturbadoras) tienen un riesgo elevado de progresar a un cuadro más florido, por lo que se recomienda su tratamiento⁷⁰.
3. La primera medida terapéutica es revisar la medicación del paciente y retirar todos los fármacos que puedan estar induciendo la psicosis. El tratamiento antiparkinsoniano debe limitarse, siempre que sea posible,

a la levodopa retirando los fármacos en el siguiente orden: anticolinérgicos, amantadina, selegilina y rasagilina, agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la COMT y, en última instancia, reducir la dosis de levodopa todo lo posible⁷¹.

4. Si a pesar de estas medidas persisten los síntomas psicóticos se recomienda iniciar tratamiento con quetiapina o clozapina⁵⁵. En la práctica habitual se inicia el tratamiento con quetiapina debido al riesgo de agranulocitosis asociado a clozapina. Los cuadros clínicos de ideas delirantes y paranoias son más graves que las alucinaciones y van a requerir un tratamiento más enérgico. La clozapina tiene un inicio de acción más rápido que la quetiapina, por lo que en los casos graves se recomienda este fármaco como primera elección. La dosis inicial de quetiapina es de 25 mg con escalada progresiva hasta 100 o 150 mg. La clozapina se inicia generalmente con dosis de 12,5 mg con aumento progresivo hasta 50-75 mg y requiere hemogramas periódicos⁵⁵.
5. En último escalón terapéutico sería considerar el uso de rivastigmina siendo de primera elección en aquellos pacientes con alucinaciones y demencia⁷².

Depresión, ansiedad y apatía

La depresión es uno de los síntomas no motores más frecuentes en la EP, calculándose una prevalencia media entorno al 40%⁷³. En comparación con los pacientes con depresión primaria, los enfermos con EP tienen menos sensación de culpa, ideas autodestructivas y suicidio⁷⁴. Hasta en un 30% de los pacientes los síntomas depresivos preceden a los problemas motores^{46,75}. La ansiedad y la apatía también son frecuentes⁴⁷. La ansiedad (trastorno de ansiedad generalizada, ataques de pánico, fobia social) puede asociarse con el inicio de los periodos OFF y suele coexistir con la depresión⁷⁶. La apatía, generalmente en el contexto de depresión y deterioro cognitivo, puede aparecer también independientemente de la presencia de estos factores⁷⁷.

Tratamiento de la depresión asociada a la enfermedad de Parkinson Estudios en animales de experimentación sugieren que los agonistas dopaminérgicos (con afinidad por los receptores D2 y D3) podrían tener un efecto antidepresivo *per se*. El pramipexol ha sido el único agonista que ha demostrado eficacia clínica en el control de los síntomas depresivos en 3 ensayos clínicos aleatorizados⁷⁸.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los ADT son los fármacos más comúnmente utilizados en el tratamiento de la depresión primaria. Los estudios controlados con ADT son escasos y generalmente han incluido un número reducido de pacientes. Actualmente la evidencia científica sugiere que la nortriptilina⁷⁹ y la desipramina⁸⁰ son probablemente eficaces en el tratamiento de la depresión en la EP. La amitriptilina se mostró eficaz en 2 estudios comparados con ISRS pero no controlados con placebo, por lo que las evidencias actuales son insuficientes⁸¹. Los efectos secundarios más frecuentes son típicamente antimuscarínicos: boca seca, estreñimiento, hiperhidrosis. Se deben utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de retención de orina, glaucoma de ángulo estrecho o problemas cardiovasculares, y hay que tener en consideración que puede producir sedación, inducir psicosis y empeoramiento cognitivo en pacientes con demencia asociada. Los

ISRS son los fármacos que se utilizan con mayor frecuencia para tratar la depresión primaria. En los distintos estudios la sertralina⁷⁹ y la fluoxetina han mostrado resultados positivos y el citalopram contradictorios⁸¹. La recomendación actual para los ISRS es que, aunque probablemente sean eficaces, no existe evidencia suficiente para recomendar su uso en la depresión asociada a la EP. El perfil de efectos adversos es mejor que para los ADT aunque hay que tener en cuenta que pueden empeorar el parkinsonismo, especialmente el temblor⁸², y que existe un riesgo muy bajo de síndrome serotoninérgico si se asocian con inhibidores de la MAO tipo B (selegilina y rasagilina)⁸³. En personas ancianas existe también riesgo de hiponatremia y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética⁸⁴. No hay estudios suficientes para recomendar el uso de los nuevos antidepresivos, con acción sobre distintos sistemas (serotoninérgico y noradrenérgico o dopaminérgico como sería el caso del bupropion). Otros estudios han valorado la eficacia de ácidos grasos omega-3, estimulación magnética transcraneal y terapia electroconvulsiva, siendo la evidencia actual insuficiente para recomendar ninguno de estos tratamientos⁵⁵.

Tratamiento de la ansiedad y apatía asociada a la enfermedad de Parkinson Un estudio ha comparado los efectos de la levodopa de liberación inmediata frente a la de liberación retardada sobre la ansiedad asociada a la EP. La ansiedad mejoró con la formulación de liberación inmediata y esta mejoría se correlacionó positivamente con la mejoría motora⁸⁵.

En la actualidad no existen estudios controlados que hayan evaluado la eficacia de los fármacos ansiolíticos en la ansiedad asociada a la EP. Sin embargo, la experiencia en la ansiedad primaria y su uso extendido ha hecho que se empleen de forma rutinaria. Los fármacos antidepresivos han reportado beneficio sobre la ansiedad⁸⁶. Tampoco existen estudios sobre el tratamiento de la apatía en la EP. Un estudio observacional encontró que la apatía desarrollada tras la estimulación del núcleo subtalámico (NST) respondía a los agonistas dopaminérgicos⁸⁷.

Conclusiones y recomendaciones

1. En el manejo farmacológico de la depresión hay 2 líneas de actuación que incluyen el uso de medicación dopaminérgica y los fármacos antidepresivos tradicionales. Con frecuencia los cambios de humor y la ansiedad aparecen relacionados con los fenómenos de fin de dosis y con un pobre control motor, por lo que una de las medidas a tomar es optimizar los síntomas motores del paciente⁷³.
2. Si aun así persisten los síntomas, estaría indicado utilizar fármacos antidepresivos. Dada la experiencia recogida en depresión primaria y el perfil de efectos adversos más favorable de los ISRS, estos serían los primeros fármacos a considerar en el tratamiento de la depresión. En pacientes refractarios se podría plantear el uso de la nortriptilina o la amitriptilina.
3. En el caso de la ansiedad hay que valorar su relación con los periodos OFF y depresión subyacente.
4. En la apatía hay que descartar la presencia de depresión y valorar el incremento de la dosis del agonista dopaminérgico.

Trastorno del control de impulsos

Los TCI en la EP han suscitado un interés creciente en los últimos años. Ocurren en aproximadamente un 13,6% de los pacientes con EP (frente a un 0,3-1,3% de la población general). Los 4 TCI más frecuentes son: compras compulsivas, juego patológico, comportamiento sexual compulsivo y alimentación compulsiva. Casi el 4% de los pacientes sufren 2 o más TCI. El uso de agonistas dopaminérgicos incrementa el riesgo de padecer TCI entre 2 a 3,5 veces. No existen diferencias entre el pramipexol y el ropinirol, ni tampoco parece que haya una relación directa con la dosis de agonista utilizada por lo que se considera un efecto de clase⁸⁸.

Otros TCI o conductas con rasgos obsesivos-compulsivos incluyen el síndrome de disregulación dopaminérgica (SDD) (consumo compulsivo de la medicación dopaminérgica con aumento de dosis y frecuencia de las tomas a expensas de un empeoramiento de las fluctuaciones motoras y discinesias) y el *punding* (manipulación repetitiva, ordenación, clasificación de objetos de uso común: doblar repetidamente un papel, recogida y ordenación de objetos como botones, relojes...), con sensación de calma tras la realización del acto e irritabilidad y distrés si no lo puede realizar. El SDD se relaciona fundamentalmente con dosis altas y tomas frecuentes de levodopa, mientras que el *punding* se ha relacionado tanto con el uso de agonistas dopaminérgicos como con dosis altas de levodopa⁸⁸.

Tratamiento de los trastornos del control de impulsos en la enfermedad de Parkinson En la actualidad la evidencia científica resulta insuficiente para recomendar una actitud determinada frente a los TCI. Estudios observacionales muestran una resolución parcial o completa al disminuir o interrumpir el tratamiento con los agonistas dopaminérgicos⁸⁹. Un estudio aleatorizado cruzado y doble ciego ha demostrado que la amantadina mejora el juego patológico⁹⁰. Sin embargo, posteriormente otro estudio mostró resultados opuestos⁹¹. La ECP del NST permite una reducción importante de las dosis de fármacos dopaminérgicos con un buen control motor. Sin embargo, su papel en el manejo de los TCI es controvertido ya que se han descrito tanto mejorías como empeoramientos. Recientemente un estudio prospectivo ha demostrado que la reducción drástica de medicación dopaminérgica tras ECP del NST se asoció con una resolución de los TCI⁹². Fármacos ISRS, incluida la clomipramina, no han demostrado beneficio. Los antipsicóticos atípicos y psicoterapia se han utilizado con resultados poco prometedores.

Conclusiones y recomendaciones

1. Los pacientes y los familiares deben ser informados de la posibilidad de desarrollar un TCI al inicio del tratamiento con fármacos dopaminérgicos o cuando se incrementan las dosis. Generalmente los pacientes rara vez reconocerán el trastorno, por lo que se requiere una minuciosa observación por parte de cuidadores y médicos.
2. Una vez detectado el problema se debe iniciar una reducción lenta de la dosis de agonistas dopaminérgicos hasta su total suspensión si es necesario. Es importante una vigilancia estrecha por el riesgo de desarrollar un síndrome de retirada de agonista dopaminérgico⁹³. Para mantener un óptimo control motor será necesario

incrementar la dosis de levodopa o valorar otras opciones terapéuticas con la ECP o la ICLC.

3. Se puede valorar utilizar amantadina con cautela.
4. En casos refractarios es aconsejable contar con la ayuda de psiquiatras y considerar el uso de quetiapina o clozapina, psicoterapia y adoptar las medidas legales oportunas.
5. En el SDD hay que evitar el abuso de levodopa, reduciendo su cantidad y el número de dosis. Con frecuencia los pacientes no cumplen con estas recomendaciones, por lo que es aconsejable limitar el acceso a la medicación.
6. Los ISRS a dosis altas mejoran las ideas obsesivas y pueden ser de utilidad en pacientes con conductas alimentarias compulsivas.
7. El tratamiento con antiandrógenos puede resultar útil en casos de graves de hipersexualidad.

Tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson avanzada—Estimulación cerebral profunda

La ECP es una terapia ampliamente extendida para el tratamiento de la EP avanzada. A continuación expondremos los principales beneficios y limitaciones de esta técnica.

Eficacia clínica

Síntomas motores El control de los síntomas motores es el principal objetivo del tratamiento de los pacientes con EP. Existen numerosos estudios en la literatura médica de los últimos 10 años que analizan la eficacia de la ECP del NST y de la parte interna del globus pallidus (GPi) en el tratamiento de la EP. Si bien se ha observado una mejoría de los síntomas motores tras la ECP del NST, estos reaparecen progresivamente⁹⁴. No existen estudios que evalúen específicamente la reaparición de los síntomas motores de la EP tras la ECP del GPi, aunque los datos de los estudios apuntan en esta dirección^{95,96}.

Los estudios iniciales mostraron que la ECP resulta eficaz en la reducción del periodo OFF que sufren los pacientes con EP avanzada⁹⁷, así como en la reducción de las discinesias asociadas a la levodopaterapia crónica⁹⁸. Se objetivó también en estos estudios que la mayoría de los pacientes precisaban una continuación de la terapia farmacológica tras la ECP, si bien estudios a medio plazo evidenciaron que la dosis equivalente de levodopa necesaria tras la ECP del NST disminuye una media del 55-9%⁹⁹, pudiendo llegar a unos niveles de disminución del 63%¹⁰⁰.

En un estudio multicéntrico alemán se comparó la eficacia de la ECP del NST con el mejor tratamiento médico (MTM) en pacientes con EP y menores de 75 años con graves complicaciones motoras de la EP¹⁰¹ y demostró que la ECP era más eficaz que el MTM en el control de los síntomas motores de la EP.

Un estudio multicéntrico americano comparó la eficacia de la ECP del GPi y del NST con el MTM y constituye la serie más larga realizada hasta la fecha. El estudio mostró una mejoría de las discinesias y de los síntomas motores cardinales de la EP (temblor, rigidez y bradicinesia) en los pacientes portadores del neuroestimular¹⁰². Resultados similares se consiguieron en otros estudios^{103,104}. En un

metanálisis de 38 estudios a corto plazo de centros de distintos países la ECP del NST mostró una mejoría de la rigidez y la bradicinesia en un 63 y un 52% de los pacientes respectivamente. Con el efecto aditivo de la terapia dopaminérgica, estos porcentajes se elevaban a un 73 y un 69%, respectivamente¹⁰⁵. Estudios prospectivos multicéntricos aleatorizados han demostrado que no existen diferencias significativas en cuanto a la eficacia clínica sobre la rigidez y bradicinesia asociadas a la EP obtenida tras la ECP del NST y del GPi¹⁰⁶, ya que se ha observado que la ECP del GPi también reduce la rigidez y la bradicinesia a los niveles de la ECP del NST tras 1-2 años postimplantación^{96,107}.

El tratamiento del temblor asociado a la EP mediante la ECP ha sido abordado desde distintos núcleos, siendo por ahora los de elección el NST¹⁰⁰, el GPi¹⁰⁸ y el núcleo ventral intermedio¹⁰⁹.

Si bien los efectos de la ECP sobre los síntomas motores cardinales de la EP (temblor, rigidez y bradicinesia) son, en general, positivos, mostrando una reducción de las discinesias entre un 70-90% y una reducción de los periodos OFF entre un 10-90%^{96,100,101,104,110,111}, los efectos sobre la inestabilidad postural y la marcha son mucho más variables. Un metanálisis mostró que tras el primer año de la cirugía, la ECP del NST mejora la inestabilidad postural y la dificultad de la marcha a corto plazo, igualando los efectos preoperatorios del tratamiento médico¹¹². En otro estudio a corto plazo se observó que tras la ECP del NST el tratamiento médico producía un efecto aditivo en el control de la inestabilidad postural y la dificultad de la marcha¹¹³. Sin embargo, algunos pacientes pueden mostrar una mejoría pobre o no mostrar mejoría tras la ECP del NST, incluso a corto plazo^{110,112}.

A largo plazo, los síntomas axiales empeoran pese a la estimulación del NST^{100,114}. Al cabo de 5 años de la cirugía, entre el 15 y el 40% de los pacientes presentan problemas en la marcha que responden pobremente a la ECP del NST¹¹⁵. La eficacia a largo plazo de la ECP del GPi está peor documentada. Algunos hallazgos sugieren que la ECP del GPi es menos eficaz en el control de los síntomas axiales¹⁰³, pero un metanálisis reciente ha revelado que la inestabilidad postural y la dificultad de la marcha experimentan una mejora inicial tras la ECP tanto del NST como del GPi y, progresivamente, vuelven a los valores prequirúrgicos 2 años después de la cirugía en el caso del NST, pero no en el caso del GPi¹¹⁶. Se ha observado un empeoramiento de los síntomas axiales tras la cirugía en pacientes mayores de 70 años, especialmente en aquellos que ya presentaban alteraciones de la marcha previamente a la cirugía¹¹⁷.

Así pues, tras un seguimiento a largo plazo, se ha observado que la inestabilidad postural y la marcha mejoran tras la ECP respecto la situación OFF basal. Sin embargo, las puntuaciones en la escala motora UPDRS con relación a estos síntomas empeoran significativamente respecto a la situación ON con medicación. Este hallazgo se ha interpretado como una manifestación de la progresión de la enfermedad que en general da lugar a la aparición de síntomas que no responden adecuadamente a la levodopa¹⁰⁰.

Por otro lado, algunos estudios sugieren un efecto beneficioso de la ECP del núcleo pedunculo pontino (NPP) sobre los signos motores, especialmente sobre la marcha y el equilibrio, a pesar de existir una gran variabilidad

interindividual^{110,118}. Por ello, se ha propuesto que la ECP del NPP a bajas frecuencias (10-25 Hz) podría ser usada en aquellos pacientes con EP y síntomas axiales graves sin respuesta al tratamiento farmacológico¹¹⁸.

En resumen, si bien existe una evidencia de mejoría de la marcha y el equilibrio tras la ECP con relación a la situación basal sin medicación, el grado de mejoría de esos síntomas puede resultar insuficiente o inferior al obtenido con la levodopa en determinados grupos de pacientes, especialmente en los de mayor edad y con problemas axiales previos a la cirugía o que no responden completamente al tratamiento farmacológico.

Síntomas no motores Los síntomas no motores de la EP comprenden distintas manifestaciones clínicas, incluyendo disfunción cognitiva, cambios humorales, hiposmia, disautonomía y disfunción del sueño. Estas características son a menudo más incapacitantes y resistentes al tratamiento que los síntomas motores y son determinantes claves para la calidad de vida¹¹⁹.

Síntomas psiquiátricos

En la literatura existen resultados contradictorios con respecto al efecto de la ECP sobre los síntomas psiquiátricos de la EP^{102,120,121}. Por un lado, las series prospectivas más largas no muestran diferencias significativas entre la situación basal y la postoperatoria en lo que se refiere a variaciones en las escalas de medición de síntomas psiquiátricos y observan efectos positivos sobre la ansiedad. Por otro lado, existen numerosas publicaciones de series pequeñas de pacientes mostrando efectos transitorios o permanentes sobre el humor de los pacientes sometidos a ECP, y en series retrospectivas se ha documentado una tendencia mayor al suicidio en pacientes operados¹²². Las alteraciones del humor en el postoperatorio pueden tener lugar tras la implantación de los electrodos ya sea de manera aguda y transitoria ya crónica y persistente^{123,124}. Un estudio retrospectivo identificó la proporción de suicidios tras la ECP del NST en una larga serie de pacientes con EP, evidenciando una ratio de intentos de suicidio de hasta un 9%, terminando el 45% de estos intentos en suicidios exitosos¹²². El número de suicidios fue más alto durante el primer año tras la cirugía que en cualquier otro periodo. Distintos factores (depresión postoperatoria, ausencia de pareja, historia previa de trastorno de control de impulsos o uso compulsivo de medicamentos) se asociaron con riesgo de intento de suicidio. Factores sociales y culturales también podrían desempeñar un papel en el riesgo de intento de suicidio¹²⁵.

Se ha reportado hasta un 25% de casos de apatía tras la ECP, síntoma que se ha relacionado con un aporte insuficiente de dopamina tras la ECP que produciría una desactivación de los receptores de dopamina en las vías mesocortical y mesolímbica⁸⁷.

Hasta un 13% de pacientes con EP desarrollan un TCI cuando están bajo tratamiento farmacológico⁸⁸. Los efectos de la ECP sobre este trastorno son contradictorios. En la mayoría de los estudios los trastornos de impulsividad mejoran notablemente tras la ECP del NST¹²⁶⁻¹²⁸. Esta mejoría podría ser debida a la reducción de la dosis de levodopa que actuaría disminuyendo la estimulación de los circuitos dopaminérgicos mesolímbicos¹²⁷, o podría ser debida a una inhibición directa de las vías ascendentes dopaminérgicas y serotoninérgicas involucradas en el fenómeno de

recompensa¹²⁸. Sin embargo, algunos estudios han demostrado el desarrollo de trastornos de impulsividad tras la ECP del NST en pacientes con EP pese a la disminución de la dosis de levodopa¹²⁹. Los efectos de la ECP del GPi sobre el TCI son aun desconocidos. En 2 pacientes con EP, la hipersexualidad preoperatoria no mejoró tras la cirugía¹²⁸.

Cabe resaltar que en la mayoría de los estudios se excluyeron a pacientes con problemas psiquiátricos prominentes, por lo que los resultados de la literatura podrían estar sesgados con respecto a la práctica clínica habitual.

En cualquier caso, de los estudios referidos se deduce la necesidad de una evaluación psiquiátrica prequirúrgica especializada de estos pacientes. Ello ayudará a identificar factores que pudieran predisponer al desarrollo de una sintomatología depresiva, ideación suicida o conductas impulsivas con la finalidad de establecer una indicación quirúrgica correcta, además de un seguimiento posquirúrgico estrecho en los casos de mayor riesgo. También es indispensable una valoración ponderada de la medicación psicoactiva administrada antes y después de la intervención.

Síntomas cognitivos

Los efectos de la ECP sobre las funciones cognitivas han sido analizados en distintos estudios^{102,103,130–135}. La mayoría han concluido que la ECP del NST puede alterar aspectos relacionados con las funciones ejecutivas y la fluencia verbal semántica y fonológica^{136,137} sin alteración de las funciones cognitivas superiores de manera global o significativa¹³⁸. Alteraciones en la fluencia verbal y en algunas funciones ejecutivas se han visto consistentemente alteradas tras 8 años de seguimiento poscirugía¹³⁹. No se han hallado diferencias significativas al comparar los efectos cognitivos producidos por la ECP en el NST y en el GPi a excepción de las consecuencias ya mencionadas sobre la fluencia verbal¹⁴⁰, siendo estas más comunes en la ECP del NST que en la del GPi¹⁴¹. En este sentido, la ECP parece una técnica relativamente segura a corto y medio plazo y preserva las funciones cognitivas de los pacientes con EP que cumplan los criterios de inclusión para la cirugía¹⁴², en los que se excluyen entre otros los casos que presentan deterioro cognitivo moderado o grave y demencia. Los hallazgos neuropsicológicos obtenidos en pacientes evaluados 9 años tras la ECP del NST han mostrado que un 29% desarrollaron un deterioro cognitivo significativo durante el seguimiento¹⁴³, lo que corresponde con la propia historia natural de la enfermedad. No existen estudios formales que evalúen los efectos a largo plazo de la ECP sobre la cognición de los pacientes parkinsonianos.

Calidad de vida En el estudio antes mencionado¹⁰¹, la neuroestimulación, en comparación con la medicación sola, provocó mejorías de mayor magnitud desde la situación basal hasta los 6 meses en las escalas de valoración de calidad de vida (PDQ-39), especialmente en las subescalas que miden movilidad, actividades de la vida diaria, bienestar emocional, estigma y molestias corporales.

El estudio americano¹⁰² ha mostrado una mejoría significativa de los parámetros de calidad de vida en los pacientes con EP tratados con ECP del NST. Este estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado confirmó estudios anteriores que habían mostrado que la ECP es superior al MTM para mejorar la función motora y la calidad de vida en pacientes con EP avanzada con complicaciones motoras que presentaban un control inadecuado de los síntomas. Sin embargo,

los beneficios deben sopesarse frente a los riesgos potenciales, ya que este estudio mostró una tasa significativamente mayor de eventos adversos en el grupo tratado con ECP. Los pacientes que recibieron ECP también mostraron un ligero empeoramiento en rendimientos cognitivos así como efectos adversos conductuales y psiquiátricos como depresión, confusión y ansiedad. Por todo ello se concluye que es importante evaluar los riesgos asociados con la ECP de manera individualizada en cada paciente.

Seguridad

Los acontecimientos adversos más serios aparecieron con mayor frecuencia en relación con la neuroestimulación que con la medicación sola (13 frente a 4%), uno de los cuales fue una hemorragia intracerebral que produjo la muerte del paciente¹⁰¹. En un análisis retrospectivo de las complicaciones de 180 pacientes que se sometieron a ECP bilateral del NST se observaron complicaciones derivadas de la cirugía (hemorragia intracerebral, hematoma subdural crónico, infecciones intracerebrales y erosiones de la piel) y del tratamiento (apraxia de apertura del párpado, discinesia/distonia intratable, disartria y síntomas neuropsiquiátricos)^{144,145}. En la mayoría de los casos estos efectos adversos son leves y transitorios, pero existe un porcentaje de morbilidad asociado a la ECP que debe tenerse en cuenta. Además del riesgo de infección y hemorragia como complicaciones intraoperatorias, destacan como complicaciones del periodo postoperatorio la posibilidad de sufrir trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar en pacientes que presentan inmovilización prolongada. También pueden producirse procesos infecciosos locales en las áreas de sutura quirúrgica, más frecuentes en la zona de implantación del generador de impulsos en la zona subclavicular o abdominal. Incluso pueden observarse seromas o acumulaciones de líquido en el bolsillo quirúrgico donde se aloja el neuroestimulador. En un estudio¹⁴⁶ se ha investigado la mortalidad asociada a este procedimiento en 171 pacientes consecutivos con EP, con una media de edad de 57 años y un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 13 años. El seguimiento medio fue de 41 meses. Fallecieron 16 pacientes entre 8 y 83 meses después de la cirugía, una tasa de mortalidad que no difiere de la encontrada en una población de pacientes parkinsonianos no intervenidos quirúrgicamente.

Entre las complicaciones derivadas del material implantado, los problemas más frecuentes son la migración de los cables, las infecciones y el mal funcionamiento de alguno de los componentes. Los pacientes afectados, por lo general, tienen que someterse a operaciones adicionales para tratar estas complicaciones.

Perfil del paciente

Algunos estudios han centrado su interés en hallar elementos que puedan predecir la evolución de los pacientes tras la ECP^{101,102,104,111,147}. La respuesta basal a la levodopa se ha considerado tradicionalmente el factor predictivo más relevante¹⁴⁸. De diversos análisis se desprende que la edad es un factor predictivo importante para obtener un resultado clínico positivo. Se ha observado que en los pacientes mayores de 70 años pueden empeorar diversos aspectos clínicos tras la ECP, especialmente los síntomas axiales, y que el riesgo de desarrollar demencia es mayor en los pacientes

de edad avanzada¹¹⁷. Por otro lado, los resultados del estudio multicéntrico americano¹⁰² no avalan esta hipótesis dado que el 25% de los pacientes incluidos en el estudio tenían más de 70 años y obtuvieron un beneficio de la ECP igual al que consiguieron los pacientes más jóvenes. La calidad de vida también mejoró de igual manera en ambos grupos de pacientes. En este estudio tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto a la aparición de efectos adversos graves entre mayores y menores de 70 años.

Se ha sugerido también que los pacientes parkinsonianos ancianos tienen un riesgo incrementado de desarrollar hemorragia cerebral, una de las mayores causas de mortalidad asociada al tratamiento quirúrgico de la EP¹⁴⁴. Sin embargo, un estudio retrospectivo con un número elevado de pacientes no ha encontrado diferencias significativas con respecto a la incidencia de complicaciones graves en el periodo postoperatorio inmediato¹⁴⁹. En cuanto a los años de evolución de la EP, se han observado buenos resultados tras la cirugía en un grupo de pacientes con EP de más de 15 años de evolución¹¹¹. Sin embargo, el riesgo de demencia parece ser mayor en pacientes con un estadio más evolucionado de la enfermedad¹⁴⁷.

En este sentido, podría ser aconsejable recomendar la intervención mediante ECP antes de que la enfermedad muestre signos de deterioro cognitivo o presencia de síntomas axiales con mala respuesta a la levodopa, síntomas que frecuentemente aparecen de manera más prevalente en pacientes mayores de 70 años¹⁵⁰.

Conclusiones y recomendaciones

Conclusiones En función de los resultados de los estudios analizados puede concluirse que la ECP es una técnica útil en el tratamiento de los síntomas motores de la EP, resulta eficaz para reducir los periodos OFF y las discinesias, permite una reducción de las dosis de medicación antiparkinsoniana y mejora la calidad de vida en pacientes con EP avanzada, si bien no es una técnica exenta de riesgos y está asociada a un aumento de efectos adversos graves con respecto al tratamiento farmacológico convencional. Todos estos factores deberán tenerse en cuenta a la hora de indicar el tratamiento ideal para cada paciente.

Recomendaciones

1. Existen indicaciones especiales para la ECP como el temblor refractario al tratamiento con levodopa.
2. La ECP es muy útil en el tratamiento de las discinesias inducidas por levodopa.
3. El aumento de riesgos y reducción de beneficios por encima de los 70 años es probable aunque controvertido y no claramente demostrado.
4. La respuesta basal a la levodopa es el mejor factor predictivo de la respuesta a la ECP a corto y medio plazo, pero no a largo plazo.
5. No existen contraindicaciones psiquiátricas formales para la ECP a excepción de la depresión grave y los cuadros psicóticos activos.
6. Los pacientes con alteraciones psiquiátricas previas a la ECP que sean intervenidos deben ser monitorizados estrechamente.
7. Existe el riesgo de empeoramiento de disartria en algunos pacientes tras la ECP.

8. Los trastornos de la marcha, bloqueos y caídas se observan con relativa frecuencia en algunos pacientes tras la ECP, por lo que es conveniente una mejor selección de los pacientes candidatos a ECP.

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson avanzada con infusión continua de apomorfina

La infusión subcutánea de apomorfina es una de las terapias aceptadas para el tratamiento de la EP avanza. Es quizá la que requiere menor entrenamiento por parte de los neurólogos y resulta una terapia altamente eficaz en la mayoría de los casos.

La apomorfina es un agonista dopaminérgico cuya potencia farmacológica es similar a la de la levodopa. Se administra por vía subcutánea. Su inicio de acción es rápido y la duración de su efecto corta, entre 60 y 90 min, aunque la vida plasmática es algo más baja, de unos 40 min. Actúa sobre los receptores dopaminérgicos D2 y, en menor medida, sobre los D1¹⁵¹. La dosis umbral de apomorfina que produce respuesta motora es muy variable de unos pacientes a otros.

Eficacia clínica

Síntomas motores La infusión continua de apomorfina ha demostrado su eficacia en gran cantidad de estudios retrospectivos y abiertos prospectivos, tanto en monoterapia como en terapia concomitante con levodopa¹⁵²⁻¹⁶⁵.

En la mayoría de los estudios se observa que la mejoría de las discinesias es variable. Sin embargo, si nos fijamos en los estudios en los que la mejoría fue mayor, encontramos que en todos ellos o se consiguió o se buscó lo que en estos estudios denominan monoterapia con apomorfina (infusión de apomorfina sin medicación concomitante y una dosis de levodopa o bolo de apomorfina por la mañana y dosis de levodopa por la noche)^{155,160} o con mínima cantidad de levodopa diaria^{161,163}. En los demás estudios^{153,162} y en el estudio español¹⁶⁵ la reducción de las discinesias fue menor debido probablemente a que en estos casos se mantuvo la medicación antiparkinsoniana oral concomitante.

En el estudio de Manson et al.¹⁶⁰ se compara la reducción de las discinesias observada en los pacientes en monoterapia (infusión de apomorfina sin medicación concomitante y una dosis de levodopa o bolo de apomorfina por la mañana y dosis de levodopa por la noche) con la detectada en pacientes en politerapia, encontrando una diferencia muy significativa a favor de los pacientes en monoterapia (reducción del 60 frente al 30%). Además en este estudio se refleja la necesidad de intentar conseguir una monoterapia en aquellos pacientes en los que el problema principal son las discinesias, siendo de menor importancia reducir el resto de la medicación cuando el problema principal son las fluctuaciones motoras. Esto está en consonancia con el estudio retrospectivo español¹⁶⁵ en el que la reducción del tiempo OFF fue cercana al 80% mientras que la mejoría en las discinesias fue menor. Si nos fijamos en el tipo de discinesias, el estudio de Kanovsky et al.¹⁵⁹ incluyó a pacientes con todo tipo de discinesias inducidas por levodopa: discinesias de pico de dosis, discinesias de fin de dosis, discinesias bifásicas y discinesias durante el periodo OFF. En este estudio se combinó la apomorfina en infusión subcutánea con levodopa,

produciéndose una mejoría de todos los tipos de discinesia, mejoría que se mantuvo durante los 24 meses del estudio.

La apomorfina es capaz de reducir el tiempo en OFF de los pacientes con EP avanzada. Así, en el estudio de Stibe et al. se observó una disminución media del tiempo en OFF de 6,3 h, mejorando así las fluctuaciones ON-OFF de los pacientes¹⁵⁶. En el estudio de Chaudhuri et al. se observó una reducción del 85% del tiempo en OFF de los pacientes¹⁶¹.

Síntomas no motores La mayoría de los estudios clínicos con apomorfina no han incluido análisis de los síntomas no motores de la EP. Un estudio reciente¹⁶⁶ incluye el análisis de este grupo de síntomas y encuentran una notable mejoría de los síntomas no motores con respecto a la situación previa al tratamiento con apomorfina evaluados mediante la escala de síntomas no motores (*Non-Motor Symptoms Scale*). La mejoría fue significativa en todos los apartados (cardiovascular, sueño, humor/apatía, percepción, atención, gastrointestinal, urinario y miscelánea), menos en la sexualidad¹⁶⁶.

Síntomas neuropsiquiátricos

La apomorfina es un agonista dopaminérgico y como todos ellos puede producir problemas neuropsiquiátricos (sedación, confusión, alucinaciones visuales y psicosis) si bien parece que la incidencia de estos problemas es menor con respecto al resto de agonistas dopaminérgicos orales¹⁵¹ y la frecuencia es en general baja^{151,152,154,159}.

Alucinaciones y psicosis

Son numerosos los estudios en los que se instauró el tratamiento con apomorfina en infusión en pacientes con alucinaciones previas^{131,161,165,167,168}, secundarias o agravadas probablemente por un exceso de medicación anti-parkinsoniana oral.

En el estudio de Chaudhuri et al.¹⁶¹ no hubo ningún tipo de reacción adversa psiquiátrica incluyendo pacientes con alucinaciones previas. En el estudio de Ellis et al.^{167,168} se observó una mejoría de las alucinaciones previas inducidas por la medicación oral cuando se inició tratamiento con apomorfina en infusión. Además en el estudio de Sharma et al.¹⁶⁸ se vio una reducción de la frecuencia de las alucinaciones con apomorfina en infusión de entre el 34 y el 15%.

En un estudio realizado en nuestro país¹⁶⁵ 22 de los 82 pacientes presentaban alucinaciones antes del tratamiento (13 leves, 8 moderadas y una grave) siendo la diferencia no significativa tras el tratamiento; pasaron a ser 10 leves, 5 moderadas y ninguna grave.

En el estudio de Stibe et al.¹⁵⁶ no hubo ningún caso de psicosis con el tratamiento con apomorfina en infusión a pesar de que se habían incluido 3 pacientes con reacciones psicóticas previas. En el estudio de Manson et al.¹⁶⁰ se hace referencia a que los síntomas neuropsiquiátricos mejoraron incluyendo pacientes con historial de psicosis. Por último, en el estudio de Ellis et al.¹⁶⁷ hubo un caso con psicosis previa que mejoró con el tratamiento con apomorfina en infusión.

Depresión

El porcentaje de pacientes que tienen depresión junto con la EP es bastante elevado y también es un síntoma relacionado con un peor pronóstico de la EP. Por eso hay que tener en cuenta la poca evidencia disponible en este contexto.

En el estudio de Manson et al.¹⁶⁰ se hace referencia a una mejoría de los trastornos neuropsiquiátricos y en especial de

los síntomas depresivos. Por otro lado, en el estudio de Morgante et al.¹⁶³ se observó una mejoría del estado de ánimo al cabo de uno y 2 años de seguimiento debido probablemente a que la apomorfina puede inducir un estado de euforia.

Síntomas cognitivos

Los pacientes con trastorno cognitivo son también difíciles de manejar y la bibliografía no es muy extensa respecto a cuál es el impacto de la apomorfina en infusión continua sobre este síntoma. Un estudio retrospectivo español¹⁶⁵ recoge que 27 de los 82 pacientes tenían un trastorno cognitivo previo al tratamiento con apomorfina en infusión: 19 leve, 7 moderado y uno grave. Tras el tratamiento hubo un empeoramiento que no fue estadísticamente significativo y que puede atribuirse a la evolución natural de la EP. Solamente se documentaron 8 casos de confusión leve, 5 casos de moderada y una grave.

Por otro lado, existen publicaciones que han demostrado que al cabo de 6 meses, uno y 2 años y 40 meses no se observa ningún cambio cognitivo (escala MMSE) en los pacientes tratados con apomorfina en infusión subcutánea^{131,163,164,169}.

Calidad de vida Sobre la modificación de la calidad de vida en pacientes tratados con apomorfina en infusión continua se ha publicado un estudio¹⁶⁶, que demuestra una mejoría significativa de la escala PDQ-8, en 17 pacientes tratados con apomorfina en infusión continua. Asimismo, durante el seguimiento de los pacientes la calidad de vida es mejor que la de un grupo control de pacientes con EP y tratados con medicación oral¹⁶⁶.

Perfil del paciente

Los pacientes incluidos en estos estudios fueron pacientes con buena respuesta a la levodopa¹⁵⁵, discinesias^{153,154,158-161,164,165} inducidas por levodopa^{155,158}, de pico de dosis¹⁰, bifásicas¹⁵³ y discinesias en ON y en OFF^{154,159} que en algunos casos se describieron como graves e incapacitantes¹⁵⁵. La presencia de fluctuaciones motoras moderadas/graves a pesar del tratamiento oral optimizado fue otro de los criterios de inclusión de los pacientes en el estudio^{152,153,155-165}. Las fluctuaciones motoras más frecuentes que presentaban los pacientes de estos estudios fueron «wearing off»¹⁵³ y «episodios ON-OFF»^{152-154,156}. También se incluyeron pacientes con distonía grave del pie en OFF¹⁵⁴, pacientes con alucinaciones previas^{156,165}, con confusión debida a la medicación oral previa¹⁵⁶, con deterioro cognitivo¹⁶⁵, pacientes que no eran candidatos a cirugía, o que no habían mejorado con esta terapia, y pacientes atendidos en centros sin disponibilidad de cirugía de EP¹⁶⁵.

La edad media de los pacientes en estos estudios¹⁵²⁻¹⁶⁴ está en torno a los 60 años (51-65 años) pero hay pacientes de hasta 85 años. La infusión continua de apomorfina no tiene un claro límite de edad para su inicio, pero debe utilizarse con precaución en pacientes de edad avanzada. La duración media de la enfermedad en estos estudios fue de 14 años y el estadio medio de Hoehn y Yahr de 4, intervalo 3-5, lo que indica que en general el tratamiento se inició demasiado tarde, ya que algunos pacientes estaban en un estadio 5 de la enfermedad. Si nos fijamos en las horas OFF y el porcentaje del periodo de vigilia en OFF de los pacientes también vemos una gran variabilidad, ya que encontramos pacientes con 9 y 10 h OFF diarias^{152,154,156} o alrededor del

50% del periodo de vigilia en OFF^{158,159,162}, y pacientes con no más de 3 h al día en OFF.

A diferencia de la ECP del NST, cuyas indicaciones están protocolizadas, no existen unos criterios de consenso para el empleo de la infusión continua de apomorfina. Los siguientes criterios pueden servir como guía para la utilización de este fármaco:

Indicaciones

1. Pacientes con EP confirmada con clara respuesta a la levodopa.
2. Respuesta claramente positiva a la prueba de apomorfina.
3. Capacidad de colaboración del paciente o el cuidador.
4. Comprensión de la técnica, objetivos y efectos secundarios.
5. Se pueden incluir pacientes que por su edad o función cognitiva no cumplan los criterios para la ECP.
6. No se ha establecido un límite de edad.
7. El deterioro cognitivo moderado no es una contraindicación.
8. Las alteraciones del equilibrio en ON no son una contraindicación.
9. No mejora los bloqueos del ON pero puede intentarse en estos casos para mejorar el resto de los síntomas del OFF (como el sueño o el dolor, que responden en ocasiones de forma notable).

Contraindicaciones

1. Pacientes con EP y depresión respiratoria, demencia, enfermedad psicótica, insuficiencia hepática, alergia o que sean pacientes menores de 18 años¹⁷⁰.
2. Los pacientes con EP y enfermedad renal, pulmonar o cardiovascular, con tendencia a las náuseas y los vómitos, pacientes de edad avanzada, con hipotensión ortostática previa, pacientes que estén tomando medicación vasoactiva (antihipertensivos), con arritmias y los pacientes con problemas neuropsiquiátricos podrían ser tratados con apomorfina en infusión subcutánea aunque se recomienda precaución a la hora de iniciar el tratamiento¹⁷⁰.

Seguridad

Dado que la apomorfina es un medicamento dopaminérgico, con cierta frecuencia se observan efectos secundarios derivados de esta condición, ya sean alteraciones autonómicas (náuseas, mareo, hipotensión ortostática, bradicardia), motoras (discinesias) o psiquiátricas (alteraciones del comportamiento, síndrome delirante alucinatorio)^{151,154}.

De forma ocasional puede haber una anemia hemolítica^{151,154}, por lo que se recomienda realizar una prueba de Coombs directa cada 6 meses. Rara vez se dan reacciones alérgicas al medicamento.

Los nódulos subcutáneos son la complicación más frecuente. Normalmente son indolores, pero si se generalizan pueden desembocar en una paniculitis.

Las medidas más eficaces para el control de los nódulos son: 1) higiene escrupulosa, 2) evitar reutilización del material desechable, 3) utilización de palomillas de 25G con agujas de 20 mm, catéter de 30 cm y tapón tipo Luer

Lock (rosca), 4) colocación de la aguja en horizontal con un ángulo de penetración de 45°, penetración profunda y fijación a la superficie corporal, 5) rotar lugares de inyección evitando la región periumbilical, 6) parches de silicona, y 7) aplicación de ultrasonidos en nódulos que puedan aparecer.

Conclusiones y recomendaciones

Conclusiones La infusión subcutánea continua de apomorfina está indicada en el tratamiento de la EP avanzada. En caso de elegir este tratamiento no debe demorarse una vez que la enfermedad ha alcanzado esta fase. Mejora los síntomas dopaminérgicos tanto motores (deterioro de fin de dosis, efecto retardado, fallo de dosis, ON-OFF aleatorizado, distonía OFF) como no motores (trastornos de la deglución, dolor, trastornos urinarios, ansiedad/pánico).

Recomendaciones

1. El uso de esta terapia no requiere tratamiento previo con apomorfina en plumas. Solo es un requisito administrativo.
2. Es imprescindible que la prueba de apomorfina haya resultado positiva sin efectos secundarios importantes.
3. Es necesario tratamiento previo durante 5 días como mínimo con domperidona para minimizar efectos adversos.
4. No hay un límite de edad establecido. No obstante, la probabilidad de desarrollar efectos secundarios aumenta con la edad.
5. Se puede emplear con precaución en pacientes con deterioro cognitivo ligero o moderado. No está indicada en pacientes con demencia.
6. Debe evitarse en pacientes con discinesias graves. En los casos de discinesias leves o moderadas se puede emplear valorando cuidadosamente la respuesta^{151,155}.
7. A diferencia de la ECP del NST puede emplearse en pacientes con bloqueos durante el ON o con alteraciones del equilibrio. Si bien estos síntomas no mejorarán, sí lo hacen los síntomas que responden a la terapia dopaminérgica. Incluso en pacientes con una gran incapacidad funcional puede mejorar notablemente el dolor y el sueño, síntomas que, en ocasiones, resultan muy incapacitantes.
8. Es imprescindible la colaboración del paciente y de su familia o cuidador. Para una buena implementación de este tipo de terapia es necesaria una buena comprensión de los objetivos, del beneficio que se espera y de las posibles complicaciones que puedan surgir y cómo resolverlas.

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson avanzada con infusión intestinal continua de levodopa/carbidopa

Hace más de 2 décadas que diversos investigadores comprobaron que las fluctuaciones motoras y en menor medida también las discinesias presentes en la EP avanzada podían ser controladas mediante infusiones enterales de levodopa. Sin embargo, aunque estos estudios demostraron que el

aporte constante de levodopa era un factor crucial en la aparición de las fluctuaciones motoras, no se disponía entonces de un sistema que pudiera permitir suministrar la levodopa de forma constante utilizando un dispositivo externo. Posteriormente Kurlan et al.¹⁷¹ demostraron que el mismo efecto beneficioso se podía obtener si la levodopa se administraba intrayeyunalmente. Estos 2 hallazgos han constituido la base para el desarrollo de una nueva terapia para la EP que consiste en la IICLC.

La IICLC evita el vaciado gástrico errático de la levodopa, consiguiendo una absorción intestinal del fármaco constante, y reduce la variabilidad de la concentración plasmática de levodopa¹⁷². De esta forma se asegura un aporte estable de dopamina al estriado, consiguiendo un aumento del tiempo ON del paciente.

Eficacia clínica

Síntomas motores Se han publicado numerosos estudios que han demostrado claramente que la IICLC es eficaz para el control de las fluctuaciones motoras de los pacientes con EP; los resultados son más heterogéneos con respecto al control de las discinesias. Existen 3 ensayos aleatorizados que comparan IICLC frente a terapia oral de levodopa con un nivel I de evidencia científica¹⁷³. Recientemente se han presentado los resultados de un estudio aleatorizado, doble ciego, doble dummy comparando eficacia, tolerabilidad y seguridad de IICLC frente a levodopa oral^{174,175}.

El estudio de Kurth et al.¹⁷⁶ es un ensayo clínico cruzado, doble ciego y controlado con placebo que comparaba tratamiento oral e infusión duodenal de levodopa en 10 pacientes con EP y fluctuaciones motoras. La infusión de levodopa mostró un aumento del tiempo ON diario y una reducción del tiempo OFF significativos. El estudio de Nyholm et al.¹⁷⁷ es un estudio aleatorizado y cruzado realizado con 12 pacientes en el que se compara IICLC vía nasointestinal con levodopa/carbidopa oral en comprimidos de liberación retardada. El análisis mostró que el tratamiento con IICLC se asociaba a un aumento significativo del tiempo ON y una reducción del tiempo OFF y de las discinesias con respecto al tratamiento oral. El estudio *Randomized Efficacy and Quality of Life Trial*¹⁷⁸ es un ensayo multicéntrico, aleatorizado y cruzado diseñado para evaluar la eficacia y la calidad de vida del tratamiento con IICLC en monoterapia. Los resultados mostraron que la IICLC era significativamente más eficaz que el tratamiento oral optimizado. Se objetivó un aumento del tiempo ON con una ganancia media de 4,5 h, desapareciendo prácticamente las situaciones de parkinsonismo moderado-grave. El tiempo OFF se redujo significativamente durante la infusión con respecto a la terapia oral, pero no se observaron cambios significativos con respecto a las discinesias. Además los resultados del estudio aleatorizado, doble ciego, doble dummy^{174,175} muestran una mejoría significativa del periodo ON (+4,11 h) y una reducción del periodo OFF (-4,04 h) frente a la situación basal del paciente.

Varios estudios observacionales (en más de 240 pacientes) han demostrado sistemáticamente que la IICLC controla eficazmente las fluctuaciones motoras y mejora otros parámetros de eficacia, como la puntuación de la UPDRS y la calidad de vida, en comparación con el tratamiento convencional previo^{179–187}.

Entre los estudios aleatorizados cruzados, solo en el de Nyholm et al.¹⁷⁷ se describe una reducción de la intensidad de las discinesias respecto al tratamiento oral. El resto de los estudios no encuentran cambios significativos. Los estudios observacionales muestran una disminución variable de las discinesias incapacitantes, dependiendo de la forma de evaluarlas.

Síntomas no motores Varios estudios clínicos han evaluado el efecto de la IICLC en los síntomas no motores de la EP avanzada.

En un estudio prospectivo y observacional, Honig et al.¹⁸⁵ encontraron una mejora significativa de la puntuación total de la escala de sintomatología no motora (*Non-Motor Symptoms Scale*) en los pacientes tratados con IICLC. Los aspectos que presentaban una mejora significativa fueron: *sintomatología cardiovascular, la fatiga/sueño, la atención/memoria, síntomas gastrointestinales, urinarios y miscelánea* (incluyendo dolor, pérdida de peso y sudoración). Los dominios *humor/cognición, precepción/alucinaciones y función sexual* mostraron una tendencia a la mejora sin significación estadística. En 13 de los 22 pacientes se evaluó específicamente el sueño con la escala *Parkinson's disease sleep scale*, mostrando una mejora significativa. En un estudio retrospectivo¹⁸⁷ se ha descrito una mejora de la sintomatología no motora en un 83% de los pacientes. En otro estudio, retrospectivo con 91 pacientes también se han descrito mejoras en síntomas no motores más específicos como dolor, disfagia y disartria¹⁸⁸. Un estudio reciente ha mostrado la viabilidad de la infusión durante 24 h en casos seleccionados para controlar sintomatología nocturna^{189,190}.

Con respecto a la sintomatología psiquiátrica, Eggert et al.¹⁸², en su estudio observacional, describen que 6 de los 7 pacientes que presentaban sintomatología psiquiátrica (psicosis) previa al tratamiento, permanecieron estables sin recurrencia o empeoramiento. También se han descrito casos en los que se ha observado una clara mejoría de la función cognitiva y de las puntuaciones en la evaluación *Mini Mental State* con IICLC¹⁹¹. No obstante, el efecto de la IICLC sobre la función cognitiva y los síntomas psiquiátricos debe ser evaluado de forma prospectiva y en estudios clínicos que incluyan estos síntomas como variable de eficacia.

Calidad de vida La mejora en la calidad de vida asociada al tratamiento con IICLC ha sido reportada en múltiples ensayos clínicos y publicaciones^{175,178,181,184,185,187,192–194}. Otros trabajos observacionales también han documentado una mejora de la calidad de vida mantenida a 14 y 18 meses con reducciones significativas de la escala PDQ-39 y una mejora de la capacidad funcional valorada mediante las escalas *Schwab & England* y *Activities of Daily Living Scale*^{184,187}.

La reducción de la sobrecarga y del estrés del cuidador del paciente con EP avanzada ha sido valorada en un trabajo de reciente publicación. Este estudio observacional describe la reducción significativa de la puntuación en las escalas *Zarit Caregiver Burden Interview* y *Caregiver Strain Index*, que muestran una correlación significativa con la mejora de la calidad de vida de los pacientes¹⁹⁵.

Seguridad

Efectos secundarios derivados de la levodopa Se estima que más de 3.200 pacientes han sido tratados con IICLC hasta el momento actual¹⁹⁶.

Nyholm et al.¹⁹⁷ en una revisión que incluye a 65 pacientes que recibieron IICLC entre 1991 y 2002 con una duración media del tratamiento de 3,7 años y un máximo de 10,7 años, han mostrado un perfil farmacológico de seguridad de la IICLC similar al de la levodopa por vía oral. Se describen discinesias como efecto adverso más común al inicio del tratamiento y al año de seguimiento. Otros efectos adversos farmacológicos enumerados fueron: trastornos psiquiátricos como ansiedad, depresión, alucinaciones y confusión, así como trastornos asociados a la EP como distonía y congelación de la marcha. Las 7 defunciones registradas no estaban relacionadas con el tratamiento. Se han publicado fenómenos de aparición de discinesias de tipo bifásico (final de dosis) de difícil control y que en algunos casos han sido motivo de retirada de la IICLC^{184,198}.

Algunos autores han mostrado una baja tasa de complicaciones psiquiátricas tras iniciar IICLC incluso en pacientes con EP muy avanzada con deterioro cognitivo o con antecedentes de psicosis asociada a fármacos dopaminérgicos¹⁸², incluso utilizando dosis equivalentes de medicación mayores a las utilizadas en polifarmacia oral¹⁸⁸. Este hallazgo puede venir determinado por el hecho de utilizar IICLC en monoterapia, lo que permite retirar los agonistas dopaminérgicos u otros fármacos antiparkinsonianos asociados a la aparición de complicaciones psiquiátricas¹⁹⁸.

Una posible complicación del tratamiento con IICLC es el desarrollo de polineuropatía periférica^{186,199–202}. Se ha descrito en pacientes que reciben levodopa a largo plazo en altas dosis por vía oral y puede estar asociada con niveles aumentados de homocisteína y disminución del metabolismo de la cobalamina²⁰³. Aunque la causa de la polineuropatía descrita en algunos pacientes en tratamiento con IICLC no está todavía aclarada, la mayor parte de ellos mejoraron al ser tratados con suplementos de cianocobalamina. Se ha publicado el caso de un paciente con una depresión severa e ideación suicida previa, que se suicidó durante la terapia con IICLC²⁰⁴.

Efectos secundarios derivados del sistema de infusión Son los más frecuentes. Pueden estar relacionados con la gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) (*úlceras duodenales, granuloma, dolor abdominal e infección del estoma*) o con el dispositivo de infusión (*rotura de conectores externos, migración de la sonda interna o acodamientos, que pueden necesitar recambio o recolocación de la sonda interna, daño de la bomba de perfusión*). La aparición de granuloma junto con los problemas derivados del dispositivo son las complicaciones más frecuentemente observadas y ocurren hasta en el 69% de los pacientes del registro de Nyholm et al.²⁰⁵. Un porcentaje similar (63%) se ha descrito en un estudio retrospectivo realizado para evaluar la seguridad y tolerancia en 91 pacientes que iniciaron IICLC entre 2003 y 2007¹⁸⁸. Estas complicaciones ocasionan frecuentes consultas y un número elevado de exploraciones radiológicas y endoscópicas. Aunque su manejo es sencillo, se ha publicado algún caso de complicación con la PEG y sonda duodenal²⁰⁶.

La peritonitis tras la realización de la PEG ha sido descrita con una frecuencia del 4,3%¹⁸⁸; solo en un caso derivó en retirada del tratamiento. Es recomendable el uso de profilaxis antibiótica tras la PEG para evitar la infección peristomal^{207,208}. En la actualidad la mayoría de los protocolos para el uso de IICLC la incluyen.

Perfil del paciente

En la última edición de la guía oficial de la Sociedad Española de Neurología para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Parkinson en 2009⁶, solo aparece una recomendación tanto para IICLC como para la infusión de apomorfina en pacientes con fluctuaciones motoras en EP avanzada. Sin embargo, se especifican las indicaciones y contraindicaciones para la ECP.

A pesar de que las características de los candidatos a los 3 tipos de terapias son muy parecidas, ante la inexistencia de estudios que evalúen directamente la seguridad y la eficacia de los 3 tratamientos no se determinaron los criterios que deben seguirse para indicar una u otra alternativa de tratamiento.

Según algunos autores, mientras que la cirugía tiene unas contraindicaciones claras, la IICLC presenta menos limitaciones en la indicación para pacientes con EP avanzado. Así la edad avanzada, el deterioro cognitivo leve o moderado, psicosis o depresión y ansiedad no serían contraindicación para terapia con IICLC²⁰⁹.

En este sentido, en las guías de consenso para el uso de IICLC de la *Danish Movement Disorder Society* y la *Swedish Movement Disorder Society* publicadas en 2008 aparecen los siguientes criterios: se recomienda IICLC para pacientes con EP avanzada y complicaciones motoras que a pesar de un tratamiento oral o transdérmico optimizado siguen presentando severos síntomas que hacen necesario un tratamiento avanzado. Se sugiere que la IICLC pueda ser considerada en las situaciones o grupos especiales: 1) pacientes con largos y/o frecuentes periodos OFF y o graves discinesias a pesar de terapia oral optimizada; 2) pacientes en los que la ECP o la infusión de apomorfina están contraindicadas, es inefectiva o inapropiada; 3) pacientes con edad avanzada, ya que no hay edad límite para la IICLC; 4) pacientes con trastornos graves del sueño a pesar del tratamiento por vía oral, que pueden beneficiarse de la extensión 24h del tratamiento con IICLC. La demencia severa se observó como una contraindicación relativa mientras que no lo es en la demencia moderada o ligera²¹⁰.

Además, el tratamiento con IICLC puede ser útil en algunos pacientes con otras complicaciones motoras como bloqueos de la marcha, festinación o distonías en OFF, aunque su eficacia no ha sido totalmente demostrada.

Sin embargo, la sintomatología axial como alteración del equilibrio, disfagia, y congelación de la marcha no parece tener una buena respuesta a la terapia con IICLC, aunque se precisan estudios que analicen estas variables de forma sistematizada.

Conclusiones y recomendaciones

Conclusiones A la vista de los resultados publicados en la literatura queda demostrado que la IICLC es eficaz para controlar las fluctuaciones motoras en los pacientes con EP avanzada, produciendo una importante reducción del tiempo OFF que se mantiene a largo plazo.

A pesar de la falta de un número mayor de estudios aleatorizados que lo sustenten, se puede afirmar que la IICLC probablemente reduce las discinesias incapacitantes. El tiempo total con discinesias tiende a reducirse o a mantenerse, probablemente a expensas del aumento del tiempo ON con discinesias leves o moderadas que son bien

toleradas y pueden ser infraevaluadas. Exceptuando una minoría de casos en los que las discinesias son el síntoma más prominente, los pacientes mantienen un buen control sintomático a largo plazo.

Los datos publicados indican que el tratamiento con infusión de IICLC mejora algunos de los síntomas no motores de la EP avanzada y fundamentalmente los asociados a los periodos OFF.

La IICLC incrementa en general y de forma mantenida la calidad de vida de los pacientes con EP avanzada, y sobre todo en aspectos de movilidad y aumento actividades de la vida diaria y probablemente también en bienestar emocional y en malestar.

Además, el potencial beneficio en la sobrecarga de los cuidadores es muy valioso, si tenemos en cuenta que la mayoría de los pacientes con IICLC no podrán prescindir de un grado de supervisión variable.

En los estudios revisados se comprueba que el perfil de efectos adversos farmacológicos parece superponible al de la terapia oral, con las potenciales ventajas de mantener la monoterapia. En general la IICLC es bien tolerada a pesar de los inconvenientes causados por el sistema de infusión.

Recomendaciones

1. La terapia con IICLC está recomendada de forma genérica para el tratamiento de la EP avanzada complicada con fluctuaciones motoras y discinesias que causan deterioro funcional importante y en la que no hay una respuesta adecuada al tratamiento convencional.
2. No hay un límite de edad preestablecido.
3. En el grupo de pacientes con EP avanzada, complicada con sintomatología psiquiátrica, la psicosis no consiste una contraindicación, sobre todo en los casos de psicosis relacionada con el uso de terapia dopaminérgica.
4. En los pacientes con EP avanzada con complicaciones cognitivas, la demencia avanzada constituye una contraindicación, mientras que el deterioro cognitivo leve o moderado es una contraindicación relativa, siendo necesario en este caso el concurso de un cuidador.
5. Aunque el control de la sintomatología no motora como los trastornos del sueño no se consideran una indicación fundamental para la IICLC, se puede considerar su uso en determinados casos.
6. La presencia de sintomatología axial como alteración del equilibrio, disfagia, y congelación de la marcha, así como discinesias intensas, no constituyen una indicación *per se* para IICLC, y la respuesta al tratamiento puede ser variable.
7. La necesidad de cuidados o supervisión en grado variable es necesaria en una mayoría de los pacientes tratados con IICLC.
8. Se recomienda un recambio sistemático del sistema de infusión cada 18 o 24 meses para evitar potenciales complicaciones que se hacen más frecuentes con el envejecimiento del material.
9. Se recomienda disponer de un equipo multidisciplinar que incluya un endoscopista experimentado y una enfermera especializada en EP para el correcto manejo y seguimiento de las complicaciones.
10. Con una buena selección del paciente en cuanto a edad, ausencia de complicaciones psiquiátricas o cognitivas y

buena capacidad funcional previa en ON, los resultados de la terapia con IICLC son potencialmente mejores.

Tratamientos No farmacológicos en la enfermedad de Parkinson avanzada

La necesidad de un fisioterapeuta, un logopeda o un terapeuta ocupacional para el abordaje terapéutico de la EP avanzada es más que probable²¹¹⁻²¹³, y sin embargo se suelen indicar poco, tarde o nunca. Las personas con EP pueden beneficiarse de intervenciones proporcionadas por una amplia gama de disciplinas de la salud. El objetivo final es mantener la independencia y mejorar el bienestar. Las terapias no farmacológicas incluyen el tratamiento con fisioterapia, terapia ocupacional, tratamiento del lenguaje y de la disfagia entre otros. Son un grupo muy heterogéneo tanto en las terapias en sí como en los profesionales que las aplican. Además, los instrumentos de medida son aun más heterogéneos, en ocasiones difíciles de cuantificar de forma satisfactoria y de conocer cuál es el cambio significativo para el paciente con EP. Finalmente, en estos estudios no suele hacerse referencia al tratamiento farmacológico (y menos aun a las dosis) que siguen los pacientes; en general sí se suele mencionar que se hacen con los pacientes en situación ON²¹¹⁻²¹⁴.

Fisioterapia

Incluye estiramientos, caminar y uso de máquinas de ejercicio convencional, habitualmente cintas para caminar. El objetivo es optimizar la capacidad funcional de una persona y su papel en la sociedad. Cuando las personas que reciben fisioterapia padecen una enfermedad crónica, como la EP, la fisioterapia se considera generalmente como un proceso activo y continuo, que debe ser personalizado y revisado periódicamente. La fisioterapia abarca tanto la educación y el mantenimiento de los consejos que permitan asegurar la mejor aptitud y capacidad, como los ejercicios específicos para mejorar la movilidad y prevenir las caídas en la EP, así como mejorar la función respiratoria o reducir el dolor. Los principios de la fisioterapia son la aplicación de un programa acondicionado de ejercicios específicos, el uso de instrumentos de evaluación adecuados y prácticos que permitan el seguimiento e identificación de las prioridades de la rehabilitación, la identificación de deterioro y la intervención oportuna y adecuada, la oportunidad para la terapia dirigida para la restauración o compensación de la función, y la participación de pacientes y cuidadores en la toma de decisiones y estrategias de gestión. ¿Cuál es la efectividad de las intervenciones de fisioterapia frente a la terapia estándar en el cuidado de las personas con EP? Se han identificado 9 estudios²¹⁵⁻²²³ con un total de 271 pacientes; uno de ellos²²³ es un subestudio de otro²¹⁸. Las metodologías son muy variadas y la presentación de los datos de valoración al menos cuestionable, por lo que es difícil establecer conclusiones firmes. En los estudios en los que se valoró la movilidad, con tests cronometrados de la marcha hubo mejoría con los estiramientos y caminando en cinta en 3 sesiones de 40 min a la semana, durante 8 semanas²¹⁶ y 6 semanas²¹⁷. Otro estudio también con resultados significativos implementó estos ejercicios en cinta horizontal, con cinta inclinada hacia abajo, si bien los efectos se perdían en la

evaluación de 4 semanas más tarde²²¹. En otro estudio²²³ no hubo mejoría en el trayecto caminado en 2 min; la pérdida de datos en este estudio le hace de escaso valor. Este es un subestudio de otro²¹⁸ más ambicioso en el que evaluaban 3 grupos de pacientes: ejercicio intenso, moderado y un grupo control. La variable principal, que fue la PDQ-39, mejoró significativamente en ambos grupos tratados. Estos efectos beneficiosos persistían a los 6 meses, siendo más notables en las subescalas de comunicación y movilidad. En un estudio se evaluaron 60 pacientes, divididos también en 3 grupos: uno que realizaba ejercicios amplios y vigorosos, otro ejercicios de tipo marcha nórdica (16 sesiones en 4 semanas) y un tercero instruido para realizar ejercicios en casa de 1 h, ejercicios que también realizaban los otros 2 grupos²¹⁹. Hubo mejoría significativa en la UPDRS-III valorada mediante video, en los 3 grupos. Tres estudios se ocuparon de estudiar las caídas y los bloqueos («freezing»). En uno de ellos realizado en 142 pacientes durante 6 meses se programaron ejercicios en casa (no especificados), reforzados mediante llamadas telefónicas y visitas a domicilio de una enfermera especializada²¹⁵. No hubo diferencias en el número de caídas, pero sí en el de casi-caídas. En otro estudio en 48 enfermos durante 6 meses, los ejercicios no mejoraron el número de caídas, pero sí el cuestionario de «freezing» de la marcha²²⁰. Finalmente, el estudio de Goodwin et al.²²² sobre 130 pacientes con EP que hubieran presentado al menos 2 caídas en el último año, la mitad instruidos durante 10 semanas con fisioterapia dirigida a mejorar fuerza y equilibrio, tampoco encontró diferencias en el número de caídas (variable principal), pero sí en las variables secundarias.

Conclusiones y recomendaciones

1. Los datos muestran un efecto positivo de la fisioterapia como tratamiento coadyuvante en la EP. Sin embargo, los estudios no son de muy buena calidad, por lo que serían necesarias nuevas investigaciones que permitieran confirmar estos hallazgos. Sería deseable definir qué tipo de intervenciones de terapia física son eficaces en las diferentes etapas de la enfermedad. Además de esta evidencia, la experiencia de los diversos comités de expertos apoya el uso de la fisioterapia en personas con EP²¹¹.
2. La fisioterapia debería estar disponible para las personas con EP. Los objetivos a los que debe dirigirse son:
 - Reeduación de la marcha, mejora del equilibrio y la flexibilidad.
 - Mejora de la capacidad aeróbica.
 - Mejora de la iniciación del movimiento.
 - Mejora de la independencia funcional, incluida la movilidad y las actividades de la vida diaria.
 - Prestación de asesoramiento en materia de seguridad en el entorno del hogar.

Terapia ocupacional

El objetivo principal de la terapia ocupacional es que las personas puedan participar en las actividades de la vida cotidiana. La derivación a un terapeuta ocupacional puede permitir a las personas con EP mejorar su capacidad, prolongar su independencia durante el mayor tiempo posible

y desarrollar sus propias estrategias para afrontar nuevas dificultades.

Los principios de la terapia ocupacional son: 1) intervención temprana para establecer una buena relación, evitar las actividades y funciones que se limitan o se pierden y, cuando fuera necesario, desarrollar estrategias adecuadas para hacerlas frente; 2) debe centrarse en el paciente y en sus cuidadores; 3) debe perseguir objetivos concretos y revisar su cumplimiento; y 4) emplea una amplia gama de intervenciones para abordar problemas físicos y psicosociales que permitan mejorar la participación en las actividades cotidianas, tales como el cuidado personal, la movilidad, las transferencias, las tareas domésticas, familiares, trabajo y ocio. Como consecuencia de la naturaleza individual de este proceso terapéutico, se emplean estrategias cognitivas y sensoriales para la resolución de problemas, asesoramiento, educación y suministro de equipos y dispositivos para adaptarse al entorno.

¿Cuál es la eficacia de la terapia ocupacional frente al tratamiento médico estándar en la gestión de la EP?

La revisión Cochrane²¹² encontró 2 ensayos aleatorizados, de grupos paralelos, con un total de 84 personas (n=64 y n=20)^{224,225}. No hubo diferencias significativas entre las metodologías de los 2 estudios. En uno de los estudios se dieron 20 h de tratamiento durante unas 5 semanas con un año de seguimiento, mientras que el otro realizó 12 h de tratamiento durante un mes, sin seguimiento posterior. Solo el primer estudio obtuvo resultados positivos al año en el índice de Barthel y en las actividades de la vida diaria. Además de las limitaciones metodológicas, uno de los estudios se publicó solo como abstract²²⁵. La revisión concluye que a la vista de los defectos metodológicos de los ensayos y el pequeño número de participantes no hay suficiente evidencia que apoye la eficacia de las intervenciones de terapia ocupacional en la EP. Sin embargo, apoya el valor de muchos de los aspectos de esta terapia, en particular con respecto a la prestación de ayudas y adaptaciones para mantener la independencia funcional en personas con EP. La evidencia proviene de la mejora en las actividades de la vida diaria al año en el grupo tratado y del deterioro en el grupo control al año en un solo estudio²²⁴. Se necesitan más ensayos para evaluar el papel de los diferentes aspectos de la terapia ocupacional.

Desde 2007 se han identificado 11 estudios. Uno de ellos, que combina tratamiento con fisioterapia y terapia ocupacional -y por tanto no puede evaluarse el efecto por separado- se ha comentado con anterioridad²¹⁸. El resto están dirigidos al uso de pistas o trucos sensitivos para la mejora de la marcha en la EP²²⁶⁻²³⁴. Dos de ellos^{227,228} son subestudios del ensayo RESCUE²²⁶, el más ambicioso de todos ellos, mientras que el estudio de Lim et al.²²⁹ es el mismo que el RESCUE. En el conjunto de estos estudios no hay diferencias entre el grupo tratado y el control, o son muy pequeñas y no mantenidas en el tiempo. Parece que el efecto de las pistas o trucos pueden mejorar la marcha, pero el efecto no se mantiene; esto nos dice que o bien la terapia tiene un efecto techo, o bien, que es lo más probable, que debería mantenerse a largo plazo.

Conclusiones y recomendaciones

De acuerdo a las guías NICE²¹¹ la terapia ocupacional debería estar disponible para las personas con EP. Se prestará especial atención a:

1. Mantenimiento de los roles laborales y familiares, cuidado del hogar y actividades de ocio.
2. Mejora y mantenimiento de las transferencias y la movilidad.
3. Mejora de cuidado personal, y de actividades como comida, vestido y aseo.
4. Implementar modificaciones del entorno para mejorar la seguridad y la función motora.
5. Uso de la función cognitiva para focalizar de la atención para mejorar la marcha, los bloqueos y prevenir la caídas.

Para la *American Academy of Neurology*, las modalidades de terapia física útiles en la EP serían: rehabilitación multidisciplinar con terapia física y ocupacional estándar, entrenamiento en cinta rodante, utilización de señales visuales, auditivas y táctiles, y musicoterapia. Aunque la mejoría funcional con dichas intervenciones es pequeña y sus beneficios se limitan a la duración de la terapia, muchos pacientes mejoran su nivel de confianza por más tiempo y ganan control sobre su cuerpo²³⁵. Keus et al.²³⁶ propusieron 6 áreas cardinales para la fisioterapia: transferencias, postura, alcance y agarre, equilibrio, marcha y capacidad física. Asimismo, identificaron 4 intervenciones eficaces, basándose en la evidencia de 2 o más ensayos clínicos controlados: utilización de señales para mejorar la marcha, aplicación de estrategias de movimiento cognitivas para mejorar las transferencias, ejercicios específicos para mejorar el equilibrio, y entrenamiento de la movilidad articular y la fuerza muscular para mejorar la capacidad física.

La sociedad holandesa de fisioterapia establece 6 indicaciones para la derivación a fisioterapia en su guía de práctica clínica para la EP²³⁷: 1) alteración en alguna de las siguientes áreas: transferencias, postura, alcance y agarre, equilibrio, marcha, y capacidad física; 2) disminución de la capacidad física; 3) aumento del riesgo de caídas o miedo a caer; 4) aumento en el riesgo de úlceras de decúbito; 5) limitaciones secundarias a rigidez de cuello y hombro; y 6) necesidad de información sobre las consecuencias de la EP, especialmente sobre la postura o el movimiento. Esta guía también establece que la duración y la frecuencia de las sesiones de fisioterapia dependen de los requerimientos individuales de cada paciente. Así, si el paciente alcanza los objetivos propuestos, o la fisioterapia no mejora las expectativas que se tenían al inicio de la misma, esta será desaconsejada como parte de la terapia rehabilitadora. Asimismo, si el fisioterapeuta considera que el paciente es capaz por sí mismo de alcanzar los objetivos fijados, la terapia física puede continuarse sin supervisión del profesional encargado, no sin antes discutirse con el médico responsable de la derivación. La guía recomienda un periodo de al menos 4 semanas para disminuir las limitaciones en las actividades de la vida diaria (especialmente las que tienen lugar en el hogar), y un periodo de 8 semanas de ejercicio para mejorar la

capacidad física, siendo necesario un control semanal para ajustar el programa recomendado.

Otras técnicas

Se han publicado diversos estudios comparando varias modalidades de ejercicios, desde el taichi²³⁸, Qi-Gong o Chi-Kung^{239,240} y bailes de salón^{241,242}, así como acupuntura²⁴³. En los estudios de Qi-Gong, en uno de ellos con metodología final cruzada comparándolo con ejercicio aeróbico en bicicleta no hubo diferencias²³⁹, mientras que en el otro estudio, con un grupo control son intervención, las diferencias iniciales no se mantuvieron con el tiempo²⁴⁰. En el estudio que compara taichi frente a no intervención²³⁸, los resultados son favorables al grupo tratado, en la UPDRS motora y en la escala de equilibrio de Berg. Sin embargo, parece que estas diferencias podrían ya haber estado presentes en la visita basal. En un estudio reciente, 195 pacientes con EP fueron aleatorizados en 3 grupos: taichi, ejercicios de resistencia y ejercicios de estiramiento²⁴⁴. Como variable principal se estudió el cambio en una prueba de estabilidad que puntúa de 0 a 100%, y como secundarias, medidas de la marcha, test *up-and-go*, UPDRS y número de caídas. El taichi fue superior en el test de estabilidad en relación con los otros grupos, y solo superior al grupo de estiramientos en el resto de variables secundarias. El estudio sobre acupuntura es un poco especial porque compara 4 grupos: acupuntura más un brebaje de hierbas no especificado, acupuntura sola, el brebaje solo y un grupo control; finalmente no se observaron diferencias²⁴³. En una revisión sistemática sobre acupuntura en la EP, Lee et al.²⁴⁵ concluyen que la calidad de los ensayos fue muy baja para poder extraer conclusiones firmes. Por lo tanto, la implicación práctica es que la acupuntura debe considerarse como terapia de investigación en la EP. Con respecto a los bailes de salón, se compararon el baile de tango solo o en pareja, sin que se encontraran diferencias, aunque ambos grupos mejoraron con respecto a la situación basal en cuanto al equilibrio²⁴¹, y no se encontraron diferencias entre el tango y el foxtrot (aunque el tango mejoró más los parámetros estudiados) pero sí con el grupo control²⁴².

Logopedia

La disartria es común en la EP y suele empeorar a medida que progresa la enfermedad. Se caracteriza por monotonía en el tono y el volumen (disprosodia) del habla, reducción en el acento, articulación imprecisa, variaciones en el habla que producen silencios inapropiados y también habla apresurada, y ronquera al hablar (hipofonía), todos ellos reflejo de la dificultad que tiene el paciente para sincronizar el habla con la respiración. Muchas de estas características se atribuyen a la bradicinesia y a la rigidez. Hay 2 estudios, publicados hace una década, cuyo objetivo fue mejorar el volumen de la voz, por medio de estrategias que incluían la terapia de voz de Lee Silverman (*Lee Silverman Voice Therapy*), específicamente desarrollada para el tratamiento para pacientes con EP^{246,247}. A pesar de tener algunos defectos metodológicos, e incluir a pocos pacientes, las diferencias son significativas y se mantienen al cabo de 2 años²⁴⁷, por lo que esta terapia se recomienda en el tratamiento logopédico en la EP tanto en la revisión Cochrane²⁴⁸ como en las guías NICE²¹¹, y en revisiones posteriores^{212,249}.

En cualquier caso, todas estas revisiones advierten sobre la mala calidad de la evidencia y sobre la necesidad de seguir investigando en esta área. Otras consideraciones sobre la necesidad de la terapia del lenguaje y del habla en pacientes con EP son: enseñar estrategias para optimizar la inteligibilidad del habla; asegurar una comunicación efectiva a lo largo de la progresión de la enfermedad; y valorar la eficiencia y la seguridad de la deglución para minimizar el riesgo de aspiración.

Disfagia

Hay un estudio que compara una serie de sesiones de 20 min al día, durante 4 semanas dirigidas a aumentar la fuerza de la musculatura espiratoria frente a un grupo control tratado con una técnica inocua²¹⁴. Se encontraron diferencias significativas tanto en la escala de seguridad para la deglución como en la videofluoroscopia. Este estudio avalaría el uso de esta técnica en la disfagia de la EP.

Cuidados de enfermería

El papel de enfermería, tanto de atención primaria como de atención especializada, incluye la asistencia y los cuidados en la comunicación, apoyo al paciente y al cuidador, manejo de los síntomas y de la medicación, y educación a diferentes niveles asistenciales. De forma general las actividades de estos profesionales están orientadas a proporcionar asesoramiento y educación a los pacientes y a los cuidadores en varios aspectos de la enfermedad, incluyendo el seguimiento de la calidad de vida de estos pacientes. Otras actividades tienen que ver con problemas físicos (deterioro de la movilidad, de la comunicación verbal o de la deglución, curación de úlceras, manejo de la incontinencia urinaria y fecal, y autocuidado), o con problemas psicológicos (depresión, ansiedad, miedo, deterioro cognitivo, afrontamiento y apoyo familiar). Por último, están aquellas intervenciones relacionadas con la problemática social o familiar (contacto con la familia, y visitas domiciliarias)²¹¹.

Cuidados paliativos

La Organización Mundial de la Salud define los cuidados paliativos como el enfoque que mejora la calidad de vida de pacientes y familias que se enfrentan a los problemas asociados con enfermedades que amenazan la vida, a través de la prevención y el alivio del sufrimiento, por medio de la identificación temprana y la impecable evaluación y tratamiento del dolor y otros problemas físicos, psicosociales y espirituales²¹³. Esta disciplina incluye el manejo paliativo de las complicaciones motoras y no motoras, a través de la identificación, valoración y atención de las necesidades físicas, psicológicas, espirituales y sociales en el contexto del final de la vida, con la colaboración de las distintas disciplinas implicadas. Existen guías indicadoras de pronóstico que contribuyen a identificar a los pacientes que se acercan al fin de sus vidas²⁵⁰. Algunos de los criterios que sugieren que el paciente con EP empieza a necesitar cuidados paliativos incluyen²¹¹:

- Falta de respuesta a la medicación.

- Reducción de independencia y necesidad de ayuda para las actividades de la vida diaria.
- Falta de predictibilidad de la enfermedad con periodos OFF.
- Presencia de disfagia, problemas de estabilidad, congelaciones y caídas.
- Demencia grave.

La intervención paliativa debe también ir enfocada a cubrir necesidades que van más allá de los aspectos clínicos, incluyendo la seguridad, la preocupación por la dependencia, y dilemas materiales y morales implicados en decisiones trascendentes en esta etapa de la vida²⁵¹⁻²⁵⁴.

En situación final de la enfermedad, los objetivos específicos del cuidado del paciente con EP incluyen:

- Aliviar los síntomas y la angustia del paciente y los cuidadores
- Mantener la dignidad y la funcionalidad remanente a pesar de la enfermedad avanzada
- Evitar las complicaciones relacionadas con el tratamiento

Los cuidados paliativos pueden ofrecer apoyo y educación a los cuidadores y tratar de prevenir el síndrome de sobrecarga del cuidador.

Aplicabilidad de las terapias no farmacológicas en nuestro medio

Actualmente el catálogo de servicios del sistema nacional de salud no contempla el tratamiento rehabilitador continuado de las enfermedades crónicas (hay algunas excepciones). En términos generales, el tratamiento no farmacológico en la EP no está bien asistido en el sistema público; los pacientes deben acudir a asociaciones de pacientes o sociedades privadas. Los médicos pueden recomendar mantener un estilo de vida saludable en cuanto a dieta y ejercicio físico, así como proporcionar dispositivos de ayuda para la movilidad como bastones, andadores, o en fases avanzadas sillas de ruedas, colchones antiescaras, etc. La ayuda por parte de una enfermera especializada suele ser extraordinaria. Sin embargo, se suele carecer de esta ayuda incluso en servicios de neurología con atención especial a los trastornos del movimiento. Dentro de las ayudas que los asistentes y trabajadores sociales pueden proporcionar están los centros de día, la adecuación del entorno, la tramitación de expedientes de minusvalía y dependencia. La atención de cuidados paliativos suele estar a disposición de una gran mayoría de la población, suele tener una calidad excelente y llena un momento de enorme zozobra en la parte final de la enfermedad.

Conclusiones y recomendaciones

1. Las terapias no farmacológicas pueden proporcionar una mejora en la calidad de vida de los pacientes con EP. A pesar de que la calidad de la evidencia no es buena, se recomiendan la fisioterapia y la terapia ocupacional para mejorar:
 - El equilibrio y la flexibilidad
 - La capacidad del movimiento
 - El inicio del movimiento

- La independencia funcional
 - Para asesorar en materia de seguridad en el entorno del hogar
2. El taichi puede mejorar el equilibrio en la EP.
 3. La terapia del lenguaje mediante técnica *Lee Silverman Voice Therapy* es útil en pacientes con EP.
 4. El tratamiento dirigido a aumentar la fuerza de la musculatura respiratoria mejora la disfagia en la EP.
 5. La enfermera especialista en EP y los cuidados paliativos puede ser de una gran ayuda al paciente y su entorno.
 6. Finalmente, deberían promoverse más estudios y de mejor calidad para concretar qué tipo de terapias son las más apropiadas y que tuvieran en consideración la naturaleza fluctuante de la EP avanzada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Garcia Ruiz PJ, Meseguer E. Short history of L-Dopa. *Neurologia*. 2002;17:214–7.
2. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet*. 2009;373:2055–66.
3. Maetzler W, Liepelt I, Berg D. Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: Potential markers. *Lancet Neurol*. 2009;8:1158–71.
4. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: Non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*. 2005;20:190–9.
5. López IC, Ruiz PJ, del Pozo SV, Bernardos VS. Motor complications in Parkinson's disease: Ten year follow-up study. *Mov Disord*. 2010;25:2735–9.
6. Guía oficial de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson 2010. Garcia-Ruiz-PJ;Martinez-Castrillo. Grupo de estudio de trastornos del movimiento. Sociedad Española de Neurología. Barcelona. Thomson Reuters.
7. Rascol O, Lozano A, Stern M, Poewe W. Milestones in Parkinson's disease therapeutics. *Mov Disord*. 2011;26:1072–82.
8. Yahr MD, Duvoisin RC, Scheer MJ, Barrett RE, Hoehn MM. Treatment of parkinsonism with levodopa. *Arch Neurol*. 1969;21:343–54.
9. Cotzias GC, van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med*. 1967;276:374–9.
10. Calne DB, Reid JL, Vakil SD, Rao S, Petrie A, Pallis CA, et al. Idiopathic Parkinsonism treated with an extracerebral decarboxylase inhibitor in combination with levodopa. *Br Med J*. 1971;3:729–32.
11. Rajput AH, Uitti RJ, Offord KP. Timely levodopa (LD) administration prolongs survival in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 1997;3:159–65.
12. Birkmayer W, editor. Clinical effect of L-dopa plus RO 4-4602. Philadelphia: FA Davis; 1970.
13. Mizuno Y, Abe T, Hasegawa K, Kuno S, Kondo T, Yamamoto M, et al. Ropinirole is effective on motor function when used as an adjunct to levodopa in Parkinson's disease: STRONG study. *Mov Disord*. 2007;22:1860–5.
14. Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, Lyons KE, Stocchi F, Hersh BP, et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: Randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology*. 2007;68:1108–15.
15. Hersh BP, Earl NL, Hauser RA, Stacy M. Early treatment benefits of ropinirole prolonged release in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. *Mov Disord*. 2010;25:927–31.
16. Stocchi F, Giorgi L, Hunter B, Schapira AH. PREPARED: Comparison of prolonged and immediate release ropinirole in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26:1259–65.
17. Mizuno Y, Yanagisawa N, Kuno S, Yamamoto M, Hasegawa K, Origasa H, et al. Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18:1149–56.
18. Moller JC, Oertel WH, Koster J, Pezzoli G, Provinciali L. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: Results from a European multicenter trial. *Mov Disord*. 2005;20:602–10.
19. Schapira AH, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Rascol O, Busse M, et al. Extended-release pramipexole in advanced Parkinson disease: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2011;77:767–74.
20. LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. *Neurology*. 2007;68:1262–7.
21. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, Tolosa E, Oertel WH, Martignoni E, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2007;6:513–20.
22. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, Fine J, Nikl J, Honczarenko K, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord*. 2011;26:90–9.
23. Dafotakis M, Sparing R, Juzek A, Block F, Kosinski CM. Transdermal dopaminergic stimulation with rotigotine in Parkinsonian akinetic crisis. *J Clin Neurosci*. 2009;16:335–7.
24. Wullner U, Kassubek J, Odin P, Schwarz M, Naumann M, Hack HJ, et al. Transdermal rotigotine for the perioperative management of Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2010;117:855–9.
25. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): A randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*. 2005;365:947–54.
26. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol*. 2005;62:241–8.
27. Ruottinen HM, Rinne UK. A double-blind pharmacokinetic and clinical dose-response study of entacapone as an adjuvant to levodopa therapy in advanced Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1996;19:283–96.
28. Brooks DJ, Agid Y, Eggert K, Widner H, Ostergaard K, Holopainen A. Treatment of end-of-dose wearing-off in parkinson's disease: stalevo (levodopa/carbidopa/entacapone) and levodopa/DDCI given in combination with Comtess/Comtan (entacapone) provide equivalent improvements in symptom control superior to that of traditional levodopa/DDCI treatment. *Eur Neurol*. 2005;53:197–202.
29. Adler CH, Singer C, O'Brien C, Hauser RA, Lew MF, Marek KL, et al. Randomized, placebo-controlled study of tolcapone in patients with fluctuating Parkinson disease treated with levodopa-carbidopa. Tolcapone Fluctuator Study Group III. *Arch Neurol*. 1998;55:1089–95.
30. Koller W, Lees A, Doder M, Hely M. Randomized trial of tolcapone versus pergolide as add-on to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. *Mov Disord*. 2001;16:858–66.

31. Entacapone to Tolcapone Switch Study Investigators. Entacapone to tolcapone switch: Multicenter double-blind, randomized, active-controlled trial in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22:14–9.
32. Stowe R, Ives N, Clarke CE, Handley K, Furmston A, Deane K, et al. Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26:587–98.
33. Poewe W, Wenning GK. Apomorphine: An underutilized therapy for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2000;15:789–94.
34. Ostergaard L, Werdelin L, Odin P, Lindvall O, Dupont E, Christensen PB, et al. Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;58:681–7.
35. Dewey Jr RB, Hutton JT, LeWitt PA, Factor SA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch Neurol.* 2001;58:1385–92.
36. Chacon J. Systemic review and meta-analysis of tolerability and safety between different titration regimes of ropinirole dose in the treatment of Parkinson's disease. *Neurologia.* 2007;22:882–94.
37. Tompson D, Oliver-Willwong R. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 2009;32:140–8.
38. Stocchi F, Vacca L, Berardelli A, Onofri M, Manfredi M, Ruggieri S. Dual dopamine agonist treatment in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2003;250:822–6.
39. Kurlan R. Declining medication requirement in some patients with advanced Parkinson disease and dementia. *Clin Neuropharmacol.* 2003;26:171.
40. Kurth MC, Tetrad JW, Irwin I, Lyness WH, Langston JW. Oral levodopa/carbidopa solution versus tablets in Parkinson's patients with severe fluctuations: A pilot study. *Neurology.* 1993;43:1036–9.
41. Metman LV, Hoff J, Mouradian MM, Chase TN. Fluctuations in plasma levodopa and motor responses with liquid and tablet levodopa/carbidopa. *Mov Disord.* 1994;9:463–5.
42. Pappert EJ, Buhrfiend C, Lipton JW, Carvey PM, Stebbins GT, Goetz CG. Levodopa stability in solution: time course, environmental effects, and practical recommendations for clinical use. *Mov Disord.* 1996;11:24–6.
43. Kurth MC. Using liquid levodopa in the treatment of Parkinson's disease. A practical guide. *Drugs Aging.* 1997;10:332–40.
44. Koziorowski D, Friedman A. Levodopa «drug holiday» with amantadine infusions as a treatment of complications in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22:1033–6.
45. Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2001;16:507–10.
46. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006;5:235–45.
47. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24:2175–86.
48. Aarsland D, Zaccari J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20:1255–63.
49. Hughes TA, Ross HF, Musa S, Bhattacherjee S, Nathan RN, Mindham RH, et al. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology.* 2000;54:1596–602.
50. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2005;65:1863–72.
51. Marder K. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(Suppl 1):S110–6.
52. Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2012;46:590–6.
53. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22:1689–707, quiz 837.
54. Perry RH, Tomlinson BE, Candy JM, Blessed G, Foster JF, Bloxham CA, et al. Cortical cholinergic deficit in mentally impaired Parkinsonian patients. *Lancet.* 1983;2:789–90.
55. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(Suppl 3):S42–80.
56. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, de Deyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004;351:2509–18.
57. Leroi I, Brandt J, Reich SG, Lyketsos CG, Grill S, Thompson R, et al. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004;19:1–8.
58. Ravina B, Putt M, Siderowf A, Farrar JT, Gillespie M, Crawley A, et al. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:934–9.
59. Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: A randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72:708–12.
60. Litvinenko IV, Odinak MM, Mogil'naia VI, Emelin A. Efficacy and safety of galantamine (reminyl) in the treatment of dementia in patients with Parkinson's disease (open-label controlled trial). *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2007;107:25–33.
61. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, Destee A, Tolosa E, Kutzelnigg A, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010;9:969–77.
62. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67:492–6.
63. Lee AH, Weintraub D. Psychosis in Parkinson's disease without dementia: common and comorbid with other non-motor symptoms. *Mov Disord.* 2012;27:858–63.
64. Goetz CG, Stebbins GT, Ouyang B. Visual plus nonvisual hallucinations in Parkinson's disease: development and evolution over 10 years. *Mov Disord.* 2011;26:2196–200.
65. Morgante L, Epifanio A, Spina E, Zappia M, di Rosa AE, Marconi R, et al. Quetiapine and clozapine in parkinsonian patients with dopaminergic psychosis. *Clin Neuropharmacol.* 2004;27:153–6.
66. Merims D, Balas M, Peretz C, Shabtai H, Giladi N. Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis. *Clin Neuropharmacol.* 2006;29:331–7.
67. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Jacques C, Friedman JH. Long-term outcome of quetiapine use for psychosis among Parkinsonian patients. *Mov Disord.* 2003;18:510–4.
68. Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, Bianchini A, Schein J. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of

- experience with the Clozaril National Registry. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(Suppl 3):3–7.
69. Wint DP, Okun MS, Fernandez HH. Psychosis in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2004;17:127–36.
70. Goetz CG, Vogel C, Tanner CM, Stebbins GT. Early dopaminergic drug-induced hallucinations in parkinsonian patients. *Neurology*. 1998;51:811–4.
71. Fernandez HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Treatment of psychosis in Parkinson's disease: Safety considerations. *Drug Saf*. 2003;26:643–59.
72. Reading PJ, Luce AK, McKeith IG. Rivastigmine in the treatment of parkinsonian psychosis and cognitive impairment: Preliminary findings from an open trial. *Mov Disord*. 2001;16:1171–4.
73. Aarsland D, Pahlhagen S, Ballard CG, Ehrt U, Svenningsson P. Depression in Parkinson disease-epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol*. 2012;8:35–47.
74. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: A review. *Am J Psychiatry*. 1992;149:443–54.
75. Gaig C, Tolosa E. When does Parkinson's disease begin? *Mov Disord*. 2009;24(Suppl 2):S656–64.
76. Bayulkem K, Lopez G. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: clinical spectrum and classification. *J Neurol Sci*. 2010;289:89–92.
77. Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:636–42.
78. Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:573–80.
79. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology*. 2009;72:886–92.
80. Devos D, Dujardin K, Poirot I, Moreau C, Cottencin O, Thomas P, et al. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2008;23:850–7.
81. Antonini A, Tesei S, Zecchinelli A, Barone P, de Gaspari D, Canesi M, et al. Randomized study of sertraline and low-dose amitriptyline in patients with Parkinson's disease and depression: effect on quality of life. *Mov Disord*. 2006;21:1119–22.
82. Leo RJ. Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*. 1996;57:449–54.
83. Richard IH, Kurlan R, Tanner C, Factor S, Hubble J, Suchowersky O, et al. Serotonin syndrome and the combined use of deprenyl and an antidepressant in Parkinson's disease. *Parkinson Study Group. Neurology*. 1997;48:1070–7.
84. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother*. 2006;40:1618–22.
85. Kulisevsky J, Pascual-Sedano B, Barbanoj M, Gironell A, Pagonabarraga J, Garcia-Sanchez C. Acute effects of immediate and controlled-release levodopa on mood in Parkinson's disease: A double-blind study. *Mov Disord*. 2007;22:62–7.
86. Weintraub D, Burn DJ. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov Disord*. 2011;26:1022–31.
87. Thobois S, Ardouin C, Lhommee E, Klinger H, Lagrange C, Xie J, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain*. 2010;133:1111–27.
88. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: A cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*. 2010;67:589–95.
89. Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, Potenza MN, Horn S, Stern MB, et al. Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23:75–80.
90. Thomas A, Bonanni L, Gambi F, di Iorio A, Onofri M. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol*. 2010;68:400–4.
91. Weintraub D, Sohr M, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Amantadine use associated with impulse control disorders in Parkinson disease in cross-sectional study. *Ann Neurol*. 2010;68:963–8.
92. Thobois S, Ardouin C, Schmitt E, Lhommee E, Klinger H, Xie J, et al. Behavioral disorders in Parkinson's disease: from pathophysiology to the mastery of dopaminergic treatment. *Rev Neurol (Paris)*. 2010;166:816–21.
93. Rabinak CA, Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010;67:58–63.
94. Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, Lang AE, Fallis M, Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Arch Neurol*. 2011;68:1550–6.
95. Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehnrcrona S, Volkmann J, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25:578–86.
96. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2001;345:956–63.
97. Volkmann J, Albanese A, Kulisevsky J, Tornqvist AL, Houeto JL, Pidoux B, et al. Long-term effects of pallidal or subthalamic deep brain stimulation on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24:1154–61.
98. Sgambato-Faure V, Cenci MA. Glutamatergic mechanisms in the dyskinesias induced by pharmacological dopamine replacement and deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 2012;96:69–86.
99. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*. 2006;21(Suppl 14):S290–304.
100. 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.
101. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2006;355:896–908.
102. Mehta SH, Sethi KD. Bilateral deep brain stimulation versus best medical therapy for patients with advanced Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9:266–7.
103. Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J, Hammerstad JP. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2005;62:554–60.
104. Schupbach WM, Maltete D, Houeto JL, du Montcel ST, Mallet L, Welter ML, et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: A randomized, controlled trial. *Neurology*. 2007;68:267–71.
105. Hamani C, Richter E, Schwab JM, Lozano AM. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: A systematic review of the clinical literature. *Neurosurgery*. 2008;62(Suppl 2):863–74.
106. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:2077–91.
107. Rodrigues JP, Walters SE, Watson P, Stell R, Mastaglia FL. Globus pallidus stimulation improves both motor and nonmotor aspects of quality of life in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22:1866–70.

108. Volkmann J, Allert N, Voges J, Sturm V, Schnitzler A, Freund HJ. Long-term results of bilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2004;55:871–5.
109. Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, Simpson Jr RK, Ondo WG, Tarsy D, et al. Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *J Neurosurg*. 2006;104:506–12.
110. Ferraye MU, Debu B, Fraix V, Xie-Brustolin J, Chabardes S, Krack P, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology*. 2008;70:1431–7.
111. Rodriguez-Oroz MC, Zamarride I, Guridi J, Palmero MR, Obeso JA. Efficacy of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease 4 years after surgery: double blind and open label evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1382–5.
112. Bakker M, Esselink RA, Munneke M, Limousin-Dowsey P, Speelman HD, Bloem BR. Effects of stereotactic neurosurgery on postural instability and gait in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2004;19:1092–9.
113. Bejjani BP, Gervais D, Arnulf I, Papadopoulos S, Demeret S, Bonnet AM, et al. Axial parkinsonian symptoms can be improved: the role of levodopa and bilateral subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68:595–600.
114. Romito LM, Contarino MF, Vanacore N, Bentivoglio AR, Scerrati M, Albanese A. Replacement of dopaminergic medication with subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: Long-term observation. *Mov Disord*. 2009;24:557–63.
115. Gervais-Bernard H, Xie-Brustolin J, Mertens P, Polo G, Klinger H, Adamec D, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: Five year follow-up. *J Neurol*. 2009;256:225–33.
116. St George RJ, Nutt JG, Burchiel KJ, Horak FB. A meta-regression of the long-term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD. *Neurology*. 2010;75:1292–9.
117. Russmann H, Ghika J, Villemure JG, Robert B, Bogouslavsky J, Burkhard PR, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. *Neurology*. 2004;63:1952–4.
118. Stefani A, Lozano AM, Peppe A, Stanzione P, Galati S, Tropepi D, et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain*. 2007;130:1596–607.
119. Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurol*. 2012;11:429–42.
120. Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinski MO, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: A randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2008;7:605–14.
121. Schupbach M, Gargiulo M, Welter ML, Mallet L, Behar C, Houeto JL, et al. Neurosurgery in Parkinson disease: A distressed mind in a repaired body? *Neurology*. 2006;66:1811–6.
122. Okun MS, Green J, Saben R, Gross R, Foote KD, Vitek JL. Mood changes with deep brain stimulation of STN and GPi: Results of a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1584–6.
123. Voon V, Krack P, Lang AE, Lozano AM, Dujardin K, Schupbach M, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain*. 2008;131:2720–8.
124. Temel Y, Kessels A, Tan S, Topdag A, Boon P, Visser-Vandewalle V. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12:265–72.
125. Albanese A, Piacentini S, Romito LM, Leone M, Franzini A, Broggi G, et al. Suicide after successful deep brain stimulation for movement disorders. *Neurology*. 2005;65:499–500, author reply, 499–500.
126. Witjas T, Baunez C, Henry JM, Delfini M, Regis J, Cherif AA, et al. Addiction in Parkinson's disease: Impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord*. 2005;20:1052–5.
127. Ardouin C, Voon V, Worbe Y, Abouazar N, Czernecki V, Hosseini H, et al. Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord*. 2006;21:1941–6.
128. Lim SY, O'Sullivan SS, Kotschet K, Gallagher DA, Lacey C, Lawrence AD, et al. Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punding after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2009;16:1148–52.
129. Romito LM, Raja M, Daniele A, Contarino MF, Bentivoglio AR, Barbier A, et al. Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002;17:1371–4.
130. Esselink RA, de Bie RM, de Haan RJ, Steur EN, Beute GN, Portman AT, et al. Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: One year follow-up of a randomised observer-blind multi centre trial. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;148:1247–55, discussion 55.
131. Alegret M, Valldeoriola F, Marti M, Pilleri M, Junque C, Rumia J, et al. Comparative cognitive effects of bilateral subthalamic stimulation and subcutaneous continuous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2004;19:1463–9.
132. Cilia R, Siri C, Marotta G, de Gaspari D, Landi A, Mariani CB, et al. Brain networks underlining verbal fluency decline during STN-DBS in Parkinson's disease: An ECD-SPECT study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13:290–4.
133. York MK, Dulay M, Macias A, Levin HS, Grossman R, Simpson R, et al. Cognitive declines following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:789–95.
134. Smeding HM, Speelman JD, Koning-Haanstra M, Schuurman PR, Nijssen P, van Laar T, et al. Neuropsychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease: a controlled study. *Neurology*. 2006;66:1830–6.
135. Perozzo P, Rizzone M, Bergamasco B, Castelli L, Lanotte M, Tavella A, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: comparison of pre- and postoperative neuropsychological evaluation. *J Neurol Sci*. 2001;192:9–15.
136. Ardouin C, Pilon B, Peiffer E, Bejjani P, Limousin P, Damier P, et al. Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: A consecutive series of 62 patients. *Ann Neurol*. 1999;46:217–23.
137. Daniele A, Albanese A, Contarino MF, Zinzi P, Barbier A, Gasparini F, et al. Cognitive and behavioural effects of chronic stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:175–82.
138. Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, Krack P, Fraix V, Klinger H, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:834–9.
139. Fasano A, Romito LM, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio AR, et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain*. 2010;133:2664–76.
140. Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, Kirsch-Darrow L, Bowers D, Bova F, et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. *Ann Neurol*. 2009;65:586–95.
141. Videnovic A, Metman LV. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Prevalence of adverse events and need for standardized reporting. *Mov Disord*. 2008;23:343–9.

142. Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Troster AL. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2006;5:578–88.
143. Zibetti M, Merola A, Rizzi L, Ricchi V, Angrisano S, Azzaro C, et al. Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26:2327–34.
144. Umemura A, Oka Y, Yamamoto K, Okita K, Matsukawa N, Yamada K. Complications of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2011;51:749–55.
145. Blomstedt P, Bjartmarz H. Intracerebral infections as a complication of deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2012;90:92–6.
146. Schupbach MW, Welter ML, Bonnet AM, Elbaz A, Grossardt BR, Mesnage V, et al. Mortality in patients with Parkinson's disease treated by stimulation of the subthalamic nucleus. *Mov Disord*. 2007;22:257–61.
147. Østergaard K, Aa Sunde N. Evolution of Parkinson's disease during 4 years of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Mov Disord*. 2006;21:624–31.
148. Charles PD, van Blercom N, Krack P, Lee SL, Xie J, Besson G, et al. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology*. 2002;59:932–4.
149. Voges J, Hilker R, Botzel K, Kiening KL, Kloss M, Kupsch A, et al. Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. *Mov Disord*. 2007;22:1486–9.
150. Kempster PA, Williams DR, Selikhova M, Holton J, Revesz T, Lees AJ. Patterns of levodopa response in Parkinson's disease: A clinico-pathological study. *Brain*. 2007;130:2123–8.
151. Deleu D, Hanssens Y, Northway MG. Subcutaneous apomorphine: An evidence-based review of its use in Parkinson's disease. *Drugs Aging*. 2004;21:687–709.
152. Frankel JP, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:96–101.
153. Pietz K, Hagell P, Odin P. Subcutaneous apomorphine in late stage Parkinson's disease: A long term follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65:709–16.
154. Hughes AJ, Bishop S, Kleedorfer B, Turjanski N, Fernandez W, Lees AJ, et al. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease: Response to chronic administration for up to five years. *Mov Disord*. 1993;8:165–70.
155. Colzi A, Turner K, Lees AJ. Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:573–6.
156. Stibe CM, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in parkinsonian on-off oscillations. *Lancet*. 1988;1:403–6.
157. Poewe W, Kleedorfer B, Wagner M, Bosch S, Schelosky L. Continuous subcutaneous apomorphine infusions for fluctuating Parkinson's disease. Long-term follow-up in 18 patients. *Adv Neurol*. 1993;60:656–9.
158. Wenning GK, Bosch S, Luginger E, Wagner M, Poewe W. Effects of long-term, continuous subcutaneous apomorphine infusions on motor complications in advanced Parkinson's disease. *Adv Neurol*. 1999;80:545–8.
159. Kanovsky P, Kubova D, Bares M, Hortova H, Streitova H, Rektor I, et al. Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine: Results of a two-year, prospective follow-up. *Mov Disord*. 2002;17:188–91.
160. Manson AJ, Turner K, Lees AJ. Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: Long-term follow-up study of 64 patients. *Mov Disord*. 2002;17:1235–41.
161. Chaudhuri KR, Critchley P, Abbott RJ, Pye IF, Millac PA. Subcutaneous apomorphine for on-off oscillations in Parkinson's disease. *Lancet*. 1988;2:1260.
162. Pollak P, Champay AS, Gaio JM, Hommel M, Benabid AL, Perret J. [Subcutaneous administration of apomorphine in motor fluctuations in Parkinson's disease]. *Rev Neurol (Paris)*. 1990;146:116–22.
163. Morgante L, Basile G, Epifanio A, Spina E, Antonini A, Stocchi F, et al. Continuous apomorphine infusion (CAI) and neuropsychiatric disorders in patients with advanced Parkinson's disease: A follow-up of two years. *Arch Gerontol Geriatr Suppl*. 2004:291–6.
164. De Gaspari D, Siri C, Landi A, Cilia R, Bonetti A, Natuzzi F, et al. Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:450–3.
165. Garcia Ruiz PJ, Sesar Ignacio A, Ares Pensado B, Castro Garcia A, Alonso Frech F, Alvarez Lopez M, et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: A multicenter study. *Mov Disord*. 2008;23:1130–6.
166. Martínez Martin P, Reddy P, Antonini RP, Henriksen A, Katzenschlager T, Odin RP, et al. Chronic subcutaneous infusion therapy with apomorphine in advanced Parkinson's disease compared to conventional therapy: a real life study of non motor effect. *J Parkinsons Dis*. 2011;1:197–203.
167. Ellis C, Lemmens G, Parkes JD, Abbott RJ, Pye IF, Leigh PN, et al. Use of apomorphine in parkinsonian patients with neuropsychiatric complications to oral treatment. *Parkinsonism Relat Disord*. 1997;3:103–7.
168. Sharma JC, Macnamara L, Hasoon M, Vassallo M. Diagnostic and therapeutic value of apomorphine in Parkinsonian patients. *Int J Clin Pract*. 2004;58:1028–32.
169. Antonini A, Isaias IU, Rodolfi G, Landi A, Natuzzi F, Siri C, et al. A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. *J Neurol*. 2011;258:579–85.
170. Ficha técnica APO-go PFS. Junio 2011.
171. Kurlan R, Rubin AJ, Miller C, Rivera-Calimlim L, Clarke A, Shoulson I. Duodenal delivery of levodopa for on-off fluctuations in parkinsonism: Preliminary observations. *Ann Neurol*. 1986;20:262–5.
172. Deleu D, Ebinger G, Michotte Y. Clinical and pharmacokinetic comparison of oral and duodenal delivery of levodopa/carbidopa in patients with Parkinson's disease with a fluctuating response to levodopa. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;41:453–8.
173. Management of Parkinson's disease: An evidence-based review. *Mov Disord*. 2002;17(Suppl 4):S1–166.
174. Olanow CW, Kieburtz K, Fernandez HH, Espay AJ, Standaert DG, Vanaganas AD, et al. Randomized, double-blind, double-dummy study of continuous infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with advanced Parkinson's disease: Efficacy and safety. En: 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders; June 17–21. 2012.
175. Kieburtz KAA, Olanow CW, Fernandez HH, Espay AJ, Standaert DG, Hass S, et al. Randomized, phase 3, double-blind, double-dummy study of levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with advanced Parkinson's disease: Functional and quality-of-life outcomes. En: 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders; June 17–21. 2012.
176. Kurth MC, Tetrud JW, Tanner CM, Irwin I, Stebbins GT, Goetz CG, et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of duodenal infusion of levodopa/carbidopa in Parkinson's disease patients with «on-off» fluctuations. *Neurology*. 1993;43:1698–703.

177. Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, Knutson T, Lennernas H, Nystrom C, et al. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol.* 2003;26:156–63.
178. 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.
179. Nilsson D, Hansson LE, Johansson K, Nystrom C, Paalzow L, Aquilonius SM. Long-term intraduodenal infusion of a water based levodopa-carbidopa dispersion in very advanced Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 1998;97:175–83.
180. Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease-long-term experience. *Acta Neurol Scand.* 2001;104:343–8.
181. 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.
182. Eggert K, Schrader C, Hahn M, Stamelou M, Russmann A, Dengler R, et al. Continuous jejunal levodopa infusion in patients with advanced parkinson disease: practical aspects and outcome of motor and non-motor complications. *Clin Neuropharmacol.* 2008;31:151–66.
183. Raudino F, Garavaglia P, Pianezzola C, Riboldazzi G, Leva S, Guidotti M, et al. Long-term experience with continuous duodenal levodopa-carbidopa infusion (Duodopa): Report of six patients. *Neurol Sci.* 2009;30:85–6.
184. 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.
185. 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.
186. Palhagen SD, Hauge NTB. Long-term study on clinical benefits and quality-of-life of intraduodenal levodopa in routine care for a cohort of treatment-naïve patients with advanced Parkinson's disease. En: 62nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology; April. 2010. p. 10–7.
187. Santos-García D, Macías M, Llana M, Fuster-Sanjurjo L, Echarrri-Piudo A, Belmonte S, et al. [Experience with continuous levodopa enteral infusion (Duodopa((R))) in patients with advanced Parkinson's disease in a secondary level hospital]. *Neurología.* 2010;25:536–43.
188. Devos D. Patient profile indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24:993–1000.
189. Busk K, Nyholm D. Long-term 24-h levodopa/carbidopa gel infusion in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18:1000–1.
190. Zibetti M, Merola A, Ricchi V, Marchisio A, Artusi CA, Rizzi L, et al. Long-term duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease: a 3-year motor and cognitive follow-up study. *J Neurol.* 2012;8:8.
191. Sanchez-Castaneda C, Campdelacreu J, Miro J, Juncadella M, Jauma S, Calopa M. Cognitive improvement after duodenal levodopa infusion in cognitively impaired Parkinson's disease patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34:250–1.
192. 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.
193. Isacson D, Bingeors K, Kristiansen IS, Nyholm D. Fluctuating functions related to quality of life in advanced Parkinson disease: Effects of duodenal levodopa infusion. *Acta Neurol Scand.* 2008;118:379–86.
194. Nyholm D, Constantinescu R, Holmberg B, Dizdar N, Askmark H. Comparison of apomorphine and levodopa infusions in four patients with Parkinson's disease with symptom fluctuations. *Acta Neurol Scand.* 2009;119:345–8.
195. Santos-García D, Anon MJ, Fuster-Sanjurjo L, de la Fuente-Fernandez R. Duodenal levodopa/carbidopa infusion therapy in patients with advanced Parkinson's disease leads to improvement in caregivers' stress and burden. *Eur J Neurol.* 2012;19:1261–5.
196. Fernandez HH, Odin P. Levodopa-carbidopa intestinal gel for treatment of advanced Parkinson's disease. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:907–19.
197. 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.
198. Valldorriola F, Camara A. [Intraduodenal infusion of levodopa]. *Rev Neurol.* 2010;51:41–8.
199. Santos-García D, Sanjurjo LF, Macías M, Llana M, Carpintero P, de la Fuente-Fernandez R. Long-term exposure to duodenal levodopa/carbidopa infusion therapy improves quality of life in relation especially to mobility, activities of daily living, and emotional well-being. *Acta Neurol Scand.* 2012;125:187–91.
200. Manca D, Cossu G, Murgia D, Molari A, Ferrigno P, Marcia E, et al. Reversible encephalopathy and axonal neuropathy in Parkinson's disease during duodopa therapy. *Mov Disord.* 2009;24:2293–4.
201. Meppelink AM, Nyman R, van Laar T, Drent M, Prins T, Leenders KL. Transcutaneous port for continuous duodenal levodopa/carbidopa administration in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26:331–4.
202. Palasi-Franco F-N, Hernandez-Vara, Velasco-Fargas. Polineuropatía después del inicio de infusión de levodoterapia en la enfermedad de Parkinson. Descripción de cuatro pacientes. En: LXIII Reunión anual de la Sociedad Española de Neurología. 2011.
203. Toth C, Brown MS, Furtado S, Suchowersky O, Zochodne D. Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23:1850–9.
204. Santos-García D, Macías M, Llana M, Aneiros A. Suicide following duodenal levodopa infusion for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24:2029–30.
205. Nyholm D. Enteral levodopa/carbidopa gel infusion for the treatment of motor fluctuations and dyskinesias in advanced Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother.* 2006;6:1403–11.
206. Fanjul-Arbós S, Lopez Valdes E, de Toledo-Heras M, Rodríguez-García E. Perforaciones intestinales y muerte: complicación del uso de la bomba de duodopa. En: LXIII Reunión de la Sociedad Española de Neurología. 2011.
207. Lipp A, Lusardi G. Systemic antimicrobial prophylaxis for percutaneous endoscopic gastrostomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;18:CD005571.
208. Jafri NS, Mahid SS, Minor KS, Idstein SR, Hornung CA, Galanduk S. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis to prevent peristomal infection following percutaneous endoscopic gastrostomy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:647–56.
209. 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.
210. Duodopa Consensus I. Treatment with levodopa/carbidopa gel (Duodopa) in patients with Parkinson's disease. DANMODIS, Danish Movement Disorder Society; SWEMODIS, Swedish Movement Disorder Society. 2006.
211. Parkinson's Disease: National clinical guideline for diagnosis, management in primary, secondary care. En: National Institute

- for Health and Clinical Excellence: Guidance. Royal College of Physicians (UK): London; 2006.
212. Dixon L, Duncan D, Johnson P, Kirkby L, O'Connell H, Taylor H, et al. Occupational therapy for patients with Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;18:CD002813.
 213. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(Suppl 3):S2–41.
 214. Troche MS, Okun MS, Rosenbek JC, Musson N, Fernandez HH, Rodriguez R, et al. Aspiration and swallowing in Parkinson disease and rehabilitation with EMST: A randomized trial. *Neurology.* 2010;75:1912–9.
 215. Ashburn A, Fazakarley L, Ballinger C, Pickering R, McLellan LD, Fitton C. A randomised controlled trial of a home based exercise programme to reduce the risk of falling among people with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:678–84.
 216. Cakit BD, Saracoglu M, Genc H, Erdem HR, Inan L. The effects of incremental speed-dependent treadmill training on postural instability and fear of falling in Parkinson's disease. *Clin Rehabil.* 2007;21:698–705.
 217. Kurtais Y, Kutlay S, Tur BS, Gok H, Akbostanci C. Does treadmill training improve lower-extremity tasks in Parkinson disease? A randomized controlled trial. *Clin J Sport Med.* 2008;18:289–91.
 218. Tickle-Degnen L, Ellis T, Saint-Hilaire MH, Thomas CA, Wagenaar RC. Self-management rehabilitation and health-related quality of life in Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Mov Disord.* 2010;25:194–204.
 219. Ebersbach G, Ebersbach A, Edler D, Kaufhold O, Kusch M, Kupsch A, et al. Comparing exercise in Parkinson's disease—the Berlin LSVT(R)BIG study. *Mov Disord.* 2010;25:1902–8.
 220. Allen NE, Canning CG, Sherrington C, Lord SR, Latt MD, Close JC, et al. The effects of an exercise program on fall risk factors in people with Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Mov Disord.* 2010;25:1217–25.
 221. Yang YR, Lee YY, Cheng SJ, Wang RY. Downhill walking training in individuals with Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2010;89:706–14.
 222. Goodwin VA, Richards SH, Henley W, Ewings P, Taylor AH, Campbell JL. An exercise intervention to prevent falls in people with Parkinson's disease: A pragmatic randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82:1232–8.
 223. White DK, Wagenaar RC, Ellis TD, Tickle-Degnen L. Changes in walking activity and endurance following rehabilitation for people with Parkinson disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009;90:43–50.
 224. Gauthier L, Dalziel S, Gauthier S. The benefits of group occupational therapy for patients with Parkinson's disease. *Am J Occup Ther.* 1987;41:360–5.
 225. Fiorani C, Bartolini MF, Ceravolo M, Provinciali ML. Occupational therapy increases ADL score and quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1997;12:135.
 226. Nieuwboer A, Kwakkel G, Rochester L, Jones D, van Wegen E, Willems AM, et al. Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: The RESCUE trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:134–40.
 227. Rochester L, Baker K, Hetherington V, Jones D, Willems AM, Kwakkel G, et al. Evidence for motor learning in Parkinson's disease: Acquisition, automaticity and retention of cued gait performance after training with external rhythmical cues. *Brain Res.* 2010;1319:103–11.
 228. Nieuwboer A, Baker K, Willems AM, Jones D, Spildooren J, Lim I, et al. The short-term effects of different cueing modalities on turn speed in people with Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair.* 2009;23:831–6.
 229. Lim I, van Wegen E, Jones D, Rochester L, Nieuwboer A, Willems AM, et al. Does cueing training improve physical activity in patients with Parkinson's disease? *Neurorehabil Neural Repair.* 2010;24:469–77.
 230. Sage MD, Almeida QJ. Symptom and gait changes after sensory attention focused exercise vs aerobic training in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24:1132–8.
 231. Morris ME, Iansek R, Kirkwood B. A randomized controlled trial of movement strategies compared with exercise for people with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24:64–71.
 232. Braun S, Beurskens A, Kleynen M, Schols J, Wade D. Rehabilitation with mental practice has similar effects on mobility as rehabilitation with relaxation in people with Parkinson's disease: a multicentre randomised trial. *J Physiother.* 2011;57:27–34.
 233. Yen CY, Lin KH, Hu MH, Wu RM, Lu TW, Lin CH. Effects of virtual reality-augmented balance training on sensory organization and attentional demand for postural control in people with Parkinson disease: A randomized controlled trial. *Phys Ther.* 2011;91:862–74.
 234. Frazzitta G, Maestri R, Uccellini D, Bertotti G, Abelli P. Rehabilitation treatment of gait in patients with Parkinson's disease with freezing: a comparison between two physical therapy protocols using visual and auditory cues with or without treadmill training. *Mov Disord.* 2009;24:1139–43.
 235. Suchowersky O, Gronseth G, Perlmuter J, Reich S, Zesiewicz T, Weiner WJ, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006;66:976–82.
 236. Keus SH, Bloem BR, Hendriks EJ, Bredero-Cohen AB, Munneke M. Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Mov Disord.* 2007;22:451–60, quiz 600.
 237. Guidelines for physical therapy in patients with Parkinson's disease, 114. Holand: KNGF Royal Dutch Society for Physical Therapy; 2004.
 238. Hackney ME, Earhart GM. Tai Chi improves balance and mobility in people with Parkinson disease. *Gait Posture.* 2008;28:456–60.
 239. Burini D, Farabollini B, Iacucci S, Rimatori C, Riccardi G, Capecci M, et al. A randomised controlled cross-over trial of aerobic training versus Qigong in advanced Parkinson's disease. *Eura Medicophys.* 2006;42:231–8.
 240. Schmitz-Hubsch T, Pyfer D, Kielwein K, Fimmers R, Klockgether T, Wullner U. Qigong exercise for the symptoms of Parkinson's disease: A randomized, controlled pilot study. *Mov Disord.* 2006;21:543–8.
 241. Hackney ME, Earhart GM. Effects of dance on gait and balance in Parkinson's disease: A comparison of partnered and nonpartnered dance movement. *Neurorehabil Neural Repair.* 2010;24:384–92.
 242. Hackney ME, Earhart GM. Effects of dance on movement control in Parkinson's disease: A comparison of Argentine tango and American ballroom. *J Rehabil Med.* 2009;41:475–81.
 243. Huang WY, Xi GF, Hua XG. Clinical observation of combined acupuncture and herbs in treating Parkinson's disease. *J Acupunct Tuina Sci.* 2009;7:631–40.
 244. Li F, Harmer P, Fitzgerald K, Eckstrom E, Stock R, Galver J, et al. Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2012;366:511–9.
 245. Lee MS, Shin BC, Kong JC, Ernst E. Effectiveness of acupuncture for Parkinson's disease: A systematic review. *Mov Disord.* 2008;23:1505–15.
 246. Ramig LO, Sapir S, Fox C, Countryman S. Changes in vocal loudness following intensive voice treatment (LSVT) in individuals

- with Parkinson's disease: A comparison with untreated patients and normal age-matched controls. *Mov Disord.* 2001;16:79–83.
247. Ramig LO, Sapir S, Countryman S, Pawlas AA, O'Brien C, Hoehn M, et al. Intensive voice treatment (LSVT) for patients with Parkinson's disease: a 2 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71:493–8.
 248. Deane KH, Whurr R, Playford ED, Ben-Shlomo Y, Clarke CE. A comparison of speech and language therapy techniques for dysarthria in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001:CD002814.
 249. Herd CP, Tomlinson CL, Deane KH, Brady MC, Smith CH, Sackley CM, et al. Speech and language therapy versus placebo or no intervention for speech problems in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD002812.
 250. The GSF Prognostic Indicator Guidance. Royal College of General Practitioners. 4th edition. The Gold Standards Framework Centre In End of Life Care CIC, Thomas K. 2011.
 251. Goy ER, Carter JH, Ganzini L. Parkinson disease at the end of life: Caregiver perspectives. *Neurology.* 2007;69:611–2.
 252. Goy ER, Carter J, Ganzini L. Neurologic disease at the end of life: Caregiver descriptions of Parkinson disease and amyotrophic lateral sclerosis. *J Palliat Med.* 2008;11:548–54.
 253. Hudson PL, Toye C, Kristjanson LJ. Would people with Parkinson's disease benefit from palliative care? *Palliat Med.* 2006;20:87–94.
 254. Kristjanson LJ, Aoun SM, Oldham L. Palliative care and support for people with neurodegenerative conditions and their carers. *Int J Palliat Nurs.* 2006;12:368–77.