

Intolerancia a la medicación dopaminérgica y estimulación cerebral profunda, a propósito de 3 casos



Intolerance to dopaminergic medication and deep brain stimulation: A report of 3 cases

Sr. Editor:

La levodopa continúa siendo hoy en día el tratamiento farmacológico más eficaz en la enfermedad de Parkinson (EP)¹. No en vano, el diagnóstico de la EP se apoya en la respuesta a la propia medicación dopaminérgica, y su ausencia constituye un dato de alarma para los parkinsonismos atípicos². Además, el mejor predictor de respuesta a la terapia de estimulación cerebral profunda (ECP) es la respuesta a la levodopa. Aquellos pacientes con un «on de medicación» de calidad presentan una respuesta más firme y duradera a la ECP³.

Con relativa frecuencia se observa en los pacientes con EP intolerancia al tratamiento con levodopa, sobre todo al inicio. Suele solucionarse fácilmente con un escalado terapéutico lento y progresivo, y el uso de procinéticos sin acción central como la domperidona.

Presentamos 3 pacientes, todos ellos mujeres, con EP e intervenidos de ECP subtalámica bilateral, que no habían tolerado en ningún momento de su evolución medicación dopaminérgica (levodopa en diferentes formulaciones y agonista dopaminérgico oral o transdérmico) ni otras medicaciones antiparkinsonianas como rasagilina. Dicha intolerancia no permitió realizar en ninguno de los 3 casos una prueba de levodopa. Solo la paciente 3 toleró de manera parcial la realización de una prueba de apomorfina; sin embargo, ninguna de las 3 toleró el tratamiento con apomorfina en infusión continuada.

En todos los casos hubo una mejoría muy marcada de los síntomas parkinsonianos, especialmente en los casos 1 y 3, en los que la enfermedad se acompañaba de un notable temblor de reposo en las extremidades. Las características clínicas principales y de su evolución se detallan en la

tabla 1. No hubo complicaciones inmediatas en la cirugía ni tampoco efectos adversos derivados de la estimulación.

Se decidió optar por la terapia con ECP por ser la única terapia útil en sus casos. Pese a las dudas que pueda ofrecer la ausencia de respuesta a la medicación dopaminérgica, el diagnóstico de EP era firme en los 3 casos. Los 3 casos cumplían criterios para EP de la *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*, y según los criterios más recientes de Postuma et al.², se podría establecer el diagnóstico de EP clínicamente probable en todos ellos. La presencia del temblor característico de la enfermedad y la ausencia de signos en la exploración compatibles con un parkinsonismo postsináptico no apuntaban a un diagnóstico alternativo tras varios años de evolución. En los casos 2 y 3, en las fases iniciales del diagnóstico se realizó un estudio de transportador presináptico de dopamina (DaTscan), que reveló en ambos una hipocaptación bilateral asimétrica del radiofármaco. Siendo académicamente estrictos, los pacientes no se encontraban en una fase avanzada de su enfermedad, al no existir fluctuaciones o complicaciones derivadas del tratamiento. Tampoco presentaban síntomas axiales o de la esfera cognitiva que hubiesen contraindicado la ECP.

La ausencia de respuesta a la medicación dopaminérgica no es tan solo un criterio de alarma en un paciente con EP, es además un criterio de exclusión para la ECP, ya que debe documentarse en todo paciente candidato⁴. Además, en su ausencia, no es posible predecir el beneficio clínico tras la ECP, al ser su objetivo lograr el mejor «on» farmacológico de manera estable.

Dos de las 3 pacientes (casos 1 y 2) se intervinieron pese a no haber logrado nunca una respuesta dopaminérgica, ni tan solo como prueba, y en ello radica la excepción de sus casos⁵. Pese a constituir un criterio de exclusión formal, debe comprenderse que realmente se trata de una intolerancia a la medicación más que de una ausencia de respuesta real. Creemos que no se debe descartar el tratamiento de ECP en estos casos siempre y cuando la selección del paciente sea minuciosa y estricta en los demás condicionantes, al ser la única terapia que les pueda proporcionar un alivio sostenido de sus síntomas. En concreto, en el caso de la paciente 3, se cumplen ya 4 años desde su intervención y sigue presentando una excelente respuesta a la estimulación (UPDRS III 8, Hoehn y Yahr 2).

Tabla 1 Características de los pacientes y evolución tras la estimulación cerebral profunda

Paciente	Edad/sexo	Años de evolución	UPDRS III/H&Y pre-ECP	UPDRS III Test LD/APO	UPDRS III ECP 1 mes	UPDRS III ECP 6 meses	UPDRS III/H&Y ECP 12 meses
1	72/M	7	43/4	No tolerado	12	8	8/2
2	66/M	12	39/3	No tolerado	19	12	10/2
3	64/M	8	46/4	APO 2 mg; 26	15	8	4/1

APO: apomorfina; ECP: estimulación cerebral profunda; LD: levodopa; M: mujer; UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; H&Y: Escala de Hoehn y Yahr.

Bibliografía

1. Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, Burguera JA, Carrillo F, Castro A, et al. Enfermedad de Parkinson avanzada. Características clínicas y tratamiento (parte I). *Neurología*. 2013;28:503–21.
2. Postuma RB, Berg D, Stem M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30:1591–9.
3. Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, Mesnage V, Bonnet AM, Pillon B, et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain*. 2002;125:575–83.
4. Merello M, Nouzeilles MI, Arce GP, Leiguarda R. Accuracy of acute levodopa challenge for clinical prediction of sustained long-term levodopa response as a major criterion for idiopathic Parkinson's disease diagnosis. *Mov Disord*. 2002;17:795–8.
5. García-Ruiz PJ, Feliz-Feliz C, Ayerbe Gracia J, Arbelo JM, Salvador C, Del Val Fernández J, et al. Deep brain stimulation in parkinsonian patients with dopa intolerance. *Neurocirugía (Astur)*. 2018;29:213–5.

G. Fernández-Pajarín*, A. Sesar, B. Ares-Pensado y A. Castro

Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: gferpaj@gmail.com
(G. Fernández-Pajarín).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.07.004>

Encefalopatía e insuficiencia suprarrenal secundaria a anticuerpos antiácido glutámic decarboxilasa



Encephalopathy and adrenal insufficiency secondary to anti-glutamic acid decarboxylase antibodies

Sr. Editor:

Aunque las encefalopatías inmunomediadas han sido descritas con frecuencia¹, las encefalopatías asociadas con el síndrome poliglandular por anticuerpos antiácido glutámic decarboxilasa (anti-GAD) son mucho más infrecuentes². Se presenta un caso de encefalopatía por anti-GAD e insuficiencia suprarrenal que comenzó con un mutismo acinético y estatus epiléptico no convulsivo.

Mujer de 82 años con antecedentes de hipotiroidismo. Ingresa por torpeza de la marcha de un mes de evolución, hiporexia y pérdida ponderal no cuantificada. En la semana previa al ingreso comenzó con desorientación y bradipsiquia. Se observó hiponatremia de 118 mEq/l, a pesar de la lenta corrección de hiponatremia (123 mEq/l a las 24 h), evolucionó en pocas horas a alucinaciones, mayor confusión y finalmente mutismo acinético severo. Como complicación se observó candidiasis orofaríngea.

Se realizó una TC cerebral y una RMN cerebral con contraste en los que no se observaron alteraciones relevantes. El estudio LCR sin hallazgos. En las sucesivas analíticas sanguíneas de control no se observó mejoría relevante de hiponatremia, con cifras en torno a 125-128 mEq/l a pesar de la restricción hídrica y sueros hipertónicos. La osmolalidad era baja en suero (255 mOsm/kg) y normal en orina (550 mOsm/kg). El estudio mediante TC toraco-abdomino-pélvico y PET/TC, sin hallazgos relevantes. Se

realizó electroencefalograma en el que se observó estatus epiléptico no convulsivo, iniciándose tratamiento con lacosamida y posteriormente valproato intravenoso, con mejoría electroencefalográfica, aunque persistía mutismo acinético. Ante la sospecha de etiología de encefalopatía autoinmune se solicitó estudio inmunológico de anticuerpos relacionados con esta enfermedad y se inició de forma empírica tratamiento con metilprednisolona 1 g/día/intravenoso/durante 5 días, presentando mejoría parcial, con fluctuación de los síntomas, por lo que posteriormente se inició tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas 0,4 g/kg/día/durante 5 días, observándose mejoría significativa. A nivel endocrinológico se estableció el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal, tendencia a hipoglucemias e hiponatremia que mejoraron tras el inicio de hidrocortisona. En este contexto se recibieron resultados de estudio inmunológico observando títulos elevados de anticuerpos anti-GAD de 119 (N < 10). Otros hallazgos fueron déficit B₁₂ 192 ng/l, con presencia de anticuerpos contra células parietales con títulos 1/80. En la gastroscopia se observó la presencia de gastritis atrófica. Tras tratamiento hubo una mejoría clínica y electrofisiológica, con normalización del estudio EEG, persistiendo leve disminución de fluidez del lenguaje, y desorientación. Se administraron otras 2 tandas mensuales de inmunoglobulinas intravenosas, sin observar recidivas tras 6 meses de seguimiento.

La enzima ácido glutámic decarboxilasa se expresa a nivel de los islotes pancreáticos y en el sistema nervioso central³. Una de sus funciones es transformar el glutamato en ácido gamma butírico (GABA). Como neurotransmisor el GABA presenta una función inhibitoria a nivel del sistema nervioso central. Los anticuerpos anti-GAD actúan fundamentalmente contra la isoforma GAD65, implicado directamente en la neurotransmisión, bloqueando la conversión de glutamato a GABA⁴. La formación de anticuerpos anti-GAD se ha relacionado con ataxia cerebelosa, encefalitis límbica, síndrome de la persona rígida, trastornos del movimiento, epilepsia autoinmune y trastornos oculomotores^{5–9}. A nivel endocrinológico la presencia de anti-GAD se ha relacionado con diabetes tipo 1 y síndromes poliglandulares. A día de hoy