

Enfermedad de Parkinson

Autores

Grupo MBE Galicia

Guías Clínicas 2006; 6(23)

Puntos clave

- La EP es un proceso degenerativo y progresivo del SNC cuya edad media de comienzo está entre los 50 y 80 años.
- Tiene un comienzo insidioso y sus características son: temblor, bradicinesia, rigidez y alteración de los reflejos posturales, aunque pueden aparecer otros síntomas a lo largo de la enfermedad.
- El diagnóstico es clínico (existencia de al menos dos de los cuatro síntomas del síndrome parkinsoniano y ausencia de datos incompatibles con su diagnóstico) y las pruebas complementarias estarían indicadas para descartar parkinsonismos secundarios o complicaciones a largo plazo de la enfermedad.
- El tratamiento no farmacológico se enfocará a mejorar la situación física y psíquica del paciente y su familia, según el estadio evolutivo de la enfermedad.
- El tratamiento farmacológico debe realizarse de forma individualizada y su objetivo será mantener la autonomía e independencia del paciente el mayor tiempo posible.
- De los fármacos disponibles, la Levodopa sigue siendo el fármaco de elección, aunque debido a los efectos que su uso a largo plazo provoca, es necesario evaluar, teniendo en cuenta la edad del paciente, comenzar con otros grupos farmacológicos o añadirlos a lo largo de la evolución.
- Tras 5 años de tratamiento con Levodopa, el 59% de los pacientes presentan fluctuaciones motoras y el 41% discinesias. Su tratamiento precisa de un abordaje específico.
- Así mismo durante la evolución es frecuente la aparición de disautonomias y trastornos neuropsiquiátricos que pueden ser intrínsecos a la propia EP o como efecto secundario del tratamiento farmacológico.
- En el momento actual el tratamiento quirúrgico se reserva para casos de EP en estadios avanzados cuando ya no exista respuesta al ajuste de los diferentes fármacos.

Elaborada con opinión de médicos sin revisión posterior por colegas.

Conflicto de intereses: Ninguno declarado.

Aviso a pacientes o familiares:
La información de este sitio está dirigido a profesionales de atención primaria. Su contenido no debe usarse para diagnosticar o tratar problema alguno. Si tiene o sospecha la existencia de un problema de salud, imprima este documento y consulte a su médico de cabecera.

¿Qué es y a quién afecta?

La enfermedad de Parkinson (EP) es un proceso crónico y progresivo provocado por la degeneración neuronal en la sustancia nigra, lo que conlleva una disminución en los niveles de dopamina.

Su etiología es desconocida y probablemente multifactorial. Pueden estar implicados factores genéticos, ambientales, daño oxidativo y envejecimiento acelerado cerebral u apoptosis. Tiene la misma distribución de raza y sexo. Se calcula que en España existe una prevalencia del 1 0/00¹. La edad media de comienzo está en torno a los 55 años aunque existen formas tempranas de la enfermedad (un 5-10% de los pacientes tienen menos de 40 años)^{2,3,4}.

¿Cómo se manifiesta clínicamente?

Habitualmente tiene un comienzo insidioso por lo que en ocasiones, su diagnóstico es difícil. Su inicio suele ser unilateral aunque posteriormen-

te se hace bilateral. Los síntomas guía son ^{2,3}:

1. Temblor. Es el primer síntoma en el 75% de los casos. Se caracteriza por ser de reposo, aunque a veces se presenta al mantener una postura, es grosero, desaparece con el sueño y empeora en situaciones de stress. Afecta a las manos (cuenta de moneda) pies, cara (mueca de conejo), mandíbula y músculos de la lengua.
2. Bradicinesia (enlentecimiento de los movimientos) acinesia (dificultad para el movimiento) e hipocinesia (reducción de la amplitud de los movimientos). Afecta principalmente a la cara y músculos axiales, por lo que se convierte en uno de los síntomas más incapacitantes. Es responsable de la dificultad o bloqueo para comenzar algunos movimientos como pasear o girarse en cama, así como de la micrografía, dificultad para abrocharse los botones, tono de voz monótono, etc.
3. Rigidez. Provocada por el aumento del tono, conlleva una mayor resistencia para la realización del movimiento pasivo de la extremidad afecta ("rigidez en rueda dentada").
 - Además pueden objetivarse:
 - Alteración de los reflejos posturales.
 - Afectación de la estabilidad y el equilibrio, lo que proporciona una postura en retropulsión al andar o un caminar inclinado hacia delante de hombros y cabeza, que provoca caídas frecuentes y la típica marcha en festinación.
 - Trastornos cognitivos y neuropsiquiátricos: Deterioro cognitivo y demencia (16-32%), depresión (40%), ansiedad y ataques de pánico, alucinaciones y psicosis.
 - Trastornos del sueño.
 - Trastornos del habla y de la deglución.
 - Trastornos sensoriales: Síndrome de las piernas inquietas, neuropatía periférica...
 - Alteraciones autonómicas: Estreñimiento, trastornos genitourinarios, hipotensión ortostática, alteraciones de la termorregulación, olfato y sudor, dolor, seborrea y blefaritis.

¿Cómo se diagnostica y qué pruebas complementarias son útiles?

Su diagnóstico es exclusivamente clínico. En ocasiones es tan complejo que algunos autores recomiendan definirlo como "confirmado", "probable" o "posible" en función de la evolución de varios aspectos neurocognitivos que se obtienen de diferentes escalas. Desde un punto de vista práctico, podríamos considerar que estamos ante una probable EP si (D)²:

1. Se trata de una enfermedad progresiva
2. Presencia de al menos dos de los siguientes hechos:
 1. Respuesta a la Levodopa
 2. Sintomatología asimétrica
 3. Comienzo asimétrico
3. Ausencia de síntomas clínicos que sugieran un diagnóstico alternativo
4. Ausencia de una etiología que cause hechos clínicos similares

Otros autores añaden, además, la posibilidad de que a lo largo de la evolución clínica pueda desarrollarse depresión, demencia y/o trastornos autonómicos (D).

Estos criterios proporcionan solamente una sensibilidad del 80% y una especificidad del 30% ⁵. Por ello se propone valorar la respuesta clínica a dosis altas de Levodopa y apomorfina, pero su uso como test diagnóstico no aporta ventajas sobre la valora-

ción clínica (D) 2.

No existe ningún marcador bioquímico que oriente al diagnóstico. La determinación de test genéticos estaría indicada solo en las formas familiares de EP^{2,3,6}.

Pueden utilizarse la Tomografía axial computarizada (TAC), Resonancia magnética (RNM), Tomografía de emisión de positrones (PET) y la Tomografía computarizada de emisión de fotones (SPECT) como técnicas para el diagnóstico diferencial de la EP idiopática de la secundaria, lo que también puede realizarse con una correcta evaluación clínica. El PET y SPECT pueden informar también sobre la integridad de la sustancia nigra y la actividad metabólica en los ganglios basales, pero por el momento ninguna de estas técnicas de imagen están indicadas en el estudio rutinario de pacientes con EP (D) ^{2,6,7,8}.

Para valorar la progresión y severidad de la enfermedad se han propuesto varias escalas ². La escala de Hoehn y Yarh por la simplicidad de su valoración clínica, puede seguir utilizándose para la clasificación clínica de la enfermedad, aunque es necesario tener en cuenta la presencia, en estadios avanzados, de situaciones comórbidas que empeoren el estado basal del paciente (D) ^{2,5} (Tabla 1).

Tabla 1.- Escala de Hoehn y Yarh para valorar la progresión y severidad de la enfermedad de Parkinson

Estadio 0	No hay signos de enfermedad
Estadio 1	Enfermedad unilateral
Estadio 2	Enfermedad bilateral, sin alteración del equilibrio
Estadio 3	Enfermedad bilateral leve a moderada con inestabilidad postural; físicamente independiente
Estadio 4	Incapacidad grave, aún capaz de caminar o permanecer de pie sin ayuda
Estadio 5	Permanece en silla de rueda o encajado si no tiene ayuda

La escala de UPDRS es más compleja aunque analiza más claramente la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, por lo que es útil para la evaluación de éstos pacientes en los ensayos clínicos (D) ².

El diagnóstico diferencial se debe hacer con las siguientes patologías ^{2,3,4}:

- Parkinsonismos atípicos, principalmente en estadios iniciales de la enfermedad:
 - Parálisis supranuclear progresiva
 - Atrofia sistémica múltiple
 - Degeneración corticobasal
 - Enfermedad de los cuerpos de Lewy, acompañada de demencia
 - Enfermedad de Alzheimer
 - Enfermedad de neurona motora
- Parkinsonismos secundarios:
 - Fármacos: antipsicóticos, metoclorpamida, cinaricina. El parkinsonismo suele comenzar a los 10- 30 días del uso de estos fármacos. Su clínica es similar a la de la EP pero sin temblor y habitualmente se resuelve en los siguientes 3 meses de la suspensión del fármaco.
 - Enfermedad cerebrovascular
 - Infecciones (encefalitis vírica, asociadas a enfermedad por VIH, etc.)
 - Sustancias tóxicas (monóxido de carbono, me-

- tanol, etc.)
- Traumatismos cerebrales (boxeadores)
- Tumores
- Hidrocefalia
- Hematoma subdural crónico
- Otras causas de temblores:
 - Fármacos (especialmente antipsicóticos)
 - Hipertiroidismo
 - Neuropatía periférica
 - Enfermedad cerebrovascular
 - Alcoholismo

Ante la sospecha clínica de una EP, el paciente debe ser derivado al Neurólogo o especialista habituado en el manejo de ésta enfermedad, para confirmación diagnóstica y valoración inicial del uso de tratamiento farmacológico ^{2,3,8}.

¿Cuál es su Pronóstico y sus complicaciones?

La EP es una enfermedad lentamente progresiva con una supervivencia media de 10-15 años desde su diagnóstico, aunque con una amplia variabilidad en los diferentes estudios. Los pacientes que la padecen presentan un aumento de la mortalidad de 2 a 4 veces mayor que la población general ^{3,9}, lo cual está relacionado en gran parte con sus complicaciones más frecuentes:

1. Infecciones
2. Neumonía por aspiración
3. Ulceras por presión
4. Alteraciones nutricionales
5. Traumatismos y complicaciones de caídas
6. Incontinencia urinaria, fecal e impacto fecal
7. Complicaciones relacionadas con los diferentes tratamientos farmacológicos

El tratamiento farmacológico puede reducir los síntomas, aunque habitualmente no consigue su control completo. Por el momento no queda claro si aumenta la supervivencia ⁹.

Tratamiento no farmacológico

Es importante, tanto en un principio como a lo largo de su evolución, el abordaje multidisciplinar del paciente ¹⁰.

Existen pocos estudios que hayan evaluado la terapia ocupacional, la fisioterapia, la psicoterapia, la logopedia para el tratamiento de la disartria o la terapia de la disfagia. Estos tratamientos no han demostrado beneficios con la suficiente garantía como para recomendarlos de forma sistemática (C) ⁹⁻¹⁵. El ejercicio físico parece que contribuye a conservar la capacidad funcional de las articulaciones pero no ayuda a detener la enfermedad (C) ^{11,12}.

Los grupos de soporte ofrecen una ayuda importante, no sólo al paciente sino también a las familias. Sin embargo en estadios iniciales de la enfermedad parece más conveniente que el paciente se ponga en contacto con grupos de evolución similar para evitar efectos adversos en su situación emocional (D) ¹⁰.

No se ha demostrado que ningún suplemento de vitamina E u otros agentes antioxidantes mejoren o limiten la progresión de la enfermedad. Es importante mantener un buen estado nutricional, recomendar una dieta rica en fibra, equilibrada y una adecuada hidratación, sin necesidad de restringir las proteínas salvo en pacientes con EP en estadio avanzado que precisen control de los efectos secundarios de la Levodopa (D) ¹⁰.

Tratamiento farmacológico

Los objetivos del tratamiento difieren en función de la situación del paciente ^{2,3}:

1. EP inicial: mantener la autonomía e independencia del paciente el mayor tiempo posible mediante el control de los síntomas.
2. EP avanzado: controlar las complicaciones derivadas del uso de los fármacos en esta enfermedad, como son las disquinesias, las fluctuaciones motoras o las complicaciones psiquiátricas.

Hasta el momento, ningún fármaco ha demostrado tener propiedades neuroprotectoras que pudieran detener el curso de la enfermedad ².

Tampoco hay un consenso claro sobre cuál es el mejor fármaco para iniciar el tratamiento ni cuándo el momento preciso para realizarlo ^{2,3}. Es conveniente esperar a tener un diagnóstico preciso y un plan de cuidados diseñado con el especialista de segundo nivel; no existe ninguna urgencia en iniciar el uso de fármacos ³.

Es recomendable iniciar el tratamiento cuando el paciente comience a notar que la sintomatología interfiere en sus actividades de la vida diaria y en su calidad de vida. Algunos autores recomiendan empezar el tratamiento con Levodopa en estadios iniciales para obtener el máximo beneficio en la función motora, otros prefieren instaurarlo con otros fármacos y esperar a usar la Levodopa cuando la clínica sea más severa, para retrasar la aparición de las complicaciones motoras ^{2,3}.

En los pacientes con EP en los que se decide iniciar el tratamiento farmacológico se recomienda iniciarlo con AD o con Levodopa individualizando la decisión en cada paciente, sopesando las necesidades de mejorar la disfunción motora, en cuyo caso sería mejor empezar con Levodopa o por el contrario si es preferible retrasar las complicaciones motoras, hacerlo con AD (A) ¹⁶.

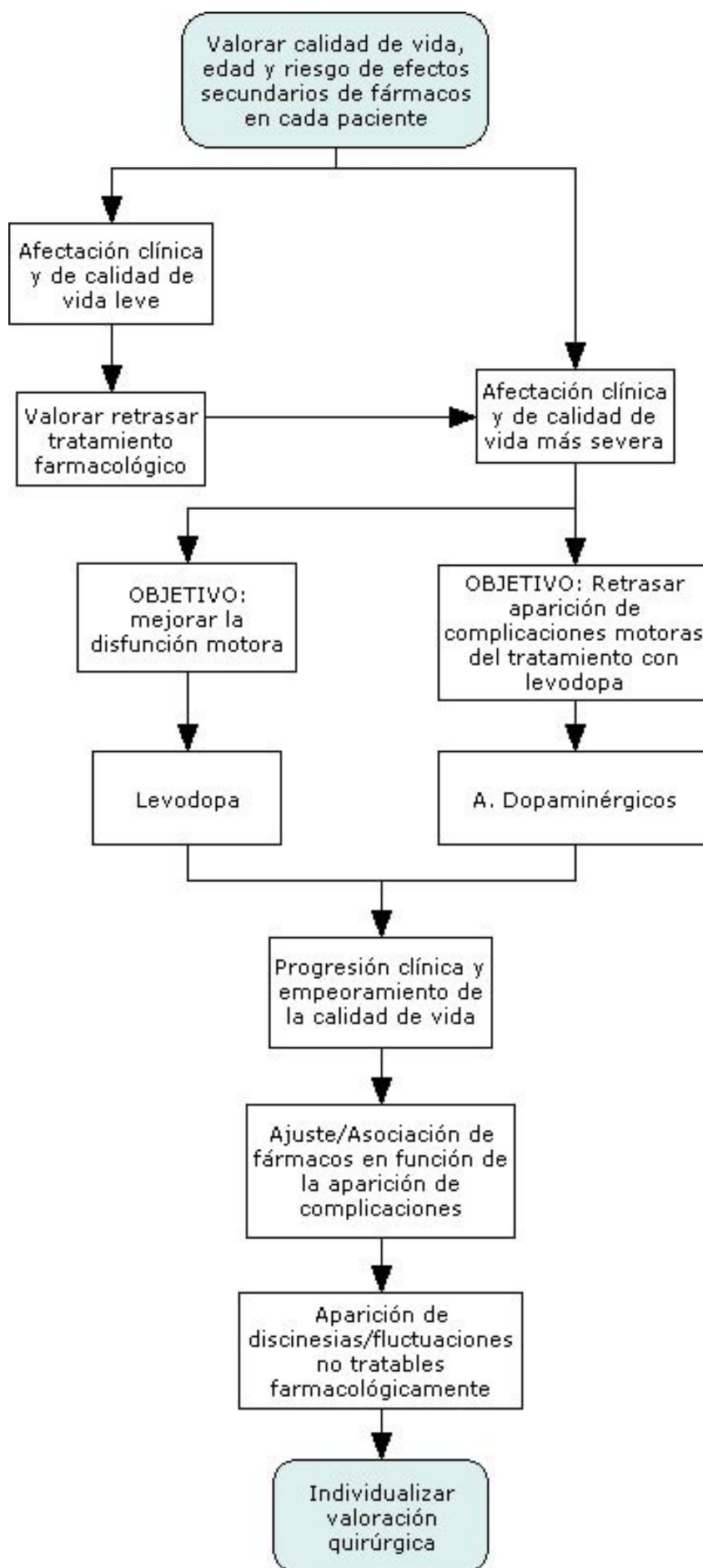
No existen en la actualidad datos concluyentes acerca del mejor control de los síntomas motores en las fases iniciales de la EP si se utilizan los AD asociados desde el principio a la Levodopa, o esta última junto con la Selegilina frente a la Levodopa sola ³.

Levodopa

La Levodopa es un precursor de la dopamina que se absorbe en el tracto gastrointestinal y atraviesa la barrera hematoencefálica. Cuando se administra por vía oral se metaboliza a nivel periférico por la enzima decarboxilasa de la Levodopa y la catecol-O-metiltransferasa (COMT), los metabolitos obtenidos son los responsables de los efectos secundarios sistémicos. Por esta razón los preparados actuales de Levodopa añaden un inhibidor de la decarboxilasa (carbidopa o benserazida) que no atraviesa la barrera hematoencefálica y actúa sobre la Levodopa extracerebral, permitiendo minimizar esos efectos y disminuir sus requerimientos diarios ^{3,11,17}.

Es el fármaco más efectivo para el tratamiento de la EP y en algún momento de la enfermedad todos los pacientes precisarán tomarlo ². Mejora la rigidez, bradicinesia, afectación de la marcha, hipomimia y micrografía, y en menor medida el temblor. Síntomas como inestabilidad postural, disartria, disfunción autonómica y problemas neurosensoriales no tienen tan buena respuesta ¹⁷.

Hay que individualizar la dosis necesaria del fármaco porque su respuesta no se correlaciona ni con la severidad de los síntomas ni con el tiempo de evolución de la enfermedad ². Conviene iniciar el tratamiento con dosis bajas, 50mg tres veces al día, junto con los alimentos y aumentarla de forma progresiva



hasta 100-200mg al día, para reducir efectos secundarios como las náuseas, vómitos o hipotensión ^{3,11}. En las fases más avanzadas de la enfermedad debe tomarse de 30 a 60 minutos antes de las comidas ó 1-2 horas después de ellas ³.

La respuesta al tratamiento es rápida, de tal forma que si con dosis de 1000 mg/día los pacientes no mejoran, habrá que pensar que no se trata de una EP idiopática ². Su efectividad persiste durante todo el curso de la enfermedad y ha demostrado que prolonga la esperanza de vida ^{3,12}.

Existen dos formulaciones: de liberación rápida y retardada. No hay suficientes evidencias que apoyen el uso de una u otra para el inicio del tratamiento (B) ^{16,17}. No existe consenso sobre cuándo iniciar el tratamiento con este fármaco: Algunos autores prefieren introducirlo cuanto antes para proporcionar desde el principio mejores beneficios y otros retrasarlo para evitar el desarrollo de las discinesias pero a costa de empeorar los síntomas motores ².

La dosis máxima recomendada para las formulaciones retardadas es de 600 a 1000 mg/día y para las formulaciones de liberación rápida es de 400 a 600 mg/día.

En la práctica clínica, lo más útil es prescribir la dosis menor que proporcione la suficiente respuesta en el paciente, que suele estar en torno a los 300 y 600 mg/día ¹⁷.

El principal inconveniente de su uso prolongado es el desarrollo de complicaciones motoras como las discinesias o las fluctuaciones ^{2,3,9}. No hay evidencias sobre cuál puede ser la mejor formulación para evitar su aparición (B) ^{9,12,16}. Tampoco existen pruebas suficientes que apoyen el uso combinado de Bromocriptina y Levodopa en la EP inicial, en estas circunstancias (C) ^{9,18}.

Agonistas dopaminérgicos (AD)

Su efectividad sobre el control de los síntomas motores es menor que la Levodopa, sobretudo la rigidez y la bradicinesia, pero frente a ella presentan las siguientes ventajas ^{2,9,11}:

- Estimulan directamente los receptores dopaminérgicos, independientemente de la concentración de dopamina presináptica.
- Tienen una vida media más larga.
- Tienen menor incidencia de desarrollo de fenómeno wearing-off, on-off y discinesias.

Se ha comprobado que el uso en monoterapia de los AD frente a la Levodopa, reduce el riesgo de desarrollo de complicaciones motoras y discinesias, a expensas de peores resultados en la mejoría de las funciones motoras, aumento del riesgo de fallos en el tratamiento, así como más efectos secundarios: alucinaciones, somnolencia y demencia (B) ^{16,18}.

En asociación con Levodopa permiten reducir los períodos "off" en un 10-30%, aumentar los períodos "on" en un 30-60% y disminuir la dosis diaria de Levodopa en un 10-30%, que podría traducirse en la menor aparición de fluctuaciones y una mayor capacidad para desarrollar las tareas habituales (B) ⁹. Sin embargo aumentan las discinesias y los efectos adversos secundarios a la estimulación dopaminérgica.

Los AD, excepto la cabergolina pueden usarse en monoterapia o asociados a la Levodopa ³.

En la práctica clínica son útiles en monoterapia, en estadios iniciales para retrasar la introducción de la Levodopa (B) ^{2,3,17} y en la EP avanzada, en el tratamiento de las alteraciones motoras inducidas por la Levodopa. Los pacientes pueden tener diferente respuesta a los fármacos de este grupo, por ello, cuando con uno no obtengamos los efectos desea-

dos podremos cambiarlo por otro antes de pasar a un grupo farmacológico distinto. Este cambio será gradual, manteniendo los dos fármacos durante 1 ó 2 semanas. No existen evidencias suficientes para recomendar el uso preferente de alguno del mismo grupo (C) ^{2,12}.

En monoterapia las dosis serán individualizadas e instauradas de forma progresiva, habitualmente entre 4-5 semanas ¹¹, en asociación con la Levodopa debe hacerse con dosis inferiores a 600 mg/ día, ya que con mayores hay más incidencia de efectos adversos ¹⁹. Es preferible introducirlos en el tratamiento antes de la aparición del fenómeno de "wearing-off" para retrasar el inicio de las fluctuaciones motoras.

Agentes Anticolinérgicos (AC)

Son fármacos utilizados para mejorar el temblor y la rigidez de los pacientes con EP, aunque sin datos concluyentes que lo demuestren. Su efecto sobre la bradicinesia y la alteración de los reflejos posturales es menor ^{2,20}. Se consideran de segunda línea para el tratamiento de esta enfermedad, con indicación en pacientes jóvenes, sin síntomas sugestivos de deterioro cognitivo y en los que predomina el temblor ^{2,3} y/o en los de enfermedad más avanzada, cuando a pesar del tratamiento con Levodopa o AD, persiste el temblor (D) ¹⁷.

Pueden utilizarse en monoterapia o asociados a otros fármacos antiparkinsonianos, también son útiles en el tratamiento del parkinson secundario a fármacos. No se recomiendan en pacientes con alteraciones mentales ni en mayores de 65 años, para evitar el desarrollo o empeoramiento de la neurotoxicidad a la que son más susceptibles ²⁰.

No existen datos suficientes para recomendar el uso preferente de alguno de ellos. En la práctica clínica, sus efectos secundarios obligan a retirarlos con frecuencia ²⁰.

Las dosis se prescribirán de forma individualizada y se aumentarán progresivamente hasta alcanzar el control terapéutico, también su retirada se hará gradual para no empeorar los síntomas motores ²⁰.

Amantadina

Fármaco con eficacia sintomática limitada. Suele ser más efectiva que los fármacos anticolinérgicos en el control de la bradicinesia y la rigidez y menos en el control del temblor. Actúa bloqueando los receptores N-metil-D aspartato (NMDA) ^{2,11,17}.

Puede utilizarse en fases iniciales de la enfermedad cuando la bradicinesia y la rigidez predominan sobre el temblor, y en fases más avanzadas para el control de las discinesias y fluctuaciones motoras, aunque con precaución por el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo (B). Se administra en monoterapia, con anticolinérgicos o con Levodopa. Su eficacia clínica parece disminuir a lo largo de los meses. Al igual que con otros fármacos indicados en esta enfermedad, tanto su introducción como su retirada debe hacerse de forma progresiva ^{3,17}.

En la actualidad no existen evidencias suficientes en cuanto a su eficacia y seguridad como para recomendarla en el tratamiento de las discinesias secundarias a la Levodopa (C) ²¹.

Inhibidores de la COMT

Aumentan la biodisponibilidad y la vida media de la Levodopa. Están indicados en el tratamiento de la EP avanzada donde en combinación con la Levodopa, permiten reducir su dosis y mejoran el control de los síntomas ^{2,17}.

Aumentan la vida media de la Levodopa hasta en

un 75% sin aumentar los "pico de dosis" manteniendo unos niveles de fármaco más estables y permitiendo una reducción de la dosis diaria de un 30% a un 50%¹⁷.

Se recomienda su uso en pacientes con EP a tratamiento con Levodopa y que presenten fluctuaciones motoras, porque disminuyen los periodos "off" y mejoran moderadamente los síntomas motores (A)^{3,11,17,22,23}.

Al tener una vida media corta, se administran desde el primer día en varias dosis diarias, siempre junto con la dosis ajustada de Levodopa. Su uso está asociado a un incremento de los síntomas dopaminérgicos (como las discinesias y los síntomas psiquiátricos) que pueden aparecer desde el primer día de tratamiento¹¹.

Inhibidores de la MAO-B

La Selegilina puede recomendarse antes de la introducción de fármacos dopaminérgicos. Utilizada en monoterapia proporciona una eficacia sintomática moderada (A)^{9,17}. Sin embargo, no existen pruebas concluyentes de que los IMAO-B administrados en etapas tempranas retrasen de forma significativa la progresión de la enfermedad²⁴. Cuando se asocia con Levodopa puede aumentar el "periodo on" y disminuir la dosis necesaria de Levodopa hasta un 25%, aunque no detiene la progresión de la enfermedad ni previene las discinesias a largo plazo.

No hay evidencia suficiente de su efecto neuroprotector. Aunque existen trabajos que objetivan un aumento de mortalidad entre los pacientes que la utilizan, su evidencia es limitada (C)^{2,3,11}. Se necesitan más estudios para comprobar la verdadera implicación de los IMAO-B en la reducción de las fluctuaciones motoras²⁴.

La dosis inicial de Selegilina es de 5 mg/día y al cabo de una semana, si no han ocurrido efectos secundarios se puede pasar a 10 mg/día, aunque dosis menores se emplean principalmente en pacientes ancianos que han experimentado efectos secundarios.

Tratamiento Quirúrgico

Aunque todavía no están claras las indicaciones generales, su uso se reserva para (D)^{2,4}:

- Pacientes con EP idiopática, menores de 50 años, sin deterioro cognitivo ni otros problemas comórbidos asociados, y buena respuesta inicial a la Levodopa, que presentan importantes efectos secundarios.
- Pacientes con síndrome "on-off" muy severo.

Tampoco están definidas por el momento, las indicaciones para el uso de los procedimientos quirúrgicos específicos, aunque cuanto más adecuada sea la selección del paciente, los resultados clínicos serán más evidentes. Esta selección debe ser lo más individualizada posible y, entre otros factores, se han de valorar la calidad de vida del paciente y la fase evolutiva de la EP (D)².

Los procedimientos quirúrgicos actualmente disponibles son:

- Procedimientos ablativos: Se produce una lesión quirúrgica permanente e irreversible de origen térmico, eléctrico o químico, y de efecto inmediato.
- Palidotomía: Mejora los trastornos motores y las escalas de valoración de las actividades de la vida diaria. Las alteraciones de la marcha, equilibrio e hipotonías responden peor que otros síntomas (B). Puede realizarse de forma unilateral o bilateral, en cuyo caso ha de evaluarse la es-

timulación cerebral profunda (D)^{2,9}. El riesgo de efectos generales adversos es del 14%^{2,9,25}

- Talamotomía: La intervención unilateral controla el temblor contralateral, la rigidez y las discinesias. Puede empeorar o no controlar la bradicinesia, trastornos posturales, de la marcha y del habla (B). Tiene un 14-23% de complicaciones, cuyo porcentaje aumenta en las intervenciones bilaterales^{2,9}.
- Estimulación cerebral profunda (ECP): Permite la estimulación de áreas del cerebro causantes de los síntomas dominantes. Esta estimulación puede realizarse a nivel de:
 - Tálamo: Útil en el control del temblor al igual que la talamotomía, pero con menos efectos secundarios (B)^{2,9}.
 - Globus pallidus: Útil en el control de las discinesias y las fluctuaciones motoras. Sus efectos secundarios son menores que con la palidotomía (B)^{2,9,25}.
 - Núcleos subtalámicos: Útil en el control del temblor, acinesia, inestabilidad postural y trastornos de la marcha (B)^{2,9,25,26,27,28}.

Por el momento no existen datos suficientes para seleccionar una u otra opción en función de las ventajas aportadas (C)²⁵. Las complicaciones más frecuentes se relacionan con la configuración del hardware del estimulador^{5,24}.

- Transplante²⁵:
 - De células adrenales autólogas: Los estudios han demostrado una baja eficacia y elevada morbilidad (C).
 - De células fetales: Su objetivo es implantar células productoras de dopamina en las proximidades de las zonas dañadas en la EP. Los trabajos más recientes ponen de manifiesto su baja eficacia y seguridad (C).

Dos nuevas vías de investigación están en marcha: La infusión cerebral directa de células gliales productoras de factor neurotrófico y la infusión duodenal de Levodopa²⁵.

¿Cómo tratar la EP en estadios avanzados?

En la EP avanzada aparecen las situaciones que precisan mayor ajuste terapéutico, tanto en lo que se refiere al control motor de los síntomas como a las complicaciones ocasionadas por los diferentes fármacos, principalmente la Levodopa³:

Complicaciones motoras de la Levodopa:

Aproximadamente el 50% de los pacientes a los 5 años de tratamiento con Levodopa desarrollarán complicaciones motoras¹² y su incidencia aumenta en los de inicio temprano de la enfermedad¹¹. Existen dos tipos de complicaciones motoras:

Fluctuaciones motoras.

Se definen como la presencia de periodos durante los cuales el paciente tiene una buena respuesta al agente antiparkinsoniano (periodo "on") y otros, con una respuesta subóptima (periodo "off") en la que empeoran los síntomas^{2,29}. Las fluctuaciones más frecuentes son:

1. Fenómeno de "wearing-off" (Acinesia o deterioro fin de dosis): Es la más habitual. Se trata de un descenso predecible y regular en los niveles plasmáticos de la Levodopa que ocurre de 2 a 4 horas después de cada dosis^{6,29}. Cuanto más corto es el periodo de buena respuesta a la Levodopa, más severo es este fenómeno. Puede tratarse de la

siguiente forma ^{2,3,6,11,21,29}:

1. Evitar tomar la dosis de Levodopa con las proteínas de la dieta.
2. Incrementar la dosis de Levodopa siempre y cuando el paciente no haya tenido discinesias y las dosis sean bajas, o aumentar la frecuencia de las tomas con dosis más bajas
3. Añadir AD. Es preferible utilizar bajas dosis de Levodopa y AD que altas dosis de Levodopa sola. El pramipexol disminuye los periodos "off" y mejora el deterioro motor a expensas de aumentar las discinesias (A). La dosis de Levodopa se ha de mantener hasta que exista una respuesta a los AD, disminuyendo posteriormente la dosis de la primera. Esta posibilidad es preferible utilizarla antes de que se desarrolle el fenómeno de "wearing-off". La apomorfin subcutánea estaría indicada en las formas más severas (C).
4. Añadir un inhibidor de la COMT. Hay estudios que demuestran que el uso de estos fármacos con la Levodopa se asocia con una mejoría significativa de los síntomas, frente a la monoterapia con Levodopa y proporciona la ventaja de poder reducir la dosis de ésta. No hay estudios de más de siete meses de tratamiento y la posibilidad de hepatotoxicidad de la tolcapona ^{22,23}.
5. En las fases iniciales de éste trastorno motor se puede utilizar formulaciones retardadas de Levodopa que deberán evitarse en fases avanzadas.
6. Añadir IMAO-B. La rasagilina aumenta los periodos "on" y mejora los síntomas en estas circunstancias con un efecto similar a entecapona (B) ^{30,31,32}.
7. No están indicados los agentes anticolinérgicos ni la amantadina.
8. Utilizar la formulación de Levodopa líquida. Esta posibilidad puede ser útil en pacientes muy sensibles a pequeños cambios en la dosis de Levodopa, siempre como situación provisional. Tiene algunas desventajas, como su efecto de corta duración (60-90 minutos), precisa prepararse, mantenerse en nevera y consumirse en 1-2 días.
9. En caso de falta de respuesta a todos estos ajustes, ha de valorarse la posibilidad de cirugía.
2. Fenómeno "on - off" (Fluctuaciones complejas): Descenso impredecible y repentino del efecto de la Levodopa, apareciendo y desapareciendo el parkinsonismo (aparición de periodos "off"). No se relaciona con el periodo de administración de la Levodopa ni con su concentración en plasma. Su presencia se relaciona con mecanismos de acción central y es una complicación de difícil manejo. Se acompaña de severas discinesias en los periodos "on" ^{6,29}. Las estrategias terapéuticas incluyen ^{6,12,29}:
 1. Ajuste de la dosis de Levodopa: Si ocurre en el "pico de dosis" se disminuye la dosis de Levodopa. Deben evitarse formulaciones retardadas.
 2. Comenzar con AD: Si ya estuviera con alguno de ellos, valorar cambiarlo por otro.
 3. Uso de inhibidores de la COMT.
 4. Redistribución de las proteínas de la dieta, reservando su uso para la cena.
 5. Manejo con la formulación líquida de Levodopa.
 6. Los pacientes que sufren este tipo de fluctuaciones motoras son muy difíciles de tratar y tienen una baja respuesta a cualquiera de los

cambios antes referidos. Por ello debe considerarse el tratamiento quirúrgico.

3. No respuesta "on"(Fallo de dosis individuales): Ciertas dosis de Levodopa pueden comenzar a fallar, generalmente en el periodo tarde - noche, de tal forma que el efecto terapéutico de una, puede coincidir con la toma siguiente, provocando una estimulación dopaminérgica excesiva con los efectos tóxicos que ello conlleva. Suelen ocurrir cuando existe una absorción inadecuada del fármaco, un pobre vaciamiento gástrico, en pacientes con fluctuaciones graves o que necesitan una gran cantidad de tomas diarias. En este caso, según se haya objetivado la posible causa de este tipo de fluctuaciones, podemos realizar ^{6,29}:
 1. Incremento de la dosis de Levodopa, teniendo precaución de que ello no induzca la aparición de discinesias.
 2. Añadir un inhibidor de la COMT.
 3. Redistribución de las proteínas de la dieta.
 4. Favorecer en la medida de lo posible un buen tránsito intestinal para mejorar la absorción de la Levodopa.
4. "Congelación episódica": Es una forma diferente de fluctuaciones en las que el paciente queda inmobilizado durante un periodo corto de tiempo, habitualmente cuando camina, dando lugar a frecuentes caídas. Su manejo es difícil ²⁹.
5. "Akinesia aguda": Es una forma repentina de los síntomas motores de la EP que cursa con inmovilidad y falta de respuesta a la medicación. Si aparece es necesario descartar enfermedades concomitantes ²⁹.

Discinesias.

Su aparición es el resultado de la combinación de la severidad de la lesión dopaminérgica y la administración intermitente crónica de Levodopa. Son movimientos involuntarios, normalmente coreiformes, pero también pueden manifestarse como distonías, mioclonus, tics y otros trastornos del movimiento ²⁹. Pueden producirse con cualquier fármaco antiparkinsoniano. Las principales son ^{6,29}:

1. Discinesias de pico de dosis (discinesias "on"). Son las más frecuentes y las primeras en aparecer. Tienen lugar coincidiendo con el máximo efecto de la Levodopa, a los 60-90 minutos después de su administración. Su comienzo puede anunciar el desarrollo de fluctuaciones motoras. Su manejo tiene diferentes posibilidades ^{6,29}:
 1. En estadios iniciales puede ser útil reducir la dosis de Levodopa.
 2. Si el paciente recibe formulaciones de liberación retardada, cambiar a formulaciones de liberación estándar.
 3. Si el paciente está recibiendo medicación asociada a Levodopa como Selegilina, AD, o anticolinérgicos se debe considerar reducir su dosificación.
 4. Si este tipo de discinesia aparece al añadir un inhibidor de la COMT, es preciso reducir la dosis de Levodopa hasta el límite que permita el control de los síntomas.
 5. Si al reducir la dosis de Levodopa se consigue el control de las discinesias de pico de dosis, pero sin una respuesta "on", debe valorarse añadir o incrementar AD porque las inducen con menos frecuencia.
 6. Si el paciente es sensible a cambios mínimos en la dosificación de Levodopa, se puede utilizar la formulación líquida de la misma.
 7. Finalmente, en pacientes con discinesias severas que no pueden regularse con ajustes de

medicamentos, habrá que sopesar la posibilidad de intervención quirúrgica.

2. **Discinesias bifásicas** (fenómeno discinesia-mejoría-discinesia).

Se producen coincidiendo con el aumento y caída de los niveles de Levodopa, por lo que las discinesias se presentan tanto al inicio como al final del intervalo entre dosis. Generalmente ocurren en pacientes con enfermedad avanzada y que ya han padecido la discinesia de pico de dosis. Los movimientos pueden ser coreicos, distónicos o ambos y suelen afectar a los miembros inferiores (lo que puede ayudar a orientar el diagnóstico), aunque en ocasiones el paciente experimenta discinesias en una pierna y al mismo tiempo parkinsonismo en la otra. A veces se asocian con fluctuaciones. Su manejo incluye ^{6,12,29}:

1. Aumentar la frecuencia de dosificación y dosis de formulaciones estándar de Levodopa si el paciente estaba con las retardadas con el objeto de ampliar el periodo "on".
2. Evitar formulaciones retardadas de Levodopa.
3. Retirar la Selegilina y los inhibidores de la COMT
4. Valorar añadir AD y reducir la dosis de Levodopa. Si ya tomaba AD, aumentar la dosis de Levodopa.
5. En aquellos pacientes en que no se consigue el control con ajustes terapéuticos, hay que valorar la posibilidad de cirugía.

No existen evidencias que apoyen el uso del cannabis en el manejo de las discinesias en la EP^{29,33}. Hay estudios que señalan la utilidad de dosis bajas de Clozapina, pero sus efectos secundarios impiden su uso habitual (C) ^{29,34}. La amantadina puede ser útil durante unos meses para controlarlas, pero existe riesgo de efecto rebote a su retirada ^{21,29}.

3. **Distonía precoz matutina** (distonía del "off")^{6,12,29}: Las distonias son posturas más exageradas y mantenidas que las discinesias. La precoz matutina coincide con niveles bajos de Levodopa plasmática y está claramente relacionada con las fluctuaciones. Su manejo incluiría añadir una dosis nocturna de Levodopa en formulación retardada, o AD de acción prolongada. Otra posibilidad será tomar una dosis de Levodopa de formulación estándar al despertar o AD durante la noche y no levantarse hasta que haga efecto.
4. **Distonía pico de dosis de Levodopa**: La terapia sería la propuesta para la discinesia de pico de dosis ²⁹.
5. **Distonía fin de dosis de Levodopa**: La estrategia terapéutica es igual a la del fenómeno wearing-off ²⁹.
6. **Acatisia**: Fenómeno que ocurre tras la dosis nocturna de Levodopa, al disminuir bruscamente sus niveles. Su manejo se realiza administrando Levodopa o AD antes de acostarse ²⁹.

Disautonomías:

Estreñimiento.

Su manejo incluye (D) ⁶:

- Aumento de la actividad física e incremento de la cantidad de fibra y líquidos en la dieta
- Medidas farmacológicas:
 - Si las medidas anteriores no fuesen suficientes, se añadirá Lactulosa en dosis de 10-20 g/día.
 - Si el paciente estuviese utilizando fármacos anticolinérgicos, puede valorarse la reducción de la dosis, siempre que no se empeore el parkinsonismo.

- Si el estreñimiento se produce durante los periodos off, la apomorfina subcutánea podría tener su utilidad.
- Los enemas de limpieza se usarían en situaciones extremas cuando no fueran efectivas las medidas anteriores.
- No existen evidencias sobre la utilidad de los fármacos procinéticos.

Problemas urinarios.

Con frecuencia requieren un estudio urológico específico, adaptando las medidas terapéuticas a sus resultados. Las medidas más habituales son (D) ⁶:

- Disminución de la ingesta de líquidos después de la cena
- Utilizar agentes anticolinérgicos como la Oxibutina o la Tolterodina aunque no existen ensayos específicos en pacientes con EP.
- Si el paciente presenta aumento de la frecuencia miccional por hiperreflexia del detrusor, pueden ser útiles dosis bajas de fármacos anticolinérgicos que actúan como antiparkinsonianos.
- Si el paciente presenta hiperreflexia del esfínter externo, puede utilizarse Diazepam o Baclofeno.
- Debe evitarse el uso de los antagonistas alfa-adrenérgicos porque existe riesgo de inducir hipotensión ortostática severa.

Problemas sexuales.

En caso de que el paciente refiera disfunción erectil debemos (D) ⁶:

- Realizar una correcta evaluación de los tratamientos que está recibiendo. Los fármacos antiparkinsonianos rara vez se han asociado con impotencia, salvo los anticolinérgicos, pero si otros fármacos utilizados en situaciones comórbidas.
- Considerar la depresión y la ansiedad como una posibilidad etiológica tratable.
- Sildenafil (B) ³⁵ ha mejorado las posibilidades terapéuticas y es el tratamiento de elección, aunque puede empeorar la hipotensión ortostática. No existen ensayos con otros inhibidores de la PDE5 en este grupo de pacientes.

Hipotensión ortostática.

- Las medidas para su control incluyen (D) ⁶:
- Eliminar, si es posible, los fármacos que pueden empeorarla.
- Si se produce al introducir la Levodopa o los AD, se ajustará la dosis con aumentos progresivos para minimizarla.
- Medidas higiénico-dietéticas: Aumentar la ingesta de sodio y líquidos, elevar la cabecera de la cama, educar al paciente sobre el efecto hipotensor que puede ejercer la comida, los cambios posturales y el ejercicio físico.
- Solamente se planteará tratamiento farmacológico en casos excepcionales, si con las medidas anteriores no se obtiene un control clínico adecuado.

Alteraciones de la termoregulación y el sudor (D) ⁶. Si se presenta durante el "periodo off" del deterioro fin de dosis o durante la respuesta "on" a la Levodopa, el tratamiento sería el de cada situación. Es necesario también descartar la existencia de patologías asociadas que provoquen hipertermia y abordarlas de forma adecuada.

Dolor (D) ⁶.

Puede ocurrir hasta en el 50% de los pacientes y puede ser debido a múltiples mecanismos. Es importante clarificar su origen para el abordaje adecuado. Si su presencia está relacionada con "periodos off" o infradosificación de la terapia dopaminérgica, responderá al ajuste de fármacos antiparkinsonianos.

Disfagia (D) ⁶.

- Recomendar el uso de dietas blandas.
- Incrementar los periodos on ajustando la terapia

dopaminérgica y comer durante estos periodos.

- En situaciones extremas puede precisarse gastrostomía o yeyunostomía.

Seborrea y blefaritis (D) ⁶.

- Se pueden utilizar champús con selenio, Ketocozol en gel o cremas y Corticoides tópicos.
- En la blefaritis es útil el uso de lágrimas artificiales o cremas de esteroides. En ocasiones debe taparse el ojo por la noche para evitar úlceras corneales.

Problemas Neuropsiquiátricos

Deterioro cognitivo:

Su prevalencia es elevada, llegando a cifras del 68% en pacientes con EP de más de 80 años. Su aparición se relaciona con casos de debut tardío, mayor tiempo de evolución de la enfermedad y antecedentes de alucinaciones. Es raro que aparezca en los 5 primeros años de la enfermedad ^{2,6}.

Aunque algunos pacientes han mejorado la concentración y la motivación al introducirse la medicación dopaminérgica, si se asocian las dos entidades pueden seguirse los siguientes pasos (D):

- Diagnóstico de posibles causas tratables de demencia
- Retirar fármacos innecesarios, principalmente los sedantes y ansiolíticos.
- Descenso gradual y retirada de fármacos antiparkinsonianos, dependiendo de la respuesta clínica y siguiendo este orden: anticolinérgicos, amantadina, Selegilina y agonistas dopaminérgicos.
- En ocasiones se precisa reducir la dosis de Levodopa y en algunos casos es necesario hacer un balance entre el beneficio de la mejoría clínica parkinsoniana y el empeoramiento de la demencia.
- El Donepezilo ha mostrado un beneficio moderado en la mejora de la función cognitiva con una tolerancia clínica aceptable (B) ^{36,37}. No existen ensayos clínicos con otros inhibidores de la colinesterasa en pacientes con EP.

Alucinaciones y delirio. Pueden presentarse hasta en el 40% de los pacientes. Generalmente se tratan de alucinaciones visuales y, raramente auditivas. Los factores de riesgo asociados a su presentación son el tiempo de evolución de la enfermedad, deterioro cognitivo severo y somnolencia diurna.

Su manejo incluye (D):

- Diagnóstico de causas tratables de delirio.
- Evaluar la influencia de los fármacos en la aparición del delirio, retirando aquel con mayor potencial para provocarlo. Esto debe hacerse de forma progresiva y ha de seguirse el siguiente orden: agentes colinérgicos, amantadina, Selegilina, agonistas dopaminérgicos y finalmente la Levodopa.
- Considerar la retirada de otros fármacos con propiedades anticolinérgicas que pueda estar utilizando el paciente.
- Si tras todas estas medidas, las alucinaciones o el delirio persisten, ha de considerarse el uso de neurolepticos atípicos:
 - Clozapina. Inicialmente 12.5 mg a la noche, se incrementará gradualmente hasta 25-75 mg/día, según la respuesta. Sólo en caso de trastornos psicóticos previos es preciso utilizar 100 mg/día o más. El 1-2% de pacientes pueden desarrollar agranulocitosis, por lo que es preciso realizar controles analíticos semanales o quincenales, lo que dificulta su uso habitual (B) ^{4,38}.
 - Quetiapina: Tiene la ventaja frente a la Clozapina de que no precisa controles analíticos, lo que lo convierte en fármaco de primera elección

para esta circunstancia (B) ^{12,38}.

- Risperidona, Olanzapina y Haloperidol poseen menos estudios que los anteriores, en los que se ha observado un agravamiento del parkinsonismo, por lo que su uso se debe limitar en esta circunstancia (C) ^{38,39}.

Trastornos de conducta

- Depresión: Su prevalencia varía entre el 20-90%. Hay que tener en cuenta que en los pacientes con EP la depresión endógena puede coexistir con la exógena. Para su control se utilizan los inhibidores de recaptación de serotonina (ISRS). Su uso puede asociarse a:

- Exacerbación de los síntomas motores, principalmente con la fluoxetina y paroxetina y menos con la Sertralina. Los estudios demuestran que este riesgo es bajo.
- Aparición de síntomas serotoninérgicos, en relación con la asociación de los ISRS a la Selegilina. Su incidencia es baja, sobre todo si no se excede la dosis de 5 mg/día de Selegilina.

Teniendo en cuenta estos hechos, la Sertralina sería el ISRS más adecuado para utilizar en pacientes con EP (C) ³⁸. Formulaciones más recientes de los Antidepresivos tricíclicos, como la mianserida y la maprotilina y los IMAO se asocian con menos efectos adversos y menor toxicidad, aunque no proporcionan mayor efectividad (C) ^{38,40}

- Agitación:
 - Si la agitación aparece espontáneamente pueden utilizarse Benzodiazepinas de acción corta (Alprazolam, Loracepan e incluso Diacepan), aunque su uso debe limitarse al máximo.
 - Si la agitación se relaciona con los "periodos off" se tratará farmacológicamente aumentando los "periodos on".
 - Si se relaciona con el uso de medicamentos, éstos se retirarán en el siguiente orden: anticolinérgicos, Selegilina, amantadina y agonistas dopaminérgicos. Si aún así persiste la ansiedad hay que valorar el ajuste o retirada de la Levodopa en función del control del parkinsonismo existente ⁶ (D).
- Ansiedad y ataques de pánico: Su prevalencia se aproxima al 40%
 - Si se producen sólo durante los "periodos off", debemos ajustar el fármaco antiparkinsoniano para aumentar los "periodos on".
 - Si se presentan de forma continua, pueden utilizarse las benzodiazepinas de acción corta (Alprazolam o Loracepan). Su dosis se reducirá al 50% si el paciente presenta deterioro cognitivo.
 - Si se asocian a un cuadro depresivo o no mejoran a pesar de las medidas anteriores, se pueden utilizar los ISRS o los Antidepresivos tricíclicos que tengan mínimo efecto anticolinérgico y moderada capacidad sedativa (nortriptilina, Imipramina) ⁶ (D)

Trastornos del sueño

- Insomnio: No existe un fármaco que sea uniformemente efectivo para restablecer el sueño del paciente con EP.
 - Si la anamnesis sugiere una demencia o depresión, el tratamiento será el indicado para estas patologías.
 - Si se sospecha que el insomnio está inducido por fármacos, se ajustará o reducirá la dosis de los mismos (amantadina, Selegilina).
 - Si se atribuye a la sintomatología de la enfermedad (temblor, dificultad para moverse en la

cama, distonías), el paciente puede beneficiarse de Levodopa en formulación retardada o AD en dosis nocturna.

- Si se relaciona con el síndrome de las piernas inquietas, el tratamiento se realizará con Clonacepan a dosis de 0.5-1 mg/día.
- Si el insomnio está relacionado con la presencia de polineuropatía puede utilizarse Amitriptilina a dosis de 25 mg/día.
- Si la sospecha es de origen idiopático, se indicarán las medidas higiénicas adecuadas. En caso de necesitar tratamiento farmacológico se utilizarán agentes hipnóticos no sedantes durante un periodo corto de tiempo ⁶ (D).
- Hipersomnolencia: Su prevalencia puede llegar al 51%. Se asocia con la severidad y duración de la EP, dosis de fármacos antiparkinsonianos y peor puntuación en la escala funcional del paciente. El mayor inconveniente es que ocurra durante la conducción. Su manejo consiste en ajustar las dosis de fármacos y educar al paciente para reconocer cuándo comienza (C) ^{4,38}. En caso de no controlarse con las medidas anteriores se pueden utilizar modafanilo o metilfenidato (D).

Caídas

Los factores de riesgo incluyen: edad, años de evolución de la enfermedad, estadio de la misma, incremento de la inestabilidad, rigidez, bradicinesia, cambios en el estado mental, hipotensión ortostática, discinesias inducidas por Levodopa y cambios físicos en relación con la edad. Las medidas preventivas serán las usadas en la población general anciana y su abordaje se hará teniendo en cuenta la causa que las induce (D) ⁶.

Cansancio

Tiene una prevalencia del 40-56%. Se correlaciona con la progresión de la EP, depresión e hipersomnolencia diurna. La presencia de éstas dos últimas patologías requiere su tratamiento específico. Si no existe una causa clara, el manejo del cansancio idiopático es difícil. Puede probarse un reajuste de fármacos antiparkinsonianos ³⁸ (D).

Recursos en la red

- Enfermedad de Parkinson. Guía Terapéutica de la Sociedad Catalana de Neurología 2001 [<http://www.scn.es/sp/form/guias/park/Parkinson.htm>]
- American Academy of Neurology Initial Treatment of Parkinson's Disease 2002 [http://www.aan.com/professionals/practice/pdfs/int_par.pdf]

Bibliografía

1. Enfermedad de Parkinson. Guía terapéutica de la Sociedad Catalana de Neurología. Disponible en Enfermedad de Parkinson. Guía Terapéutica de la Sociedad Catalana de Neurología;1999 [en línea]. [fecha de consulta 2-5-2006]. URL disponible en: www.scn.es/sp/form/guias/park/parkinson.htm
2. Levine CB, Fahrback KR, Siderowf AD, et al. Diagnosis and Treatment of Parkinson's Disease: A Systematic Review of the Literature. Evidence Report/Technology Assessment Number 57. (Prepared by Metaworks, Inc., under Contract No. 290-97-0016) AHRQ Publication No. 03-E040. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality. June 2003.[Texto completo en HSTAT]
3. Prodigy Guidance. Parkinson's disease [Internet]. NHS; 2005 [acceso 2 de mayo de 2006]. Disponible en: http://www.prodigy.nhs.uk/pk.uk/parkinsons_disease
4. Guttman M, Kish S.J., Furukawa Y. Current concepts in the diagnosis and management of Parkinson's disease. CMAJ 2003; 4:293-301 [Texto completo]
5. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C

- et al. Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: Status and Recommendations. The Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2004; 19 (9):1020-1028
6. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001; 56(11 suppl 5): S1-S88
7. Pöppel G, Radau P, Linke R, Hahn K, Tatsch K. Diagnostic performance of a 3-D automated quantification method of dopamine D2 receptor SPECT studies in the differential diagnosis of parkinsonism. *Nucl Med Commun*. 2005 Jan;26(1):39-43
8. Granel A. Enfermedad de Parkinson parte I. *Evid. Actual pract. Ambul*. 2005; 8: 83-86
9. Clarke C, Moore AP. Parkinson's Disease. *Clin Evid* 2005;13:1-4
10. Tarsy D. Non pharmacologic treatment of Parkinson's disease. [Monografía en Internet]. Waltham (MA: UpToDate; October 2005 [acceso 2 de mayo de 2006]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
11. Teräväinen H, Kaakkola S. Parkinson's disease. EBM Guidelines. Helsinki : Duodecim Medical Publications Ltd; 2006. [Acceso 2 de mayo de 2006]. Disponible en: <http://www.ebm-guidelines.com>
12. Martin WR, Wieler M. Treatment of Parkinson's disease. *Can. J. Neurol. Sci*. 2003; 30 (supl 1): s27-s33
13. Deane K.H.O., Jones D., Playford E.D., et al. Fisioterapia en pacientes con enfermedad de Parkinson (rev Cochrane traducida) En: La biblioteca Cochrane plus, 2005 Número 1. Oxford : Uptodate Software Ltd. (traducida de The Cochrane Library,2005 Issue 1. Chichester, UK : John Wiley & Sons. Ltd.) [Texto completo en Biblioteca Cochrane]
14. Deane K.H.O., Whurr R., Playford E.D., et al. Terapia del habla y del lenguaje para la disartria en la enfermedad de Parkinson: comparación de técnicas (rev Cochrane traducida). En: La biblioteca Cochrane plus, 2005 Número 1. Oxford : Uptodate Software Ltd. (traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons. Ltd.) [Texto completo en Biblioteca Cochrane]
15. Deane K.H.O., Ellis-Hill C., Playford E.D., et al. Terapia ocupacional para pacientes con Enfermedad de Parkinson En: La biblioteca Cochrane plus, 2005 Número 1. Oxford : Uptodate Software Ltd. (traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK : John Wiley & Sons. Ltd.) [Texto completo en Biblioteca Cochrane]
16. Miyasaki J.M., Martín W., Suchowersky O., Weiner WJ, Lang AE. Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2002 Jan 8;58(1):11-7
17. Tarsy D. Pharmacologic treatment of Parkinson's disease. Uptodate Agosto 2005 [Monografía en Internet]. Waltham (MA: UpToDate; 2005 [acceso 2 de mayo de 2006]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
18. Ramaker c., Hiltten J.J. van, Combinación de bromocriptina/levodopa versus levodopa para la enfermedad de Parkinson precoz ((rev Cochrane traducida). En: La biblioteca Cochrane plus, 2005 Número 1. Oxford : Uptodate Software Ltd. (traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK : John Wiley & Sons. Ltd.) [Texto completo en Biblioteca Cochrane]
19. American Medical Directors Association (AMDA). Parkinson's disease in the long-term care setting. Columbia (MD): American Medical Directors Association (AMDA); 2002. 34p.
20. Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, et al. Anticolinérgicos para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson (rev Cochrane traducida). En: La biblioteca Cochrane plus, 2005 Número 1. Oxford : Uptodate Software Ltd. (traducida de The Cochrane Library,2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons. Ltd.) [Texto completo en Biblioteca Cochrane]
21. Crosby N.J., Deane K.H.O., Clarke C.E. Amantadina para la discinesia en la enfermedad de Parkinson (rev Cochrane traducida). En: La biblioteca Cochrane plus, 2005 Número 1. Oxford : Uptodate Software Ltd. (traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons. Ltd.) [Texto completo en Biblioteca Cochrane]
22. Deane K.H.O., Spieker S., Clarke C.E. Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa versus comparadores activos para las complicaciones inducidas por levodopa en la enfermedad de Parkinson (rev Cochrane traducida). En: La biblioteca Cochrane plus, 2005 Número 1. Oxford : Uptodate Software Ltd. (traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons. Ltd.) [Texto completo en Biblioteca Cochrane]
23. Deane K.H.O, Spieker S., Clarke C.E. Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) para las complicaciones inducidas por la levodopa en la enfermedad de Parkinson (rev Cochrane traducida). En: La biblioteca Cochrane plus, 2005 Número 1. Oxford : Uptodate Software Ltd. (traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons. Ltd.) [Texto completo en Biblioteca Cochrane]
24. Macleod A.D., Counsell C.E., Ives N., et al. Inhibidores de la monoaminooxidasa B para la enfermedad de Parkinson en etapa temprana. (rev Cochrane traducida). En: La biblioteca Cochrane plus, 2005 Número 1. Oxford: Uptodate Software Ltd. Disponible a <http://www.uptodate-software.com> (traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK : John Wiley & Sons. Ltd.) [Texto completo en Biblioteca Cochrane]
25. Kleiner-Fisman G, Tarsy D. Surgical treatment of Parkinson's disease. [Monografía en Internet]. Waltham (MA: UpToDate; January 2006 [acceso 2 de mayo de 2006]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
26. Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J, Hammerstad JP. Pa-

- lidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 62(4),2005;554-60
27. Capecci M, Ricciuti RA, Burini D, Bombace VG, Provinciali L, Ta-coangeli M et al. Functional improvement after subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a non-equivalent controlled study with 12-24 month follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;769-74
 28. Pagni CA, Altibrandi MG, Bentivoglio A, Caruso G, Cioni B, Fiorella C et al. Extradural motor cortex stimulation (EMCS) for Parkinson's disease. History and first results by the study group of the Italian neurosurgical society. *Act. Neuroch.* 93,2005;113-9
 29. Tarsy D. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease. [Monografía en Internet]. Waltham (MA: UpToDate; 2005 [acceso 2 de mayo de 2006]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
 30. Parkinson study group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Archv. Neurol* 2004;61(4):561-6
 31. Parkinson study group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Archv. Neurol.* 2005;62(2):241-8
 32. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F. LARGO study group. 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(9463):947-54
 33. Carroll CB, Bain PG, Teare L, Liu X, Joint C, et al. Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study. *Neurology* 2004;63(7):1245-50
 34. Durif F, Debilly B, Galitzky M, Morand D, Viallet F, Borg M et al. Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2004;62(3):381-8
 35. Hussain IF, Brady CM, Swinn MJ, Mathias CJ, Fowler CJ. Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001 Sep;71(3):371-4. [Texto completo]
 36. 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(7):934-9.
 37. 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. *Intern. J. Geriatric Psychiatry* 2004; 19(1): 1-8
 38. Tarsy D. Comorbid problems associated with Parkinson's disease. [Monografía en Internet]. Waltham (MA: UpToDate; January 2006 [acceso 2 de mayo de 2006]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
 39. Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ. Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology* 2000; 55 (6): 789-94
 40. Shabnam Ghazi-Noori, TH Chung, KHO Deane, H Rickards, CE Clarke. Tratamientos para la depresión en la enfermedad de Parkinson (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus , 2006 Número 1. Oxford : Update Software Ltd. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). [Texto completo en Biblioteca Cochrane]