

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson avanzada: complicaciones motoras

Gurutz Linazasoro, Nadège Van Blercom y Cristina Miguélez

CASO CLÍNICO

JCM, de 47 años de edad, sufre una enfermedad de Parkinson (EP) de 5 años de evolución. Todo comenzó con un temblor de reposo en la mano derecha. Cuando fue atendido por primera vez se realizó todo el protocolo diagnóstico de una EP en una persona joven y se llegó a la conclusión de una EP idiopática. Se comenzó tratamiento con selegilina 10 mg/día y posteriormente se añadió pramipexol hasta 3 mg/día. Hace 1 año experimentó un moderado empeoramiento y se añadieron 300 mg/día de levodopa-carbidopa-entacapona al tratamiento. En estos años la evolución clínica ha sido la previsible: ha mejorado con la terapia dopaminérgica, no han aparecido síntomas ni signos atípicos para EP y la enfermedad se ha generalizado. El paciente refiere que está torpe cuando se levanta por la mañana y que la torpeza y el temblor reaparecen cuando se acerca la hora de la siguiente toma de la medicación. En la consulta se objetivan leves discinesias coreicas en la región craneal

coincidiendo con el momento de mejor efecto de la medicación, 2 horas después de la última toma. Cuando se acerca el final del efecto, la expresión facial desaparece, el temblor se hace manifiesto, el dedo gordo del pie derecho se agarrota, el ánimo cae y la angustia hace acto de presencia.

Cinco años después, la situación clínica de JCM es más compleja. Está tomando rasagilina 1 mg/día, pramipexol 4,5 mg/día, levodopa-carbidopa-entacapona 750 mg/día en cinco tomas, levodopa-retardada 400 mg al acostarse y amantadina 200 mg/día. A pesar de este tratamiento pleno, sufre ciclos on-off de duración e intensidad variables y discinesias bifásicas que afectan a las extremidades inferiores de intensidad moderada, muy incapacitantes. Los períodos off se acompañan de angustia y dolor en las piernas. No duerme bien por inmovilidad nocturna.

Este caso clínico ilustra la progresión de un paciente con EP de inicio a una edad temprana. Las complicacio-

nes motoras constituyen su mayor problema y el paciente tiene una expectativa de 15-20 años de vida por delante. ¿Cómo abordar esta situación?

COMPLICACIONES MOTORAS

A lo largo de la evolución de la EP pueden surgir una serie de complicaciones motoras y no motoras que se exponen en la tabla 3-1. Algunas de ellas están más relacionadas con el tratamiento crónico con levodopa, mientras que otras parecen tener más que ver con la progresión de la enfermedad. Entre las primeras destacan las complicaciones motoras, fluctuaciones y discinesias inducidas por levodopa (DIL), que afectan a más del 50 % de los pacientes después de 5 años de tratamiento con levodopa (Schrag y Quinn, 2000; Ahlskog y Muentner, 2001). En los últimos años se ha producido una reducción en la prevalencia de las

complicaciones motoras, especialmente de discinesias intensas, probablemente debido a la tendencia a utilizar dosis más bajas de levodopa desde el inicio del tratamiento, debido a la posibilidad de combinarla con agonistas dopaminérgicos u otros fármacos, y a la disponibilidad de tratamientos más agresivos pero de notable eficacia (infusiones de fármacos, cirugía).

CLÍNICA

(Linazasoro y van Blercom, 2005; Fahn, 2000)

Fluctuaciones motoras

Una fluctuación motora puede definirse como un cambio en la situación motora del paciente que pasa de tener una buena movilidad (período *on*) a una fase de inmovilidad o dificultad motora (período *off*). En virtud de su relación temporal con la toma de una dosis de levodopa, las fluctuaciones motoras pueden dividirse en simples o predecibles (el período *off* aparece cuando se acerca la toma de la siguiente dosis de levodopa) o complejas o impredecibles (la relación cronológica con la dosis de levodopa no es evidente y se pasa de *on* a *off* de un modo un tanto aleatorio). Por regla general, cuando un paciente toma dosis plenas de levodopa, el patrón de fluctuación suele ser predecible; sin embargo, cuando se toman dosis pequeñas y frecuentes de levodopa, el patrón se torna caótico debido a que pueden existir dosis ineficaces o con inicio muy retrasado por problemas de absorción (v. más adelante). Aunque se destacan en todos los libros de texto, los

TABLA 3-1 **Complicaciones asociadas al uso crónico de levodopa**

Relacionadas con la medicación

Motoras

- Fluctuaciones motoras
 - Simples (deterioro fin de dosis)
 - Complejas (*on-off*)
- Discinesias
 - De pico o beneficio de dosis
 - Bifásicas
 - Distoria *off*

Psiquiátricas

Independientes de la medicación

Demencia, depresión, trastornos digestivos, caídas, hipersudoración, disautonomía, trastornos del sueño, trastornos del habla y de la respiración, etc.

TABLA 3-2 **Discinesias inducidas por levodopa: claves para el diagnóstico clínico**

Discinesias de los períodos on		
<ul style="list-style-type: none"> • Coinciden con el momento de mejor movilidad • Corea focal o generalizada o movimientos distónicos cervicocraneales • A menos que sean muy intensas, el paciente prefiere esta situación a la de bloqueo 		
Discinesias de los períodos off		
<ul style="list-style-type: none"> • Coinciden con el momento de peor movilidad o aparecen al levantarse de la cama • Casi siempre, posturas distónicas en pie con dolor • El paciente lo vive muy mal 		
Discinesias bifásicas		
<ul style="list-style-type: none"> • Aparecen al inicio y/o al final del efecto de una dosis de levodopa • Es casi patognomónico si aparecen movimientos rítmicos alternantes en las extremidades inferiores, aunque no pueda establecerse una clara relación temporal con la toma de levodopa • A no ser que sean de muy corta duración, el paciente lo vive muy mal 		
Fenomenología	Localización	Diagnóstico
Movimientos coreicos	Focal, hemicorporal, generalizada	Discinesias on
Movimientos distónicos	Craneocervical, truncal (raro)	Discinesias on
Postura distónica (agarrotamiento, calambre)	Pie, otra localización focal (raro)	Discinesias off
Movimientos rítmicos alternantes	Piernas, tronco (más raro)	Bifásicas

fenómenos *on-off* (bruscos cambios en la situación motora en cuestión de pocos segundos) son infrecuentes.

Discinesias inducidas por levodopa

Por otra parte, las DIL pueden adoptar tres formas (tabla 3-2):

- *Discinesias de pico de dosis o de beneficio de dosis.* Aparecen coincidiendo con el máximo beneficio terapéutico obtenido tras una dosis de levodopa que, en teoría, está relacionado con el máximo nivel plasmático. Adoptan la forma de movimientos coreicos (rápidos, sin patrón ni objetivo, fluctuantes y desordenados). Suelen comenzar afectando a la región bu-

colingual y al área corporal más afectada por el parkinsonismo, y generalizarse en fases más avanzadas. Tras observar atentamente a algunos pacientes después de la administración de levodopa o apomorfin, algunos autores sugieren que la distribución corporal de las DIL sigue un *continuum*: comienzan afectando al pie, ascienden por la pierna hasta afectar al tronco y por último abarcan la extremidad superior y la región craneocervical (Vidailhet et al., 1994; Marconi et al., 1994). No suelen incapacitar al paciente, salvo que su intensidad sea marcada; de hecho, casi todos los pacientes prefieren esta situación a la de bloqueo motor. Con menos frecuencia, se han descrito otros tipos de discinesias en esta fase.

- *Discinesias bifásicas*. Aparecen al inicio y al final del efecto de una dosis de levodopa, aunque a veces sólo al inicio o al final, lo que puede dificultar su identificación. Este patrón cronológico sugiere que se correlaciona con los períodos en los que los niveles plasmáticos de levodopa ascienden y descienden. Se caracteriza por la presencia de movimientos repetitivos y estereotipados que afectan, sobre todo, a las extremidades inferiores (flexoextensión o abducción-aducción del tobillo, la rodilla o la cadera). A veces pueden afectar al tronco en forma de movimientos distónicos intensos. En ocasiones son muy intensas y se acompañan de trastornos vegetativos (sudoración profusa, cambios en la presión arterial y frecuencia cardíaca, enrojecimiento facial, etc.) que pueden poner en riesgo la vida del paciente. Debe tenerse precaución con las estrategias capaces de producir una estimulación dopaminérgica continua de bajo tono o irregular, puesto que pueden empeorar la situación llevando al paciente a un *status* de discinesias bifásicas. Muchas veces son una clara indicación de tratamiento quirúrgico.
- *Distonía off*. La distonía *off* aparece coincidiendo con niveles plasmáticos muy bajos de levodopa. La distonía del pie puede ser la primera manifestación de una EP, sobre todo en personas jóvenes, y es una manifestación sobresaliente en casos de parkinsonismo por mutaciones en el gen de la parkina (Dekker et al., 2003; Periquet et al., 2003). Generalmente, su primera mani-

festación suele ser a primera hora de la mañana, antes de tomar la primera dosis de levodopa (distonía de la mañana temprano) (Cubo et al., 2001), si bien es posible que esto haya cambiado por la utilización de fármacos de vida media larga (formulaciones de liberación retardada de levodopa y agonistas dopaminérgicos). Posteriormente, aparece en todos los períodos *off* que el paciente sufra a lo largo del día. Adopta la forma de posturas distónicas fijas, afectando a los dedos del pie; es típico el dedo gordo en extensión o dedo estriatal, aunque también puede ser en flexión o uno en flexión y otro en extensión, con el resto de dedos abiertos en abanico. Suele acompañarse de dolor local extendido a los gemelos y tibiales. Dificulta mucho la deambulaci3n y despierta a los pacientes cuando sucede por la noche.

Evoluci3n

Es frecuente apreciar un patr3n evolutivo en las complicaciones motoras. El primer signo suele ser la acinesia de la mañana temprano (el paciente se levanta torpe tras 12 horas sin tomar levodopa). Posteriormente aparecen períodos *off* al final de cada toma (deterioro de fin de dosis o *wearing-off*). Si este problema se acompaña de DIL, muchas veces se reduce cada dosis de levodopa y se administra con mayor frecuencia, lo que en última instancia acaba facilitando el desarrollo de fluctuaciones complejas acompañadas de discinesias de todo tipo. Respecto a las

DIL, las discinesias coreicas de beneficio de dosis son la forma de inicio más habitual y muchos pacientes se estancan en este momento y no sufren otros tipos de DIL. Sin embargo, otros comienzan con discinesias bifásicas y, finalmente, con distonía móvil durante la fase *on*. Este patrón es bien cierto siempre y cuando no se tome en consideración la distonía de los períodos *off*, sobre todo la distonía de la mañana temprano, que muchas veces es el primer exponente de DIL acompañando a la acinesia nocturna y de primera hora de la mañana (primera manifestación de un deterioro de fin de dosis o fluctuación motora simple) (Cubo et al., 2001). Muchos de estos pacientes experimentan síntomas no motores durante estos períodos *off* entre los que cabe destacar la angustia, las parestesias o el dolor.

ETIOPATOGENIA

(Linazasoro, 2005)

Para comprender la etiopatogenia de las complicaciones motoras, es conveniente tener presente que deben concurrir dos factores que son condiciones *sine qua non*: el tratamiento con levodopa y la denervación dopaminérgica nigroestriatal. En la tabla 3-3 se enumeran los factores más frecuentemente implicados (Linazasoro, 2005; Blanchet et al., 1996). Así, además de la dosis total de levodopa administrada, la aparición de fluctuaciones y de DIL parece depender de tres factores cuya influencia no está totalmente definida: la edad de comienzo de la EP, la intensidad de ésta y la susceptibilidad ge-

TABLA 3-3 Factores de riesgo para desarrollar discinesias inducidas por levodopa

Levodopa
<ul style="list-style-type: none"> • Duración del tratamiento • Dosis inicial • Dosis total • Frecuencia de administración?
Enfermedad de Parkinson
<ul style="list-style-type: none"> • Edad de comienzo • Gravedad • Progresividad
Factores generales
<ul style="list-style-type: none"> • Sexo • Peso • Susceptibilidad genética

nética, que confluyen en un elemento común como es la neuroplasticidad (fig. 3-1).

Probablemente, la susceptibilidad genética no se trata de una anomalía en un único gen, sino que es razonable pensar que diferentes polimorfismos en distintos genes relacionados con la plasticidad sináptica, con la neurotransmisión dopaminérgica o con la actividad de otros neurotransmisores y neuromoduladores puedan ser responsables de estas diferencias (Linazasoro, 2005). Esto explicaría porqué las complicaciones motoras son más frecuentes, más tempranas y relacionadas con dosis bajas de levodopa y una menor gravedad de la EP en los pacientes jóvenes. Podría especularse que estos pacientes tienen unos mecanismos reguladores de la plasticidad sináptica muy potentes por su edad pero, a su vez, están controlados por el *background* genético, lo que explicaría todos los escenarios observados en la práctica clínica diaria. Un aspecto interesante es que el sexo y el peso del

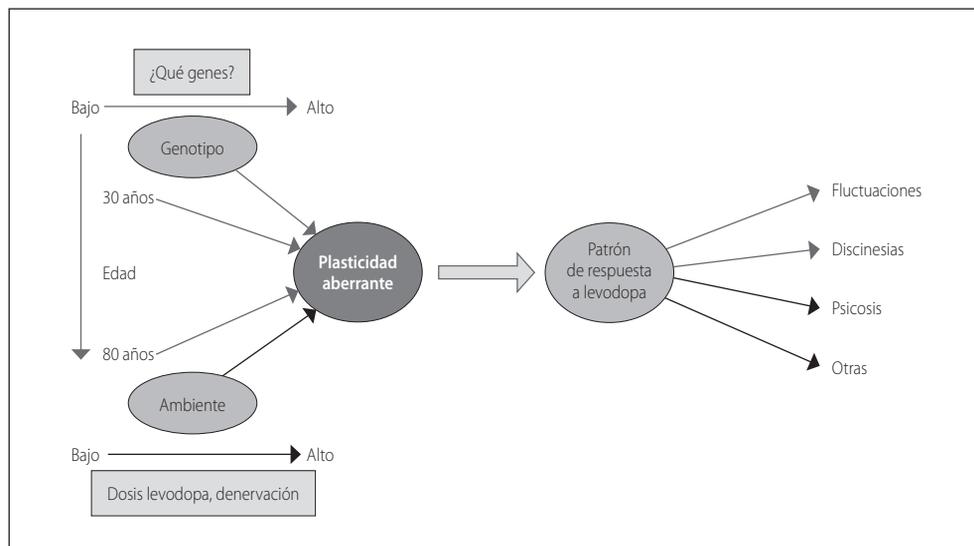


Figura 3-1 Etiopatogenia.

paciente también pueden ser relevantes (Sharma et al., 2006; Zappia et al., 2005). Las DIL son mucho más frecuentes en mujeres delgadas. Esto podría deberse a factores genéticos relacionados con el sexo y a que las dosis de levodopa deben ajustarse en función del peso del paciente, práctica no muy extendida. Nuestro grupo acaba de comprobar esta eventualidad en un reciente estudio.

FISIOPATOLOGÍA (fig. 3-2)

La fisiopatología de las complicaciones motoras no es totalmente conocida (Nutt, 2003; Brotchie, 1999). Parecen existir dos factores íntimamente relacionados cuyo análisis individual resulta casi imposible. Estos factores son la progresión de la enfermedad y la pulsatilidad del tratamiento con levodopa, un fármaco de vida media corta (infe-

rior a 120 min). Ambos condicionan una menor capacidad de almacenar dopamina en las terminales nigroestriatales, alteraciones en la liberación y recaptación de dopamina en la sinapsis, y una serie de cambios moleculares a nivel del estriado (receptor dopaminérgico y otros neurotransmisores) y de otros núcleos de los ganglios basales (globo pálido y núcleo subtalámico). Todo ello se traduce en cambios en la actividad neurofisiológica en dichos núcleos (cambios en la frecuencia y el patrón de descarga neuronal con incremento de actividad sincrónica y oscilatoria) que modifican las características de la respuesta farmacológica a cada dosis de levodopa (respuesta más precoz, más corta y de mayor intensidad) y causan la aparición de DIL. Estos cambios se ven, sobre todo, tras la administración de fármacos dopaminérgicos de vida media corta y son similares a los observados en personas adictas a drogas. Curiosamen-

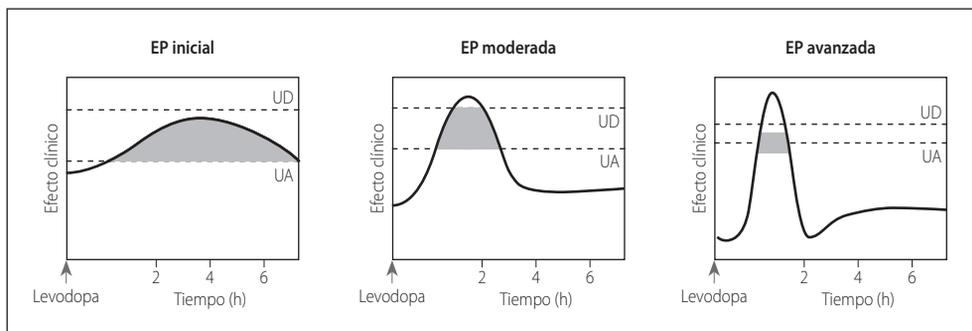


Figura 3-2 Cambios en el patrón de respuesta a una dosis de levodopa.

UA: umbral para acción antiparkinsoniana; UD: umbral para discinesias.

te, el desarrollo de conductas compulsivas (o adictivas) en pacientes con EP es frecuente.

En pacientes *de novo* con un parkinsonismo de poca intensidad (Escala unificada para la valoración de la enfermedad de Parkinson UPDRS-III entre 10 y 20), la respuesta a una dosis de levodopa es, aparentemente, más duradera que su vida media lo que da lugar a una respuesta estable al tratamiento, sin aparentes fluctuaciones. Además, la latencia (tiempo que se tarda en obtener el máximo beneficio clínico) es larga. Esta ausencia de fluctuaciones es más aparente que real, puesto que si se analiza con detalle la respuesta, pueden objetivarse fluctuaciones (Nutt et al., 2002). Lo que sucede es que el paciente no las percibe porque sus síntomas son de intensidad muy moderada y la diferencia entre el *off* y el *on* (magnitud de la respuesta motora) no es muy marcada. Lo que sí sucede en estas fases es que no se sobrepasa el umbral de aparición de discinesias. Se ha postulado que este patrón de respuesta se debe a que todavía existen suficientes terminales nigroestriadas, lo que permite que la levodopa

exógena se convierta en dopamina y que ésta sea tratada de modo fisiológico. Es decir, se trataría de un fenómeno presináptico. Sin embargo, esto también ocurre con la apomorfina, agonista dopaminérgico que actúa de modo independiente al estado de la vertiente presináptica de la sinapsis.

Con el paso del tiempo, la respuesta a la dosis de levodopa se acorta, la latencia también, y la magnitud aumenta. Ahora es más manifiesta una respuesta de corta duración que, al inicio, va paralela a los niveles plasmáticos de levodopa. Los pacientes tienen un parkinsonismo basal más marcado (UPDRS-III superior a 30-40) y perciben cuando pasan de estar en *on* a estar en *off* e incluso pueden notar un empeoramiento transitorio al inicio del efecto en presumible relación con la estimulación de los autorreceptores dopaminérgicos presinápticos que provocaría una disminución aguda y transitoria de la liberación de dopamina. Es decir, es muy probable que el incremento en la magnitud de la respuesta motora sea el principal determinante de la percepción de las fluctuaciones motoras y de la respuesta de corta du-

ración. También influye el acortamiento de la latencia que hace que el cambio sea percibido de modo brusco. Además, el umbral para las discinesias disminuye notablemente. Como ocurría en pacientes *de novo*, lo más probable es que este fenómeno tenga un origen presináptico y postsináptico.

En condiciones fisiológicas, el sistema nigroestriado dopaminérgico opera de un modo tónico. La actividad de las neuronas dopaminérgicas es casi constante a una frecuencia de 4 Hz, excepto cuando es brevemente interrumpida por una salva fásica de actividad desencadenada por ciertos estímulos, como la espera de una recompensa, la fijación de la atención o una señal de alarma. La cantidad del neurotransmisor refleja la frecuencia de descarga neuronal y, por lo tanto, los receptores dopaminérgicos localizados en la sinapsis están expuestos a concentraciones estables de dopamina. Sin embargo, la mayoría de los receptores dopaminérgicos están localizados fuera de la sinapsis y son estimulados por la dopamina que difunde desde la hendidura sináptica. Las concentraciones de dopamina se mantienen en unos rangos muy estrechos, pero todo este escenario cambia drásticamente en la EP.

Numerosos estudios demuestran que estos cambios obedecen a factores farmacocinéticos (periféricos y centrales) y farmacodinámicos (Nutt y Holford, 1996; Mouradian et al., 1989; Obeso et al., 1997; Wooten, 1988). Las condiciones periféricas no se modifican a medida que progresa la EP y, de hecho, los niveles plasmáticos de levodopa no cambian durante el cur-

so de la enfermedad. Sin embargo, la progresión de la EP condiciona una pérdida progresiva de terminales nigroestriadas que, obviamente, altera la manipulación que se hace de la levodopa una vez llega al terminal nigroestriado y se convierte en dopamina. De modo simultáneo, el tratamiento pulsátil con levodopa provoca cambios en el receptor dopaminérgico (Nutt y Holford, 1996; Mouradian et al., 1989; Obeso et al., 1997; Wooten, 1988) y en los mecanismos postreceptor.

En cualquier caso, lo que parece muy evidente es que la vida media del fármaco que se administra es crucial para el desarrollo de las complicaciones motoras (Calon et al., 2000; Brotchie, 1999; Jenner, 2000). Cualquier fármaco agonista dopaminérgico de vida media corta (y con suficiente potencia para inducir un efecto antiparkinsoniano) es capaz de inducir fluctuaciones y discinesias a los pocos días de comenzar el tratamiento en modelos animales de parkinsonismo. Y esto es independiente de que se trate de un agonista D1 puro, D2 puro o mixto. Por el contrario, cuando estos mismos fármacos se administran de modo continuo mediante bombas de infusión no se producen complicaciones motoras. Las estrategias capaces de estimular de modo continuo los receptores dopaminérgicos tienen menos tendencia a provocar complicaciones motoras (Rascol et al., 2000; Parkinson Study Group, 2000; Rinne et al., 1998), pueden controlarlas una vez que han aparecido (Nyholm et al., 2005; Kanovsky et al., 2002; Stocchi et al., 2002) y, finalmente, podrían revertirlas (Hadj Tahar et al., 2000).

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES MOTORAS

El abordaje terapéutico de las complicaciones motoras ha de realizarse desde tres perspectivas:

- Prevención.
- Tratamiento una vez que se han instaurado.
- Reversión de los cambios moleculares responsables.

Prevención de las complicaciones motoras

El tratamiento de las complicaciones motoras comienza cuando se decide cómo comenzar a tratar a un paciente con EP recién diagnosticado. Este punto ha sido tratado en el capítulo 2.

Hasta la fecha, solamente los resultados de los cuatro estudios llevados a cabo con agonistas dopaminérgicos siguiendo una metodología adecuada (estudios multicéntricos, prospectivos, aleatorizados, doble-ciego controlado con levodopa y de larga duración), demuestran que el riesgo de sufrir todo tipo de complicaciones motoras es significativamente menor si estos fármacos se utilizan en lugar de la levodopa desde el inicio (Rascol et al., 2000; Parkinson Study Group, 2000; Rinne et al., 1998). Esta aseveración puede ser matizada de varias maneras:

1. Las discinesias casi nunca son tan graves como para alterar la calidad de vida de los pacientes. Hasta el 95 % de los pacientes afectados re-

fieren no tener ninguna interferencia funcional, social ni psicológica (Marras et al., 2004).

2. El control del parkinsonismo en la subescala motora de la UPDRS es peor con agonistas dopaminérgicos que con levodopa, pero esto no afecta a las actividades de la vida diaria (Rascol et al., 2000) ni a la calidad de vida (Parkinson Study Group, 2000).
3. La frecuencia de complicaciones (sobre todo náuseas, edemas y efectos adversos psiquiátricos) es mayor en los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, pero la tasa de abandonos por efectos adversos no es diferente en ambos grupos de tratamiento.
4. En los estudios a largo plazo (más de 7-8 años) lo único que se observa es un retraso en la aparición de las complicaciones (Rascol et al., 2005).

En los últimos años se ha producido un cierto enfrentamiento entre el uso de agonistas dopaminérgicos o levodopa en el inicio del tratamiento de la EP. Cada opción tiene ventajas e inconvenientes, como se ilustra en la tabla 3-4. Sin embargo, no se trata de enfrentarlos, sino de reconocer un par de premisas:

1. A medio plazo, será absolutamente necesario utilizar ambos fármacos en combinación. El plazo de tiempo puede estimarse en torno a los 2 años desde el inicio del tratamiento.
2. Los agonistas dopaminérgicos han posibilitado un control sintomático

TABLA 3-4 **Ventajas e inconvenientes de los agonistas dopaminérgicos y la levodopa**

Levodopa

- Mayor eficacia
- Más barata, rápida y cómoda
- Menor riesgo de alucinaciones y somnolencia
- Se necesita tarde o temprano
- Las discinesias no constituyen un problema grave
- Aumenta las expectativas de vida
- Combinada con cabergolina en dosis bajas o con inhibidores de la catecol-orto-metil-transferasa, no aparecen discinesias

Agonistas

- Reducen riesgo de complicaciones motoras
- Pueden ralentizar la progresión de la enfermedad de Parkinson

suficiente con dosis bajas de levodopa, lo que ha incidido directamente en una realidad clínica: cada vez se ven menos pacientes afectados por discinesias gravísimas tras pocos años de tratamiento.

En otras palabras, la clave parece ser la utilización de las dosis más bajas posibles de la formulación de levodopa que más remedan la fisiología de la sinapsis nigroestriada (en este caso, la triple combinación levodopa-carbidopa-entacapona, aunque se esté a la espera de los resultados del estudio STRIDE). En cualquier caso, el mensaje claro es que se podría comenzar a administrar levodopa o un agonista dopaminérgico en virtud de las necesidades, que vendrán determinadas por:

1. Necesidad de mejorar, tanto subjetiva como objetiva (intensidad de los síntomas, incapacidad motora

[p. ej., inestabilidad, depresión, amenaza laboral, etc.]).

2. Edad. Éste es un factor crítico, como se ha descrito en detalle en el apartado sobre la etiopatogenia.

Tratamiento sintomático de las complicaciones motoras

Al principio, las complicaciones motoras son predecibles: períodos *off* al final del efecto de cada dosis de levodopa, con o sin distonía, y discinesias coreicas de beneficio de dosis. Además, la intensidad de los problemas motores no es muy marcada. En estos casos, cualquier opción terapéutica que se instaure puede ser eficaz, suficiente para mantener una calidad de vida adecuada a pesar de pequeños problemas motores. El problema surge cuando las complicaciones se hacen impredecibles y de marcada intensidad, con períodos *off* graves con distonía dolorosa y síntomas no motores (acatisia, angustia, disautonomía, etc.) y discinesias bifásicas y coreicas intensas y duraderas. En estos casos, casi ningún fármaco mejora la calidad de vida de los pacientes y debe recurrirse a estrategias más agresivas (estimulación dopaminérgica continua y cirugía). El tratamiento puede abordarse desde varias perspectivas, que se analizan a continuación.

Reducción de las dosis de levodopa y acortamiento del período interdosis

Es la alternativa que surge en primer lugar para mejorar las discinesias

de pico de dosis. Sin embargo, normalmente se acompaña de alargamiento de los períodos *off*. Para compensarlo, se administran dosis cada vez más pequeñas y frecuentes de levodopa, lo que conduce a una situación caótica, provocando dos fenómenos: *a*) tolerancia (si se administra la levodopa a intervalos inferiores a 4 h hay dosis, sobre todo las administradas por la tarde, que fallan), y *b*) cuando la EP está muy avanzada, la respuesta a una dosis de levodopa sigue la ley del todo o nada, lo que depende, en gran medida, de la cantidad de levodopa administrada en cada dosis. Por eso es muy importante estar concienciados e informar al paciente de que a veces es preferible tener leves discinesias y períodos *off* (siempre y cuando no alteren la calidad de vida). Muchos de estos problemas se corrigen administrando dosis plenas de levodopa a intervalos superiores a 4 horas.

Optimización de la cinética periférica de levodopa

Siempre conviene llevar a cabo esta medida, aunque la cinética periférica de levodopa no se modifica con el paso del tiempo de tratamiento. Sin embargo, puede ser importante en casos avanzados con fluctuaciones erráticas (retraso en el inicio del *on*, empeoramiento vespertino, etc.) muchas veces acompañadas de discinesias violentas e impredecibles, cuando la obtención de un período *on* depende críticamente de los niveles plasmáticos de levodopa. Antes de llegar al cerebro, la levodopa debe ser absorbida en el intestino delgado. Por ello, la veloci-

dad de vaciamiento gástrico y la competencia en la absorción intestinal (sobre todo por las proteínas de la dieta) condicionan la cantidad de levodopa que llega al cerebro para ser convertida en dopamina y así ejercer su acción. La cinética se optimiza mejorando la velocidad del vaciado gástrico evitando las comilonas, la acidez y el uso de anticolinérgicos, y tomando la levodopa con el estómago vacío disuelta en una bebida gaseosa. La absorción se facilita con dietas de redistribución proteica y evitando el estreñimiento. Un modo de mejorar la cinética de la levodopa es administrarla en solución con vitamina C y tomarla cada hora (Linazasoro y Gorospe, 1995). Esto puede resultar eficaz en algunos casos, aunque pocos pacientes lo mantienen durante mucho tiempo. Algunas formulaciones de levodopa todavía no comercializadas, como etil-levodopa o metil-levodopa, podrían ser útiles en estas circunstancias, aunque los ensayos clínicos no han sido demasiado satisfactorios.

Adición de otros fármacos

En esta situación pueden añadirse otros antiparkinsonianos (selegilina, amantadina, agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la catecol-orto-metil-transferasa [ICOMT], etc.) al tratamiento con levodopa. También puede pasarse de levodopa estándar a levodopa retardada, aunque esto no es recomendable en pacientes con fluctuaciones complejas ni discinesias bifásicas (Mateo et al., 1995). En el caso de los agonistas dopaminérgicos, es importante utilizar las dosis recomen-

dadas para obtener una eficacia plena (existe la tendencia a utilizar dosis muy bajas de agonistas). En caso de ineficacia o mala tolerancia, puede cambiarse de un agonista a otro de modo brusco (Linazasoro, 2004). La apomorfinina puede administrarse en inyección subcutánea y utilizarse como medicación de rescate en pacientes con períodos *off* bien definidos cronológicamente. Esta opción es muy útil cuando existe distonía *off* dolorosa, sobre todo en pacientes jóvenes. No conviene utilizarla con mucha frecuencia (intervalos interdosis inferiores a 4 h) por el riesgo de tolerancia. Si fracasaran estas estrategias, y antes de pasar a opciones más agresivas, podría plantearse un ensayo con tolcapona (Leegwater-Kim y Waters, 2007). Este potente ICOMT fue retirado del mercado por su toxicidad hepática. Hoy puede utilizarse bajo estricta vigilancia de la función hepática.

A continuación se destacan las principales características de los fármacos que pueden ser utilizados como adyuvantes de la levodopa:

1. *Formulaciones de liberación retardada de levodopa.* La utilización de levodopa en formas de liberación retardada es, teóricamente, preferible a la levodopa estándar, ya que, en teoría, se conseguiría un estímulo dopaminérgico más continuo y fisiológico, que contribuiría a retrasar la aparición de complicaciones motoras; pero, contra todo pronóstico, esto no se observó en un estudio a 5 años. Actualmente se dispone de preparados de levodopa de liberación retardada que producen elevaciones constantes en las concentraciones de levodopa plasmática y posibilitan que se mantengan hasta 3-4 horas más que las alcanzadas con levodopa estándar. Sin embargo, en la práctica, la liberación del fármaco es muy errática y la respuesta motora es algo impredecible. Cuando se cambia de levodopa estándar a retardada, debe reducirse la frecuencia de administración en un 20-30 % y aumentar la dosis total de levodopa en un 40 %. Varios estudios han demostrado la efectividad de la levodopa retardada para reducir las fluctuaciones motoras en pacientes con EP avanzada. Hoy día se utiliza casi exclusivamente para mejorar la acinesia nocturna y de la mañana temprano.
2. *Inhibidores de la monoaminoxidasa B (MAO-B).* Destacan la selegilina y la rasagilina. Ambas prolongan el tiempo de actuación de la dopamina en la hendidura sináptica al inhibir su catabolismo. La principal diferencia entre ambas es que rasagilina no se metaboliza en derivados anfetamínicos, lo que mejora su perfil de seguridad. Ambos fármacos mejoran el deterioro de fin de dosis y pueden empeorar las discinesias y producir alucinaciones y confusión. Prolongan el tiempo diario en *on* durante 1-1,5 horas. La intolerancia digestiva y las artralgiás son los efectos adversos más frecuentes. No se aconseja utilizarlos junto con inhibidores de la recaptación de serotonina por la posibilidad de inducción de un síndrome serotoninérgico. Ambos podrían ejercer un efecto neuroprotector. La dosis efi-