GUIES MÈDIQUES DE LA SOCIETAT CATALANA DE NEUROLOGIA

Actualització
2016

05

Protocol de

Diagnòstic i tractament de la malaltia de Parkinson

Societat Catalana de Neurologia

2016

Diagnòstic i tractament de la malaltia de Parkinson

COORDINADORS

Alexandre Gironell

Oriol de Fàbregues

Yaroslau Compta

ASSESSORS

Grup d'Estudi de Trastorns del Moviment de la Societat Catalana de Neurologia (GETM-CAT)

Guia de diagnòstic i tractament de de la malaltia de Parkinson

Societat Catalana de Neurologia

ÍNDEX

PART 1 **Diagnòstic de la malaltia de Parkinson** 4

1. Introducció 5
2. Descripció de la malaltia de Parkinson 6
3. Pronòstic en la malaltia de Parkinson 15
4. Diagnòstic de la malaltia de Parkinson 19

PART 2 **Tractament de la malaltia de Parkison** 24

1. Nivells d'evidència 25
2. Teràpia neuroprotectora 26
3. Tractament dels simptomes motors de la malaltia de Parkinson 27
   - 3.1. Tractaments simptomàtics convencionals 27
   - 3.2. Teràpies complexes 34
   - 3.3. Estratègia del tractament de la malaltia de Parkinson 38
4. Tractament de símptomes no motors de la malaltia de Parkinson 42
5. Altres tractaments de la malaltia de Parkinson 46

TAULES 48

1. Tractament dels símptomes motors a la malaltia de Parkinson 48
2. Tractament dels símptomes no motors a la malaltia de Parkinson 49

ALGORITMES 50

1.Procés diagnòstic de la malaltia de Parkinson en l'assistència primària 50
2. Procés diagnóstic de la malaltia de Parkinson en l'assistència especialitzada 51
3.Tractament de la malaltia de Parkinson inicial 52
4.Tractament de la malaltia de Parkinson avançada 53

BIBLIOGRAFIA 54

1

DIAGNÒSTIC DE LA MALALTIA DE PARKINSON

1. Introducció

La malaltia de Parkinson (MP) és una malaltia degenerativa, progressiva i discapacitant. Constitueix la patologia degenerativa neurològica més prevalent després de la malaltia d'Alzheimer. Clínicament es caracteritza per bradicinèsia, tremolor, rigidesa i inestabilitat postural. L'anormalitat fonamental de la MP és la pèrdua de neurones en la pars compacta de la substància negra (SN) del mesencèfal i la característica presència dels cossos de Lewy, compostos principalment d'alfa-sinucleïna i d'ubiqüitina.

S'han fet notables avenços pel que fa al coneixement la fisiopatologia, l'anatomia i funció dels ganglis basals, dels mecanismes de degeneració neuronal i en la recerca dels múltiples factors etiològics de la malaltia, en especial amb la descoberta de diversos gens relacionats, la polimerització proteica anormal, entre altres, això no obstant, la causa de la MP roman encara desconeguda, i no s'ha aconseguit el seu tractament etiològic. Tot i això, d'entre les malalties neurodegeneratives la MP és la que compta amb tractaments simptomàtics més eficaços.

El present document pretén ser una actualització pràctica de la guia de la SCN, que incorpora les aportacions terapèutiques hagudes des de la darrera edició i conceptes, com el de fase preclínica i prodròmica de la malaltia, consolidats des d'aleshores.

2. Descripció de la malaltia de Parkinson

1 EPIDEMIOLOGIA

La freqüència de la MP varia en els estudis epidemiològics segons les característiques de la població estudiada i els mètodes emprats.

1.1. Incidència

Les estimacions de la incidència de la MP segons els estudis oscil·len de 8 a 19 per 100.000 persones-any en població general. És rara en persones menors de 40 anys, i la incidència augmenta ràpidament a partir dels 60 anys. Als 65 anys seria aproximadament de 50 per 100.000, als 75 anys de 150 per 100.000 i als 85 anys fins a 400 en 100.000.

1.2. Prevalença

Afecta entre 100 i 200 casos per cada 100.000 persones. Segons els estudis té una prevalença estimada de 31 a 328 per cada 100.000 persones a tot el món. Una meta-anàlisi recent de 47 estudis conclou que la prevalença de la MP augmenta amb l'edat, als 60 anys seria aproximadament del 0,25%, del 0,5% als 65 anys, del 0,5 a 1,0% als 70 anys, de l'1,0-1,5% als 75 anys, de 2.0 a 2,5% als 80 anys, i de 3,0 a 4,0% a 85 anys.

1.3. Factors de risc

Són riscs potencials de contraure la MP:

- L'envelliment.
- L'existència d'antecedents.

- El sexe masculí. La majoria d'estudis demostren una discreta preponderància en homes, si bé n'hi ha, però, que no demostren cap diferència pel que fa a la prevalença en el sexe.

Respecte als factors de protecció o que s'associen a una menor incidència de MP destaquen:

- El tabaquisme.
- El consum de cafè i cafeïna.
- L'activitat física de moderada a vigorosa i l'exercici.
- L'ibuprofèn pot estar associat a un menor risc de MP. Les dades respecte a altres fàrmacs antiinflamatoris no esteroides (AINE) són contradictòries.

Pel que fa a altres factors de risc, alguns estudis epidemiològics han suggerit que la malaltia de Parkinson és més freqüent en:

- Països industrials i en àrees amb importants indústries d'aliatge d'acer i fàbriques de pasta de fusta.
- Zones rurals, amb cultiu de vegetals, exposició als herbicides i pesticides, 'ús d'aigua de pou i consum de llet.
- Professions relacionades amb l'advocacia, els negocis i finances, la construcció i extracció i l'ocupació religiosa, i en menor grau l'agricultura, l'educació, la salut o la soldadura.
- Melanoma i de càncer de pròstata.

1.4. **Genètica**

Si bé la majoria dels casos de MP són esporàdics, el factor genètic té un paper rellevant. Un 20-25% dels pacients amb MP esporàdica tenen almenys un familiar de primer grau amb MP, i els familiars de primer grau de pacients amb MP tenen de 2,3 a 14,6 vegades més probabilitats de desenvolupar la malaltia que els controls. Dels estudis amb bessons es desprèn que els factors genètics són més importants quan la malaltia comença abans dels 50 anys d'edat, però no després, i que la importància dels efectes genètics en la MP globalment és força baixa.

Des del punt de vista genètic hi ha una gradació des de mutacions poc freqüents però d'alt risc de malaltia (formes monogèniques) fins a variants molt comuns en la població però que impliquen un increment petit (per més que sigui significatiu estadísticament) del risc (troballes dels estudis de GWAS).

Els gens identificats més rellevant són, entre d'altres:

- El gen de l'alfa-sinucleïna (SCNA).
- El gen la quinasa 2 rica en repeticions de leucina (LRRK-2).
- El gen de la proteïna parkina.
- El gen mitocondrial de la quinasa 1 putativament induïda per PTEN (PINK1).
- El gen mitocondrial DJ-1.

Al marge d'aquestes alteracions que expliquen casos monogenètics de la malaltia (i en algun cas com el de LRRK2 fins i tot casos aparentment esporàdics), estudis d'escaneig del genoma (els anomenats GWAS) han mostrat que variants comuns dels gens de la SCNA i la MAPT (gen de la proteïna tau associada als microtúbuls) s'associen a un augment lleu però significatiu del risc de MP. De forma no tan consistent també s'ha trobat augment de risc associat a variants d'altres gens (incloent LRRK2 entre d'altres). Una meta-anàlisi d'estudis genètics identifica més de 32 gens, nuclears específics i gens mitocondrials com a factors de risc per a la MP.

S'han descrit diversos llinatges amb un fenotip de MP d'origen monogenètic. Les formes familiars de parkinsonisme associades amb mutacions causals s'han anomenat : PARK 1 - PARK 18, d'entre les quals destaquen:

- PARK1 i PARK4: MP familiar, hereditària de caràcter dominant, poc freqüent, s'associa a mutacions missense, en PARK1, i multiplicacions, en PARK4, en el gen de l'alfa-sinucleïna.
- PARK2: MP juvenil amb resposta a levodopa hereditària recessiva, ve causada per mutacions en el gen Parkin.
- PARK6: MP familiar autosòmica recessiva associada a mutacions del gen de la kinasa 1 suposadament induïda pel PTEN mitocondrial (PINK1).
- PARK7: MP juvenil d'herència recessiva associada a mutacions en el gen mitocondrial DJ-1.
- PARK8: forma més freqüent de MP monogènica, causada per mutacions en el gen de Kinasa-2 rica en repeticions de Leucina (LRRK2), el producte proteic del qual és la dardarina (de l'eusquera dardara, que significa "tremolor"). A Catalunya podria representar el 6,4% de la MP familiar, així com el 3,4 % de la MP esporàdica (Gaig, Ezquerra et al. 2006).

El gen de la glucocerebrosidasa (GBA) associat amb la malaltia de Gaucher és un important factor de risc per a la malaltia. Aquesta darrera seguida de la LRRK2 són les formes més freqüents de MP monogènica, mentre que les mutacions de l'SCNA tot i ser rellevants en la descoberta de la presència de l'alfa-sinucleïna als cossos de Lewy, són extremadament rares.

Les proves de genètica molecular per a determinar mutacions dels gens SNCA, Parkin (PARK2), PINK1 (PARK6), DJ-1 (PARK 7) i LRRK2 (PARK8) estan disponibles, en centres de recerca, però la interpretació clínica d'aquestes proves és difícil. Aquestes proves són doncs poc recomanables en la pràctica clínica rutinària en aquest moment. A pesar que llur detecció segueix sent fonamentalment un aspecte de recerca, planteja igualment qüestions bioètiques. Recentment s'han publicat unes recomanacions sobre aquest respecte que aconsellen

el consell genètic abans de fer el test genètic, cobrint els següents aspectes: heretabilitat, significància de tenir o no la mutació, tipus de resultat (seqüenciació, determinació de mutacions específiques), política qualificada de comunicació de resultats incloent el dret del pacient a decidir no rebre els resultats. Així mateix es desaconsella el test genètic en menors d'edat. Per últim es recomana que mentre aquest tipus de test sigui efectuat en el context de recerca cal incloure a les necessitats de finançament no només els costs de l'estudi genètic sinó també de tot el procés de consell genètic i comunicació de resultats.

2 ETIOLOGIA

La MP és un procés neurodegeneratiu, de caràcter progressiu de causa desconeguda. Probablement és d'origen multifactorial, amb una participació de l'herència i de la circumstància. Referent al factor circumstancial, tòxic, cal fer notar que la malaltia va ser descrita en ple apogeu de la revolució industrial i el 1983 es va publicar l'associació entre l'exposició a MPTP (1 metil - 4 fenil - 1, 2, 3, 6 tetrahidropiridina) i el parkinsonisme. Els factors genètics juguen un paper en la patogènesi de la MP, sobretot quan l'edat d'inici dels símptomes és anterior als 50 anys.

3 PATOGÈNESI

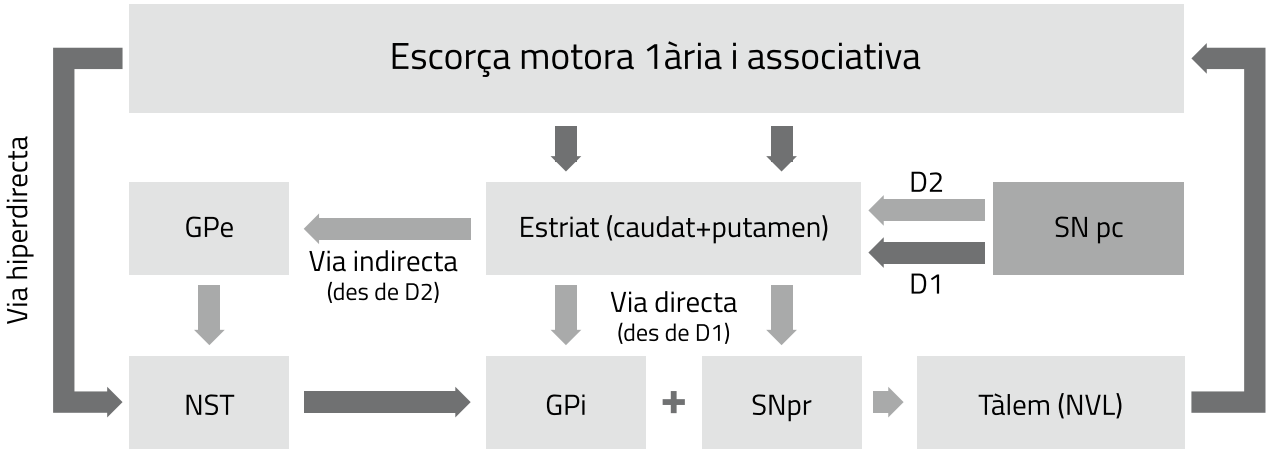
Independentment de l'etiologia inicial de la malaltia, el que s'esdevé en la MP és una disfunció sinàptica i sobretot una degeneració neuronal per apoptosi, autofàgia i necrosi de cèl·lules productores de dopamina de la substància negra (SN) situada al mesencèfal particularment, però no exclusiva, doncs hi ha una afectació de múltiples sistemes neuronals. Es desconeix amb precisió l'origen d'aquest procés i els mecanismes patogènics. Probablement la malaltia es genera per una cascada d'esdeveniments que conjuguen la interacció entre factors genètics, anormalitats en el processament de proteïnes, particularment anomalies en la proteïna alfa-sinucleïna amb la formació d'agregats fibril·lars insolubles, alteracions en el sistema ubiqüitina-proteasoma, disfuncions mitocondrials, estrès oxidatiu i mecanismes inflamatoris i immunològics, factors glials i factors tròfics. Amb afectació dels tres sistemes de manteniment de l'homeòstasi cel·lular de proteïnes -el sistema de xaperones, el sistema proteasoma ubiqüitina i el sistema d'autofagia lisosomal- i una conseqüent acumulació letal de proteïnes anormals, amb participació d'alteracions en el metabolisme del ferro, neuromelanina, dopamina i radicals lliures. En la propagació i progressió de la malaltia hi estaria implicada alfa-sinucleïna mal plegada transmissible de cèl·lula a cèl·lula. Procés que condueix a la degeneració de les neurones nígriques, amb la seva denervació l'estriat i disminució de l'aportació de dopamina.

3.1. **Fisiopatologia**

De la depleció de dopamina en els GGBB en resulten alteracions i interrupcions en les seves connexions fisiològiques cap al tàlem i l'escorça cerebral motora, fet que clínicament es manifesta amb els signes parkinsonians com el de la lentitud del moviment.

Segons el model funcional dels GGBB proposat per Alexander els anys 80, aquests formen part d'un sistema cortico-subcortical que integra diverses regions de l'escorça cerebral i els GGBB, i que retorna a l'escorça després de fer sinapsi al tàlem. Segons la regió de l'escorça on s'origina, es segreguen uns circuits sensitivomotor (mesoestriatal), un de cognitiu (mesocortical) i un altre d'afectiu (mesolímbic). L'organització del circuit motor té com a principal nucli d'entrada l'estriat, i, com a nuclis de sortida del sistema, el globus pàl.lid intern (GPi) i la pars reticular de la SN (SNr), d'acció inhibitòria GABAèrgica sobre els nuclis ventrals del tàlem, i aquest té una acció excitadora sobre l'escorça. Entre aquestes estructures d'entrada i de sortida, hi hauria dos sistemes de projecció anomenats "via directa" i "via indirecta". Una "via hiperdirecta" salvaria l'estriat i es projectaria directament al NST. Per la via directa, l'estriat, a través dels seus receptors dopaminèrgics D1, es projecta directament, de forma monosinàptica, al GPi i a la SNr; i per la via indirecta, l'estriat, a través dels seus receptors dopaminèrgics D2, es projecta de forma polisinàptica a la porció externa del GP (GPe), que envia eferències GABAèrgiques al NST, que seguidament es projecta als nuclis de sortida GPi i SNr amb sinapsis glutamatèrgiques. Seqüencialment la via hiperdirecta activa el GPi /SNr inhibint el tàlem, suposant un fre al moviment; la via directa inhibeix el GPi/SNr desinhibint el tàlem i facilita el moviment i seguidament le via indirecta de nou activa el GPi /SNr inhibint el tàlem, i suposa un nou fre al moviment.

Anex 1



Arreu dels GGBB i del sistema límbic s'hi han identificat i clonat cinc receptors de dopamina diferents (D1-D5). La dopamina a l'estriat ocasiona un efecte modulador, dual, del sistema; per una banda, excitador, a través de les neurones D1 de la via directa, i per l'altra, inhibitori, a través de les neurones D2 de la via indirecta. L'efecte net sobre el control del moviment és, doncs, ambivalent i equilibrat; de l'activació de la via directa en resulta una inhibició dels nuclis de sortida (que estimula el moviment) i de l'activació de la via indirecta, amb la inhibició del GPe i la desinhibició del NST, en resulta una excitació dels nuclis de sortida del sistema (que frena el moviment).

En la MP hom considera que la depleció dopaminèrgica té com a conseqüència el desequilibri del sistema amb una relativa hiperactivitat de la via indirecta, això és, un augment de la inhibició del GPe i una desinhibició del NST, amb un conseqüent increment de l'excitació dels nuclis de sortida. Alhora la seva inhibició per la via directa s'hauria reduït. El resultat, doncs, seria un excés d'activació dels nuclis de sortida, amb un desequilibri a favor del fre al moviment.

Aquest model ha permès un avenç notable en el coneixement sobre la malaltia i ha estimulat alhora nous estudis neurocientífics. Els resultats dels quals, però, en el nou segle XXI, han demostrat que l'organització funcional dels GGBB està constituïda per una xarxa de connexions més complexa que no només el aquest simple sistema dual i jeràrquic; que inclou el concurs del complex centre-medià-parafascicular i la SN, i que alhora manté una organització somatotòpica. Es tendeix, doncs, a adoptar un model funcional de xarxa neuronal en la qual els seus diferents elements estan interconnectats i s'influencien en tota la xarxa. És a dir, els circuits mantenen una segregació funcional, convergent i paral·lela, però integrada.

Cal tenir present, a més, que el cervell té una notable capacitat per a compensar l'esgotament de la dopamina presinàptica, amb mecanismes compensatoris com l'augment de la síntesi de dopamina en les neurones supervivents i l'augment de les eferències de les dendrites de les neurones dopaminèrgiques. La denervació dopaminèrgica ha demostrat que genera una proliferació dels receptors D2, així com una col·localització de receptors D1 i D2. S'han proposat tres etapes de compensació que es correspondrien al període premotor de la MP:

- Un primer període durant el qual els mecanismes homeostàtics compensatoris són capaços d'"emmascarar" la malaltia.
- Augment de l'activitat dels nuclis dels ganglis basals de sortida (GPi) quan comença a fer fallida l'homeòstasi de dopamina de l'estriat.
- Augment de la intensitat de la compensació del dèficit per part d'estructures fora dels GGBB (per exemple, àrea motora suplementària de l'escorça) amb la conseqüent manifestació de la semiologia clínica motora de la MP.

4 PATOLOGIA

La lesió fonamental de la MP es localitza en la part compacta de la substància negra (SNc), on s'observa, a nivell macroscòpic, una progressiva despigmentació. A nivell microscòpic, s'hi constata una pèrdua neuronal i

gliosi; així mateix, en les neurones supervivents, s'hi pot observar la presència d'acúmuls citoplasmàtics anomenats cossos de Lewy. La degeneració axonal de les cèl·lules nígriques en l'estriat explica la disminució de la dopamina en aquesta estructura i l'alteració de la transmissió dopaminèrgica. En el moment que els primers símptomes de la MP sorgeixen, al voltant del 60 % de les neurones en la pars compacta de la substància negra s'han perdut, i el 80% de la dopamina estriatal s'ha esgotat.

A més de la degeneració de la SNc mesencefàlica, també s'observa neurodegeneració en el nucleus ceruleus pontí, en el nucli dorsal del vague medul·lar i en altres nuclis del tronc cerebral incloent el GPi, el complex del centre-medià-parafascicular, els nuclis del tegment pedunculoponti i els nuclis intralaminars caudals glutamatèrgics del tàlem. D'altra banda, estudis de ressonància magnètica volumètrica han trobat una atròfia significativa de l'hipocamp en pacients amb MP, amb o sense deteriorament cognitiu.

El diagnòstic patològic s'estableix en base a la presència de pèrdua neuronal a la SN i patologia de tipus Lewy. Si bé encara no hi ha un consens clar, la majoria dels investigadors accepta que els cossos de Lewy constitueixen la característica patològica de la MP, tot i que no són específics de la MP, ja que s'observen també en la vellesa i en altres malalties neurodegeneratives de tipus taupatia, amiloïdeopatia i sinucleïnopatia.

Els cossos de Lewy són inclusions eosinofíliques rodones del citoplasma neuronal. Els estudis immunohistoquímics han demostrat que els cossos de Lewy es componen principalment d'alfa-sinucleïna i d'ubiqüitina; també contenen calbindina, proteïnes del complement, subunitats de microfilaments, tubulina, proteïna 1 i 2 associada a microtúbuls, i una proteïna del substrat parkin anomenada substrat Pael-R.

En els pacients amb MP, els cossos de Lewy s'observen no només en la substància negra, sinó també en el nucli basal de Meynert, en el locus ceruleus, l'escorça cerebral, els ganglis simpàtics, el nucli dorsal del vague, el plexe mientèric de l'intestí, i fins i tot en el plexe simpàtic cardíac.

Hi ha controvèrsia en el fet de si els cossos de Lewy són tòxics per a les neurones com s'ha considerat tradicionalment o, en canvi, són neuroprotectors i, per tant, la seva gènesi disminueix la patologia de la MP. S'ha postulat que el que és tòxic són els oligòmers d'alfa-sincucleïna, per bé que hi ha autors que defensen que un tipus d'oligòmer (els tetràmers) són la forma fisiològica de la proteïna (i no pas el monòmer).

4.1. **Estadiatge de Braak**

Des del punt de vista tradicional, el procés patològic de la MP s'inicia amb la degeneració de les neurones dopaminèrgiques en la substància negra. Aquesta visió ha estat qüestionada pel neuropatòleg H. Braak, que ha proposat que els canvis patològics de la MP en el sistema nerviós central, tant els cossos de Lewy com les neurites de Lewy, s'inicien a la medul·la del tronc cerebral i en el bulb olfactori, i que progressen rostralment durant molts anys fins a assolir l'escorça cerebral en un procés predictible de sis etapes. Segons l'estadiatge de Braak, la progressió dels canvis patològics es produeix de la següent manera:

- Durant les fases presimptomàtiques 1 i 2, els canvis patològics es troben en el bulb raquidi i bulb olfactori (fase 1) i nuclis de la protuberància (fase 2).
- En les etapes 3 i 4, la patologia ha migrat rostralment a la part compacta de la substància negra i altres nuclis neuronals del mesencèfal i prosencèfal, així com l'uncus de l'hipocamp (fase 3) i la resta del sistema límbic (fase 4), moment en què els símptomes motors clàssics de la MP apareixen per primera vegada.
- En les etapes finals 5 i 6, el procés patològic envaeix l'escorça telencefàlica associativa (fase 5) i primària (fase 6).

Aquesta proposta és encara d'acceptació controvertida. També són controvertides altres hipòtesis que proposen l'origen de la patologia fora del sistema nerviós central.

5 SEMIOLOGIA CLÍNICA

5.1. **Manifestacions clíniques cardinals**

La MP es caracteritza per la lenta aparició, de manera asimètrica, de quatre manifestacions clíniques principals, cardinals: 1) la bradicinèsia, 2) el tremolor de repòs, 3) la rigidesa, i en avançar la malaltia, 4) l'alteració dels reflexos posturals.

1. **Bradicinèsia:** Lentitud generalitzada del moviment. És la principal causa de discapacitat de la malaltia. Afecta la cara i els músculs axials i, en combinació amb el tremolor i la rigidesa, fa que tasques simples com escriure, vestir-se o cordar-se esdevinguin difícils o impossibles. Es produeix un alentiment progressiu dels moviments voluntaris, particularment en la seva iniciació. El malalt ho pot descriure com una "debilitat", "falta de coordinació", "cansament" en apreciar les dificultats en l'inici del moviment. A la cara, li ocasionarà la pèrdua de la

riquesa de l'expressió de la musculatura facial, hipomimia. La bradicinèsia acostuma a començar distalment, en els braços, amb mala destresa dels dits. Els pacients es queixen de dificultat per a realitzar tasques com ara botonar la roba, lligar els cordons, fer doble clic a un ratolí de l'ordinador, escriure (micrografia) o agafar monedes d'una butxaca. A les cames, les queixes fan referència a caminar arrossegant els peus i amb la passa més curta (marxa "à petit pas") o una sensació d'inestabilitat. Els pacients també poden tenir dificultat per aixecar-se d'una cadira o sortir d'un cotxe. A mesura que la malaltia progressa, pot aparèixer el "bloqueig" o la "congelació" de la passa; de sobte el pacient es queda enganxat al lloc, incapaç de fer un pas endavant, com si els peus estiguessin enganxats a terra. Aquest fet es produeix típicament quan el pacient s'aixeca d'una cadira, intenta canviar de direcció mentre camina o canvia d'una superfície a una altra (creuar portes).

L'examen clínic de la bradicinèsia inclou l'avaluació dels moviments de les extremitats de cada costat del cos. La velocitat, l'amplitud i el ritme dels dits tocant, agafant la mà, els moviments de pronació-supinació de la mà, i flexions dorsal i plantar del peu.

2. **Tremolor:** Es presenta sovint en estadis inicials de la malaltia i és un tremolor de repòs, asimètric, groller (3-7 Hz, generalment 4-6 Hz), que disminueix, tanmateix, en mantenir una postura. Afecta principalment les mans i els peus, encara que també afecta amb freqüència els llavis, la barbeta i la llengua. El tremolor de les mans produeix el característic "comptar monedes" que es produeix per la postura de la mà, amb el canell flexionat, els dits estesos i el polze adduït. Sol començar per un braç o la cama i afectar posteriorment el membre contralateral. S'agreuja en situacions d'ansietat, excitació emocional o estrès.

   No és estrany que un tremolor de MP sigui present en maniobres posturals o en una acció; però en aquests casos, el tremolor serà encara més notable en el repòs. No obstant això, quan el tremolor és greu, pot ser difícil distingir entre un tremolor de repòs i un tremolor d'acció. Alguns pacients amb MP poden tenir un "tremolor reemergent", és a dir, un tremolor postural que es manifesta després d'una latència de diversos segons i que té una freqüència típica del tremolor de repòs de la MP, que convé distingir-lo i no confondre'l amb el tremolor essencial.

3. **Rigidesa (o hipertonia parkinsoniana):** Augment de la resistència al moviment passiu d'una articulació. En la MP estan rígids tots els músculs de les extremitats afectades, i es produeix un augment del to al llarg de tot el moviment passiu de l'extremitat, per la qual cosa s'ha comparat amb la sensació que es té quan es doblega un tub de plom (rigidesa plàstica). La combinació de l'augment del to i el tremolor ocasiona el fenomen de la "roda dentada", signe de Negro, que es nota millor quan es flexiona i s'estén passivament, o quan es supina i prona el canell del pacient. La rigidesa parkinsoniana es pot evidenciar amb la maniobra de Froment en estirar un grup muscular d'una extremitat, flexors i extensors del canell, mentre el pacient realitza un moviment voluntari amb l'extremitat contralateral. La rigidesa pot afectar qualsevol part del cos. Pot ocasionar l'anomenada "mà de l'estriat" (extensió de les articulacions interfalàngiques proximals i distals amb la flexió de les articulacions metacarpofalàngiques), la disminució del balanceig dels braços en caminar i la típica postura encorbada.

4. **Inestabilitat postural:** Per alteració dels reflexos posturals centrals que ocasionen sensació de desequilibri i propicien les caigudes. Amb la progressió de la malaltia, els pacients se senten inestables i de sobte s'adonen dels constants ajustaments posturals imperceptibles que es produeixen normalment. Tenen dificultat per mantenir-se drets en posició recta i, quan intenten caminar cap endavant, el cap i el tronc es mouen descompassats amb els peus, que són incapaços de seguir-los per evitar la caiguda, que pot ser greu, en caure els pacients "a plom" a terra. No s'atreveixen a canviar de direcció sense aturar-se i recuperar la seva postura inicial, i tornar a repetir el procés complet. Qualsevol maniobra en espais reduïts pot acabar en problemes. Entrar i sortir de la banyera, llevat que hi hagi alguna cosa on recolzar-se, pot arribar a ser impossible.

   Són també signes clínics freqüents addicionals l'aparició asimètrica dels símptomes i la resposta a simptomàtica a levodopa.

5.2. **Altres símptomes motors de la MP**

A més de les manifestacions cardinals de la malaltia, anteriors, la malaltia pot expressar-se clínicament també amb altres trastorns motors que són segons compromís de la:

- Musculatura craniofacial:
  - Hipomímia: cara de màscara o de "jugador de pòquer".
  - Disminució del parpelleig.
  - Trastorns de la parla: la disàrtria del pacient parkinsonià és hipocinètica i es combina amb una

hipofonia. Palilàlia (repetició d'una frase o una paraula amb una rapidesa cada vegada més gran). Disprosòdia, pèrdua de l'entonació de la veu.

- Disfàgia. Dificultat per a empassar sobretot en les primeres fases de la deglució.
- Sialorrea.

- Visual:
  - Visió borrosa.
  - Alteració de la sensibilitat al contrast.
  - Sàcades hipomètriques.
  - Deteriorament del reflex vestibulo-ocular.
  - Alteració de la mirada cap amunt i de la convergència.
  - Apràxia d'obertura de parpelles.

- Musculatura esquelètica
  - Micrografia.
  - Distonia.
  - Mioclònia.
  - Postura encorbada.
  - Camptocòrmia: flexió greu anterior de la columna toracolumbar.
  - Cifosi.
  - Escoliosi.
  - Torsió axial
  - Dificultat quan es vol girar en el llit.

- Marxa
  - Arrossegar els peus, passes curtes (marxa "à petit pas").
  - Congelació.
  - Festinació.

La majoria d'aquestes alteracions s'esdevenen pel concurs d'una o més de les manifestacions cardinals de la malaltia. A tall d'exemple, la disminució dels moviments espontanis associats, com ara la pèrdua dels gestos durant la conversa, la disminució de parpelleig dels ulls o la cara de màscara, són probablement el resultat d'una combinació de bradicinèsia i de rigidesa. La disfàgia és deguda a la bradicinèsia de la musculatura de la orofaringe, la qual cosa pot causar l'acumulació de saliva a la boca i baveig (sialorrea).

5.3. **Símptomes no motors de la MP**

Tot i que la MP ha estat tradicionalment considerada un trastorn del sistema motor, hom reconeix que és un trastorn neurològic complex sistèmic amb manifestacions tant motores com cognitives, autonòmiques i sensorials.

En els darrers temps hi ha hagut un renovat i creixent interès pels aspectes no motors de la MP que determinen també la pèrdua de la qualitat de vida del malalt gairebé tant com els aspectes motors i estan presents segons estudis recents en el 97% dels casos.

Símptomes no motors prodròmics o prediagnòstics

En alguns pacients les símptomes no motors de la MP com la hiposmia, el restrenyiment, la depressió i en particular el trastorn de la conducta del son REM poden precedir al propi parkinsonisme motor i al diagnòstic de la malaltia. Si bé convé no oblidar que aquests símptomes no deixen de ser o poc sensibles (el trastorn REM pot ser absent en fins a un 50% dels pacients amb MP i no tots el tenen premotorament) o poc específics (com el restrenyiment, la depressió o fins i tot la hipòsmia). De fet d'acord amb la hipòtesi de Braak la majoria de pacients amb diverses d'aquestes manifestacions anomenades premotores és molt probable que ja tinguin el procés neurodegeneratiu en una fase patològica relativament avançada (fase 3 sinó 4 encara que els símptomes corresponguin a la fase 1-2) tot i que encara no hi hagi manifestacions motores o aquestes siguin massa lleus com per a permetre un diagnòstic per criteris formals. Per tant, la recerca en genètica i en biomarcadors ha d'anar orientada a tenir millors eines per a detectar la malaltia amb una fiabilitat adequada i suficientment aviat com perquè possibles estratègies futures modificadores de la malaltia puguin arribar a mostrar-se eficaces.

Trastorns neuropsiquiàtrics:

Actualment es reconeix que la MP cursa amb freqüència amb trastorns cognitius i afectius que poden aparèixer en els estadis inicials i sobretot en les fases avançades, i que poden formar part de les fluctuacions "no motores".

- Trastorns de l'estat d'ànim com la depressió, l'ansietat, l'apatia i l'abúlia són habituals en pacients amb MP. La depressió és el més freqüent, fins a un 50% dels pacients amb MP tenen queixes depressives. La depressió que amb freqüència s'associa a l'ansietat pot ser reactiva o exògena, a causa de la discapacitat física produïda per la MP. Es produeix quan es diagnostica la malaltia, quan hi ha un empitjorament dels símptomes o quan sorgeixen complicacions en el tractament. L'altre tipus de depressió és la "bioquímica" o "endògena": el dèficit de dopamina contribueix a l'anhedonisme, l'apatia i

la manca de motivació amb els seus components de dèficit de recompensa, distrès emocional, dèficit executiu i dèficit d'autoactivació. Existeixen fluctuacions anímiques en relació a l'estat motor dels pacients fluctuants. La depressió major sembla ser un factor de risc per a una progressió més ràpida de la MP.

- Psicosi: Al·lucinacions i deliris. Són relativament freqüents en la MP, i s'observen en un 10-50% dels pacients. Atribuïbles a una difusió cortical dels cossos de Lewy o al tractament antiparkinsonià, tant dels agents dopaminèrgics o dels seus potenciadors (inhibidors de la COMT) com dels anticolinèrgics, els inhibidors de la MAO-B (selegilina i rasagilina) i l'amantadina; o a ambdós. Aquest problema és més freqüent en aquells pacients que ja tenen un deteriorament cognitiu, els quals són particularment sensibles als efectes mentals de tots els fàrmacs dopaminèrgics. Les al·lucinacions són majoritàriament visuals, més rarament auditives, olfactòries o tàctils; estereotipades i amb poca o cap implicació emocional. Els deliris més freqüents són de tipus persecutori, deliri de ruïna, zelotípia o creença de ser seguit, espiat o amenaçat. El nivell de consciència és clar en els estadis inicials. Les al·lucinacions inicials no solen produir temor o por. En fases més avançades pot aparèixer un comportament paranoic amb temor, disminució de l'atenció i idees de persecució. El trastorn psicòtic, més que el trastorn motor, sovint és el motiu d'ingrés del pacient en un centre residencial assistit.

- Conductes impulsives i compulsives. Són relativament freqüents en la MP, i s'observen en un 13-35% dels pacients tractats. Els trastorns compulsius (punding, walkabout, hobbysme), el trastorn per dependència dels fàrmacs dopaminèrgics o síndrome de disregulació dopaminèrgica i els trastorns del control dels impulsos, comparteixen un increment de la impulsivitat, amb respostes ràpides i poc planificades davant estímuls interns i externs, amb poca valoració de les conseqüències negatives tant per al propi subjecte com per als altres. La impulsivitat genera diferents conductes, entre els quals destaquen la ludopatia, la ingesta impulsiva, la compra compulsiva, la hipersexualitat, la piromania, la cleptomania i el trastorn explosiu. S'han postulat diversos factors de risc que contribueixen a la seva aparició. Destaquen una vulnerabilitat biològica personal, els antecedents psiquiàtrics personals i familiars d'impulsivitat, el sexe masculí, una edat d'inici precoç de la MP i una major duració de la malaltia, i sobretot la influència dels tractaments substitutius dopaminèrgics.

- Trastorn cognitiu i demència: S'estima que el 26,7% dels pacients amb malaltia de Parkinson presenten deteriorament cognitiu lleu (DCL), segons un informe de la Movement Disorder Society task force. La prevalença puntual estimada del DCL és del 30% i la prevalença acumulativa estimada és > 75% en els pacients amb MP que sobreviuen més de 10 anys. El grup de treball va revisar sistemàticament dos estudis prospectius i sis estudis transversals (n = 776) i va trobar que la freqüència de DCL augmenta amb l'edat, la duració i la gravetat de la malaltia, amb alguns pacients que mostren DCL ja en el moment del diagnòstic. El DCL pot afectar un nombre de dominis cognitius, essent més comuns els no-amnèsics que el amnèsic. El DCL també sembla ser un factor de risc per al desenvolupament posterior de demència.

  La disfunció cognitiva de MP és diferent de la característica pèrdua de memòria, afàsia, apràxia i agnòsia de la malaltia d'Alzheimer. En la demència de la MP la pèrdua de memòria és menys important al principi, mentre que la disfunció executiva i les deficiències visuo-espacials són característiques que poden ser evidents i limitar funcionalment el pacient abans que hom el consideri dement. Els primers signes de deteriorament cognitiu en pacients amb MP són la disfunció executiva, les alteracions visuoespacials, i la memòria verbal. Les proves de reconeixement facial, en particular, es deterioren precoçment.

  La demència de la MP es considerava clàssicament com de tipus subcortical, caracteritzada per bradifrènia o alentiment dels processos del pensament, síndrome disexecutiva, dificultat per canviar l'atenció mental i manca d'iniciativa, apatia, depressió, i menys sovint una síndrome afaso-apraxo-agnòsica com a la malaltia d'Alzheimer. Estudis longitudinals indiquen que del 20 al 60% dels pacients amb MP sense demència desenvolupen demència en el curs de 2-5 anys del diagnòstic, sent les alteracions corticals posteriors les més associades amb aquesta evolució i no tant les frontosubcorticals o dopaminèrgiques. Així, encara que és clínicament distingible de la malaltia d'Alzheimer, en ocasions la diferenciació no és fàcil. A més, poden coexistir sinergísticament les dues malalties, ja que totes dues són relativament freqüents en ancians. Els estudis de biomarcadors han mostrat consistentment que nivells reduïts d'amiloide-beta en líquid cefaloraquidi són predictius de demència en la MP.

- Fatiga: és una queixa comuna en pacients amb MP, sovint s'associa a la progressió de la malaltia, a la depressió i a la hipersòmnia diürna.

- Trastorns del son: són molt freqüents en la MP. Consisteixen inicialment en una alteració del ritme, amb fragmentació del son i despertars freqüents.

L'insomni té diferents causes: la nictúria, la falta de mobilitat i dificultat per girar-se al llit, la depressió, l'acatísia, el miòclon nocturn o la síndrome de les cames neguitoses. Altres problemes són els "somnis viscuts", els malsons, el trastorn de la conducta en el son, en els quals els pacients vocalitzen i breguen durant el son REM. I també l'excessiva somnolència diürna.

- Alteracions autonòmiques: la hipotensió ortostàtica (que pot produir síncope o presíncope), el restrenyiment, la seborrea, la urgència i incontinència urinària (causades per hiperreflèxia del detrusor), les alteracions de la regulació tèrmica amb hipersudoració i la disfunció sexual són també manifestacions tardanes d'aquesta malaltia.

  La disfunció sexual en la MP pot variar des de la baixa activitat a la hipersexualitat. La meitat dels pacients masculins poden tenir dificultats en aconseguir o mantenir l'erecció, mentre que les dones malaltes sovint relaten estretor vaginal, sequedat i incapacitat d'arribar a l'orgasme. La hipersexualitat, per altra banda, pot estar associada al tractament farmacològic o quirúrgic.

- Troballes dermatològiques: dermatitis seborreica.

- Disfunció olfactòria: és freqüent en la MP, amb dèficits en la identificació, discriminació i detecció de les olors. Aquests dèficits en l'olfacte poden precedir els símptomes motors o produir-se relativament d'hora en el curs de la MP. En ocasions, els pacients s'adonen del seu dèficit o que no identifiquen les pudors, però sovint no s'adonen del seu trastorn olfactiu.

- Dolor

5.4. **Subtipus Clínics de la MP**

Hom pot distingir els següents subtipus clínics principals de la MP:

- Tremòric

- Rígid-acinètic

- Mixt

- Amb inestabilitat postural i dificultat per a la marxa. Sovint solapat amb el fenotip rígid-acinètic

Alguns investigadors han postulat que la progressió de la malaltia podria variar segons el subtipus clínic. El subtipus tremòric tindria una evolució més lenta i amb menys repercussió neuropsicològica; però això és controvertit, i actualment no hi ha símptomes o signes en la MP que permetin predir amb precisió el curs de la malaltia.

3. Pronòstic en la malaltia de Parkinson

1 EVOLUCIÓ CLÍNICA

El curs clínic de la malaltia és al deterior progressiu, l'evolució és heterogènia i varia d'un cas a l'altre. En els estudis inicials de Hoehn i Yahr un 25% dels malalts esdevenien greument discapacitats als 5 anys, un 67% als 10 anys i un 80% als 15 anys. Els tractaments mèdics disponibles no han aconseguit modificar aquesta progressió.

La MP s'associa a un increment de la mortalitat. La mortalitat dels pacients amb MP d'edat avançada és de dues a cinc vegades més gran que en els controls de la mateixa edat. Si bé tots els estudis mostren una major mortalitat amb la MP, les taxes de mortalitat varien àmpliament entre els estudis, amb ratios de mortalitat respecte controls d'entre 0,9 a 3,8. La mitjana de supervivència oscil·la entre 6 a 22 anys. L'augment de l'edat i la presència de demència s'associen a un major risc de mortalitat.

1.1. Estadis motors de la MP

Habitualment s'utilitza la classificació en estadis de Hoehn i Yahr. Es tracta d'una escala ordinal que indica la situació evolutiva motora de la malaltia.

Anex 2: Estadis de Hoehn & Yahr

Estadi 0: Sense signes de la malaltia.
Estadi 1: Malaltia unilateral.
Estadi 1,5: Malaltia unilateral, amb afectació axial.
Estadi 2: Malaltia bilateral, sense afectació de l'estabilitat postural.
Estadi 2,5: Malaltia bilateral, amb afectació lleu de l'estabilitat postural.
Estadi 3: Lleu a moderada malaltia bilateral, amb inestabilitat postural.
Estadi 4: Greu alteració; encara capaç de caminar sense ajuda.
Estadi 5: En cadira de rodes o al llit.

L'escala de Schwab & England es gradua del 100% al 0%, amb intervals del 10%. Valora la discapacitat en tasques quotidianes d'activitats de vida diària (AVD). El 100% significa cap incapacitat i el 0%, una invalidesa total.

Anex 3:

Escala de Schwab & England& Yahr

100% Completament independent. Capaç de fer totes les tasques sense lentitud ni dificultat. Essencialment normal. No conscient de cap dificultat.

90% Completament independent. Capaç de fer totes les tasques amb cert grau de lentitud i dificultat. Pot trigar el doble del normal. Comença a ser conscient de certa incapacitat.

80% Completament independent en la majoria de les tasques. Triga el doble del normal. Consciència de dificultat i alentiment.

70% No completament independent. Més dificultats en algunes tasques. Triga tres o quatre vegades més del normal per fer-ne algunes. Pot passar la major part del dia en les tasques.

60% Alguna dependència. Pot fer la majoria de les tasques, però d'una manera excessivament lenta i amb molt d'esforç. Errors i algunes tasques impossibles.

50% Més dependent. Ajuda en la meitat de les tasques: molt lent. Dificultat en quasi tot.

40% Molt dependent. Pot ajudar en algunes coses, però en pot fer poques sol.

30% Amb esforç pot realitzar algunes tasques o començar-les sol. Necessita molta ajuda.

20% No pot fer res sol. Pot ajudar una mica en algunes coses. Invalidesa severa.

10% Totalment dependent. Completament invàlid.

0% Disfàgia i incontinència esfinteriana. Al llit.

1.2. **Fases clíniques de la MP**

D'una manera més simple hom distigeix la MP en el seu grau lleu (MP inicial) al moderat (MP en fase d'estat) fins l'avançat (MP amb complicacions), així com de la seva fase preclínica.

Síndrome "de Risc de MP" o MP prodròmica

El coneixement, corroborat pels estudis de neuroimatge, que quan apareix la semiologia clínica motora definitòria de la MP, la pèrdua neuronal ja ha estat significativa, conseqüència d'un procés anterior, ha conduït a hipotitzar l'existència prèvia d'una fase premotora, presimptomàtica, subclínica, prenígrica o preclínica de la malaltia.

Els coneixements en genètica, neuroimatge i de la patologia extranígrica de la MP han jerarquitzat aquestes hipòtesis amb el concepte de Síndrome de risc de MP (Syndrome Parkinson at risk) o de MP prodròmica.

En el vèrtex de la piràmide hi hauria la pròpiament MP diagnosticada, i en les seves bases:

En la categoria de MP prediagnòstica, s'inclourien els individus amb símptomes o signes parkinsonians, però que no complirien encara completament els criteris diagnòstics establerts.

Com a MP premotora s'inclourien els individus amb símptomes no motors precedents a la clínica motora, com ara la disminució de l'olfacte, la depressió, diversos símptomes gastrointestinals, en particular el restrenyiment, el trastorn del son REM, la dermatitis seborreica, el dolor i disfuncions autonòmiques.

La MP preclínica es referiria a les anormalitats de via nigroestriatal visualitzades per 18F-fluorodopa PET o SPECT, en absència de simptomatologia motora o no motora.

Finalment hi hauria els subjectes prefisiològics, que no presenten cap trastorn suggestiu de MP però tenen trets, com per exemple mutacions genètiques, que els confereixen un alt risc de desenvolupar la malaltia en el futur.

La identificació d'aquesta fase preclínica de la malaltia és especialment interessant de cara a la seva prevenció.

MP inicial

En aquest estadi la incapacitat és nul·la o mínima. El pacient realitza sense ajuda totes les activitats de la vida diària i li costa una mica tallar filets durs, cordar-se el primer botó de la camisa, aixecar-se d'una butaca molt baixa o girar-se amb rapidesa al llit. Segueix portant a terme les seves obligacions laborals i socials. En la seva exploració física, s'hi constata una lleugera disminució del braceig en el costat afectat, lleugera rigidesa, poca destresa i lleu tremolor.

MP en fase d'estat, o moderada

La progressió de la MP comença a impedir que el malalt porti a terme la seva activitat sociolaboral i familiar. Al pacient pot costar-li molt realitzar certes activitats de la vida diària, per a les quals ja necessita ocasionalment ajuda: botonar-se, introduir el braç a la mànigа de la jaqueta, entrar i sortir de la banyera, afaitar-se, tallar la carn, aixecar-se del llit i d'una butaca baixa. En l'exploració s'observa que la rigidesa i la bradicinèsia són marcades, el tremolor pot ser manifest, el pacient camina arrossegant la cama, no

braceja, el colze es col·loca en flexió i la mà comença a adoptar una postura en tenda de campanya. La síndrome s'ha fet bilateral, encara que és asimètrica i hi ha rigidesa axial. Els reflexos posturals encara es conserven i no hi ha episodis de congelació de la marxa.

MP avançada i amb complicacions

En la fase avançada de la malaltia, el pacient perd l'expressivitat facial, perd la prosòdia de la parla, la postura s'encorba, apareixen els problemes de congelació de la passa i festinació, de desequilibri i caigudes, s'alenteixen tots els moviments, necessita ajuda per vestir-se, menjar, fer-se la higiene, aixecar-se d'una cadira, girar-se al llit. Els símptomes no motors com les complicacions neuropsiquiàtriques poden ser notòris i el deterior cognitiu pot fer-se més evident. Els trastorns refractaris al tractament dopaminèrgic com la disfagia, la disartria, el desequilibri, els trastorns del son o la demència, han progressat fins discpactitar al pacient. A l'exploració, el parkinsonisme és bilateral i marcat i s'han perdut els reflexos posturals, els signes axials són més rellevants.

La combinació, d'una banda, del tractament de la MP a llarg termini amb levodopa, i la mateixa progressió de la malaltia, de l'altra, es tradueix en una progressiva pèrdua d'eficàcia simptomàtica del tractament dopaminèrgic en un grup de pacients, i, en d'altres, s'associa amb l'aparició de complicacions, principalment fluctuacions motores i discinèsies (moviments involuntaris). Aquests pacients entren en una nova fase de la malaltia, en la qual apareixen una sèrie de canvis que obliguen a fer importants modificacions en el tractament. El malalt, que fins ara havia obtingut una millora notable, i sobretot estable, percep que per moments s'aguditzen els símptomes de la malaltia. A aquests períodes d'empitjorament dels símptomes parkinsonians se'ls anomena "períodes off". No obstant això, durant una gran part del dia, existeixen moments en els quals el pacient es troba bé, amb pocs símptomes parkinsonians, anomenats "períodes on". Els períodes off s'alternen amb els on, i aleshores es diu que el pacient presenta fluctuacions. A més d'aquestes oscil·lacions de la clínica parkinsoniana, durant els períodes on apareixen moviments involuntaris anormals, anomenats "discinèsies". Les fluctuacions motores són més complexes i menys previsibles com més duren la malaltia i les discinèsies. En la MP juvenil, les fluctuacions són més primerenques i més severes.

Les fluctuacions i discinèsies produeixen un canvi substancial en l'expressió clínica de la MP durant el tractament prolongat amb levodopa. Amb el pas dels anys apareix una pèrdua de l'eficàcia de la medicació, i ens trobem amb una etapa més greu, més complexa, fisiopatològicament mal coneguda, i de tractament menys eficaç.

1.3. **Complicacions - Fluctuacions motores**

Són les complicacions més freqüents del tractament perllongat amb fàrmacs dopaminèrgics. La seva incidència és del 80% en els pacients joves i d'un 44% en pacients vells després de 5 anys de tractament amb levodopa. Les fluctuacions motores es defineixen com la presència de períodes durant els quals el pacient no respon adequadament a una dosi de levodopa o els seus efectes duren poc temps.

- Acinèsia o deteriorament "fi de dosi" (fenomen del wearing-off) És la fluctuació més freqüent; es tracta d'un declivi regular i previsible de l'efecte de la levodopa que s'esdevé de 2 a 4 hores després de cada dosi, de manera que reapareixen els símptomes parkinsonians abans de la següent. Com més curt és el període amb una bona resposta a la levodopa, més greu és el fenomen del wearing-off. Està directament relacionat amb el declivi en plasma del nivell de levodopa, i a mesura que disminueix el nivell plasmàtic d'aquest fàrmac, va disminuint la resposta clínica.

- Fenomen o resposta on-off (fluctuacions complexes) També anomenat "oscil·lacions a l'atzar" o on-off veritable. Es tracta d'una resposta sobtada i imprevisible que no té relació amb la dosi o l'horari de la levodopa. L'efecte de la medicació es perd sobtadament i apareix i desapareix bruscament el parkinsonisme. A la gradual pèrdua de l'efecte o wearing-off s'oposa el brusc desenvolupament dels períodes off d'aquest fenomen. El pacient passa de l'on a l'off sobtadament, i d'aquí el seu nom. La seva gènesi sembla radicar en els mecanismes que intervenen en l'acció central de la levodopa. És un problema molt difícil de resoldre.

- Falta d'efecte de dosis individuals (absència de resposta on) Certes dosis poden començar a fallar, i la manca d'efecte sol produir-se a la tarda-nit, probablement per l'absorció inadequada o per un buidament gàstric pobre, que impedeixen que alguns comprimits passin a l'estómac. Apareix en pacients amb fluctuacions greus, i en general amb una gran quantitat de preses al dia: l'efecte terapèutic pot coincidir amb la presa següent, i el resultat és una estimulació dopaminèrgica excessiva, amb els seus efectes tòxics corresponents.

1.4. **Complicacions - Discinèsies**

Són moviments involuntaris anormals, produïts en la MP pels agents dopaminèrgics. La seva freqüència és del 30-80% després de 5-7 anys de tractament amb levodopa. L'inici de les fluctuacions motores coincideix

habitualment amb l'aparició de discinèsies. Les discinèsies més freqüents són la corea (moviments involuntaris breus, usualment distals, ràpids i sense propòsit) i la distonia (contraccions musculars perllongades i lentes que originen postures anormals), però pot haver-hi altres tipus (com el balisme).

Després de les fluctuacions, són el problema més important que apareix després del tractament crònic amb agents dopaminèrgics. Les discinèsies coreiques poden aparèixer en fases primerenques del tractament, però la seva incidència augmenta amb els anys. Al principi, la corea és més comuna que la distonia, però amb la continuació del tractament els pacients desenvolupen més distonia i menys corea. Al final pot haver-hi una barreja de les dues discinèsies, però el component distònic és més incapacitant.

En fases avançades de la MP, les discinèsies són inseparables dels efectes antiparkinsonians de la medicació, de manera que si apareixen i es redueixen els fàrmacs en un intent de controlar-les, és a costa d'un increment del parkinsonisme. Actualment les discinèsies severes i invalidants són unes de les indicacions de la cirurgia en la MP. Existeixen tres patrons bàsics de discinèsies:

- Discinèsies de pic de dosi Són les més freqüents i també s'anomenen "discinèsies on". Es produeixen durant el màxim efecte de la levodopa, que correspon a la màxima concentració en el cervell i al major grau de mobilitat. Les discinèsies acostumen a ser generalitzades i a afectar les extremitats, el tronc i el cap. Aquestes discinèsies de pic de dosi anuncien l'aparició de les fluctuacions motores. Tendeixen a ser pitjors en el costat més afectat i reflecteixen la major pèrdua de dopamina nigroestriatal. El major factor de risc per al desenvolupament d'aquest tipus de discinèsia és la gravetat de la malaltia. La "corea de pic de dosi" és més freqüent que la distonia i es produeix abans. La seva intensitat és molt variable i es manifesta com una lleugera intranquil·litat a penes perceptible, fins a moviments coreics que mereixerien la qualificació de "balístics". Aquests poden produir traumatismes a la pell per les repetides rascades, sudoració i un aprimament accelerat progressiu. Amb el temps poden adquirir un caràcter distònic molt més invalidant.

- Discinèsies difàsiques També conegut com a fenomen D-I-D (distonia-millora-distonia). El pacient presenta discinèsies tant a l'inici com al final de l'interval entre les dosis, que corresponen a l'augment i a la caiguda dels nivells de levodopa, encara que el seu mecanisme és desconegut. La majoria s'associen a fluctuacions. Els moviments poden ser distònics, coreics, o d'ambdós tipus. De forma característica, consisteixen en moviments rítmics alternants de les extremitats inferiors, la qual cosa facilita el diagnòstic d'aquest fenomen, que pot ser conseqüència d'unes dosis farmacològiques infraterapèutiques. El seu mecanisme és desconegut i és de difícil tractament.

- Distonia precoç matutina (distonia de l'off) Aquesta "distonia de l'off" sorgeix amb més freqüència al matí, però es pot veure a qualsevol hora quan es redueixen els nivells de levodopa plasmàtica, i al mateix temps es veuen altres signes de la MP. Aquesta distonia està clarament relacionada amb les fluctuacions per levodopa, ja que quan se suspèn la levodopa, desapareix, però també millora quan la dosi de levodopa fa efecte i s'entra en "on". Es tracta per tant d'una paradoxa farmacològica, ja que el mateix fàrmac que la produeix, la pot resoldre. Sol afectar els peus i les cames.

1.4. **Complicacions - No motores**

El tractament perllongat amb fàrmacs dopaminèrgics també pot conduir a fluctuacions de símptomes psíquics i vegetatius. Així com a l'aparició o agreujament de trastorns psicòtics amb il·lusions, al·lucinacions, episodis confusionals, i deliris, i conductes impulsives i compulsives, i també trastorns del son. Aquestes complicacions malmeten de forma marcada la qualitat de vida dels pacients.

4. Diagnòstic de malaltia de Parkinson

1 CRITERIS DIAGNÒSTICS

La MP es defineix com una síndrome clínica i anatomopatològica. El seu diagnòstic, per tant, malgrat els avenços en neurogenètica, neuroimatge funcional i sonografia entre d'altres, continua essent clínic amb confirmació histopatològica. No hi ha proves fisiològiques o d'anàlisi de sang, que siguin diagnòstiques. El veritable patró d'or diagnòstic segueix sent l'examen histopatològic. El diagnòstic de sospita de MP és, doncs, essencialment clínic, i es basa, segons **criteris convencionals**, en reconèixer:

a) La presència de símptomes i signes de parkinsonisme (és a dir, bradicinèsia, tremolor, rigidesa i inestabilitat postural) quan es constaten dues de les tres manifestacions clíniques cardinals de la malaltia (bradicinèsia; i tremolor, o rigidesa o alteració dels reflexs posturlas).

b) L'exclusió del tremolor essencial i d'altres malalties neurodegeneratives que no són la MP idiopàtica (demència amb cossos de Lewy, degeneració corticobasal, atròfia multisistema, paràlisi supranuclear progressiva, forma rígida de malaltia de Huntington, demència frontotemporal amb parkinsonisme, atròfia dentat-rubro-pal·lido-Luysiana, atàxies espinocerebel·loses) i d'una àmplia varietat de trastorns causants de parkinsonisme secundari; amb l'absència de dades incompatibles amb el diagnòstic de MP i que són pròpies d'aquestes malalties i trastorns. Aquestes dades incompatibles amb MP són: presa de fàrmacs amb efectes parkinsonitzants, haver patit determinades intoxicacions, antecedents d'encefalitis o crisis oculogires, començament agut o curs esglaonat, evidència de malaltia cerebrovascular, caigudes precoces o parèsia de la mirada supranuclear, aparició de signes cerebel·losos o piramidals, signes autonòmics intensos i precoços, demència inicial o precoç, signes corticals focals, disfàgia o disàrtria precoces, distonia de començament pel braç, i evolució estacionària.

Amb aquests criteris es diagnostiquen pràcticament tots els casos de MP. Per tant, la seva sensibilitat de diagnòstic és molt elevada, encara que amb aquests es pot catalogar com MP a pacients amb una clínica que correspon a altres processos, la qual cosa succeeix en aproximadament un de cada quatre malalts (20-25% de falsos positius). És a dir, l'especificitat és baixa.

Per augmentar la seguretat diagnòstica s'han proposat uns **criteris selectius de diagnòstic de MP**, que poden ser exigits per exemple, en un assaig clínic, establint criteris diagnòstics per a la recerca i esquemes diagnòstics probabilístics que dsitingeixen una MP clíncament possible, probable o definida. Augmenta així l'especificitat, però disminueixt la sensibilitat, ja que així només s'inclouen una mica més d'una tercera part dels malalts amb MP.

Fins al present, els criteris més extensament emprats són els definits per la *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* molt específics, i s'exposen en aquest algoritme diagnòstic:

Esglaó 1. Diagnòstic de síndrome parkinsoniana

Constatació de l'existència de parkinsonisme. Cal que existeixi:

- bradicinèsia
- i almenys un dels següents criteris:
  - rigidesa muscular,
  - tremolor de repòs de 4-6 Hz
  - o inestabilitat postural.

Esglaó 2. Criteris d'exclusió de la MP

- ictus de repetició amb progressió esglaonada de la síndrome parkinsoniana
- història de traumatismes cranioencefàlics repetits
- història d'encefalitis definida
- crisis oculogires
- tractament neurolèptic a l'inici dels símptomes
- afectació de més d'un familiar
- remissió persistent
- signes estrictament unilaterals després de tres anys
- paràlisi supranuclear de la mirada
- signes cerebel·losos
- intensa participació autonòmica precoç
- intensa demència precoç amb afectació de la memòria,llenguatge i praxis
- signe de Babinski
- troballa de tumor cerebral o hidrocefàlia comunicant en la TC cerebral
- resposta negativa a dosis molt elevades de levodopa (si s'exclou una malabsorció)
- i exposició a MPTP.

Esglaó 3. Criteris positius per a MP

Són criteris prospectius de recolzament. En calen tres o més per al diagnòstic de seguretat d'entre:

- començament unilateral,
- presència de tremolor de repòs
- curs progressiu
- asimetria persistent amb major afectació del costat pel qual van començar les alteracions
- resposta excel·lent a la levodopa (70-100%)
- corea intensa produïda per levodopa
- resposta a la levodopa persistent durant almenys cinc anys
- i curs clínic que es perllonga 10 o més anys.

Un criteri de recolzament que augmenta l'especificitat del diagnòstic és la resposta a la teràpia dopaminèrgica. Si hi ha una millora amb els fàrmacs dopaminèrgics, en general indica que el parkinsonisme és d'origen presinàptic. El més senzill és veure la resposta amb levodopa, que es considera negativa només si dosis elevades, d'almenys 1.000 mg/dia, són ineficaces. Un test més ràpid és la resposta a l'apomorfina subcutània. No obstant això, hi ha un 20-30 % de falsos positius, subjectes amb parkinsonisme vascular i un 20% de pacients amb parkinsonisme per atròfia multisistema poden respondre inicialment a levodopa, i un 30% de falsos negatius, que no responen a una dosi aguda.

D'acord amb la revisió basada en l'evidència de l'American Academy of Neurology, es poden tenir com a criteris suggestius d'exclusió de MP la presència en estadis inicials de les característiques clíniques següents:

- Caigudes precoçment o en la presentació de la malaltia.
- Mala resposta a la levodopa.
- Signes motors simètrics.
- Ràpida progressió a l'etapa de Hoehn i Yahr 3, malaltia de lleu a moderada, amb certa inestabilitat postural, però físicament independent.
- Manca de tremolor.
- Disautonomia a principis del curs de la malaltia, manifestada amb urgència urinària / incontinència i la incontinència fecal, retenció urinària que requereix cateterisme, fallida persistent de l'erecció o hipotensió ortostàtica simptomàtica.

Recentment la Movement Disorders Society ha fet públic uns criteris actualitzats: els Movement Disorder Society Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's

disease, per a ser emprats tant en investigació com en la pràctica clínica. Amb els quals un cop s'ha diagnosticat un parkinsonisme, si hi ha absència de criteris d'exclusió absoluts, almenys dos criteris de suport i cap criteri d'alerta o "bandera vermella" (red flags) es pot concloure el diagnòstic de MP clínicament establerta; i es conclou el diagnòstic de MP clínicament probable i si hi ha l'absència de criteris d'exclusió absoluts, però la presència de criteris d'alerta - banderes vermelles contrapesada per criteris de suport (això és si 1 bandera vermella està present, també ha d'haver almenys 1 criteri de suport, i si hi ha 2 banderes vermelles, es necessiten almenys 2 criteris de suport, sense que es permetin més de 2 banderes vermelles).

En els criteris s'incorpora la semiologia no motora, com la hipòsmia com a criteri diagnòstic de suport i l'absència de símptomes no motors en el curs de 5 anys d'evolució com a un senyal d'alerta - bandera vermella. Se suprimeixen els antecedents familiars. S'inclouen també les exploracions complementàries com la gammagrafia cardíaca amb MIBG que objectivi denervació simpàtica cardíaca, com a criteri diagnòstic de suport, i la normalitat de la neuroimatge funcional del sistema dopaminèrgic presinàptic com a criteri d'exclusió absolut.

Un altre canvi important en aquests nous criteris diagnòstics és l'eliminació de la demència com a criteri d'exclusió de manera que sota el paraigües d'aquests criteris la "one year rule" per a diferenciar la demència amb cossos de Lewy del Parkinson-demència ja no seria aplicable i es podria classificar com a "MP subtipus: demència amb cossos de Lewy" els pacients que compleixin criteris de MP però que hagin desenvolupat demència amb anterioritat al parkinsonisme o en els 12 mesos següents a aquest.

Precisió diagnòstica clínica. Tot i que el diagnòstic clínic de la MP idiopàtica pot semblar relativament senzill, l'exactitud d'aquest diagnòstic quan s'utilitza l'examen neuropatològic com a prova definitiva, pot ser tan baixa com del 75%. D'altra banda, la precisió diagnòstica s'incrementa fins a un màxim de 90% si els pacients són seguits a llarg termini per especialistes en trastorns del moviment.

2 PROCEDIMENTS DIAGNÒSTICS PARACLÍNICS

El diagnòstic de la malaltia de Parkinson és problemàtic a causa de la manca d'una prova estàndard de referència. El diagnòstic es fa generalment clínicament. Els resultats de les proves neurodiagnòstiques complementàries no són doncs suficients per al diagnòstic de MP. La revisió sistemàtica de l'American Academy of Neurology, publicada el 2006, no va trobar evidències suficients per donar suport o refutar el valor de determinades proves complementàries com les imatges de ressonància magnètica, la ultrasonografia del parènquima cerebral, la tomografia per emissió de positrons (PET) amb 18F fluorodeoxiglucosa (FDG), els estudis d'urodinàmica, les proves de funció autonòmica, electromiografia rectal o uretral, per distingir la MP d'altres síndromes parkinsonianes.

Neuroimatge convencional.

La neuroimatge no és diagnòstica en l'avaluació d'una sospita de MP. Però s'ha de realitzar per excloure anormalitats estructurals específiques (per exemple, hidrocefàlia, tumors o infarts lacunars). La ressonància magnètica cerebral també pot ser útil en pacients amb troballes clíniques que suggereixen parkinsonisme atípic quan es palesa una atròfia mesencefàlica o cerebel·losa i de tronc encefàlic.

Noves tècniques de Ressonància Magnètica.

Les tècniques de ressonància magnètica més avançades, com la volumetria, l'espectroscòpia, la difusió o les seqüències per a detecció de dipòsits de ferro, són mètodes prometedors, tot i que encara d'ús experimental i no suficientment validades, i en ocasions amb problemes alhora d'aplicar-les per a l'ús clínic en pacients individuals en contrast a la seva potència estadística en estudis comparatius entre grups d'individus.

Neuroimatge funcional

Tant el PET (Positron Emission Tomography o "tomografia per emissió de positrons") com el SPECT (Single Photon Emission Computed Tomographic Imaging o "imatge computeritzada tomogràfica d'emissió de fotons") són mètodes d'estudi objectius i no invasius del sistema dopaminèrgic nigroestriatal que han aconseguit d'aproximar-se a l'estudi de la integritat de la via nigroestriada, tant presinàptica (PET amb fluorodopa, PET amb C11-dihidrotetrabenacina, DATScan amb I123bCIT) com postsinàptica (PET amb racloprida i SPECT amb iodebenzamida (IBZM).

El PET amb fluorodopa (18F-dopa) determina la integritat dels terminals dopaminèrgics de l'estriat: en la MP existeix una característica reducció de la captació de fluorodopa, en especial en el putamen i en fases mitjanes i avançades de la MP. El PET discrimina els pacients dels subjectes normals amb una alta fiabilitat.

Els "transportadors estriatals de dopamina" són unes proteïnes presinàptiques situades a la membrana de les

neurones dopaminèrgiques, i per tant són un marcador potencial d'aquestes neurones. La seva funció és captar activament la dopamina de l'esquerda sinàptica després de la fi de la interacció de la dopamina amb els receptors postsinàptics. La degeneració del circuit nigroestriatal i la conseqüent reducció o pèrdua dels transportadors de dopamina en l'estriat, particularment en el putamen, s'esdevé en les "síndromes parkinsonianes presinàptiques", com la MP, però també en altres malalties com l'atròfia multisistèmica o la paràlisi supranuclear progressiva (PSP). La imatge d'aquests transportadors és una eina clínica per a detectar degeneració del circuit dopaminèrgic nigroestriatal. Els radiolligants utilitzats amb el PET per al mesurament dels transportadors de dopamina són l'11C-nomifensina i l'11C-WIN35.428, i amb el SPECT: el 123I- β-CIT, i en especial, el 123I-FP-CIT (DATScan).

Els estudis amb SPECT (i també amb PET) ajuden a diferenciar els "parkinsonismes presinàptics" del tremolor essencial i d'aquelles formes de parkinsonisme en les quals no existeix pèrdua de cèl·lules dopaminèrgiques presinàptiques, com el parkinsonisme farmacològic, la distonia amb resposta a levodopa o el parkinsonisme psicogen. En els casos de parkinsonisme incert o atípic, el DATScan és un procediment objectiu per confirmar o excloure un parkinsonisme presinàptic, amb un alt valor predictiu positiu. És a dir, un SPECT alterat és capaç de predir correctament el diagnòstic d'un parkinsonisme presinàptic. La sensibilitat d'aquesta tècnica per al diagnòstic clínic del parkinsonisme és del 95-97%. Es tracta d'un mètode ràpid de diagnòstic, ja que per la seva ràpida cinètica, la imatge s'obté de tres a sis hores després del subministrament del radiolligant, la qual cosa suposa una major comoditat per al pacient i és a l'abast de l'assistència rutinària en un Servei de Medicina Nuclear. Hi ha un grup de pacients en què la correlació clínica no és bona, i falten estudis correlacionats amb necròpsies.

Els receptors D2 postsinàptics estan preservats a l'estriat dels pacients amb MP, mentre que en d'altres síndromes parkinsonianes del tipus de l'atròfia multisistèmica i la paràlisi supranuclear progressiva l'afectació dels receptors estriats D2 exclou el diagnòstic de MP. La iodebenzamida (IBZM) marcada és el radiolligant utilitzat per observar els receptors D2 en el SPECT.

El PET i el SPECT es consideren avui en dia les tècniques d'imatge més sensibles en la detecció de la MP, i també són una eina útil per a diferenciar la MP d'altres afeccions parkinsonianes. Comparat amb el PET, el SPECT és una tècnica relativament simple, menys cara i d'ús rutinari en la pràctica clínica, que permet l'estudi dels receptors dopaminèrgics i transportadors de dopamina en l'estriat humà.

Els recents MDS-PD criteria considera la normalitat de la neuroimatge funcional del sistema dopaminèrgic presinàptic com a criteri diagnòstic de MP d'exclusió absolut.

Gammagrafia cardíaca amb MIBG

És una tècnica radiològica funcional de SPECT que avalua la integritat de les cèl.lules postganglionars del sistema simpàtic cardíac. Permet diferenciar la MP, en la qual hi ha afectació del sistema nerviós autònom amb denervació cardíaca postganglionar (com n´hi ha també en la malaltia de cossos de Lewy difusos i en la fallida autonòmica pura), d'altres parkinsonismes degeneratius (atròfia multisistema, paràlisi supranuclear progressiva o degeneració corticobasal) a més del parkinsonisme vascular. Sembla, doncs, una tècnica útil per al diagnòstic de la MP i per al seu diagnòstic diferencial, tot i ser necessaris estudis més extensos i amb comparació histopatològica.

Els recents MDS-PD criteria considera la denervació simpàtica cardiaca, amb la gammagrafia cardiaca amb MIBG com a criteri diagnòstic de MP de suport.

Sonografia de parènquima cerebral.

També anomenada ultrasonografia transcranial. La troballa d'augment de l'ecogenicitat de la substància negra és clarament característica de la MP respecte a subjectes sans. I també permet distingir-ho d'altres parkinsonismes degeneratius. També s'ha descrit que la hiperecogenicitat en substància negra podria precedir al diagnòstic clínic de la malaltia. Es tracta d'una tècnica senzilla i a l'abast, però que també necessita estudis amb més pacients i amb correlació histopatològica.

Proves olfactòries

Tot i la seva escassa utilització en la pràctica clínica és una prova que podria ser prometedora per al diagnòstic precoç de la MP. El test més emprat és el test d'Upsit, que inclou 40 olors, algunes d'elles són però estranyes en el medi cultural català.

Proves de funció autonòmica

No es pot recomanar actualment el seu ús rutinari en l'estudi diagnòstic de MP. En alguns casos poden ser útils per al diagnòstic diferencial entre MP i atròfia multisistema, per exemple.

Proves genètiques

En determinats centres de recerca es poden realitzar estudis genètics, però la contribució dels resultats al diagnòstic és incerta. En l'actualitat, la interpretació dels tests genètics és problemàtica i tampoc no condueix a tractaments específics. No és, doncs, recomanable actualment el seu ús com a rutina diagnòstica.

3 DIAGNÒSTIC HISTOPATOLÒGIC

El diagnòstic definitiu de certesa de la MP és histopatològic, per tant, és un diagnòstic post mortem. El veritable "patró or" per al diagnòstic de la malaltia és l'examen neuropatològic. Malgrat els avenços recents, el diagnòstic de MP avui en dia només es pot fer amb certesa en l'autòpsia.

Aquest diagnòstic s'estableix en base a la presència de pèrdua neuronal a la SN i patologia de tipus Lewy. A més de la pèrdua neuronal alló més característic, però no específic, des d'un punt de vista anatomopatològic, és la presència dels cossos de Lewy. Aquests cossos es troben en el citoplasma de les neurones de la substància negra, del nucli basal de Meynert, del locus ceruleus, de ganglis simpàtics, del nucli dorsal del vague i fins i tot en el plexe mientèric, així com en l'escorça cerebral. Es tracta d'inclusions arrodonides eosinofíliques amb un quore dens granulós i elements fibril·lars solts estesos en un halo perifèric. Els cossos de Lewy poden arribar a estar presents en el 10% de cervells de persones normals ancianes, però són molt més nombrosos en la substància negra (SN) de pacients amb MP. També estan augmentats en altres malalties neurodegeneratives com la malaltia per dèficit de pantotenat cinasa 2, l'atàxia telangièctasia, la PSP i la degeneració corticobasal (DCB). També en els cervells de MP s'han trobat cossos pàl·lids, sobretot en la SN i en el locus ceruleus, però són menys nombrosos que els cossos de Lewy i menys fiables per al diagnòstic de MP.

En la MP no hi ha un únic i exclusiu quadre clinicopatològic. Aquesta manca d'especificitat de les troballes patològiques ha fet pensar en la possibilitat que la MP no sigui una malaltia específica i única, sinó més aviat una síndrome, en la qual hi confluirien malalties genètiques i esporàdiques diferents.

2

TRACTAMENT DE LA MALALTIA DE PARKINSON

1. Nivell d'evidència

1 NIVELLS D'EVIDÈNCIA

En aquestes guies s`utilitzen els nivells d'evidència establerts per l'Acadèmia Americana de Neurologia (Neurology 2008; 72:8-10).

Tipus d'estudis

-Classe I: estudis d'alta qualitat, cecs, controlats i aleatoritzats.

-Classe II: estudis propectius, controlats, però no aleatoritzats o no cecs.

-Classe III: altres investigacions, com estudis obsevacionals.

-Classe IV: Estudis no controlats, series de casos o opinió d'experts.

Classificació dels nivells d'evidència i recomanacions

-A= Nivells d'evidència establerts com eficaços, ineficaços o perjudicials (o establerts com útils/predictius o no útils/predictius) per a l'afecció donada en la població especificada. Aquest nivell de qualifiació precisa de al menys dos estudis de classe I.

-B= Nivells d'evidència probablement eficaços, ineficaços o perjudicials (o probablement útils/predictius o no útils/predictius) per a l'afecció donada en la població especificada. Aquest nivell de qualifiació precisa de al menys un estudi de classe I, o dos estudis de classe II.

-C= Nivells d'evidència possiblement eficaços, ineficaços o perjudicials (o possiblement útils/predictius o no útils/predictius) per a l'afecció donada en la població especificada. Aquest nivell de qualifiació precisa de al menys un estudi de classe II, o dos estudis de classe III.

-U= Les dades son insuficients o contradictòries. Donat el coneixement actual, la utilitat del tractaemnt o de la prova de predicció no està comprovada.

2

Teràpia neuro-protectora

Modificadora del curs de la malaltia

Un dels principals objectius de la comunitat neurocientífica és el desenvolupament de teràpies neuroprotectores que retardin o aturin la progressió de la MP.

L'estratègia es dirigeix a interferir en els mecanismes patofisiològics de la degeneració i la disfunció neuronal a la MP. Aquesta mort neuronal en la MP podria estar mitjançada per mecanismes apoptòtics. Els inductors de la cascada apoptòtica semblen ser l'excitotoxicitat, l'estrès oxidatiu i l'alteració de la cadena mitocondrial, per la qual cosa els fàrmacs potencialment neuroprotectors són els factors neurotròfics, els inhibidors de l'apoptosi o els agents antioxidants.

Quatre grans assajos controlats han investigat l'efecte neuroprotector de diveros fàrmacs: selegilina (1989), pramipexol (2002), ropinirol (2003) i rasagilina (2009). En tots quatre casos el resultat del corresponent estudi ha estat positiu, indicant un possibe efecte neuroprotector. Ara bé, problemes metodològics dels estudis amb pramipexol, ropinirol i rasagilina han fet que els resultats fossin controvertits. Tanmateix, el clar efecte simptomàtic de la selegilina i la rasagilina podria explicar els resultats positius dels estudis.

Els darrers 3 anys hi ha hagut assaigs negatius per al tractament amb neurturina a través d'adenovirus AAV2, creatina, pramipexol i pioglitazona. Actualment hi ha assajos clínics en marxa per a avaluar altres potencials mecanismes d'acció neuroprotector a la MP com la isradipina (bloqueig de canals de calci), nicotina (agonista nicotínic), cafeïna (antagonista del receptor de l'adenosina) i la teràpia viral amb factor de creixement derivat de la glia (GDNF) amb AAV2, sense oblidar que la immunització contra alfa-sinucleïna tant activa (com el PD01 que és un pèptid recombinant d'alfa-sinucleïna destinat a generar una resposta immunitària contra aquesta proteïna) com passiva (com el PRX002 que és un anticòs monoclonal anti-a-sinucleïna). La majoria d'aquests assaigs són de seguretat (fase II) però inclouen variables d'eficàcia igual que les fases obertes de seguiment dels assaigs en fase I ja completats de manera que en els propers anys tindrem informació sobre el potencial d'aquestes estratègies.

Conclusions

Malgrat els esforços per a desenvolupar fàrmacs neuroprotectors en la MP, en l'actualitat no hi ha una evidència que doni suport a cap dels assajos fets sobre el tema. En qualsevol cas la selegilina i la rasagilina han mostrat un efecte modificador del curs de la malaltia lleu però significatiu i en tenir pocs efectes secundaris i una posologia còmoda, és justificable la seva utilització en la MP de recent diagnòstic i amb simptomattologia lleu **[grau de recomanació B]**.

3. Tractament simptomàtic motors de la malaltia de Parkinson

3.1. Tractaments simptomàtics convencionals

Cal que es perdin entorn un 80% de cèl·lules de la substància negra perquè no arribi dopamina suficient al putamen i comenci la simptomatologia motora. El fet que en la MP es conservi la cèl·lula de l'estriat on es troben els receptors dopaminèrgics permet una teràpia substitutiva. L'objectiu de la teràpia simptomàtica és millorar la incapacitat funcional (lentitud en les tasques motores, dificultat per a la marxa...).

El tractament ha de ser individualitzat. Hi ha certa controvèrsia sobre si el tractament simptomàtic s'ha de començar a partir del diagnòstic o bé quan el pacient comença a experimentar incapacitat funcional. L'objectiu no és eliminar tots els símptomes i signes, la qual cosa pot no ser possible o requerir altes dosis de medicació, sinó mantenir una situació funcional acceptable amb els menors efectes indesitjables.

Hi ha diferents alternatives terapèutiques que es poden utilitzar en el tractament simptomàtic de la MP: levodopa, agonistes dopaminèrgics, inhibidors de la MAO-B, inhibidors de la COMT, anticolinèrgics, amantadina i safinamida. A la taula 1 s'exposen els fàrmacs disponibles pel tractament dels símptomes motors en la MP amb els seus graus de recomendació.

1 LEVODOPA

Característiques

La levodopa és el fàrmac simptomàticament més efectiu en el tractament de la MP. Es tracta d'un precursor de la dopamina que creua la barrera hematoencefàlica. Quan s'administra per via general és metabolitzada en gran part a dopamina i catecolamines a nivell perifèric per l'enzim descarboxilasa de la levodopa, la qual cosa produeix efectes secundaris sistèmics, com hipotensió, vòmits, etc., i dificulta l'administració del preparat. Per aquest motiu tots els preparats actuals de levodopa incorporen un inhibidor de la descarboxilasa perifèrica (IDC) (carbidopa, com al Sinemet®, o bé benzerazida, com al Madopar®). Aquest inhibidor no creua la BHE i actua sobre la levodopa extracerebral.

Preparacions comercials a Catalunya

- Preparacions de formulació estàndard (alliberació immediata): Sinemet® (250 mg), Sinemet Plus® (100 mg), Madopar® (200 mg). Es disposa de preparats genèrics de levodopa estàndard/carbidopa.
- Preparacions de formulació retardada: Sinemet Retard® (200 mg), Sinemet Plus Retard® (100 mg), Madopar Retard (100 mg).
- Preparació de formulació estàndard barrejada amb un ICOMT: Stalevo ® (50; 75; 100; 125; 150 i 200 mg)
- Preparació de gel de levodopa-carbidopa d'administració duodenal: Duodopa ®

Avantatges de la levodopa

- La levodopa produeix una ràpida millora inicial dels signes i símptomes. Una manca de resposta total a la levodopa (a dosis d'almenys un gram al dia) suggereix que la MP no és idiopàtica i que hi deu haver una altra condició.
- Es tolera bastant bé. És la medicació amb més efecte simptomàtic i la seva efectivitat, amb major o menor mesura, persisteix durant tot el curs de la malaltia.
- En relació amb l'era pre-levodopa, s'ha demostrat que perllonga l'esperança de vida dels pacients parkinsonians.

Inconvenients de la levodopa

- Alguns símptomes parkinsonians que solen aparèixer i agreujar-se en el curs de la malaltia no milloren, com el bloqueig de lamarxa, la inestabilitat postural, la disfunció autonòmica i la demència.
- Els aliments o els aminoàcids plasmàtics interfereixen en el seu efecte clínic.
- La majoria dels pacients desenvolupen les complicacions tardanes de la DOPA-teràpia (fluctuacions i discinèsies), que poden estar relacionades amb l'administració intermitent de fàrmacs dopaminèrgics de vida mitjana curta, en especial amb la levodopa.
- No deté l'evolució de la malaltia.

Encara que s'ha assenyalat un possible efecte tòxic d'aquesta substància, que contribueix a la progressió de la malaltia (només demostrat experimentalment, no confirmat en clínica), també existeixen treballs experimentals que demostren que la levodopa pot actuar com agent neurotròfic.

Principals efectes secundaris de la levodopa

1. Digestius: alguns pacients tenen nàusees i vòmits. Per tal d'evitar-los, es recomana que si la levodopa es pren abans dels àpats, es faci amb una mica d'aliment o que es prengui a l'hora del menjar; encara que això pot reduir de manera significativa la quantitat de droga que arriba al cervell, ja que els aminoàcids del contingut proteïc de la dieta poden interferir en el transport de levodopa a través de la paret intestinal i de la barrera hematoencefàlica. L'administració de domperidona (Motilium®, 10 o 20 mg abans de cada àpat, en xarop o comprimits) és molt eficaç per reduir aquests símptomes, i es pot iniciar de dos a tres dies abans de començar la levodopa o quan ja s'ha iniciat aquesta medicació. Recentment s'ha fet la recomanació de limitar al màxim la dosi i el temps de tractament de la domperidona pel risc d'alteracions de la conducció cardíaca (allargament de QT) especialment en persones de més de 60 anys. Si els símptomes persisteixen, s'ha de canviar a un altre preparat de levodopa amb un altre tipus d'inhibidor (per exemple, si prenia carbidopa canviar a benzerazida). Una altra opció és afegir més carbidopa, fins a 150-200 mg/dia, però el preparat sol no existeix a Catalunya.

2. Hipotensió postural: és un efecte secundari de la levodopa i en major mesura dels agonistes dopaminèrgics que, encara que infreqüent, pot aparèixer precoçment. Es creu que és causat per mecanismes centrals i perifèrics. El més habitual és que hi hagi un descens de la tensió arterial de decúbit a bipedestació sense repercussió clínica.

3. També a l'inici, la levodopa pot produir **canvis mentals**, però solen ser més freqüents en pacients amb trastorns cognitius preexistents o demència.

4. Alteracions del son: malsons, insomni o somnolència diürna. La presència d'aquests problemes indica que la dosi de levodopa és excessiva i s'ha d'intentar reduir al nivell anterior.

5. Moviments involuntaris (de tipus coreic o discinèsies) a llarg termini.

6. Alteracions psiquiàtriques (des d'al·lucinacions visuals, trastorns de comportament i psicosis delirants). La presència d'aquests problemes indica que la dosi de levodopa és excessiva i s'ha d'intentar reduir al nivell anterior.

Conclusions

- La levodopa és la medicació antiparkinsoniana més eficaç **[grau de recomanació A]**. La seva eficàcia la converteix en una gran eina diagnòstica (test de levodopa).

- La levodopa no ha demostrat cap efecte neuroprotector ni tampoc neurotòxic.

- Els preparats retardats i els que associen un ICOMT de levodopa tenen una eficàcia similar als preparats estàndards **[grau de recomanació A]**.

- En pacients en fase inicial, l'ús de preparats retardats o que associen ICOMT no ha demostrat que previnguin l'aparició de complicacions motores, en comparació amb l'ús de preparats estàndards, i en canvi poden augmentar el risc de discinèsies.

- La levodopa és més eficaç que els agonistes dopaminèrgics **[grau de recomanació A]**.

- La tolerància de la levodopa és superior als agonistes dopaminèrgics, la qual cosa la fa adequada com a primera elecció en la gent gran (>75 anys) **[grau de recomanació A]**.

- Les complicacions motores son més precoces i freqüents quan es tracta inicialment amb levodopa. Ara bé, estudis recents es mostren a favor de l'inici precoç de la levodopa per aconseguir una millora en la qualitat de vida del malalt.

2 AGONISTES DOPAMINÈRGICS

Característiques

Són fàrmacs que estimulen directament els receptors postsinàptics de dopamina. El **ropinirol, el pramipexol, la rotigotina i l'apomorfina** són agonistes dopaminèrgics no ergòtics, mentre que la resta són derivats ergòtics, la qual cosa implica que no es tracta d'agonistes dopaminèrgics purs, sinó que també estimulen altres tipus de neuroreceptors (serotonèrgics i noradrenèrgics).

Els agonistes dopaminèrgics orals s'utilitzaven fins fa uns anys únicament com a coadjuvants en la teràpia amb levodopa, i en forma precoç un cop s'havia iniciat la levodopa. Però en els darrers anys s'ha demostrat àmpliament la seva utilitat com a monoteràpia en estadis inicials de la malaltia i, el que és més important, diversos estudis clínics indiquen que els agonistes dopaminèrgics, drogues amb un perfil farmacocinètic millor que la levodopa, a més de millorar els símptomes parkinsonians en pacients inicials sense tractament, són capaços de retardar i/o d'induir menys discinèsies i fluctuacions motores que la levodopa. Aquests resultats (encara que, per les limitacions de disseny dels estudis, no hi ha consens entre tots els experts en el tema) són un argument a favor de l'ús en monoteràpia dels agonistes dopaminèrgics des de les fases inicials de la MP, i de l'intent d'utilitzar les dosis més baixes possibles de levodopa i/o posposar el màxim possible la seva introducció, en especial en pacients joves.

Tanmateix, s'ha d'apuntar que malgrat aquests importants avenços, ara per ara els agonistes dopaminèrgics no poden reemplaçar completament la levodopa en el tractament simptomàtic de la MP. Tard o d'hora, la majoria dels pacients en els quals s'inicia tractament amb agonistes en monoteràpia, requeriran levodopa. Treballs prospectius de seguiment a llarg termini han mostrat que el pronòstic final és igual en pacients tractats inicialment amb levodopa en comptes d'agonistes dopaminèrgics, amb fins i tot millor condició motora en els primers. Per tant, l'intent de demorar la levodopa al màxim per a endarrerir les complicacions motores no ha de conduir a privar d'aquest fàrmac a pacients joves amb control motor subòptim (punt de bona pràctica clínica).

Avantatges dels agonistes dopaminèrgics

- Els aliments o els aminoàcids plasmàtics no interfereixen en el seu efecte clínic, com passa amb la levodopa.

- En estudis controlats existeix una menor incidència de discinèsies en pacients tractats en monoteràpia amb agonistes, en comparació amb levodopa.

- En els darrers anys, han aparegut preparats d'alliberació perllongada (una única administració diària). Un estudi ha mostrat un augment superior al 20 % del temps "on" quan s'utilitza el ropinirol d'alliberació perllongada comparat amb el preparat d'alliberació immediata.

Inconvenients dels agonistes dopaminèrgics

- S'han d'introduir lentament, per la qual cosa la seva acció beneficiosa tarda més temps a aparèixer.

- La seva efectivitat simptomàtica és menor que la levodopa. Només el 30% dels pacients parkinsonians presenten una resposta bona i duradora (anys) als agonistes dopaminèrgics.

Principals efectes secundaris dels agonistes dopaminèrgics

- Els agonistes dopaminèrgics es toleren pitjor que la levodopa: poden produir, especialment a l'inici,

nàusees, vòmits, epigastràlgia, edema i hipotensió postural; símptomes que s'atenuen amb el temps. L'ús de dosis altes i un ajustament ràpid s'associen a una major freqüència de reaccions adverses.

- Solen agreujar les discinèsies induïdes per levodopa.

- Són capaços d'originar alteracions mentals del tipus de sedació, confusió, alteració del control dels impulsos, al·lucinacions i deliris en qualsevol moment durant el curs del tractament, resultat de l'estimulació central dopaminèrgica. Mereix especial menció el descontrol d'impulsos que pot anar des de la ludopatia i les compres compulsives a la hipersexualitat i els afartaments nocturns i que té una prevalença no despreciable (variant entre diferents estudis des d'entorn un 15% fins a un 39% .

- S'han descrit "atacs de son", relacionats inicialment amb la presa de pramipexol i de ropinirol, però que també poden aparèixer en la resta d'agonistes. L'EMA (Agència Europea del Medicament) publicà una nota de cautela respecte a aquest efecte secundari, el qual s'ha de tenir en compte per la seva potencial perillositat en determinades activitats (p.e., conducció).

- Els agonistes dopaminèrigcs ergòtics poden afectar el sistema cardiorespiratori, amb dispnea, fibrosi retroperitoneal, pleuropulmonar o pericardíaca, angor pectoris i arítmies cardíaques, que poden obligar a suspendre el fàrmac per a la seva resolució. S'ha descrit l'associació de la pergolida i la cabergolina amb la malaltia valvular cardíaca. Aquest darrer efecte advers s'ha relacionat amb dosis acumulatives. En efecte, en estudis ecocardiogràfics s'ha descrit un risc aproximadament set vegades més gran quan s'utilitzen agonistes dopaminèrgics ergòtics respecte als no ergòtics. Un estudi va demostrar que el risc de desenvolupament de valvulopaties en pacients tractats amb cabergolina era 13 vegades més gran que en el grup de placebo. En conseqüència, avui en dia no es recomana la utilització dels agonistes dopaminèrgics ergòtics en la malaltia de Parkinson.

Pramipexol

Agonista dopaminèrgic no ergòtic amb una acció relativament selectiva sobre els receptors dopaminèrgics, especialment sobre el subtipus D3. La seva interacció amb altres receptors és pràcticament indetectable.

Nom comercial: Mirapexin®

Hi ha dues formulacions de pramipexol:

a) Formulació d'alliberació immediata, amb posologia de 3 preses diàries; preparats de 0,18 mg i 0,7 mg. La dosi òptima eficaç és de 0,7 mg tres vegades al dia (2,1 mg/dia).

Aquesta formulació disposa de preparat genèric.

b) Pramipexol d'alliberació perllongada que s'administra una sola vegada al dia. Preparats de 0,26 mg, 1,05 mg i 2,1 mg. La dosi òptima eficaç és un comprimit de 2,1 mg al matí (2,1 mg/dia).

Aquesta formulació disposa de preparat genèric.

Ropinirol

Agonista dopaminèrgic no ergòtic, amb alta afinitat pels receptors dopaminèrgics D2 i D3; nul·la o escassa sobre receptors D1 i escassa sobre altres receptors no dopaminèrgics.

Nom comercial: Requip®

Hi ha dues formulacions de ropinirol:

a) Formulació d'alliberació estàndard, amb posologia de 3 preses diàries; preparats d'1 mg, 2 mg i 5 mg. La dosi òptima eficaç és de 5 mg tres vegades al dia (15 mg/dia).

Aquesta formulació disposa de preparat genèric.

b) Ropinirol d'alliberació perllongada que s'administra una sola vegada al dia. Preparats: Requip Prolib 2, Requip Prolib 4, Requip Prolib 8. La dosi òptima eficaç és de dos comprimits de 8 mg al matí (16 mg/dia).

Aquesta formulació disposa de preparat genèric.

La marca comercial Requip no es troba finançada pel sistema públic de salut de Catalunya, pel que habitualmente s'utilitza el preparat genèric.

Rotigotina

La rotigotina es el primer i únic agonista dopaminèrgic d'us transdèrmic. Poseeix una alta afintat pels recpetors D3 i en menor mesura pels D2, D4 i D5. Té una certa activitat antagonista sobre els receptors adrenèrgics alfa2 i delta i agonista sobre 5-HT.

La rotigotina es una alteranativa terapèutica em pacients amb disfàgia, amb necessitat de dieta absoluta o amb alteracions de la motilitat intestinal i en el pré i el post-operatori **[grau de recomanació C]**.

- Els efectes secundaria dopaminèrgics son lleugerament inferiors als altres agonistes que s'administren via oral.

- Ara bé, les reaccions cutànies locals del pegat, si bé d'intensiat lleu a moderada, arriben al voltant del 40% de pacients quan s'utilitza el pegat de dosi màxima (8 mg).

Nom comercial: Neupro®

Hi ha preparats de 2 mg, 4 mg, 6 mg i 8 mg. Tantmateix es disposa d'un envàs d'inici de tractament que facil.lita l'escalat terapèutic. La dosi òptima eficaç és dos pegats de 8 mg al matí (16 mg/dia). Hi ha clínics que en considerar inconvenient d'utilitzar els dos pegats, prefereixen combinar un sol pegat de 8 mg amb un agonista dopaminèrgic oral.

Equivalències entre els agonistes dopaminèrgics no ergòtics

15 mg ropinirol = 2,1 mg pramipexol = 16 mg rotigotina

Aquesta equivalència és útil en casos en què calgui un canvi d'agonista.

Apomorfina

Va ser el primer agonista dopaminèrgic utilitzat en la MP. És un agonista amb afinitat pels receptors D1 i D2. Mostra una elevada potència antiparkinsoniana, de fet té una potència similar a la levodopa. Vida mitjana: 3 hores.

En l'actualitat s'utilitza tant en injecció subcutània intermitent com en infusió contínua amb bomba per al control de la MP avançada.

També s'utilitza com a test diagnòstic ràpid per a verificar la resposta a una estimulació dopaminèrgica màxima.

L'apomorfina subcutània produeix freqüentment nòduls fibròtics subcutanis a les zones d'injecció, i les nàusees i vòmits que produeix la seva injecció subcutània s'han de prevenir amb domperidona abans de cada administració. La domperidona es pot retirar als 2-3 mesos.

Presentacions comercials: Apomorfina Archimedes® i Apo-Go® en forma de bolígraf injector.

Conclusions

- Els agonistes dopaminèrgics són eficaços tant en monoteràpia com en teràpia afegida a la levodopa **[grau de recomanació A]**.
- En estadis precoços de la malaltia, possibiliten el retard en la introducció de la levodopa i la disminució de l'aparició de discinèsies **[grau de recomanació A].**
- En fases avançades, permeten reduir la dosi de levodopa i alleujar les fluctuacions motores. **[grau de recomanació A].**
- Els agonistes d'alliberació retardada proporcionen una alliberació continuada. Això facilita un perfil farmacocinètic més estable i amb menys fluctuacions en les concentracions plasmàtiques.
- Els agonistes d'alliberació perllongada no són menys eficaços que els agonistes d'alliberació immediata en la MP i els efectes adversos són similars **[grau de recomanació A].**
- El grau d'eficàcia és similar entre els agonistes dopaminèrgics **[grau de recomanació A].**
- La incidència de discinèsies fins als 5 anys és significativament menor en els pacients tractats amb agonistes que en els tractats amb levodopa sola **[grau de recomanació A].**
- Els efectes secundaris més freqüents són les nàusees, els marejos i la somnolència.
- Degut als efectes secundaris, no es recomana la utilització d'agonistes dopaminèrgics ergòtics.

3 INHIBIDORS DE LA MONOAMINOXIDASA

Característiques

Els inhibidors de les monoaminoxidasa (IMAO) són fàrmacs que inhibeixen aquesta acció enzimàtica. Aquests enzims intervenen en el catabolisme de les amines biògenes, en especial de les catecolamines. Existeixen dos tipus de MAO: A i B. En el sistema nerviós humà hi predomina la MAO-B i es distribueix preferentment a les cèl.lules de la glia.

Avantatges dels IMAO-B

- En estadis inicials pot retardar uns mesos l'inici de la levodopa i potenciar el seu efecte terapèutic [grau de recomanació A].
- En fases avançades, com a adjuvant de la levodopa, pot reduir les fluctuacions motores i augmentar el temps on, així com estalviar dosis de levodopa [grau de recomanació A].
- Té un potencial modificador del curs de la malaltia en la MP [grau de recomanació B].
- Tenen una eficàcia simptomàtica lleu-moderada en la MP [grau de recomanació C]. Un treball ha mostrat una eficàcia comparable entre rasagilina i entacapona (ICOMT).

Inconvenients dels IMAO-B

- La neuroprotecció / potencial modificador de la malaltia no s'ha pogut establir clínicament.
- No són útils a mig termini en monoteràpia.
- Els IMAO-B poder interferir en l'acte anestèsic en intervencions quirúrgiques. Alguns protocols recomanen la seva suspensió uns quinze dies abans d'una anestèsia general.

Efectes secundaris dels IMAO-B

- La tolerabilitat observada als assajos clínics ha estat bona, fins i tot en pacients d'edat avançada (>70 anys). La majoria dels efectes adversos comunicats han estat d'intensitat moderada. Inclouen: nàusees, restrenyiment, vertigen, cefalea, excitació, símptomes d'ortostatisme i, rarament, síndrome confusional i al·lucinacions.
- L'efecte secundari més important, limitant del seu ús, és l'anomenat "efecte formatge" (hipertensió arterial paroxística per la ingesta d'aliments rics en tiramina com el formatge, el vi i la cervesa).
- Una de les preocupacions teòriques és l'ús concomitant de IMAO-B amb antidepressius ISRS

que podrien facilitar el desenvolupament d'una síndrome serotoninèrgica. Ara bé, en els assajos clínics realitzats fins ara no s'ha demostrat cap efecte advers amb aquesta combinació. De totes maneres, s'aconsella evitar l'ús concomitant de fluoxetina i fluvoxamina.

Selegilina

Nom comercial: Plurimen®
Posologia: comprimits de 5 mg. Dues dosis al dia (esmorzar i dinar).
Es disposa de preparat genèric.

La selegilina és un inhibidor irreversible de la MAO. Té efectes psicoestimulants i es va descriure inicialment com a antidepressiu. En el cervell humà, la selegilina augmenta el contingut de dopamina en inhibir la seva metabolització per la MAO-B i en impedir la seva reabsorció presinàptica. S'ha postulat la capacitat del IMAO-B de disminuir l'estrès oxidatiu i de la citotoxicitat, fet pel qual s'ha intuït un possible efecte neuroprotector.

L'estudi del Parkinson's Disease Researh Group destaca l'augment de mortalitat, al voltant d'un 60 % als 5 anys pels pacients tractats amb selegilina més levodopa respecte al grup de tractats només amb levodopa. Es desconeix si aquesta troballa és fruit d'un biaix metodològic o si té a veure amb el fet que la selegilina es metabolitza a derivats anfetamínics.

Rasagilina

Nom comercial: Azilect®

Posologia. Comprimits d'1 mg. Un comprimit al dia al matí.

La rasagilina és un inhibidor selectiu i irreversible de la MAO-B.

La rasagilina no es metabolitza a derivats anfetamínics.

Conclusions

- La possible propietat neuroprotectora dels IMAO-B amb molt pocs efectes secundaris i una posologia molt còmoda, especialment per part de la rasagilina, justificaria plenament la seva utilització en el moment en què s'estableixi el diagnòstic de MP **[grau de recomanació B]**.
- En estadis inicials pot retardar uns mesos l'inici de la levodopa i potenciar el seu efecte terapèutic **[grau de recomanació A]**.
- En fases avançades, com a adjuvant de la levodopa, pot reduir les fluctuacions motores i augmentar el temps on, així com estalviar dosis més elevades de levodopa **[grau de recomanació A]**.

4 INHIBIDORS DE LA COMT

Característiques

La levodopa, un homòleg dels aminoàcids essencials, pateix un ampli metabolisme perifèric a través de dues vies principals: descarboxilació i O-metilació. La conseqüència és un temps de vida mitjana curta (30-60 minuts). En la pràctica habitual, la biodisponibilitat i la vida mitjana de la levodopa augmenten amb l'administració simultània d'un inhibidor de la descarboxilasa perifèrica d'aminoàcids (IDC, o inhibidor de la dopadescarboxilasa), ja sigui benzerazida o carbidopa.

Tanmateix, malgrat la inhibició de la IDC, la vida mitjana de la levodopa continua essent curta perquè, en aquestes circumstàncies, una part important del metabolisme de la levodopa es desvia a la via de l'O-metilació, que és catalitzada per la COMT (catecol-O-metiltransferasa). La COMT és un enzim cel·lular present en tot l'organisme. Quan la levodopa és O-metilada per la COMT, el metabòlit que hi resulta és la 3-O-metildopa (3-OMD). La 3-OMD no pot convertir-se en dopamina i, des d'un punt de vista terapèutic, la levodopa metabolitzada a 3-OMD és levodopa "desaprofitada".

Quan els inhibidors de la COMT s'administren conjuntament amb la levodopa i un inhibidor de la IDC (carbidopa, benzerazida), s'incrementa la vida mitjana i la biodisponibilitat de la levodopa, sense afectar a les seves concentracions màximes. Es tracta de fàrmacs d'acció ràpida (la seva acció -o manca d'acció- sol ser evident durant els primers dies de tractament).

Hi ha dos fàrmacs d'aquest tipus, l'entacapona (d'acció perifèrica) i la tolcapona (d'acció central i perifèrica), encara que aquest últim fàrmac es va retirar del mercat espanyol el mes de novembre de 1998, per dos casos de mort per hepatitis fulminant atribuïdes a aquest fàrmac.

Així mateix, es disposa d'un preparat compost d'entacapona, levodopa i un inhibidor de la IDC en el mateix comprimit anomenat Stalevo®.

Avantatges dels inhibidors de la COMT

- Poden augmentar el temps *on*, reduir el temps *off* i millorar les activitats de la vida diària i la funció motora en pacients fluctuants amb una disminució de les dosis totals diàries i/o del nombre de preses de levodopa **[grau de recomanació A]**.
- Són de fàcil titulació i augmenten la biodisponibilitat de la levodopa al cervell.
- S'ha suggerit que la coadministració de levodopa i entacapona (Stalevo®) en pacients amb MP inicial pot retardar l'inici de les fluctuacions motores, però

aquesta hipòtesi encara no ha estat demostrada en estudis controlats **[grau de recomanació C]**.

- Als pacients que prenen entacapona sola junt amb levodopa, se'ls pot oferir la possibilitat d'una única administració (Stalevo®) **[grau de recomanació C]**.

Inconvenients dels inhibidors de la COMT

- La coadministració de levodopa i entacapona (Stalevo®) en casos inicials s'ha associat a un major risc de discinèsies [grau de recomanació B].
- Per la seva potenciació de la levodopa produeixen efectes secundaris dopaminèrgics, en especial l'augment de les discinèsies. També poden produir nàusees i vòmits, insomni, confusió i al·lucinacions.
- L'entacapona produeix una diarrea intolerable en un 5-6 % dels pacients.
- La tolcapona s'ha relacionat amb la producció d'hepatitis fulminant. No s'han comunicat casos de toxicitat hepàtica per entacapona en els estudis precomercialitzaió i postcomercialització.
- L'eficàcia antiparkinsoniana és molt modesta, especialment en el cas de l'entacapona.
- S'ha d'avisar el pacient que el colorant dels comprimits que contenen entacapona tenyeix l'orina de color fosc. També són habituals les coloracions groguenques produïdes per contacte a les mans i llavis.

Entacapona *(Comtan®)*

És un potent inhibidor selectiu i reversible de la COMT perifèrica que redueix significativament l'O-metilació de la levodopa. Les dosis recomanades són de 200 mg de 2 a 10 vegades al dia i s'ha d'administrar conjuntament amb cada dosi de levodopa/carbidopa o levodopa/benzerazida.

Entacapona + levodopa + carbidopa *(Stalevo®)*

Preparacions de 200 mg d'entacapona amb 50, 75, 100, 125, 150 i 200 mg de levodopa junt amb la respectiva dosi de carbidopa de 12,5, 18,5, 25, 31,25, 37,5 i 50 mg.

Tolcapona *(Tasmar ®)*

Preparats de 100 mg. La posologia és de 3 preses diàries separades per 6 h.

La tolcapona és un inhibidor a nivell perifèric de l'activitat de la COMT més potent que l'entacapona (aproximadament 80% enfront del 48%) i ocasiona un major increment de la biodisponibilitat de la levodopa (70% vs. 35%).

Hi ha dos estudis que comparen l'eficàcia de tolcapona i entacapona en pacients fluctuants i conclouen que la tolcapona és més efectiva.

Hi ha escassos estudis que comparen l'eficàcia de tolcapona amb pergolida (agonista dopaminèrgic), i obtenen resultats similars.

Durant el primer any de comercialització de la tolcapona van aparèixer quatre casos d'hepatopatia greu atribuïts a aquest fàrmac, tres d'ells amb resultat mortal. Es van revisar les dades de seguretat i es va reintroduir en el mercat per a pacients amb fluctuacions que no responguin a altres alternatives terapèutiques o no siguin candidats a altres tractaments adjuvants, amb una adequada monitorització hepàtica. Per descomptat, es troba contraindicada en pacients amb hepatopatia prèvia.

Aquest fàrmac pràcticament no s'utilitza a Catalunya pel tractament de la MP. Es pot utilitzar en determinats casos per via compassiva i amb monitorització de la funció hepàtica.

Conclusions

Els ICOMT poden augmentar el temps on, reduir el temps off i millorar les activitats de la vida diària i la funció motora en pacients fluctuants amb una disminució de les dosis totals diàries i/o del nombre de preses de levodopa **[grau de recomanació A]**.

5 ANTICOLINÈRGICS

Característiques

Des de 1867 els alcaloides de la belladona es van utilitzar per al tractament de la MP i aquests agents s'han utilitzat com a principal arma per a la MP en els següents 100 anys.

La idea general és que els anticolinèrgics són efectius per al tremolor i la rigidesa, i que la bradicinèsia no millora, fet que va ser evident en una revisió Cochrane de l'any 2003. De fet, encara és freqüent l'ús de drogues anticolinèrgiques en pacients amb tremolor com a símptoma més incapacitant. Tanmateix, la resposta al tremolor d'aquests fàrmacs és molt variable, i no s'ha demostrat que siguin més efectius que d'altres antiparkinsonians en la millora d'aquest símptoma. Ara bé, cal tenir present que el fàrmac no disposa d'una indústria farmacèutica que potenciï els assajos clínics.

Cap preparació s'ha mostrat superior a una altra; es poden utilitzar en monoteràpia o juntament amb la levodopa, com a teràpia coadjuvant.

També poden ser d'utilitat en el control de la sialorrea.

Preparats comercials: Artane® 2 mg i 5 mg, Akineton® 2 mg; Akineton Retard® 4 mg.

També poden utilitzar-se, en casos excepcionals i pel seu efecte anticolinèrgic, els antidepressius tricíclics com l'amitriptilina (Tryptizo®, Deprelio®).

Efectes secundaris

Són freqüents i és el principal motiu de retirada del fàrmac, més que la seva manca d'eficàcia. Els efectes perifèrics són coneguts: boca seca, retenció urinària, dificultat per a l'acomodació ocular, alteració de la sudoració i restrenyiment. Els efectes a nivell del SNC consisteixen en canvis mentals com disminució de la memòria, confusió, psicosi i al·lucinacions, per la qual cosa s'han d'evitar en pacients ancians en els quals és molt freqüent aquest tipus de toxicitat.

Conclusions

Els anticolinèrgics no s'haurien de prescriure en pacients amb alteracions mentals ni en pacients de més de 60 anys, llevat que la resta de drogues antiparkinsonianes hagin estat ineficaces.

En l'actualitat, els anticolinèrgics es consideren marginals en el tractament de la MP. No es recomana el seu ús, excepte en casos excepcionals de tremolor parkinsonià intens i resistent a altres tractaments [grau de recomanació C].

6 AMANTADINA

Característiques

El 1969 es va descobrir per casualitat l'activitat antiparkinsoniana d'aquest agent antivíric. Posteriorment s'ha ratificat i en general és ben tolerada. Tanmateix, no té l'efecte potent de la levodopa.

En la majoria d'estudis (realitzats a la dècada dels 70) es va veure que l'amantadina en monoteràpia era superior al placebo.

No es coneix en detall el seu mecanisme d'acció. Pot millorar la transmissió dopaminèrgica, posseeix algunes propietats anticolinèrgiques i últimament s'han subratllat les seves característiques com a antagonista NMDA (N-Metil-D-Aspartat). Aquest últim punt és molt important, ja que estudis experimentals suggereixen que el bloqueig del receptor NMDA podia millorar les complicacions discinètiques de la MP, i estudis clínics han confirmat els efectes beneficiosos de l'amantadina en les discinèsies.

Preparats comercials: Amantadine Llorente®, Amantadina Level® , càpsules de 100 mg. Dosi òptima eficaç: una càpsula després d'esmorzar i una altra després de dinar (200 mg/dia).

Avantatges de l'amantadina

- Podria jugar un paper en el tractament inicial de la MP, sobretot quan la bradicinèsia és un problema [grau de recomanació C]. Si es vol retardar l'inici de la levodopa uns mesos, l'amantadina és una molt bona opció com a droga antiparkinsoniana. Ara bé, l'aparició dels fàrmacs IMAO-B, amb un possible efecte neuroprotector, ha desplaçat l'amantadina en aquesta indicació.
- El seu paper com a antagonista NMDA ha fet que es recomani com a fàrmac útil en el tractament de les discinèsies en MP avançada. S'havia suposat una probable taquifilàxia amb l'ús d'aquesta medicació, però un estudi recent ha demostrat que el seu efecte terapèutic es manté al llarg del temps. Actualment és l'únic fàrmac de què disposem per a aquesta indicació **[grau de recomanació B]**.

Inconvenients de l'amantadina

Eficàcia simptomàtica limitada. Té un efecte mínim en el tremolor parkinsonià.

Efectes secundaris

Solen ser lleus, transitoris i reversibles: edemes mal·leolars, livedo reticular, boca seca. També poden produir signes de toxicitat dopaminèrgica (confusió i al·lucinacions). La seva excreció és renal, per la qual cosa la seva toxicitat és més freqüent quan hi ha una insuficiència renal.

Conclusions

L'amantadina es recomana com a fàrmac útil en el tractament de les discinèsies en la MP avançada **[grau de recomanació B]**.

7 SAFINAMIDA

Característiques

Aquest fàrmac és el darrer que s'ha incorporat a l'arsenal terapèutic de la MP. Disponible al nostre país des de febrer de 2016. Safinamida té un doble mecanisme d'acció. Per una part és un potent i altament selectiu inhibidor reversible de la MAO-B, i per una altra té un efecte antiglutamatèrgic, actuant a nivell presinàtic inhibint l'alliberació del glutamat.

En estudis controlats, ha demostrat una eficàcia com a teràpia afegida a la levodopa, incrementant el temps "on" característicament sense o amb lleus discinèsies, i disminuint el temps "off". A dosis de 50 mg predominna l'efecte IMAO-B, mentre que a dosis de 100 mg s'hi afegeix l'efecte antiglutamatèrgic.

Preparat comercial:

Xadago®

Posologia: comprimits de 50 mg i 100 mg. Un comprimit al dia. Dosi d'inici: 50 mg.

Avantatges

-Eficacia en augmentar el temps "on" de bona qualitat (sense o lleus discinèsies).

-La seva alta selectivitat IMAO-B, fa que no siguin necessàries restriccions de dieta ("efecte formatge").

-No es metabolitza a derivats amfetamínics.

-L'efecte antiglutamatèrgic, fa que tingui propietats antidiscinètiques i pugui millorar símptomes no motors com el dolor.

-Molt bona tolerància. No s'han descrit efectes secundaris rellevants.

Inconvenients

-No s'ha demostrat fins ara utilitat en monoteràpia.

-Inici d'acció lent. El benefici antiparkinsonià sol apareixer després de 2-4 setmanes de l'inici del fàrmac.

-Tot i que la seva alta reversibilitat fa que no sigui tant problemàtic per l'acte anestèsic, es recomana la seva suspensió 7 dias abans de la intervenció quirúrgica.

-En cas d`utilitzar antidepressius ISRS, es recomana utilitzar la dosi més baixa de l'antidepressiu.

Conclusions

La Safinamida, com adjuvant a la levodopa pot reduir les fluctuacions motores i augmentar el temps "on" sense discinèsies o amb discinèsies lleus i reduïr el temps "off". **[grau de recomanació A]**.

3.2. Teràpies complexes

Les tècniques més sofisticades que requereixen d'un procediment complex actualment disponibles (estimulació cerebral profunda, Duodopa® i bomba d'infusió d'apomorfina) s'haurien de reservar per a pacients amb la malaltia avançada, discinèsies i fluctuacions en què han fracassat de manera consistent les estratègies farmacològiques.

1 CIRURGIA DELS GANGLIS DE LA BASE

Indicacions

La cirurgia per a la MP s'ha aplicat amb èxit per reduir el tremolor i la rigidesa des de les dècades dels anys 50-60. Abans de la introducció de la levodopa a finals dels 60, la talamotomia del nucli ventral intermedi (VIM) es realitzava assíduament i amb bons resultats, però la levodopa va limitar les seves indicacions i va quedar relegada al tractament del tremolor. A la dècada dels 90 es va produir un ressorgiment de la cirurgia lesional (termocoagulació) i es va desenvolupar una nova tècnica, l'estimulació cerebral profunda. Actualment, la cirurgia, molt perfeccionada respecte a les tècniques inicials, és una alternativa a tenir en compte en determinats pacients en els quals el tractament mèdic no aconsegueix controlar els símptomes, sobretot les fluctuacions i discinèsies severes. La renaixença dels procediments quirúrgics es deu a:

1) La levodopa i la resta de la medicació antiparkinsoniana no controlen satisfactòriament la malaltia en fases avançades.

2) Els estudis experimentals en models de parkinsonisme i en humans han mostrat una hiperactivitat del pàl·lid intern i del nucli subtalàmic, relacionada amb els signes cardinals de la malaltia i la seva supressió després de la cirurgia.

3) L'ús de tècniques quirúrgiques més sofisticades i no lesives, com l'estimulació cerebral profunda, és eficaç en la millora de gran part dels símptomes parkinsonians.

4) El registre intraoperatori amb microelèctrode permet una bona localització de la diana quirúrgica, amb menys risc d'efectes adversos.

Els pacients amb MP candidats a cirurgia funcional són aquells amb:

. Malaltia de Parkinson idiopàtica amb un mínim de 5 anys d'evolució.

. Edat inferior a 70 anys.

. Absència de deteriorament cognitiu.

. Complicacions de la levodopa a llarg termini: fluctuacions motores i discinèsies.

. Períodes on de mala qualitat a causa de les discinèsies.

. Períodes off invalidants o severs.

. Tremolor sever invalidant.

. Quan s'han esgotat les alternatives terapèutiques

amb gran afectació de la qualitat de vida.

. Cal una valoració en un centre especialitzat en trastorns del moviment.

. Capacitat de bona col·laboració i absència de trastorn psiquiàtric primari de base.

La tècnica quirúrgica principal avui en dia és l'**estimulació cerebral** profunda. Aquesta ha desplaçat les tècniques de termocoagulació (pal·lidotomia, talamotomia) ja que és una tècnica menys agressiva, potencialment reversible i permet la cirurgia bilateral.

A Catalunya disposem de diversos hospitals públics i privats on es pot portar a terme aquesta tècnica.

2 ESTIMULACIÓ CEREBRAL PROFUNDA

Aquesta tècnica quirúrgica es basa en l'observació que l'estimulació a alta freqüència produeix una inhibició funcional de les regions estimulades al cervell.

Consisteix a implantar un elèctrode en una zona diana determinada (habitualment el pàl·lid o el subtàlem) i connectar-lo a un generador elèctric subcutani (subclavicular o abdominal). L'estimulació elèctrica produeix una inactivació reversible amb una mínima lesió estructural. Els estimuladors poden estar situats bilateralment sense els efectes adversos de les lesions bilaterals (pal·lidotomia). El microregistre intraoperatori permet millors resultats, amb menys efectes secundaris adversos. A causa del limitat període de temps transcorregut, l'evolució dels pacients a llarg termini encara no es coneix bé, però potser amb el temps hi hagi una tolerància o una pèrdua d'eficàcia de la cirurgia, ja que la MP segueix progressant. Encara que s'ha plantejat la possibilitat que la cirurgia del nucli subtalàmic pugui modificar la història natural de la MP en alterar els efectes de la descàrrega anormal de glutamat del nucli subtalàmic, no existeixen dades clíniques que ho confirmin.

Estimulació talàmica

Només és útil per al tremolor. S'implanta un elèctrode en el nucli VIM del tàlem i s'estimula crònicament amb un corrent d'alta freqüència. Quan s'encén, desapareix el tremolor, que reapareix en apagar-lo.

També s'indica en el tremolor resistent als fàrmacs, i especialment en els casos de tremolor bilateral sever. És eficaç en el 90% dels casos. No controla els altres símptomes de la malaltia.

Actualment només s'utilitza aquesta diana en situacions excepcionals en el tractament de la MP **[grau de recomanació C]**.

Estimulació pal·lidal

L'estimulació del globus pàl·lid intern (GPi) és especialment eficaç en la reducció de les discinèsies, la qual cosa permet augmentar les dosis de levodopa i millorar així la clínica parkinsoniana. Tanmateix, pot millorar la bradicinèsia, la rigidesa i el tremolor. L'estimulació pal·lidal pot tenir efectes paradoxals sobre les discinèsies i els símptomes parkinsonians, depenent de l'elèctrode de contacte que s'activi.

En l'actualitat, només s'utilitza aquesta diana en situacions excepcionals en el tractament de la MP **[grau de recomanació A]**.

Estimulació del nucli subtalàmic (NST)

L'estimulació del NST és efectiva en gairebé tots els símptomes parkinsonians, inclosos la hipocinèsia, rigidesa, tremolor i marxa, i permet una reducció significativa de la dosi de levodopa. Els darrers anys pràcticament ha substituït la pal·lidotomia. Ja existeixen diversos estudis publicats de seguiment de l'estimulació subtalàmica, on es demostra la seva eficàcia en la millora motora i la reducció de discinèsies durant almenys cinc anys.

En el moment actual és la diana d'elecció per a la MP **[grau de recomanació A]**.

Avantatges de l'estimulació cerebral profunda

- No produeix una lesió cerebral, per la qual cosa es poden realitzar procediments bilaterals amb relativament poc risc.
- Permet l'estimulació de diferents zones crítiques cerebrals (per exemple, VIM, NST, GPi). Els paràmetres d'estimulació i els indrets de contacte de l'elèctrode poden modificar-se en qualsevol moment, i no limita l'ús de noves teràpies en el futur.

Inconvenients de l'estimulació cerebral profunda

- Existeix un risc de mortalitat (inferior al 4 %) així com un risc d'hemorràgia cerebral pel pas de l'elèctrode a través del cervell. També es pot produir una disàrtria persistent, alteracions campimètriques (en especial si no s'utilitza microregistre) i en alguns casos una parèsia facial, i alteracions de caràcter de tipus frontal. L'estimulació aguda pot produir fotòpsies, contraccions tòniques d'extremitats o cara i parestèsies, efectes adversos tots ells de caràcter transitori.
- Remarquem els efectes secundaris en relació amb l'equip d'estimulació, com trencament d'elèctrodes, infecció, erosió de la pell i problemes mecànics. En estudis de llarg període de seguiment s'ha vist que aquest tipus d'efecte secundari es presenta en un 25 % dels pacients.

- S'ha de canviar la bateria quan s'esgota. En determinats casos en que hi ha un consum elevat d'energia, s'utilitzen bateries recarregables externament per part del pacient.
- Es tracta d'una tècnica relativament cara, tot i que hi ha estudis que demostren un estalvi de medicació i altres recursos que podrien compensar la despesa.
- Aquesta tècnica demana freqüents controls per a una adequada programació dels estimuladors.

Conclusions

L'estimulació cerebral profunda del NST en la MP avançada i en pacients seleccionats és efectiva en la millora de gairebé tots els símptomes parkinsonians, inclosos hipocinèsia, rigidesa, tremolor i marxa, i permet una reducció significativa de la dosi de levodopa **[grau de recomanació A]**.

3 INFUSIÓ INTRADUODENAL DE LEVODOPA EN GEL

Característiques

Com hem exposat, la levodopa continua essent el fàrmac més eficaç per al control dels símptomes parkinsonians. Les complicacions motores es troben relacionades, en part, per l'administració intermitent de levodopa. La vida mitjana curta de la levodopa afavoreix les oscil·lacions de les concentracions entre les preses.

La levodopa s'absorbeix a nivell del duodè. El pas gàstric de la levodopa comporta problemes d'absorció, sobretot quan interacciona amb les proteïnes de la dieta o quan el buidat gàstric és eràtic. Aquesta absorció irregular és especialment important en fases avançades de la malaltia quan ja s'han esgotat les reserves cerebrals de levodopa i la levodopa cerebral es correspon directament amb la levodopa plasmàtica.

Duodopa® és una fórmula galènica de levodopa (suspensió de levodopa micronitzada en un gel espessidor de caramelosa sòdica) desenvolupada a l'Hospital Universitari d'Uppsala (Suècia) per a la seva administració mitjançant infusió enteral. Es presenta en recipients de 100 ml (levodopa 2.000 mg/carbidopa 500 mg) que s'ajusten a un sistema portàtil per a la infusió intraduodenal a través d'un tub de gastrostomia endoscòpica percutània.

Les primeres experiències d'infusió endovenosa de levodopa van ser l'any 1975. Es va observar que, efectivament, s'obtenia una estabilitat de les concentracions plasmàtiques de levodopa durant la infusió, i això es traduïa en una clara millora de les fluctuacions motores dels pacients. Les primeres experiències amb infusió de Duodopa es van publicar l'any 1993. Des de llavors s'han comunicat distintes sèries de pacients amb MP complicada amb fluctuacions. Els treballs d'investigació clínica van confirmar que durant la infusió els pacients presentaven més temps en fase on sense discinèsies i menys temps off.

També s'ha publicat un estudi a llarg termini durant 4-7 anys. Tots els pacients van experimentar una millora amb la Duodopa. La millora es manté amb el temps, encara que en menor quantia que en els primers 3-8 mesos de perfusió.

Les primeres Duodopes a hospitals catalans es van implantar l'any 2006.

Avantatges de la Duodopa®

- La Duodopa s'ha utilitzat fins ara en pacients amb MP avançada amb presència de complicacions motores resistents al tractament farmacològic per via oral. Els pacients experimenten una clara reducció dels períodes off, tant en estudis prospectius com retrospectius.
- L'eficàcia terapèutica es manté almenys durant 7 anys de seguiment.
- No hi ha limitacions d'edat dels pacients per a ser sotmesos a aquesta tècnica.
- Existència d'un període de prova de la infusió intraduodenal utilitzant una sonda naso-gastro-duodenal abans de fer la gastrostomia percutània.
- Si bé no es pot despreciar el risc quirúrgic propi de realitzar una PEG, la mortalitat directa pel procediment és molt baixa.
- Absència d'efectes cognitius i conductuals, amb l'excepció dels propis provocats per la levodopa.
- Reducció de fàrmacs antiparkinsonians (si bé no la dosi equivalent de levodopa). Això comporta menys efectes secundaris
- És un procediment acceptat per a pacients amb deteriorament cognitiu lleu.

Inconvenients de la Duodopa®

- Són freqüents els derivats de la gastrostomia endoscòpica percutània i les fallides en el sistema d'infusió (infeccions de l'àrea de gastrostomia).
- Els efectes adversos per l'efecte del propi principi actiu són d'índole dopaminèrgica i no són molt diferents dels observats amb la teràpia convencional per via oral.
- Alguns autors suggereixen que els pacients amb patologia psiquiàtrica prèvia no són bons candidats per a aquesta teràpia.
- No s'aconsegueix una reducció de la medicació dopaminèrgica.
- No s'ha aconseguit confirmar de manera clara la

millora de les discinèsies.

- És una tècnica molt cara. El preu de la Duodopa® és superior al de l'estimulació cerebral profunda.

Conclusions

La infusió duodenal de levodopa (Duodopa®) en la MP avançada i en pacients seleccionats és efectiva en la millora de les fluctuacions motores (reducció de períodes off) **[grau de recomanació A]**.

4 INFUSIÓ SUBCUTÀNIA CONTÍNUA D'APOMORFINA

Característiques

L'apomorfina en infusió subcutània contínua (ISC) s'ha fet servir per al tractament de la MP complicada des de fa uns 20 anys. Aquesta tècnica ha estat avaluada en estudis retrospectius i oberts prospectius, amb més de 400 pacients, tant en monoteràpia com en teràpia afegida a la levodopa.

La tècnica és senzilla, però requereix la supervisió estreta els primers dies pel neuròleg. Una vegada establerta la dosi mínima eficaç es procedeix a inserir el dispositiu i a augmentar la dosi fins arribar a un control acceptable dels símptomes. Paral·lelament, la medicació no imprescindible es redueix fins a suprimir-la. L'objectiu, de manera similar a la Duodopa, és mantenir el pacient amb la mínima quantitat de levodopa possible i amb apomorfina en infusió contínua.

Avantatges

- En els estudis efectuats s'aprecia una reducció del temps off, amb un augment del temps on. La millora del temps off oscil·la entre el 50-60 %.
- No hi ha limitacions d'edat dels pacients per a ser sotmesos a aquesta tècnica.
- Absència d'efectes cognitius i conductuals, amb l'excepció dels provocats per aquest agonista dopaminèrgic.
- Absència de mortalitat directa pel procediment.

Desavantatges

- Els efectes secundaris més freqüents són els problemes dèrmics (especialment nòduls subcutanis) i les alteracions psiquiàtriques.
- Si be hi ha certa controvèrsia, es considera que les discinèsies no milloren amb aquests procediment.
- Hi ha un cert percentatge de pacients que no tolera el procediment o no arriba a dominar els problemes inherents a la inserció de l'agulla en el teixit subcutani o a la manipulació del sistema.
- Alguns autors suggereixen que els pacients amb patologia psiquiàtrica prèvia no són bons candidats per aquesta teràpia.
- No s'aconsegueix una reducció de la dosi equivalent de levodopa previa a la intervenció.
- No s'ha aconseguit confirmar la millora de les discinèsies.
- Existeix un percentatge alt de pacients que abandonen el procediment, per un o altre motiu.

Conclusions

L'apomorfina en infusió subcutània contínua és eficaç en el control de les fluctuacions motores en pacients amb MP avançada **[grau de recomanació B].**

5 ESTUDIS COMPARATIUS

- Els criteris d'indicació de Duodopa, apomorfina en ISC o estimulació cerebral profunda (ECP) són idèntics, amb l'excepció de l'edat i el deteriorament cognitiu, que és un factor limitant per a l'ECP. La Duodopa està acceptada la seva administració en un deterior cognitiu lleu.
- No hi ha estudis comparatius que avaluïn l'eficàcia i la seguretat de la Duodopa enfront de l'ECP.
- No existeixen estudis comparatius d'eficàcia i tolerància de la Duodopa enfront de l'apomorfina en ISC.
- Hi ha estudis comparatius oberts de l'apomorfina en ISC i ECP. L'ECP mostra una millora funcional superior i una major reducció de la medicació, encara que s'associa a un discret deteriorament d'esferes cognitives.

Actualment els criteris d'indicació de cada teràpia complexa més utilitzats són **[grau de recomanació U]**:

Indicació absoluta

- Pacient d'edat superior als 70 anys: Duodopa o apomorfina ISC.
- Pacient afecte de conductes impulsives i compulsives: ECP o Duodopa.
- Pacient amb deterior cognitiu lleu: Duodopa.

- Pacient intervingut amb ECP sense resultat: Duodopa o apomorfina ISC.
- Pacient amb Duodopa sense resultat: ECP o apomorfina ISC.
- Pacient amb apomorfina ISC sense resultat: ECP o Duodopa.

Indicació relativa

- Pacient amb edat inferior a 60 anys i/o amb vida molt activa: ECP.
- Preferències personals del pacient. El neuròleg ha d'oferir totes les possibilitats, independentment de si al seu centre es fan un o tots tres procediments, i és el pacient qui finalment pot seleccionar el mètode segons les seves preferències.

3.3. Estratègia del tractament de la malaltia de Parkinson

1 FACTORS DETERMINANTS DE L'ESTRATÈGIA TERAPÈUTICA

Dos punts ens ajudaran a determinar quina estratègia farem servir en el tractament farmacològic de la MP en cada pacient concret:

Bases teòriques

1- Fòbia a la levodopa

Durant les dècades dels 80 i 90 del segle passat, predominava el concepte de neurotoxicitat de la levodopa, motiu pel qual calia donar-ne la mínima dosi i com més tard millor. Aquest concepte va estar potenciat per les companyies farmacèutiques d'agonistes dopaminèrgics. Aquest corrent teòric s'ha anat trencat en els darrers anys, amb treballs que demostren que la levodopa no és neurotòxica i que és el fàrmac que produeix una millora més clara de les activitats de la vida diària i, per tant, no cal tenir por a utilitzar-la si el pacient ho necessita.

2- Estimulació dopaminèrgica contínua.

A principis de la dècada de 2000-2010, s'han postulat els beneficis d'aconseguir una estimulació dopaminèrgica contínua dels receptors dopaminèrgics estriatals per aconseguir la màxima similitud amb la situació d'estimulació dels receptors en un subjecte no afectat de MP. S'ha hipotetitzat que una estimulació contínua dels receptors en etapes inicials de la malaltia evitaria el desenvolupament futur de fluctuacions motores i discinèsies. El desenvolupament de nous agonistes amb vida mitjana llarga (24 h) i compostos de levodopa associats amb ICOMT van en aquesta direcció.

3-Fòbia als agonistes dopaminèrgics

Durant la dècada 2000-2010, fruit de l'àmplia utilització dels agonistes dopaminèrgics, han aparegut efectes adversos relativament freqüents, prèviament desconeguts o infraestimats com son la somnolència diürna, edemes a extremitats inferiors i trastorns de control d'impulsos. Això ha fet que es tendeixi a utilitzar aquests fàrmacs amb molta cautela i amb una dosificació inferior.

4-Símptomes no motors

En els darrers 10 anys, ha augmentat la importància dels símptomes no motors en la MP. Han aparegut com a factors importants causants de discapacitat. Fruit d'aquest interès, s'han portat a terme varis estudis controlats en depressió, demència i psicosi.

Factors depenents del pacient

1- Edat

a) Esperança de vida

Fent una gran simplificació, es considera que l'aparició de complicacions motores en el tractament dels pacients amb MP idiopàtica ocorren a partir dels 5 anys de tractament de promig. Cal tenir present que l'esperança de vida actual al nostre país es troba al voltant dels 80 anys. Per tant, amb pacients de més de 75 anys, es pot tenir una actitud més decidida i prescriure fàrmacs eficaços (levodopa) a dosis plenes. En pacients més joves (< 70 anys) cal tenir una actitud més conservadora i utilitzar tota la bateria disponible de fàrmacs antiparkinsonians. En pacients entre 70 i 75 anys caldria individualitzar segons la comorbiditat, el fenotip, etc.

b) Tolerància farmacològica

En pacients de major edat, la tolerància a fàrmacs dopaminèrgics és pitjor, en especial pels seus

efectes cognitius. Això fa que no sigui aconsellable el tractament amb fàrmacs agonistes dopaminèrgics i anticolinèrgics.

2- Grau d'activitat vital

No tindrem la mateixa actitud davant un pacient jubilat amb poques activitats socials, que davant un pacient que vol mantenir una activitat laboral i social plena i exigent.

2 PAUTES RECOMANABLES

Tenint en compte que el tractament ha de ser individualitzat i que ha d'intentar satisfer les expectatives i necessitats de cada pacient, actualment es podrien recomanar les següents pautes (algoritmes 1-4):

Pacients en fase inicial (de novo)

A) En els pacients més joves (menors de 70 anys) i amb poca incapacitat (estadis I i II de Hoehn i Yahr):

- És recomanable iniciar tractament amb un fàrmac IMAO-B pel seu suposat efecte modificador de la malaltia, tenint present que també té un efecte antiparkinsonià lleu que pot ser suficient en estadis inicials de la malaltia. Per la seva facilitat posològica i millor perfil d'efectes adversos, la rasagilina és l'IMAO-B més recomanat. Depenent del grau d'afectació del pacient es pot iniciar un IMAO-B en monoteràpia, per posteriorment (normalment mesos) afegir un agonista dopaminèrgic.
- Tractament en monoteràpia amb agonistes dopaminèrgics. Se'n pot escollir qualsevol dels disponibles al mercat, si bé són més recomanables els no ergòtics i de vida mitjana llarga (ropinirol, pramipexol i rotigotina en formulacions retardades) per buscar estabilització o millora dels símptomes durant un temps (mesos o anys, segons els casos) i retardar l'inici de levodopa fins que l'agonista no sigui capaç de controlar satisfactòriament la malaltia.
- La gran majoria de pacients necessitaran que s'afegeixi levodopa a la seva pauta terapèutica abans o durant el segon any a partir de l'inici del tractament. Les formulacions retardades administrades en dues preses, o bé formulacions que continguin ICOMT, poden ser les més adequades per complementar el tractament amb agonistes.

B) En pacients inicials majors de 75 anys i en tots aquells en els qual, per un motiu o altre, es desitgi aconseguir la millora simptomàtica en un temps breu i/o que aquesta millora sigui ràpida, haurien de començar el tractament amb levodopa.

- Les preparacions disponibles de tipus retardat (amb 100 o 200 mg de levodopa) permeten una dosificació de dos cops al dia, que sol ser suficient per aconseguir, amb la titulació adequada, la millora que es persegueix.
- També es pot utilitzar la combinació levodopa, carbidopa i entacapona (Stalevo®).
- Les formulacions estàndards de levodopa poden ser útils especialment en pacients que resideixen lluny de la consulta de cara a poder fer reajustaments de la dosi per via telefònica, ja que es poden partir els comprimits. Aquest fet no succeeix en preparacions retard i amb Stalevo®.
- Els preparats amb proporció 1/4 entre l'inhibidor de la dopadescarboxilasa i la levodopa (Sinemet Plus®, Madopar® i Stalevo®) es toleren millor que Sinemet® 250/25 (proporció 1/10).

Fluctuacions motores simples

Pacients que presenten deteriorament de fi de dosi sense discinèsies o amb discinèsies lleus:

- Si només es pren levodopa, es pot afegir un agonista no ergòtic de vida mitjana llarga (ropinirol, pramipexol o rotigotina).
- Si prenen levodopa, es poden beneficiar de l'ús de preparacions de levodopa retardada (Sinemet Retard®, Sinemet Plus Retard®, Madopar Retardat) o bé les que afegeixen un ICOMT (Stalevo®). Quan es canvia d'una substància estàndard a levodopa retardada, es manté la mateixa dosi total, que se sol dividir en dues meitats. Aquesta maniobra redueix en total la dosi, ja que només s'absorbeix el 70% de la levodopa retardada en comparació amb la dosi estàndard. En alguns pacients, la dosi retardada no s'ha d'augmentar i, en altres, s'ha de compensar la disminució de l'absorció amb un augment de la dosi total. Molts pacients hauran d'afegir una presa més de levodopa (un comprimit de Sinemet Plus® , ½ de Sinemet® o Madopar®) a la primera dosi del matí, si és que, pel fet que l'inici de la seva acció és més tardà, la levodopa retardada no produeix una ràpida entrada en on.
- També es poden fraccionar les preses de levodopa sense augmentar la dosi total: caldran quatre o més dosis diàries (hem de deixar unes 4 hores entre cada presa).
- També es pot afegir un IMAO-B sense modificar la resta de medicació.
- Una altra opció és afegir un ICOMT (entacapona) a cada presa de levodopa estàndard.
- Finalment, es pot emprar la Safinamida, que

permet augmentar el temps "on" sense augmentar les discinèsies.

Si amb els canvis que hem fet apareixen discinèsies, convé baixar una mica la dosi de la medicació que hem afegit, amb la qual cosa pot reaparèixer el parkinsonisme; l'objectiu és assolir un estat intermedi de discinèsies i parkinsonisme que sigui el més confortable possible per al pacient, que ha de ser advertit i conèixer els objectius del canvi, els possibles agreujaments durant els ajustaments i, sobretot, la possible aparició d'efectes secundaris.

Discinèsies de pic de dosi importants

Si les discinèsies de pic de dosi són importants durant el dia:

- No es recomana deixar pautes fixes de preparacions retardades diürnes, sinó reservar la levodopa retardada per a la darrera dosi de la nit i/o primera del matí.
- Es recomana reduir la dosi o eliminar l'IMAO-B (si el pacient l'està prenent) i/o reduir la dosi de levodopa al nivell anterior que no les produïa. Es pot intentar compensar la disminució de levodopa amb la introducció (o l'augment) d'agonistes dopaminèrgics.
- També es pot intentar reduir les dosis individuals de levodopa i augmentar de manera concomitant el nombre de preses.
- L'amantadina, com s'ha explicat anteriorment, pot ser molt efectiva per a l'alleujament de les discinèsies.
- En les discinèsies difàsiques (amb una fisiopatologia diferent) l'augment de la dosi de levodopa o la introducció d'un agonista pot ajudar temporalment a millorar-les, car sovint es deuen a dosis infraterapèutiques.

Distonia dolorosa del període off

- Es recomana utilitzar medicacions amb vida mitjana llarga (agonistes dopaminèrgics, levodopa retardada o levodopa associada a ICOMT).
- Pot millorar de manera espectacular, i en pocs minuts, amb apomorfina subcutània, que s'utilitza com a medicació de rescat dels períodes off.

Fluctuacions motores severes

Si malgrat la pauta combinada de levodopa i altres fàrmacs dopaminèrgics el pacient presenta fluctuacions motores severes, es poden utilitzar diverses estratègies:

a) Levodopa/carbidopa líquida, que s'obté dissolent 10 comprimits de Sinemet Plus® o 5 comprimits de Madopar® (preparats 4/1) amb 2 grams de vitamina C cristal·lina en 2 litres d'aigua; la solució resultant és d'1 mg/ml de levodopa, que és estable almenys 48 hores i més d'una setmana si es conserva al frigorífic. El principal avantatge és que s'aconsegueix més ràpidament l'on i la possibilitat de realitzar petits ajustaments, per la qual cosa pot ser molt útil en pacients molt sensibles a petits canvis en la dosi de levodopa. Ara bé, no existeixen estudis controlats sobre aquesta forma de preparació de la levodopa[grau de recomanació U].

b) Com a teràpia de rescat per tractar la severa immobilitat que es produeix en els períodes off es pot utilitzar l'apomorfina subcutània (xeringa o bolígraf injector), i obtenir una resposta ràpida (5-20 minuts) i breu (aproximadament una hora). Sempre s'ha d'utilitzar juntament amb domperidona per tal d'evitar els vòmits.

c) Manipulació de la dieta: els efectes de la levodopa es poden intensificar evitant la competició amb les proteïnes, prenent la medicació mitja hora abans dels àpats o una hora després, i triturant els comprimits si és necessari. S'ha de procurar un buidat gàstric tan complet com sigui possible, evitant irregularitats en la composició dels menjars, mantenir els tres àpats principals del dia i evitar que siguin massa forts i redistribuir els menjars segons el contingut proteic, tot evitant els d'alt contingut proteic quan necessitem més resposta (a l'esmorzar generalment). És una mica més extremat i no sempre útil prendre totes les proteïnes del dia a l'hora sopar.

d) Es recomana evitar els preparats retardats de levodopa en els pacients amb fenomen 'on-off' o fluctuacions motores imprevisibles.

4. Tractament de símptomes no motors de la malaltia de Parkinson

Existeix una gran varietat d'aspectes col·laterals en la simptomatologia parkinsoniana que causen discapacitat i requereixen tractament. A la taula 2 s'exposen els tractaments farmacològics actuals, amb el seu grau de recomanació per als principal símptomes no motors de la MP

Nàusees i vòmits

Les nàusees son un efecte advers frequent i generalment transitori de la teràpia dopaminèrgica. La dosificació inicial lenta, i l'administració amb el menjar poder reduir les nàusees. A nivell farmacològic es pot utilitzar la domperidona (Motilium®). Es comercialitza en solució (xarop) i en comprimits de 10 mg. S'administra 15-20 minuts abans dels àpats principals, evitant la intolerància gàstrica. Bloqueja els receptors D2 a l'àrea postrema del sòl del IV ventricle. No creua la BHE, per la qual cosa no produeix parkinsonisme, com la metoclopramida (Primperán®). És indicada per als efectes sistèmics, tant de la levodopa com dels agonistes dopaminèrgics. Pot ser útil en el tractament de la hipotensió ortostàtica, ja que inhibeix la vasodilatació renal produïda per la dopamina perifèrica i augmenta el to simpàtic **[grau de recomanació C]**.

Hipotensió ortostàtica simptomàtica

- S'han d'eliminar les medicacions antihipertensives en la mesura que sigui possible.
- Augment de la ingestió de sal i líquids.
- La presa ràpida al matí de 2 vasos grans d'aigua freda pot ser eficaç.
- Elevació del capçal del llit uns 15-20 cm.
- Domperidona (Motilium®) a dosis de menys de 30-60 mg/dia. **[grau de recomanació C]**
- Si aquestes mesures fallen, es pot afegir:
- Fludrocortisona (esteroide retenidor de sal): iniciar a dosis de 0,1 mg/dia, sense superar els 0,5 mg/dia **[grau de recomanació C]**.
- Midodrine, un agonista perifèric alfa-adrenèrgic, sense efectes cardíacs **[grau de recomanació U]**.

Conductes impulsives i compulsives

Els trastorns de control d'impulsos van associats, però no de forma exclusiva, al tractament amb agonistes dopaminèrgics. La disminució de la dosi o retirada de l'agonista dopaminèrgic (amb un augment de dosi compensatòria de levodopa) pot ser una mesura efectiva per sol.lucionar el problema, però en molts casos pot ser insuficient.

Ara bé, la síndrome de retirada de l'agonista dopaminèrgic pot ocorrer en un 15-20 % de pacients. Aquest síndrome consta de depressió, angoixa, fatiga, dolor, hipotensió ortostàtica i necessitat de prendre l'agonista ("craving"). No es resol amb un augment de dosi de levodopa. En estudis aïllats amb pocs casos, la zonisamida, amantadina, topiramat, quetiapina i valproat han mostrat una certa eficàcia en reduir la severitat dels tratorn de control d'impulsos refractaris a la disminució de dosi dels agonistes dopaminèrgics.. Un estudi de classe I no ha observat eficàcia de la naltrexona i l'evidència és controvertida per a l'amantadina **[grau de recomanació U]**

El maneig de la síndrome de disregulació dopaminèrgica comporta una paulativa disminució de levodopa, especialment dels preparats amb un mecanisme d'acció ràpid (p.e. bolus d'apomorfina, fòrmules e levodopa d'acció ràpida). En un únic estudi amb 4 pacients, el valproat ha estat útil en el maneig d'aquest síndrome. El treball conjunt amb metges especialistes en conductes adictives pot ser necessari en molts casos. **[grau de recomanació U]**

Psicosi

El tractament dels trastorns psiquiàtrics en la MP és un repte complicat.

- En primer lloc, en una psicosi d'inici agut, s'han de cercar desencadenants, com infeccions, trastorns metabòlics o cerebrals estructurals.
- El segon pas és intentar rebaixar les dosis i/o suspendre el fàrmac, encara que de vegades no és possible. S'aconsella retirar els medicaments en l'ordre següent: anticolinèrgics, amantadina, selegilina, agonistes dopaminèrgics i, finalment, reduir la levodopa.
- Si les al·lucinacions i la paranoia són importants malgrat la reducció del fàrmac, o bé si el control motor és inadequat, s'ha de considerar l'ús d'un neurolèptic. Estan en desús els neurolèptics clàssics, com l'haloperidol, ja que empitjoren la clínica de la MP. El tractament actual consisteix en els neurolèptics atípics, com la clozapina,, quetiapina i, més recentment, ziprasidona. Els neurolèptics atípics es defineixen com fàrmacs antipsicòtics sense efectes secundaris extrapiramidals aguts o crònics. Presenten un menor antagonisme dopaminèrgic D2 i un major antagonisme serotonèrgic 5HT2A que els clàssics.

El més efectiu és la clozapina (Leponex®), amb intensos efectes antipsicòtics i sedants i molt pocs efectes extrapiramidals. El 1999 dos estudis multicèntrics doble cec i controlats amb placebo demostraren la seva eficàcia en les psicosis de la MP. Actualment, la clozapina és l'únic antipsicòtic atípic amb un benefici confirmat sobre la psicosi de la MP sense empitjorament del parkinsonisme [grau de recomanació B]. Tanmateix, el seu ús està limitat pel perill de produir agranulocitosi fatal en el 0,6-1,2% dels casos, per la qual cosa necessita una estreta monitorització de l'hemograma. Per aquest motiu només s'hauria d'utilitzar en pacients molt afectats i amb un bon suport familiar. És eficaç en dosis baixes (inici amb 6,25 mg a la nit amb un augment progressiu fins a 25-75 mg/dia). D'altres efectes secundaris inclouen letargia, hipotensió ortostàtica i sialorrea. Els pacients amb demència responen pitjor, potser per la incapacitat per tolerar els seus efectes adversos.

La quetiapina (Seroquel®) a dosis inicial de 12,5-25 mg/dia i 50/100 mg de manteniment (en una-dues dosis al dia) probablement millora la psicosi de la MP (un estudi preliminar reporta que és tan efectiva com la clozapina). Aquest fàrmac requereix una vigilància de la tensió arterial a l'inici del tractament (per la possibilitat de produir hipotensió postural) i pràcticament no té efectes extrapiramidals i anticolinèrgics **[grau de recomanació C]**.

La ziprasidona (Zeldox®) a dosis de 20 mg dos cops al dia en la MP és, com la quetiapina, una bona alternativa a la clozapina. Presenta molt poques interaccions farmacològiques, escassos efectes secundaris (entre els quals s'inclou cefalea, somnolència, nàusees, restrenyiment i dispèpsia), no precisa ajustaments de dosi i té propietats antidepressives i ansiolítiques, cosa que la fa molt apropiada per utilitzar-la amb ancians **[grau de recomanació C]**.

Un altre neurolèptic atípic és l'olanzapina (Zyprexa®), similar a la clozapina però sense el risc de discràsia sanguínia. Inicialment es va pensar que podia ser útil en el control de la psicosi de la MP a dosis baixes (2,5-10 mg/dia en monodosi nocturna). Ara bé, estudis comparatius amb clozapina i amb placebo no han mostrat eficàcia antipsicòtica d'origen farmacològic i en canvi sí un agreujament dels símptomes parkinsonians. A més, produeix un augment de pes i els darrers anys s'ha relacionat amb l'aparició de diabetis mellitus. Per tant, no es recomana la seva utilització en la psicosi relacionada amb la medicació de la MP **[grau de recomanació B]**.

Cal recordar que la utilització dels antipsicòtics atípics s'ha associat amb arrítmies cardíaques, perllongació de l'interval QT en el ECG i hipotensió ortostàtica en pacients sense trastorns cardiovasculars previs. Aquest fet comporta que cal estar vigilant sobres aquestes potencials reaccions adverses, i es recomana un control ECG durant el tractament, especialment en pacients amb trastorns cardiovasculars coneguts.

Per altra part, en petits estudis, els fàrmacs inhibidors de acetilcolinesterasa (p.e.rivastigmina) han mostrat eficàcia en reduir les al.lucinacions en pacients amb MP amb demència i sense demència. Ara bé, no modifiquen altres símptomes psicòtics. **[grau de recomanació C]**

Depressió

Els antidepressius estan indicats en qualsevol moment de la MP per tractar la clínica depressiva, si aquesta es considera rellevant per al pacient. Els principals grups són els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (IRSS) i els antidepressius tricíclics (ADT); Els **IRSS** han demostrat la seva eficàcia antidepressiva en la MP **[grau de recomanació B]**. A més, no presenten els efectes secundaris anticolinèrgics dels ADT. Els principals ISRS són: fluoxetina (Prozac®, Adofen®), paroxetina (Seroxat®, Frosinor®, Motivan®), 20-40 mg/dia, i sertralina (Aremis®, Besitran®) de 50 a 100 mg/dia, i citalopram (Seropram®, Prisdal®) 30 mg/dia. S'ha de tenir precaució per tal de no administrar aquest tipus de fàrmacs amb IMAO-B (selegilina, rasagilina) pel perill d'una síndrome serotonèrgica i d'una crisi hipertensiva. No existeix evidència clara que agreugin els símptomes parkinsonians, preocupació que es basa en la comunicació de casos aïllats i sèries retrospectives curtes de pacients.

La venlafaxina, un inhibidor de recaptació de serotina i noradrenalina en un estudi controlat ha mostrat eficàcia andipressiva en la MP comparable a la paroxetina. **[grau de recomanació B]**

Els **ADT** inhibeixen parcialment la recaptació de noradrenalina, serotonina i dopamina, amb diferent intensitat i segons els fàrmacs utilitzats. L'augment de la biodisponibilitat d'aquests neurotransmissors és el responsable de l'efecte antidepressiu. Gràcies a la seva acció anticolinèrgica també poden millorar la clínica motora. Els efectes secundaris més freqüents es deuen en part a aquest mecanisme: sequedat de boca, visió borrosa, retenció urinària. Els productes més utilitzats són l'amitriptilina (Tryptizol®) i la imipramina (Tofranil®). L'amitriptilina s'administra a la nit (un comprimit de 10, 25, 50 o 75 mg) i sol millorar l'insomni. La imipramina es presenta en dragees de 10, 25 i 50 mg, i es pren al matí pel seu efecte antihipnòtic. Els ADT s'administren principalment en depressió refractària a altres fàrmacs o quan es requereix una resposta ràpida. **[grau de recomanació C]**

Finalment, l'agonista dopaminèrgic pramipexol ha mostrat eficàcia antidepressiva en un estudi controlat i dos estudis oberts. És una alternativa interessant quan convé millorar l'estat anímic i motor del pacient. **[grau de recomanació U]**

Demència

Un 20-80 % dels pacients afectes de MP desenvoluparan una demència. Des de fa un temps s'ha demostrat que les teràpies que es basen en la teoria colinèrgica aplicades a la malaltia d'Alzheimer són útils també en la demència associada a la MP. Encara no s'han assajat tractaments en el deteriorament cognitiu lleu associat a la MP.

Efectivament, una revisió Cochrane recent ha trobat que les inhibidors de l'acetilcolinesterassa (donepezil, rivastigmina) s'associen a millores globals en la funció cognitiva, trastorns de conducta, i activitats de la vida diària en pacients amb demència associada a la MP. **[grau de recomanació B]**

Un efecte secundari limitant d'aquests fàrmacs pot ser un augment del tremolor parkinsonià. Els efectes adversos gastrointestinals també poden ser problemàtics en la MP. L'us del pegat transdèrmic sol ser millor tolerat que les formulacions orals en aquests pacients.

Hi ha dades controvertides en l'eficàcia de la memantina, un antagonista dels receptors N-metil-aspartat, en la demència associada a la MP. **[grau de recomanació U]**

Trastorns del son

- **Insomni**: correcció dels factors desencadenants en cas de dolors, dificultat per girar-se al llit, tremolor o rigidesa; s'ha d'augmentar la dosi nocturna de fàrmacs dopaminèrgics o administrar levodopa retardada nocturna. Sempre cal emprar fàrmacs de vida mitjana llarga (ropinirol, pramipexol, rotigotina, formulacions retardades de levodopa). En el cas d'insomni per discinèsies, s'han de reduir o suspendre els fàrmacs a la nit i administrar la darrera dosi de IMAO-B i amantadina al migdia, ja que els dos fàrmacs són capaços de produir insomni. **[grau de recomanació U]**
- Per tal d'evitar l'excessiva somnolència diürna s'aconsella retirar ansiolítics durant el dia, i l'ús ocasional de te o cafè. Existeixen estudis contradictoris sobre l'eficàcia de modafinil (Modiodal®), a dosis de 200 mg/dia (comp. de 100 mg), per millorar aquest símptoma En casos greus es pot plantejar l'administració de metilfenidat, simpaticomimètic d'acció central (Rubifen®, comp. de 5, 10 i 20 mg), a dosis de 5-10 mg una-dues vegades/dia, o selegilina (Plurimen®). **[grau de recomanació U]**
- **Trastorn de conducta del son REM**: suspendre ADT o IMAO. Si no millora: clonazepam (Rivotril®) a dosis de 0,25 a 1 gr. La melatonina a dosis de 3 a 15 mg ha mostrat eficàcia en pocs estudis. Es recomana la melatonina en pacients que no toleren el clonazepam o com a fàrmac de primera línea en casos de contraindicacions en l'ús de clonazepam (demència, apnea obstructiva, risc de caigudes, etc.). **[grau de recomanació U]**
- **Malsons i al·lucinacions:** disminuir o eliminar l'última dosi de fàrmac dopaminèrgic o ADT. Si persisteixen: eliminar amantadina, selegilina o

agonistes dopaminèrgics. També neurolèptics atípics en dosi baixa nocturna, com olanzapina (Zyprexa®) 2,5 mg.

- En cas de presentar **síndrome de cames inquietes**: augmentar agents dopaminèrgics a la nit. També és útil el clonazepam. **[grau de recomanació B]**

Restrenyiment

- Modificació de la dieta: augment de líquids, fibra i volum de la quantitat ingerida. Augment de l'activitat física.
- Suspensió d'anticolinèrgics.
- Macrogol (Movicol®) ha resulat útil en un assaig clínic de petita mida mostral però específicament dissenyat per a valorar-ne la utilitat a la MP. **[grau de recomanació B]**
- Lactulosa (Duphalac®) 10-20 mg/dia o supositoris de glicerina. Laxants suaus (llet magnesiada) i ènemes: reservar per al restrenyiment refractari. **[grau de recomanació C]**
- Afegir domperidona. **[grau de recomanació C]**
- Injecció d'apomorfina: pot ser útil per als pacients amb restrenyiment sever en els períodes off. **[grau de recomanació U]**

Problemes urinaris (nictúria o incontinència urinària)

- Primer pas: reducció de la ingestió de líquids a la nit.
- Dosis baixes d'amitriptilina (Tryptizol)
- Anticolinèrgics: oxibutinina (Ditropan® 5 mg, tres comp./dia en tres preses) o tolterodina (Detrusitol®, Urotrol® comp. de 2 mg, un comp. dues vegades al dia) **[grau de recomanació U]**
- Desmopressina intranasal en esprai per poliúria nocturna. **[grau de recomanació U]**
- Considerar avaluació urològica

Problemes sexuals (disfunció erèctil)

- Revisar fàrmacs: els betabloquejants, diürètics tiazídics, ansiolítics, digoxina, cimetidina i alguns antidepressius poden causar disfunció erèctil, i s'han de suspendre o reduir en la mesura que sigui possible.
- Avaluació mèdica: estudi hormonal.
- Tractament de la depressió com a causa de la impotència (encara que alguns antidepressius produeixen també impotència).
- Afegir Sildenafil. **[grau de recomanació C]**
- Afegir agonistes dopaminèrgics, si bé l'evidència és encara insuficient. **[grau de recomanació U]**
- Considerar avaluació urològica.

Disfàgia

- Dieta tova i homogènia. Espesseïdors en els líquids.
- Augmentar el temps on
- Menjar durant el temps on
- Fer atenció a les recomanacions i mesures posturals que pot recomanar el logopeda. **[grau de recomanació U]**

Sialorrea

- Afegir fàrmacs anticolinèrgics. **[grau de recomanació C]**
- Toxina botulínica a nivell de glàndula paròtida. **[grau de recomanació B]**

5. Altres tractaments de la malaltia de Parkinson

Els enormes avenços realitzats en el tractament farmacològic de la MP s'han sumat al progrés sanitari general experimentat per tota la població les darreres dècades. El resultat ha estat que l'esperança de vida dels malalts parkinsonians vagi augmentant progressivament, i en aquest moment és molt similar a la del grup de població de la mateixa edat. L'allargament en l'esperança de vida ha d'anar paral·lel a tot un conjunt de mesures adreçades a mantenir o millorar l'estat funcional de tots els aparells i sistemes, com a complement imprescindible a l'administració de fàrmacs.

El tractament farmacològic de la MP té unes limitacions ben conegudes que fan necessària l'atenció complementària global del pacient. Si aconseguim mantenir o fins i tot millorar la situació general del malalt parkinsonià en diversos aspectes (cardiocirculatori, respiratori, muscular, osteoarticular, cutani i mucós), estarà en millors condicions per afrontar el declivi progressiu a que porta la malaltia. Efectivament, la malaltia i l'edat són els dos factors més importants que actuaran sobre el malalt i disminueixen de mica en mica el seu potencial psicofísic i el seu estat de benestar.

Un concepte que es va introduint en tota la pràctica mèdica és la consideració del "malalt en la seva totalitat". El metge, en aquest cas el neuròleg, i tot el conjunt de professionals que ha de coordinar, com personal d'infermeria, rehabilitador, assistent social, cuidador, etc., hauria d'oferir al pacient un programa complet d'actuació multidisciplinària que abordés totes les seves dificultats i que intentés prevenir-ne d'altres que puguin anar sorgint.

1 FISIOTERÀPIA

FASES INICIALS: la fisioteràpia és important i beneficiosa per a la MP i pot evitar o alentir els problemes a llarg termini que limiten la mobilitat i l'activitat funcional. Els pacients haurien d'estar informats sobre els efectes positius de l'exercici en la mobilitat i l'humor. Un programa d'exercici hauria d'incloure l'aeròbic, els estiraments i les activitats de força. L'exercici aeròbic s'hauria de realitzar fins a un 60-70% de la freqüència cardíaca màxima. Els exercicis d'estirament es realitzaran quan els músculs estiguin calents, i els de força, amb pesos lleugers. L'objectiu principal seria millorar la flexibilitat i la força, però no el volum. S'ha d'insistir en els músculs extensors per contrarestar les postures flexores típiques de la MP. Un objectiu raonable és realitzar una sessió de 20 minuts tres cops a la setmana. Abans d'iniciar la fisioteràpia, s'han d'excloure altres malalties importants com problemes cardíacs **[grau de recomanació C]**.

Un estudi controlat sobre la pràctica de taixí (dues sessions setmanals de 60 minuts durant 6 mesos) va evidenciar efectes beneficiosos en l'estabilitat postural i el risc de caigudes en pacients afectes de MP [grau de recomanació B].

FASES AVANÇADES: igual que en la MP inicial, els pacients en fases avançades també es poden beneficiar d'un exercici regular i dirigit. En aquests estadis és freqüent la fatiga, per la qual cosa s'ha d'instruir els pacients en tècniques de conservació d'energia per reservar-la per a les principals activitats quotidianes **[grau de recomanació C]**.

2 PSICOTERÀPIA

Els pacients amb MP i les seves famílies haurien de ser assessorats sobre la malaltia. Els grups de suport els ofereixen beneficis socials i psicològics. S'ha demostrat que la interacció amb altres persones que han tingut experiències similars pot tenir un efecte positiu en el benestar psicològic i pot reduir l'estrès interpersonal. A més, es poden aportar idees pràctiques de gran valor per abordar problemes específics. Els pacients i les famílies poden tenir un grau variable de depressió, ansietat, por davant del futur, estrès o preocupació. Les necessitats emocionals canvien a mesura que progressa la malaltia. Les necessitats dels pacients i familiars poden ser molt diferents i haurien d'avaluar-se separadament. Les famílies tenen habitualment menys suport psicològic que el pacient, però poden, de fet, estar desesperades i necessitar ajut a causa de l'impacte de la MP en les seves pròpies vides. Els seus principals problemes són l'insomni, la depressió, l'estrès causat per la cura física del malalt i la preocupació. Un cuidador sa i ben informat és essencial per al pacient amb MP, per la qual cosa es necessita una bona entesa amb ell per valorar l'actuació més apropiada per al pacient **[grau de recomanació U]**.

S'hauria de preguntar als pacients i les seves famílies sobre les seves "xarxes de suport". Si no coneixen altres persones amb MP, se'ls pot presentar altres pacients i informar-los sobre les associacions existents a la zona. Un problema per als pacients que comencen la malaltia és que els grups de suport poden tenir un impacte negatiu, i veure altres pacients en estadis més avançats de la malaltia pot ser depriment, per la qual cosa s'han d'establir grups d'ajuda específica i amb els pacients agrupats segons el grau de severitat de la malaltia. Els programes psicoeducatius cada vegada esdevenen més imprescindibles per donar eines de maneig als afectats per malalties cròniques. El programa Edupark creat el 2004 per la "Comission of the European Union" a través del desenvolupament del projectes "Patient Education in Parkinson's Disease" està disponible a Catalunya.

Taula 1: Tractaments dels símptomes motors a la malaltia de Parkinson

Fàrmac	Indicacions	Grau de Recomendació Monoteràpia	Grau de Recomendació Teràpia adjuvant
Levodopa-IDC	Símptomes motors	A	A
Agonistes dopaminèrgics			
Pramipexol	Símptomes motors	A	A
Ropinirol	Símptomes motors	A	A
Rotigotina	Símptomes motors	A	A
IMAO-B			
Selegilina	Simptomes Motors lleus, FM.	A	U
Rasagilina	Símptomes Motors lleus, FM.	A	A
ICOMT			
Entacapone	FM	-	A
Tolcapone	FM	-	A
Anticolinèrgics	Tremolor	U	U
Amantadina	Discinèsies	U	B
Safinamida	FM	-	A
Betabloquejants	Tremolor	U	U
Clozapina	Tremolor	-	C

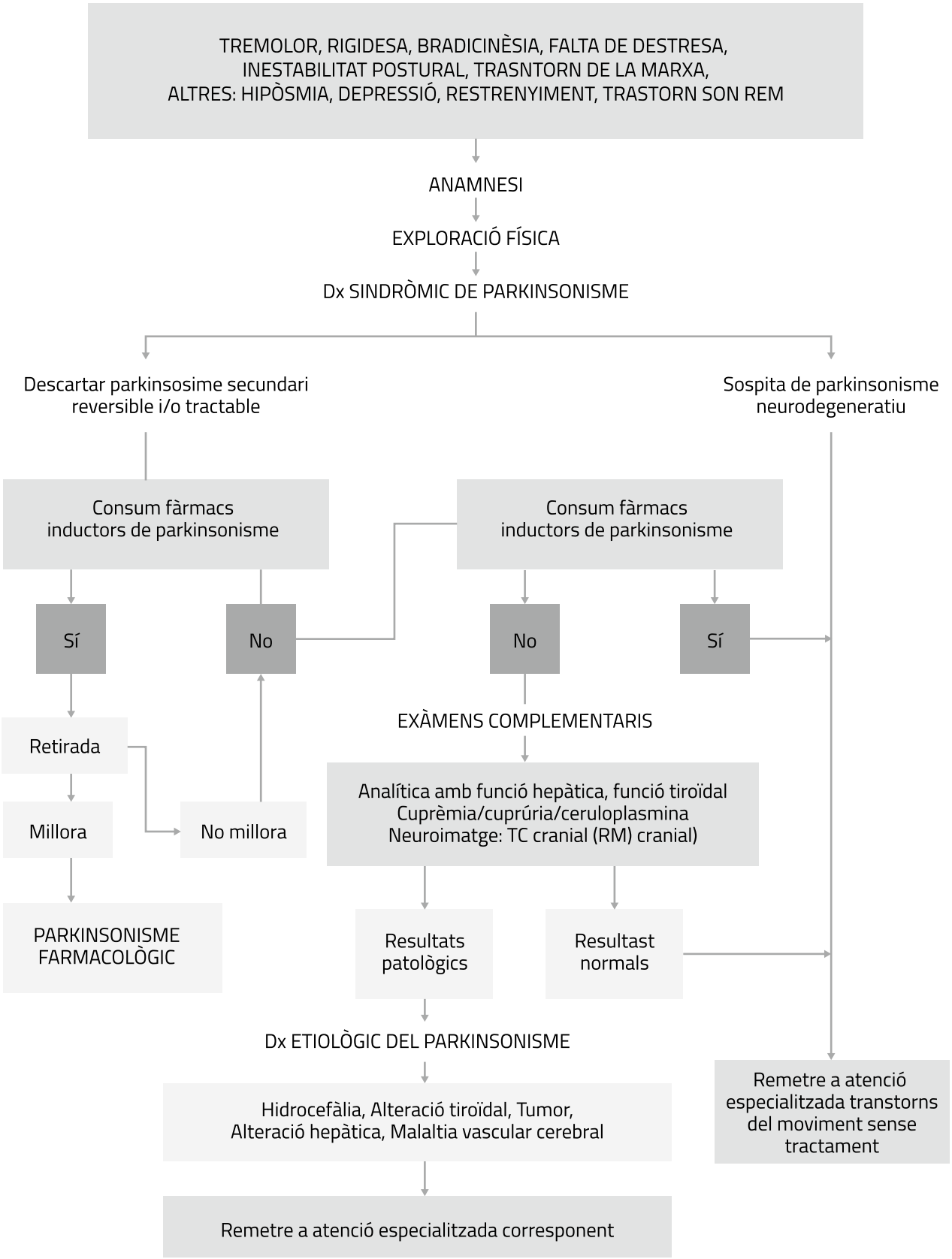
IDC: inhibidors de la decarboxilasa; FM: fluctuacions motores; ICOM: inhibidors de la COM;
Graus de recomendació definits per l'Acadèmia Americana de Neurologia:
A: eficàcia establerta; B: eficàcia probable; C: eficàcia possible; U: dades inadequades o conflictives.

Taula 2: Tractaments dels símptomes no motors a la malaltia de Parkinson

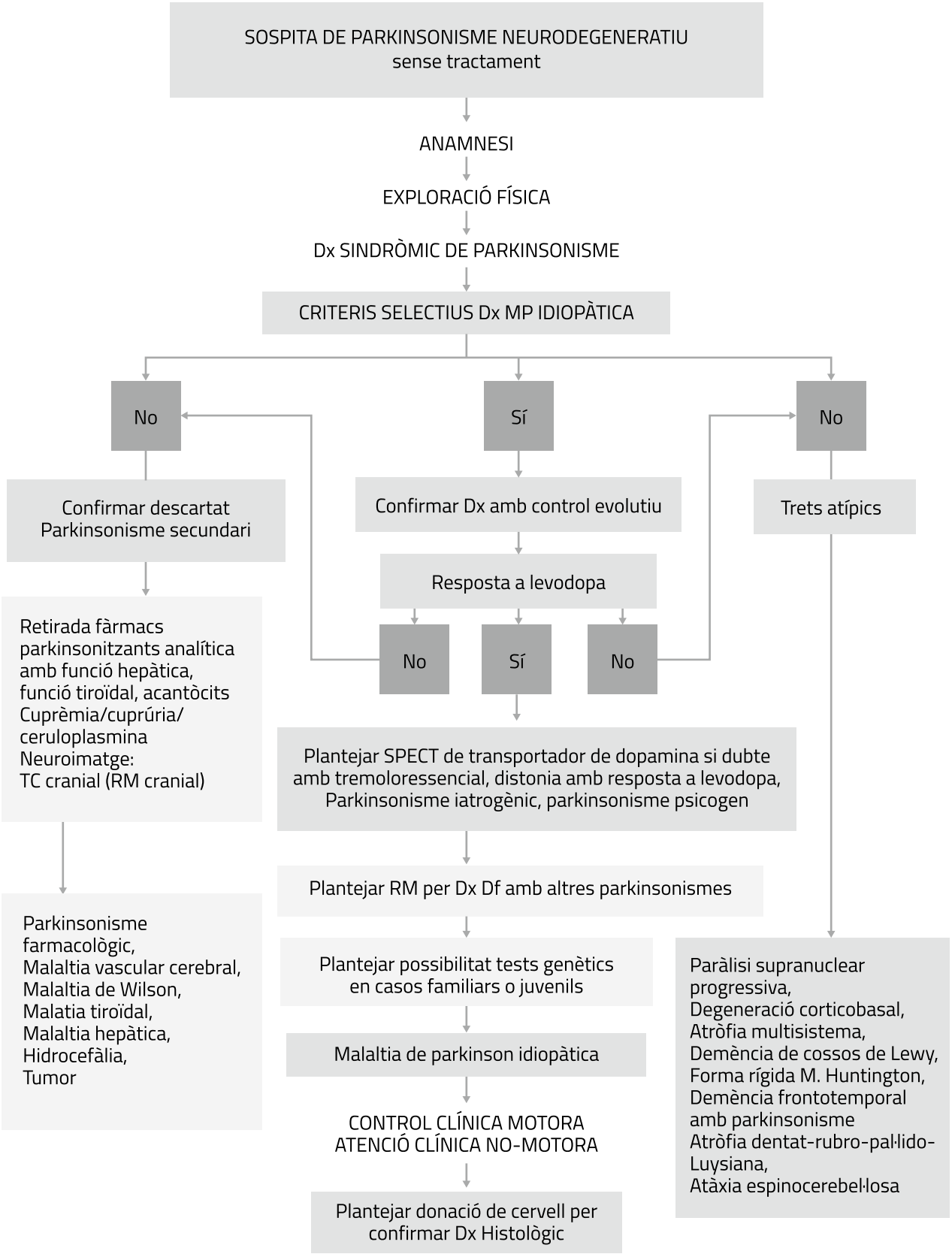
Símptoma no motor	Fàrmac	Dosificació	Grau de Recomendació
Nausees	Domperidona	10 mg 1-1-1 Max. 20 mg 1-1-1	C
Trastorn de conducta son REM	Clonacepam	0,25-2 mg abans dormir	U
	Melatonina	3-15 mg abans dormir	U
Depressió	Fluoxetina	10-50 mg al matí	B
	Paroxetina	20-40 mg al matí	B
	Sertralina	25-200 mg al matí	B
	Venlafaxina	37,5-225 mg al matí	B
	Nortriptilina	25-150 mg/dia dosi única o partida	C
	Pramipexol	0,7 mg 1-1-1	U
Al.lucinacions	Clozapina	25-75 mg/dia Dosi única o partida	B
	Quetiapina	6,25-150 mg dosi única abans dormir	C
	Rivastigmina	1,5-6 mg 1-0-1 Pegat 4,5-9,5 mg/dia	C
	Ziprasidona	20-80 mg/dia dosi única abans dormir o partida	C
Demència	Rivastigmina	1,5-6 mg 1-0-1 Pegat 4,5-9,5 mg/dia	B
	Donepezil	5-10 mg/dia dosi única	B
	Galantamina	4-12 mg 1-0-1	U
	Memantina	10-20 mg/dia dosi única	U
Hipotensió ortostàtica	Fludrocortisona	0,05-0,1 mg dosi única o partida	C
	Domperidona	10 mg 1-1-1 max 20 mg 1-1-1	C
	Midodrine	2,5-10 mg 1-1-1	U
Sialorrea	Toxina botulínica	Varia segon formulació	B
	Anticolinèrgics		B

Graus de recomendació definits per l'Acadèmia Americana de Neurologia:
A: eficàcia establerta; B: eficàcia probable; C: eficàcia possible; U: dades inadequades o conflictives

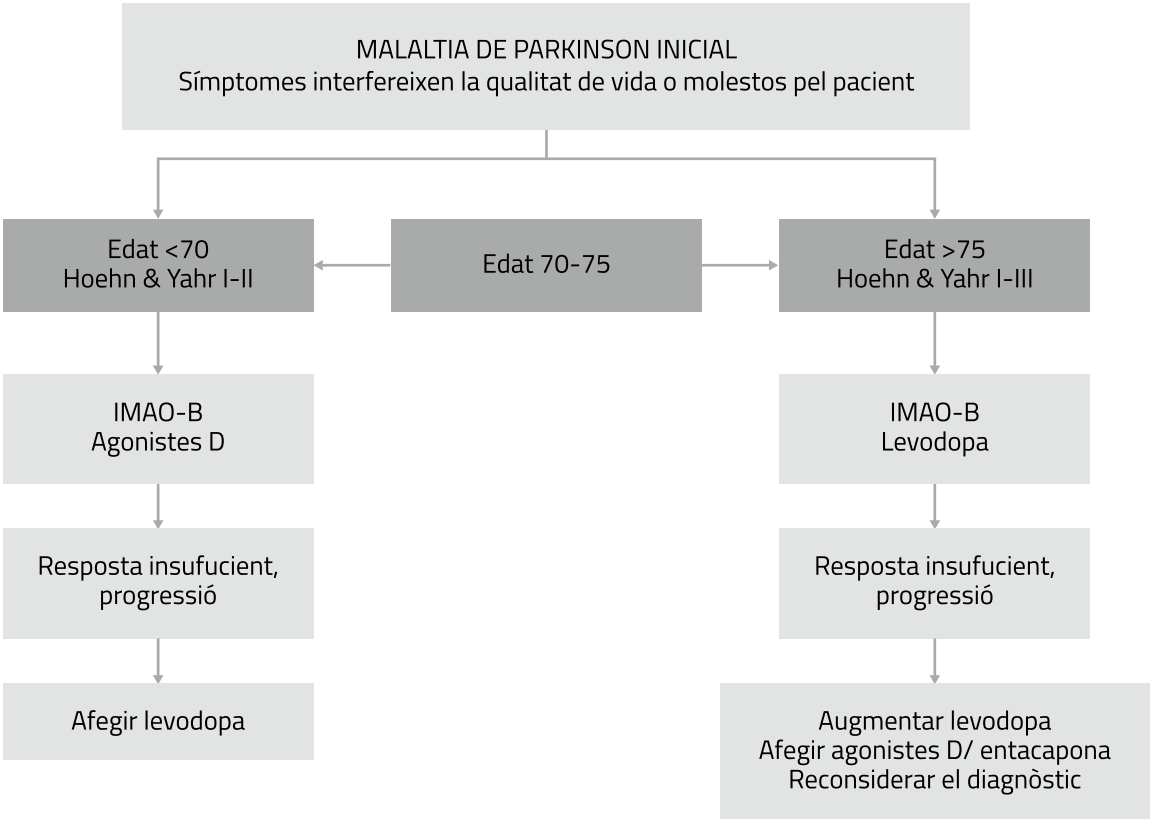
Algoritme 1: Procés diagnòstic de la MP en l'assistència primària



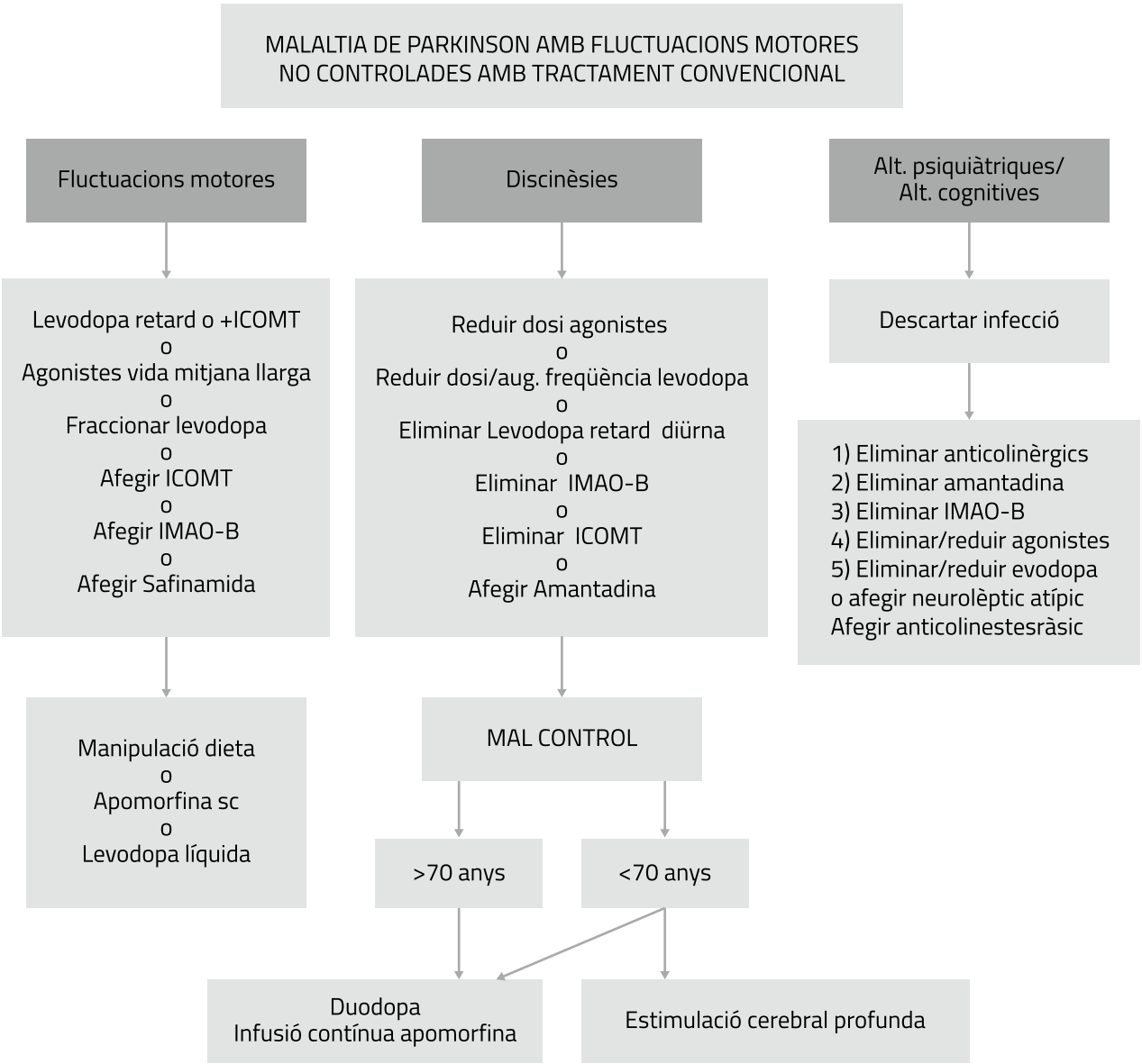
Algoritme 2: Procés diagnòstic de la MP en l'assistència especialitzada



Algoritme 3


MALALTIA DE PARKINSON INICIAL
Símptomes interfereixen la qualitat de vida o molestos pel pacient
Edat <70
Hoehn & Yahr I-II
Edat 70-75
Edat >75
Hoehn & Yahr I-III
IMAO-B
Agonistes D
IMAO-B
Levodopa
Resposta insufucient, progressió
Resposta insufucient, progressió
Afegir levodopa
Augmentar levodopa
Afegir agonistes D/ entacapona
Reconsiderar el diagnòstic

Algoritme 4


MALALTIA DE PARKINSON AMB FLUCTUACIONS MOTORES
NO CONTROLADES AMB TRACTAMENT CONVENCIONAL
Fluctuacions motores
Discinèsies
Alt. psiquiàtriques/
Alt. cognitives
Levodopa retard o +ICOMT
o
Agonistes vida mitjana llarga
o
Fraccionar levodopa
o
Afegir ICOMT
o
Afegir IMAO-B
o
Afegir Safinamida
Reduir dosi agonistes
o
Reduir dosi/aug. freqüència levodopa
o
Eliminar Levodopa retard diürna
o
Eliminar IMAO-B
o
Eliminar ICOMT
o
Afegir Amantadina
Descartar infecció
1) Eliminar anticolinèrgics
2) Eliminar amantadina
3) Eliminar IMAO-B
4) Eliminar/reduir agonistes
5) Eliminar/reduir evodopa
o afegir neurolèptic atípic
Afegir anticolinestesràsic
Manipulació dieta
o
Apomorfina sc
o
Levodopa líquida
MAL CONTROL
>70 anys
<70 anys
Duodopa
Infusió contínua apomorfina
Estimulació cerebral profunda

BIBLIOGRAFIA

1. Guia mèdica del diagnòstic i tractament de la malaltia de Parkinson 1999. Societat Catalana de Neurologia. Coordinador: J. KULISEVSKY.

2. Guía Oficial de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson 2010. Sociedad Española de Neurología. GARCÍA-RUIZ, P.J.; MARTÍNEZ-CASTRILLO, J.C. Eds. Prous Science; Barcelona 2010.

3. Guia oficial de diagnòstic i traactament de la malaltia de Parkinson 2011. Societat Catalana de Neurologia. Coordinadors: A.GIRONELL, O.DE FÀBREGUES.

4. BAYES, A; CRESPO, M; PRATS, A. Psico educación para afectados de Parkinson y sus cuidadores. Manual EDUPARK. Editorial Elsevier Doyma; Barcelona. 2007.

5. CONNOLLY BS, LANG AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. JAMA 2014; 311: 1670-1683.

6. FOX SH, KATZENSCHLAGER R, LIM SY, et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. Mov Disord 2011; 26; S3: S2-S41.

7. HORSTINK, M.; TOLOSA, E.; BONUCELLI, U.; DEUSCHL, G.; FRIEDMAN, A.; KANOVSKY, P.; LARSEN, J.P.; LEES, A.; OERTEL, W.; POEWE, W.; RASCOL, O.; SAMPAIO, C. Review of the therapeutic management of Parknson's diseas. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement disorder Society-European Section. Part I: early Parkinson's disease. Eur J Neurol 2006;13:1170-1185.

8. HORSTINK, M.; TOLOSA, E.; BONUCELLI, U, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement disorder Society-European Section. Part II: late Parkinson's disease. Eur J Neurol 2006;13:1186-1202.

9. LEES, A.J.; HARDY, J., REVESZ, T. Parkinson's disease. Lancet 2009; 373:2055-66.

10. PAHWA, R.; LYONS, K.E. Early Diagnosis of Parkinon's disease: Recommendations from diagnostic clinical guidelines. Am J Manag Care 2010; 16:S94-S99

11. PAHWA, R.; FACTOR, S.A.; LYONS KE, et al. Qualitystandards subcomittee of the American Academy of Neurology. Practice parameters: treatment of Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the quality standards committee of the American Academy of Neurology. Neurology 2006; 66: 983-95.

12. SCHAPIRA, A.H., OLANOW, C.W. Drug selection and timing of initiation of treatment in early Parkinson's disease. Ann Neurol 2008;64 Suppl 2: S47-55.

13. SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK. Diagnosis and Pharmacological Management of Parkinson's Disease: a National Clinical Guideline. Edimburg, Scotland: SIGN, 2010.

14. SEPPI K, WEINTRAUB D, COELHO M, et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. Mov Disord 2011; 26; S3: S42-S80.

15. SUCHOWERSKY, O.; REICH, S.; PERLMUTTER, J.; ZESIEWICZ, T.; GROSENTH, G.; WIENER, W.J. Quality standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. Practice parameter. Diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2006;66(7):968-975.

16. TINTNER, R.; JANKOVIC, J. Treatment options for Parkinson's disease. Curr Opin Neurol 2002; 15:467-476.

17. WADE, D.T.; GAGE, H.; OWEN, C.; TREND, P.; GROSSMITH, C.; KAYE, J. Multidisciplinary rehabilitation for people with Parkinson's disease: a randomised controlled study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74:158-162.

18. ZESIEWICZ, T.A.; SULLIVAN, K.L.; ARNULF, I.; CAHUDHURI, K.R.; MORGAN, J.C.; GRONSETH, G.S.; MIYASAKI, J.; IVERSON, D.J.; WEINER, W.J. Practice parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson's disease. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2010;74:924-931.

Amb la col·laboració de:

abbvie