

ACTUALIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

PARKINSON'S DISEASE: A REVIEW

DR. RAÚL MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ. (1), DRA. CARMEN GASCA-SALAS C. (1), DR. ÁLVARO SÁNCHEZ-FERRO (1), DR. JOSÉ ÁNGEL OBESO (1).

(1) HM CINAC. Hospital Universitario HM Puerta del Sur, Móstoles, Universidad CEU San Pablo, Madrid, España.

Email: rmf.neuro@hotmail.com

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo complejo y de presentación heterogénea. Aunque aún no se dispone de ningún fármaco que enlentezca la progresión de la enfermedad, existe un arsenal terapéutico extenso y eficaz para el control sintomático en cada una de sus fases, por lo que es importante realizar un diagnóstico preciso así como un correcto manejo de fármacos que garantice un estado óptimo en los paciente que la sufren, lo que resultará en una mejora en su calidad de vida. Además, dado que es el trastorno neurodegenerativo más frecuente tras la enfermedad de Alzheimer y que su factor de riesgo principal es la edad, la enfermedad de Parkinson supone, cada vez más, un reto de salud pública en nuestras sociedades occidentales progresivamente envejecidas. Esta revisión pretende actualizar los aspectos clínicos y diagnósticos fundamentales de la enfermedad de Parkinson así como las principales estrategias terapéuticas disponibles.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, manifestaciones motoras, síntomas no motores, diagnóstico, tratamiento, levodopa.

SUMMARY

Parkinson's disease is a complex and clinically heterogeneous neurodegenerative disturbance. In spite

of the unavailability of a drug to slow disease progression, there is a wide and effective battery of symptomatic treatments for each stage of the condition. Therefore, an accurate diagnosis and an appropriate management is mandatory to ensure an optimal state of the patients in order to improve their quality of life. In addition, Parkinson's disease is the second most frequent neurodegenerative condition after Alzheimer's disease and aging is its main risk factor. For these reasons, it has become a sociosanitary challenge in occidental gradually aging societies. This review aims to update the principal clinical and diagnostic aspects of Parkinson disease as well as the main therapeutic strategies available.

Keywords: Parkinson's disease, motor features, non-motor features, diagnosis, treatment, levodopa.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un proceso neurodegenerativo complejo de aparición en la edad adulta y que constituye la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente por detrás de la demencia tipo Alzheimer. Su etiología es desconocida y, en términos generales, la causa subyacente sería la combinación de factores ambientales y genéticos. Su base anatomopatológica se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas de la

sustancia negra pars compacta (SNpc) del mesencéfalo, así como la presencia de inclusiones intracelulares llamadas cuerpos de Lewy, que están formados por agregados insolubles de proteína alfa-sinucleína anormalmente plegada. El resultado de dicha neurodegeneración es la denervación dopaminérgica de las proyecciones de la SNpc hacia el núcleo estriado, lo que condiciona una alteración en la fisiología normal de los ganglios basales (GB) que origina las principales manifestaciones de la enfermedad.

La EP se caracteriza clínicamente por la presencia de la tríada motora acinesia o lentitud de movimientos, temblor de reposo y rigidez y por ello ha sido clásicamente considerada y estudiada como un trastorno motor. Sin embargo, en las últimas décadas, ha aumentado el reconocimiento de manifestaciones no motoras como la apatía, el deterioro cognitivo o los síntomas disautonómicos entre otros. Estos síntomas han recibido especial atención por parte de neurólogos e investigadores debido a su elevada frecuencia e impacto en la calidad de vida de los pacientes y familiares, siendo actualmente considerados parte integral de la enfermedad. El diagnóstico de sospecha es clínico y actualmente no disponemos de marcadores biológicos específicos. Exploraciones complementarias como la Resonancia Magnética de cáneo (RMc) o el DaTSCAN permiten excluir otras causas de parkinsonismo y aportan apoyo al diagnóstico de EP.

A pesar de que no existe tratamiento curativo, disponemos de un arsenal terapéutico amplio que permite un buen control sintomático en cada una de las fases de progresión de la enfermedad.

El objetivo de este artículo es actualizar los aspectos clínico-diagnósticos y terapéuticos de una enfermedad que condiciona la calidad de vida de los que la padecen y que constituye un problema creciente de salud pública debido al envejecimiento de la población.

HISTORIA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Ya 2500 años aC se describen diferentes tipos de temblores y parálisis en textos de la Medicina Ayurvédica, que probablemente hicieran referencia a EP. Varios siglos más tarde, el médico griego Galeno se refiere en sus compendios a temblores y alteraciones de la marcha con descripciones que dominarán la literatura médica hasta la Edad Media (1). Sin embargo, la EP tal y como la entendemos actualmente nace en 1817, cuando el cirujano británico James Parkinson publica su famosa monografía *“An essay on the shacking palsy”* (2). El mérito de Parkinson radicó en integrar en un único trastorno manifestaciones que hasta

ese momento eran consideradas diferentes entidades. Años más tarde, el eminente neurólogo francés Charcot será quién atribuirá a la enfermedad el epónimo ‘maladie de Parkinson’ y, además, enriquecerá la descripción de los aspectos clínicos (3).

A inicios del siglo XX se empiezan a dilucidar parte de sus mecanismos patogénicos con la descripción, en 1913, por el patólogo Friederich Lewy de las inclusiones citoplasmáticas denominadas cuerpos de Lewy, que contienen principalmente alfa-sinucleína y seis años después, de la degeneración de la SNpc por el neuropatólogo Konstantin Tretiakoff (4). Décadas más tarde, Arvid Carlsson demostrará que el déficit de dopamina constituye el trastorno neuroquímico subyacente a la enfermedad (5), lo cual servirá de base para los ensayos con levodopa de Birmakmayer y Hornykiewicz (6) y, posteriormente, Cotzias (7), que convertirán al precursor oral de la dopamina en el eje del tratamiento de la EP hasta nuestros días.

El “milagro” de la levodopa llevó al progresivo abandono de las técnicas ablativas quirúrgicas que habían proliferado desde los años 50 (8), pero fue precisamente la aparición de complicaciones derivadas de su uso crónico lo que resultó en una revitalización de las técnicas neuroquirúrgicas, inicialmente de las palidotomías realizadas por Laitinen (9) y, algo más tarde, de la neurocirugía funcional con la aparición de la estimulación cerebral profunda (10). El reciente desarrollo del ultrasonido focal de alta intensidad (*High Intensity Focused Ultrasound*, “HIFU”, siglas en inglés) (11), abre la puerta a un renacimiento del abordaje lesional mediante una estrategia no quirúrgica.

Estamos por tanto a punto de cumplir 200 años desde la descripción moderna de la EP y no cabe duda que las últimas décadas han sido las más fructíferas en cuanto a conocimiento y mejoría en el tratamiento de la enfermedad.

FISIOLOGÍA DE LOS GANGLIOS BASALES

La base fisiológica de la enfermedad de Parkinson es la disfunción del sistema de los ganglios de la base (GB) debido a la depleción de dopamina, su principal modulador. Los trabajos que trazaron las primeras líneas del modelo actual de los GB vieron luz a finales de los años ochenta (12, 13). Los GB son núcleos subcorticales que incluyen el núcleo estriado (caudado y putamen), núcleo subtalámico (NST) y el globo pálido externo (Gpe) e interno (Gpi), con sus conexiones con la SNpc, la sustancia negra pars reticulata (SNr) y el núcleo ventro-lateral del tálamo. Estos núcleos están interconectados anatómicamente y funcionalmente y, mediante

proyecciones al tálamo y tronco cerebral (desde su *output* principal, el complejo Gpi/SNr), constituyen una intrincada red córtico-subcortical. Los GB están anatómicamente segregados en tres circuitos: motor, límbico y asociativo o cognitivo. La porción dorso-lateral de los GB constituye el circuito motor proyectando sobre el córtex motor primario y área motora suplementaria, la porción ventromedial de los núcleos, forma el circuito límbico y conecta con áreas límbicas corticales, y la porción anatómicamente localizada entre ambas proyecta sobre el córtex prefrontal formando el circuito asociativo (14).

Alteraciones de los ganglios basales características de la enfermedad de Parkinson

La depleción dopaminérgica resulta en alteraciones neurofisiológicas de la actividad de los GB que subyacen a los síntomas cardinales de la enfermedad.

Debido a la pérdida de estimulación dopaminérgica se produce una potenciación de la llamada vía **indirecta** o “inhibidora” de la selección del programa motor sobre la **directa** o “facilitadora” de movimiento. La falta de dopamina se traduce en una hiperactividad (incremento de la tasa de descarga) del NST y del complejo Gpi/SNr y por lo tanto una inhibición tálamo-cortical. Este aumento en la tasa de descarga ha sido asociado a estados de depleción dopaminérgica tanto en modelos animales de EP como en registro intraoperatorio de pacientes implantados con electrodos de estimulación cerebral profunda (15-17). Consistente con estos hallazgos, las discinesias inducidas por levodopa (es decir, la manifestación clínica opuesta al estado motor parkinsoniano) se asocian a una menor actividad en Gpi y NST (18). Además, la falta de dopamina produce una tendencia de las neuronas en los GB a descargar de manera oscilatoria en lugar de la activación tónica fisiológica. Debido a las múltiples interconexiones entre los GB y la de estos con tálamo y córtex, este patrón de descarga patológico se sincroniza en todo el sistema, a diferencia de lo que sucede en condiciones fisiológicas normales en que el patrón de descarga neuronal es funcionalmente específico para cada núcleo (19). Estudios de registro de potenciales de campo locales en los GB han relacionado el estado motor parkinsoniano con un patrón de descarga de predominio en banda beta (11-30Hz) y su reversión a banda gamma (60-80Hz) tras la toma de levodopa y consecuente mejoría clínica.

A pesar de los avances en el conocimiento del modelo de los GB, persisten algunos “gaps” y paradojas sin esclarecer como el origen del temblor o la contraintuitiva mejoría de las discinesias al realizar una lesión o estimulación palidal que no tiene explicación en el modelo actual.

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La frecuencia reportada de la EP varía dependiendo de los criterios diagnósticos empleados, la población estudiada o los métodos epidemiológicos utilizados. La prevalencia de esta enfermedad se estima en 0,3% de la población general y siendo aproximadamente el 1% en mayores de 60 años. La incidencia estimada es de 8 a 18 por 100.000 habitantes/año (20). Casi todos los estudios epidemiológicos han mostrado que tanto la incidencia como la prevalencia de la EP es de 1,5 a 2 veces mayor en hombres que en mujeres, lo que ha sugerido un posible efecto protector de los estrógenos (21). Por otro lado, se trata de una enfermedad de distribución universal aunque se han sugerido diferencias interétnicas como un mayor riesgo en poblaciones hispanas (22).

La mayoría de los casos de la enfermedad de Parkinson son esporádicos, siendo el envejecimiento el principal factor de riesgo. Por otra parte, son conocidas algunas formas de EP causadas por una mutación genética específica. En el caso de la EP de inicio joven (<40 años) que representan alrededor del 5% de los pacientes con EP (23), la probabilidad de un origen genético es mayor que en los de inicio más tardío y principalmente se asocian a una herencia autosómica recesiva. En los pacientes con EP de inicio anterior a los 45 años, la mutación más común es la del gen de la *parkina*, presente en el 50% de los casos familiares y en el 15% de los esporádicos (24). Además, algunos factores ambientales como la exposición a pesticidas o traumatismos craneoencefálicos repetidos han sido asociados a un aumento de riesgo, mientras que otros como el consumo de cafeína, tabaco o alcohol, o la toma de antiinflamatorios no esteroides podrían ser factores protectores (25).

El pronóstico es muy variable aunque, en términos generales, la edad avanzada en el momento del diagnóstico y la presentación como forma rígido-acinética serían factores predictores de una progresión más rápida, mientras que la forma de inicio tremórico tiene mejor pronóstico (26). Aunque el arsenal terapéutico disponible ha mejorado sustancialmente la comorbilidad de la enfermedad y alargado la supervivencia de los pacientes con EP, la mortalidad sigue siendo ligeramente mayor que la de la población general (27).

CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Manifestaciones motoras

La EP se caracteriza por alteraciones fundamentalmente motoras (2, 28). Los signos cardinales típicos son el temblor de reposo que se presenta en el 70% de los casos y es típicamente grosero y de gran amplitud, con una frecuencia de entre 4 y 6Hz; la rigidez que es característicamente

en rueda dentada; y la acinesia, que se presenta tanto en movimientos espontáneos como en voluntarios, y típicamente, manifiesta con fatigabilidad y decremento progresivo de la amplitud durante movimientos repetitivos (29). Estas manifestaciones serían consecuencia de la pérdida de innervación dopaminérgica en el estriado (30). Debido a la heterogeneidad clínica de presentación, se ha intentado clasificar la enfermedad en subtipos, aunque no existe un consenso generalizado. Así, existiría la forma de predominio tremórico, con una ausencia relativa de otros síntomas, y la de predominio no tremórico que incluiría el fenotipo rígido-acinético y aquellos con inestabilidad y trastorno de la marcha (conocido como PIGD: *“postural instability and gait disorder”*). Además, podría definirse otro subgrupo con un fenotipo clínico mixto o indeterminado (31). Esta diferenciación tendría implicaciones pronósticas ya que el curso de la enfermedad difiere entre los subtipos, siendo los de predominio tremórico de evolución más lenta, menor incapacidad y menor riesgo de deterioro cognitivo que aquellos no tremóricos (32, 33).

Manifestaciones no motoras

El reconocimiento de los síntomas no motores ha ganado relevancia en los últimos años debido a su elevada prevalencia que se incrementa conforme la enfermedad progresa (hasta el 90% según la serie) y un impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes que puede ser mayor que el de las manifestaciones motoras (34, 35). Éstos incluyen síntomas muy variados como apatía o depresión, alteraciones del sueño, disfunción autonómica o síntomas sensitivos (Tabla 1). Algunos síntomas como la hiposmia, el estreñimiento, la depresión, y el trastorno de conducta de sueño REM pueden preceder en varios años a las manifestaciones motoras clásicas y por lo tanto al diagnóstico de la enfermedad (36). Otros estudios sugieren también, la hipersomnia diurna, la alteración en la visión de los colores, la apatía, la fatiga y el dolor de origen “central” como posibles síntomas premotores. Es por ello que la existencia de este periodo prodromático es importante a nivel terapéutico ya que podría aportar una potencial ventana temporal para terapias modificadoras de la progresión en el momento en el que estén disponibles, y así prevenir o retrasar el desarrollo de la enfermedad (37).

La aparición de estos síntomas se ha relacionado con la distribución de los cuerpos de Lewy en el sistema nervioso (sistema nervioso periférico, bulbo olfatorio, tronco cerebral, sistema límbico y corteza cerebral) según el mapa de sinucleopatía descrito por Braak y Braak. Sin embargo, su sustrato patológico no se explica completamente por esta hipótesis que, además, no define la extensión de la neurodegeneración (38). Algunos de estos síntomas pueden responder a la medicación dopaminérgica como puede observarse en la fluctuaciones no motoras (ver abajo), sin

TABLA 1. SÍNTOMAS NO MOTORES MÁS COMUNES EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

- Síntomas neuropsiquiátricos: Depresión, ansiedad, apatía. Alucinaciones (sobre todo visuales), ilusiones y delirios que pueden ser inducidos por la medicación. Deterioro cognitivo leve y demencia. Trastorno del control de impulsos y síndrome de disregulación dopaminérgica (relacionados con agentes dopaminérgicos). Ataques de pánico.
- Ataques de pánico que pueden aparecer en los episodios “OFF”.
- Trastornos del sueño: Trastornos de conducta del sueño REM, hipersomnia diurna excesiva, ataques de sueño, insomnio, síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos de las piernas.
- Síntomas sensitivos: Dolor, hiposmia, trastornos visuales (visión borrosa, diplopia, alteración en la visión de los colores).
- Fatiga.
- Disfunción autonómica: Urgencia y frecuencia miccional, nicturia, disfunción sexual, hiperhidrosis e hipotensión ortostática.
- Síntomas gastrointestinales: Sialorrea, disfagia, estreñimiento.

embargo, en el origen de muchos otros estarían implicados otros sistemas de neurotransmisores como la serotonina, noradrenalina y acetilcolina y requieren de un tratamiento específico (Tabla 2) (34).

A pesar de su relevancia, los síntomas no motores en la EP son frecuentemente poco reconocidos, probablemente porque la consulta médica se centra fundamentalmente en las manifestaciones motoras, pero también porque el profesional sanitario puede no ser consciente de que estos síntomas son propios de la enfermedad. Existen escalas validadas como el NMS-Quest, SCOPA o la escala UPDRS que son de utilidad para el reconocimiento y valoración de estos síntomas (34).

Progresión de la enfermedad

Conforme la enfermedad avanza, las manifestaciones motoras cardinales, que habitualmente se presentan inicialmente en un solo hemicuerpo, se generalizan afectando también al lado contralateral, aunque la enfermedad suele mantener cierto grado de asimetría a lo largo de su evolución. Además, mayor denervación dopaminérgica resulta en una peor capacidad para

TABLA 2. FÁRMACOS COMÚNMENTE EMPLEADOS EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

INDICACIÓN	DOSIS INICIAL (MG)	POSOLÓGIA HABITUAL	DOSIS DE MANTENIMIENTO (MG/DÍA)	EFECTOS ADVERSOS MÁS RELEVANTES
<i>Manifestaciones motoras</i>				
Rasagilina*	1	cada 24h	1	cefaleas, náuseas, pesadillas, TCI
Levodopa/ Carbidopa*	50/12.5	cada 8h	300/75 - 1000/100	náuseas, hipotensión, fluctuaciones motoras
Rotigotina*	2	cada 24h	6 - 8	náuseas, edema EE.II, somnolencia, TCI, rash
Ropinirol*	0,25 SR 2 ER,0	cada 8h SR cada 24h ER	1,5 - 3 8 - 24	náuseas, edema EE.II, omnolencia, TCI
Pramipexol*	0,088 SR 0,26 ER	cada 8h SR cada 24h ER	1,1 - 3,3 1,05 - 3,15	náuseas, edema EE.II, somnolencia, TCI
Apomorfina subcutánea*	1 - 10	según prescripción	3 - 30	náuseas, hipotensión, TCI, nódulos
Entacapona*	200	cada 8h	600 - 2000	clínica gastro-intestinal, orina rojiza
Tolcapona*	100	cada 8h	300 - 600	hepatotoxicidad (vigilar), gastrointestinales
Trihexifenidilo*¶	1	cada 8h	5 - 15	deterioro cognitivo, gastrointestinales,
<i>Disquinesias/Fluctuaciones</i>				
Amantadina*	100	cada 24h	200 (2 tomas)	edema, livedo reticularis, insomnio, TCI
Safinamida	50	cada 24h	50-100	náusea, mareo, fatiga, cefalea
<i>Depresión/Ansiedad</i>				
Nortriptilina	20 - 40	cada 8h	30 - 150	sequedad de boca, estreñimiento, hipotensión
Venlafaxina	75	cada 12h	150 - 375	astenia, gastrointestinales, disfunción sexual
Paroxetina	20	cada 24h	60	hipotensión, gastrointestinales, disfunción sexual
<i>Psicosis/TCI^l</i>				
Clozapina	12.5	cada 12h	200 - 300	agranulocitosis (vigilar), somnolencia
Quetiapina	25	cada 12/24h	150	somnolencia, hipotensión, gastrointestinales
<i>RBD²</i>				
Clonazepam	0,25 - 0,5	por la noche	0,5 - 4	somnolencia, fatiga, mareo
Melatonina	3	por la noche	3-12	somnolencia, fatiga, mareo

Continúa en página siguiente.

INDICACIÓN	DOSIS INICIAL (MG)	POSOLOGÍA HABITUAL	DOSIS DE MANTENIMIENTO (MG/DÍA)	EFFECTOS ADVERSOS MÁS RELEVANTES
<i>Hipotensión ortostática</i>				
Fludrocortisona	0,1	cada 24h	0,1-0,2	hipokalemia, edema, insuficiencia cardiaca, hipertensión supina
Midodrina	2,5	cada 8h	7,5-30	parestesias, prurito, hipertensión supina
Piridogstismina	30	cada 8h	90-180	dolor abdominal, náuseas, sialorrea
<i>Disfunción genitourinaria</i>				
Sildenafil (disfunción eréctil)	50	30'-60' antes de relación	100	cefalea, rubefacción, percepción anormal de colores
Tropio (vejiga hiperactiva)	20	cada 12h	40	sequedad de boca, glaucoma, taquicardia
Darifenacina (vejiga hiperactiva)	7,5	cada 24h	15	sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa
Mirabegron (vejiga hiperactiva)	25	cada 24h	50	hipertensión arterial, taquicardia y cefalea
<i>Deterioro cognitivo</i>				
Rivastigmina	1,5 (oral)/4,6 (parche)	cada 12/24h	3-12/ 4,6-13,3	náuseas, vómitos, bradicardia, cefalea
<i>Estreñimiento</i>				
Macrogol/ Polietilenglicol	4gr	por la mañana	8gr	diarrea, dolor y distensión abdominal
Lactulosa	10-20	día	60	diarrea, dolor y distensión abdominal

1TCI: Trastorno de control de impulsos. Se suele recomendar reducir o eliminar lentamente agonistas dopaminérgicos primero si el paciente toma, antes de empezar con los fármacos descritos 2RBD: Trastorno de conducta de sueño en la fase REM; SR: liberación estándar (*standard release*); ER: liberación retardada (*extended release*); EE.II: Extremidades inferiores *Pueden inducir alucinaciones y/o psicosis ¶ Usado para el tratamiento del temblor principalmente.

almacenar, recaptar y liberar la levodopa ingerida, por lo que la concentración de dopamina en el cerebro se vuelve progresivamente más errática resultando en las típicas complicaciones en relación con el tratamiento dopaminérgico. Éstas incluyen las fluctuaciones motoras: deterioro fin de dosis cuando la toma de dopamina no mantiene el efecto hasta la toma sucesiva, fallo del efecto de una dosis, o bloqueos repentinos; las fluctuaciones no motoras, entre los que destacan ansiedad, sudoración profusa, bradipsiquia, fatiga y acatisia y las disquinesias: la distonia dolorosa del bloqueo matutino, las disquinesias de pico de dosis cuando el nivel de dopamina es máximo o las difásicas cuando el paciente está pasando del estado

de bloqueo al estado ON o viceversa y la concentración de dopamina está en ascenso o descenso.

Con la progresión de la enfermedad aparece el deterioro de las llamadas manifestaciones axiales, que incluyen manifestaciones motoras que pueden ser gravemente incapacitantes como son la alteración de los reflejos posturales y la imantación de la marcha, la hipofonía, la disartria y la disfagia. Los estudios prospectivos muestran que, tras 20 años de evolución, el 87% de los pacientes sufre caídas y el 81% imantación (39). Estas alteraciones constituyen uno de los principales problemas en la EP avanzada ya que no suelen responder al tratamiento dopaminérgico en igual medida

que las manifestaciones motoras cardinales. Mientras que las alteraciones del equilibrio pueden resultar en caídas y complicaciones secundarias a éstas, la disfagia, que inicialmente es a líquidos, puede aumentar el riesgo de neumonías por aspiración (27).

Finalmente, cabe destacar la prevalencia de la demencia en la EP, que ocurre en el 83% de los pacientes tras 20 años de enfermedad (39). Esta demencia se caracteriza por el deterioro en diferentes dominios cognitivos como son la atención, la función ejecutiva, la memoria y la función visuoespacial, junto con síntomas neuropsiquiátricos como cambios afectivos, las alucinaciones (de predominio visual), y la apatía (40). Este estadio contribuye de manera marcada a la pérdida de autonomía del paciente, lo que conlleva un alto impacto tanto en su calidad de vida como la de sus familiares (41). El deterioro cognitivo leve (DCL) en la EP se considera un factor de riesgo de demencia (42-44) y afecta al 26.7% de los pacientes con EP no dementes (45). Este estadio es heterogéneo y a pesar de no conocerse con exactitud qué subtipo de DCL predice la progresión a demencia, algunos estudios apuntan a que una disfunción cortical posterior (principalmente alteración en función visuoespacial y fluencia verbal semántica) implica mayor riesgo de demencia (46, 47). Se han descrito otros factores de riesgo de la demencia en la EP, siendo los más importantes la edad, la presencia de alucinaciones visuales y además el endofenotipo rígido-acinético ya mencionado previamente (48, 49).

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

El diagnóstico de la EP en vida es un diagnóstico de sospecha clínica. El diagnóstico "definitivo" precisa de la confirmación de los hallazgos neuropatológicos característicos, es decir, pérdida neuronal a nivel de la SNc y la presencia de cuerpos y neuritas de Lewy, y solo puede hacerse una vez que el sujeto ha fallecido (50). No obstante, los criterios clínicos más empleados son los del Banco de Cerebros del Reino Unido (Tabla 3) y permiten definir con una precisión elevada, cercana al 75-95%, que realmente se trata de una enfermedad de Parkinson (51). Se fundamentan en:

- i. La presencia de un parkinsonismo (definido por bradicinesia -o lentitud de movimiento- y al menos otro signo motor).
- ii. La exclusión de otras causas justificantes, generalmente descartadas por los antecedentes del paciente y el examen físico neurológico (ver más adelante)
- iii. La existencia de datos característicos de la enfermedad de Parkinson que apoyen este diagnóstico (50). Recientemente, la *Movement Disorder Society* (MDS) ha

publicado unos nuevos criterios que están pendientes de ser formalmente validados (51) y que se fundamentan en los mismos principios que los criterios "clásicos" del Banco de Cerebros del Reino Unido.

Los elementos fundamentales para llegar a este diagnóstico clínico son una anamnesis y una exploración neurológica detalladas. En la anamnesis, debemos resaltar como elementos sugestivos de EP el curso lentamente progresivo de la clínica cardinal motora (o parkinsonismo) y su distribución típicamente asimétrica (52). Es fundamental interrogar respecto a la medicación actual, ya que muchos fármacos debido a su acción bloqueante dopaminérgica pueden inducir un parkinsonismo farmacológico: los neurolepticos con la excepción de la clozapina y la quetiapina (53), algunos antieméticos como la metoclopramida, fármacos para tratar la flatulencia (cleboprida) y antivertiginosos (sulpiride y tietilperazina) entre otros (54). El parkinsonismo secundario a fármacos suele tener características distintas a la EP idiopática ya que la clínica es predominantemente rígido-acinética y su presentación simétrica.

En la exploración neurológica, aparte de objetivar las manifestaciones motoras características de la EP (temblor de reposo, rigidez, bradicinesia) para apoyar la sospecha clínica, se debe descartar la presencia de signos atípicos sugestivos de otras causas parkinsonismos, como son parálisis supranuclear de la mirada (característico de la parálisis supranuclear progresiva o PSP), la existencia de alteraciones cerebelosas o del equilibrio (típicas de la atrofia multisistema o AMS y de la PSP), déficits cognitivos clínicamente significativos de inicio precoz, signos corticales como apraxia motora o alteraciones de la sensibilidad cortical (especialmente en el síndrome/ degeneración córtico basal gangliónica o DCB) y disfunción autonómica (propio de la AMS) (55). Un "ensayo terapéutico" con levodopa puede también ayudar al diagnóstico en casos dudosos, ya que la EP responde de forma significativa al tratamiento mientras que en los parkinsonismos secundarios y atípicos la respuesta suele ser más limitada.

Aunque no es estrictamente necesario para el diagnóstico, a todo paciente con sospecha de EP se le debería realizar una analítica general básica con medición de hormonas tiroideas. Las guías NICE elaboradas por el instituto de salud Británico desaconsejan realizar pruebas complementarias de forma rutinaria (*Royal College of Physicians* (UK), 2006), sin embargo, realizar una Resonancia Magnética de cráneo puede ser de utilidad para descartar lesiones isquémicas crónicas cuando hay sospecha de un parkinsonismo vascular o en casos en que se sospeche el diagnóstico de parkinsonismo atípico, ya que existen hallazgos característicos de cada entidad que permiten orientar el

TABLA 3. CRITERIOS DEL BANCO DE CEREBROS DE REINO UNIDO PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA

1 ^{er} paso – Diagnóstico del síndrome parkinsoniano
<ul style="list-style-type: none"> • Bradicinesia (lentitud en el inicio del movimiento voluntario con reducción progresiva de la velocidad y la amplitud del mismo tras una acción repetida). • Además uno de los siguientes signos: <ul style="list-style-type: none"> – Rigidez muscular. – Temblor de reposo a 4–6 hercios. – Inestabilidad postural no debida a afectación visual, vestibular, cerebelosa o propioceptiva primaria.
2 ^o paso – Criterios de exclusión de enfermedad de Parkinson
<ul style="list-style-type: none"> • Antecedente de <i>ictus</i> de repetición con una progresión escalonada de los signos parkinsonianos. • Antecedente de traumatismos craneoencefálicos repetidos. • Antecedente de encefalitis. • Antecedente de crisis oculógiras. • Tratamiento con neurolépticos al inicio de la sintomatología. • Existencia de más de un familiar afecto. • La enfermedad remite de forma sostenida. • Afectación estrictamente unilateral después de tres años. • Paresia supranuclear de la mirada. • Signos cerebelosos. • Afectación autonómica importante de forma precoz. • Aparición de demencia de forma precoz con alteración en memoria, lenguaje y praxias. • Signo de Babinski. • Presencia de un tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en un scanner cerebral. • Respuesta negativa a una dosis suficiente de levodopa (una vez excluida malabsorción). • Exposición a MPTP
3 ^{er} paso – Datos de apoyo positivos durante el seguimiento de la enfermedad (Se requieren tres o más para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson establecida)
<ul style="list-style-type: none"> • Inicio unilateral. • Presencia de temblor de reposo. • Curso progresivo. • Asimetría mantenida con predominio de la afectación en un lado del cuerpo • Respuesta excelente a levodopa (70–100%) • Presencia de discinesias marcadas inducidas por levodopa. • Respuesta a levodopa tras cinco o más años. • Duración de la enfermedad diez o más años

MPTP: 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine.

N.B. Estos criterios están siendo revisados y mejorados por la *Movement Disorders Society* actualmente (Berg 2015).

diagnóstico. Estudios de neuroimagen funcional como el SPECT de transportadores de dopamina o DaTSCAN o el PET con el trazador [18F]-L-6-fluorodopa, evalúan la integridad de la vía dopaminérgica (Figura 1) y pueden ayudar en casos en que exista la duda entre una EP tremórica o temblor esencial (*Royal College of Physicians* (UK), 2006). Este tipo de pruebas también son útiles para descartar parkinsonismos farmacológicos (56) y en el diagnóstico diferencial de EP con parkinsonismos atípicos, sobre todo si se complementan con estudios del transportador de dopamina postsináptico o IBZM (57). En algunos pacientes concretos pueden ser de utilidad otros estudios específicos como una valoración urológica (ecografía y/o estudio urodinámico) en el caso de sospecharse una disfunción vesical (58), un estudio del sistema nervioso autónomo en el caso de existir hipotensión ortostática (59) o un estudio electromiográfico en el caso de sospecharse una polineuropatía concomitante (60).

Finalmente, los estudios genéticos con análisis del probando para las mutaciones más frecuentes sólo se recomienda en casos con clara transmisión familiar con varios familiares de primer grado afectados (24).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Los tratamientos actualmente disponibles tienen un efecto estrictamente sintomático (61). Ningún fármaco ha demostrado efecto curativo (o neuroprotector) en

los ensayos clínicos realizados hasta la fecha (62). El tratamiento de los síntomas debe estar adaptado al tiempo de evolución, fase de la enfermedad (precoz versus avanzada), al tipo de sintomatología presente y la discapacidad que conlleva (motora y no motora).

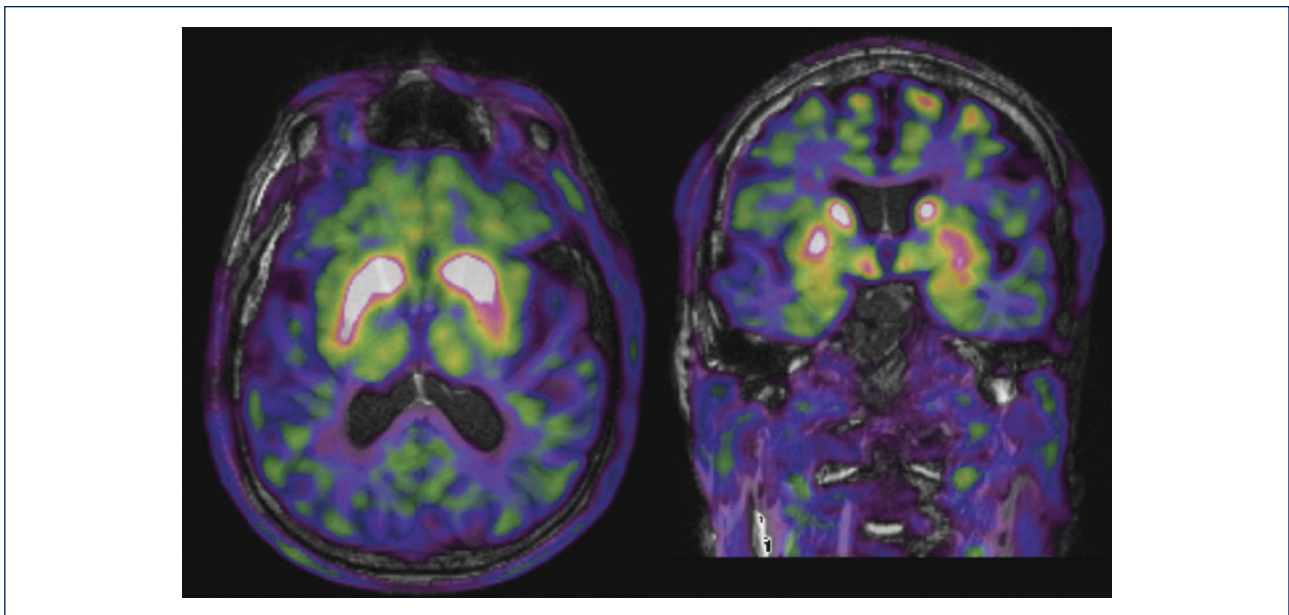
Enfermedad de Parkinson precoz

Aspectos motores

La levodopa o precursor oral de la dopamina es el *gold-standard* y fármaco más eficaz para el tratamiento de las manifestaciones motoras de la EP (63). Sin embargo, actualmente existen otras múltiples estrategias terapéuticas farmacológicas que están resumidas en la Tabla 2.

Desde la aparición de la levodopa, otros fármacos que demostrado eficacia de la enfermedad tanto en cuánto a la clínica motora como a algunos aspectos no motores. Entre ellos destacan la rasagilina (MAO-B) y los agonistas dopaminérgicos no ergóticos como la rotigotina, pramipexol o ropinirol. Éstos últimos tiene un perfil similar sin claros efectos de clase aunque se han propugnado algunas diferencias entre ellos especialmente en cuánto a efectos adversos. Los agonistas dopaminérgicos ergóticos (cabergolina, bromocriptina, lisuride) han caído en desuso debido a un posible aumento de riesgo de fibrosis valvular cardíaca, por lo que si se utilizan, requieren controles ecográficos rutinarios (64).

FIGURA 1. PET DE FLUORODOPA QUE MUESTRA UN PATRÓN DE DENERVACIÓN ESTRIATAL CARACTERÍSTICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON



Déficit de captación a nivel posterior de ambos putámenes de distribución claramente asimétrica (en este caso de predominio en el estriado izquierdo).

Normalmente, la decisión de empezar el tratamiento se debe individualizar y consensuar con el paciente, aunque no debiera aplazarse sino existe razón para ello (65). En estadios iniciales de la enfermedad puede comenzarse con rasagilina en monoterapia. Sin embargo, debido a que su efecto sintomático es relativamente reducido, ante una afectación clínica con repercusión en la vida del paciente, se puede combinar con agonistas dopaminérgicos o levodopa o empezar directamente con éstos como tratamiento.

Le elección de iniciar agonistas o levodopa suele hacerse en función de la edad. Los primeros se usan de inicio sobre todo en personas menores de sesenta años, mientras que la levodopa de inicio se reservaría para sujetos de mayor edad. Esta práctica buscaría diferir las complicaciones motoras inherentes al uso de esta última (65). Sin embargo, recientemente, se ha demostrado que el desarrollo de complicaciones motoras depende del tiempo de evolución de la enfermedad y no del tiempo desde el inicio de la levodopa (66), por lo que no se debe retrasar su administración si el paciente lo requiere para un buen control clínico (67).

A medida que la enfermedad va progresando y en función del beneficio sintomático obtenido, la dosis se va optimizando según el rango terapéutico habitual de cada fármaco (Tabla 2) y, cuando esto ya no es posible en monoterapia, es habitual asociar otro fármaco o, en el caso que no se esté administrando, iniciar tratamiento con levodopa (61). Existen fórmulas publicadas que determinan las dosis de todos estos fármacos en dosis equivalente de levodopa y que ayudan a la hora de ajustar el tratamiento (68).

Es recomendable advertir a los pacientes que deben ingerir la levodopa antes de las comidas y sin contenido gástrico ya que la digestión interfiere con su absorción pudiendo volverla más errática y consecuentemente afectar su eficacia (69). Si no se obtiene beneficio a pesar de haber alcanzado una dosis adecuada durante un periodo de tiempo suficiente (p.e. 600mg de levodopa por un periodo al menos de 12 semanas) es razonable considerar un diagnóstico alternativo y realizar exploraciones complementarias si es necesario (70).

En la Tabla 2 se pueden encontrar las complicaciones más frecuentemente asociadas a los tratamientos médicos utilizados en la EP. El efecto adverso más frecuente en fármacos con efecto dopaminérgico son las náuseas o vómitos. Para evitarlos, se aconseja premedicar con domperidona cada ocho horas al inicio del tratamiento y durante el periodo de aumento de dosis (generalmente

un mes) (71). Este antiemético no presenta efectos secundarios motores a diferencia de otros como la metoclopramida, que pueden empeorar el parkinsonismo. Tras 30 años de experiencia clínica no se han observado efectos secundarios importantes, sin embargo, en los últimos años existe una alarma en algunos países por un posible riesgo de cardiotoxicidad. Por ello, es recomendable mantener la dosis mínima necesaria y retirar la medicación progresivamente cuando el paciente tolere bien la medicación dopaminérgica (72). La somnolencia diurna secundaria a la levodopa también es relativamente frecuente y puede ser consecuencia de su efecto hipotensor. Por ello, en pacientes que la sufran se recomienda realizar tomas sistemáticas de la presión arterial y si se objetiva una disminución significativa, reducir hipotensores en el caso que el paciente los esté tomando, utilizar medias compresivas y/o asociar domperidona.

Aspectos no motores

En general, antes de iniciar un medicamento específico para el tratamiento de manifestaciones no motoras, la primera medida a tomar es la optimización de los fármacos dopaminérgicos. Algunos síntomas no motores como la apatía o el dolor pueden estar causados a un estado hipodopaminérgico en el contexto de una pauta de tratamiento insuficiente y se ha demostrado que pueden mejorar tras administrar agonistas o levodopa (73, 74). Si la clínica no mejora tras un ajuste terapéutico con fármacos dopaminérgicos, se debe iniciar tratamiento específico. La Tabla 2 recoge los fármacos generalmente empleados para cada problema.

Enfermedad de Parkinson avanzada

Como se ha comentado anteriormente, a medida que la enfermedad progresa la ventana terapéutica para conseguir un buen control sintomático sin efectos adversos o complicaciones derivadas del tratamiento médico se estrecha (75). En un primer momento, el uso de fármacos de liberación prolongada, la fragmentación de las dosis de levodopa oral o añadir terapias potenciadores del efecto de la levodopa como tolcapona, entacapona, selegilina o rasagilina pueden aminorar las fluctuaciones, disminuyendo los estados de "on" con discinesias o alteraciones comportamentales y los "off" o deterioro de fin de dosis (76-79). Más recientemente, el safinamida ha mostrado aumentar en tiempo en "on" sin un incremento de las discinesias (80), por lo que podría ser útil como tratamiento adyuvante a la levodopa en pacientes fluctuantes. Para los bloqueos, especialmente si se presentan de manera impredecible o repentina, también es útil la administración puntual de inyecciones subcutáneas de apomorfina, un potente agonista dopaminérgico de

efecto rápido pero corta duración (81). Sin embargo, esta mejoría suele ser temporal y, a los pocos meses, se requiere un enfoque terapéutico distinto con lo que llamamos terapias “avanzadas”.

Actualmente existen cuatro tratamientos que se pueden aplicar a pacientes que no son óptimamente controlables con terapia médica convencional. La tabla 4 recoge estos tratamientos y sus indicaciones principales.

Del que existe una experiencia clínica más dilatada es de la bomba de perfusión subcutánea de apomorfina. Se trata de un dispositivo que aporta de manera continua una dosis regulable de apomorfina a través de una aguja subcutánea que normalmente se coloca a nivel del abdomen. Este tratamiento ha mostrado eficacia tanto en el tratamiento de la clínica motora de la EP (82) como de las complicaciones derivadas del uso de levodopa (83), así como aspectos no motores como el sueño (84), síntomas gastrointestinales (85) o urinarios (86). Sus principales complicaciones potenciales son la inducción de síndrome confusional, alucinaciones y trastorno del control de impulsos, por lo que debe evitarse en pacientes con alteración cognitiva y utilizarse con precaución en pacientes con antecedente de trastorno del control de impulsos; y la aparición de nódulos subcutáneos en los lugares de punción, para evitarlos se recomienda variar diariamente la posición de la aguja y una buena higiene de la zona de punción. Éstos pueden ser tratados realizando masajes o con ultrasonidos en los lugares de inyección (87). Otro tratamiento “avanzado” es la bomba de infusión intestinal de gel de levodopa/carbidopa (LCIG de su acrónimo en inglés). Tras la realización de una gastrostomía percutánea para la colocación de una sonda a nivel del duodeno, ésta se conecta con una bomba de perfusión que administra de manera continua levodopa en forma de gel. El fundamento de este tratamiento es evitar el paso de la medicación por el estómago, permitiendo una absorción menos errática del fármaco y, por lo tanto, una estimulación dopaminérgica continua. Basándose en este mecanismo, la LCIG ha mostrado mejorar las fluctuaciones motoras y reducir discinesias (88), así como ser eficaz en el tratamiento de síntomas no motores como el sueño, la fatiga o síntomas gastrointestinales (89). La principal limitación de esta terapia son las complicaciones locales o de funcionamiento del dispositivo como la migración de la sonda o infección de punto de entrada, que, aunque son tratables y poco graves, pueden llegar a tasas de hasta el 63% (90).

Un abordaje conceptualmente distinto es la estimulación cerebral profunda (ECP) de núcleos del cerebro. Tras mostrar eficacia en el talámo para el control de distintos

tipos de temblor (incluido el temblor de la EP) a principios de los 90 (91), la estimulación bilateral del NST mostró mejoría de todas las manifestaciones motoras de la EP (92). Actualmente, la ECP es un tratamiento aceptado y aplicado en todo el mundo, y ha mostrado, en ensayos randomizados y controlados, superioridad frente al tratamiento médico en cuanto a mejoría de manifestaciones motoras y calidad de vida (93-95). Por otro lado, la ECP del GPi, aunque tendría una eficacia menor que la del NST para las manifestaciones motoras, tiene un mayor efecto directo sobre las discinesias, que en el caso de la ECP del NST mejoran secundariamente al decremento de levodopa (96). Aunque se ha considerado que la estimulación del GPi presenta menor tasa de complicaciones neuropsiquiátricas, evidencias recientes ponen en tela de juicio esa conclusión (97, 98). Entre las posibles complicaciones, las potencialmente más graves son la hemorragia cerebral sintomática y la infección del material implantado. Su frecuencia de presentación, es sin embargo, relativamente baja, con unas tasas del 2,1% y 1,2-15,2% respectivamente (99). La mortalidad periprocedimiento se sitúa aproximadamente en el 1,1% (99), incluyendo un leve aumento del riesgo de suicidio especialmente cuando se presenta depresión postoperatoria (100). Un efecto adverso potencialmente importante tras la cirugía es la aparición del llamado “síndrome hipodopaminérgico” que manifiesta en forma de apatía, depresión y ansiedad y que es secundario a la disminución de fármacos dopaminérgicos permitida por la mejoría motora de la estimulación (101, 102). Para revertirlo es necesario reintroducir o volver a aumentar las dosis de fármacos con acción dopaminérgica ya que el aumento de parámetros de estimulación tiene poco o nulo efecto sobre dicha sintomatología (73).

Finalmente, es posible que estemos viviendo un renacer de los abordajes cerebrales lesionales para el tratamiento de la EP gracias al reciente desarrollo del ultrasonido focal de alta intensidad guiado por RM (HIFU). Este procedimiento, basado en la realización de termolesiones por confluencia de haces de ultrasonido en un punto del cerebro guiadas por RM, ha mostrado ser seguro y eficaz para el tratamiento del temblor esencial y parkinsoniano con la realización de talamotomía (11, 103, 104) y, actualmente, se están realizando lesiones en el NST con resultados prometedores. Las principales ventajas de esta técnica son que, al no tratarse de un tratamiento quirúrgico, se reduce drásticamente la invasividad y las posibles complicaciones derivadas de un acto quirúrgico, así como la duración del periodo de convalecencia post-tratamiento, que es virtualmente inexistente. Además, el ultrasonido permite incrementar la temperatura de la diana elegida en un rango en que se observa el efecto clínico transitorio sin provocar una lesión definitiva. Con esto se

TABLA 4. TERAPIAS AVANZADAS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON

TRATAMIENTO AVANZADO	CANDIDATO CLÍNICO IDEAL
ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA	<p>Paciente con enfermedad de Parkinson con buena respuesta a levodopa que presenta síntomas motores o complicaciones derivadas del tratamiento dopaminérgico que no son controlables con fármacos.</p> <p>Contraindicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad mayor de 70 años (no es contraindicación absoluta) - Deterioro cognitivo. - Alteración psiquiátrica activa (indicado en pacientes con trastorno del control de impulsos secundario a los agonistas dopaminérgicos aunque con previa retirada de los mismos). - Parkinsonismos que no sean enfermedad de Parkinson.
BOMBA DE APOMORFINA	<p>Paciente con enfermedad de Parkinson que presenta fluctuaciones motoras y no motoras no controlables con tratamiento médico. Puede ser utilizada en espera de la cirugía.</p> <p>Precauciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que han presentado alucinaciones. - Pacientes con deterioro cognitivo. - Pacientes sin soporte social o familiar para colocación/mantenimiento de la bomba. - Pacientes con poco tejido subcutáneo (mayor riesgo de intolerancia a punciones diarias). - No recomendado para tratar temblor farmacoresistente.
BOMBA DE LEVODOPA/ CARBIDOPA ENTERAL	<p>Paciente con enfermedad de Parkinson que presenta fluctuaciones motoras y no motoras y discinesias. De elección ante pacientes con deterioro cognitivo leve-moderado.</p> <p>Precauciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes sin soporte social o familiar para colocación/mantenimiento de la bomba. - No recomendado para tratar temblor farmacoresistente.
ULTRASONIDO FOCAL DE ALTA INTENSIDAD*	<ol style="list-style-type: none"> 1. Subtalamotomía: paciente con enfermedad de Parkinson que presenta manifestaciones motoras de distribución asimétrica no suficientemente controlados con tratamiento farmacológico. 2. Talamotomía: pacientes con enfermedad de Parkinson marcadamente tremórica (temblor significativamente más severo que el resto de manifestaciones motoras). <p>Consideraciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - A valorar conveniencia en pacientes con marcada clínica bilateral. - Contraindicado en pacientes con alteración psiquiátrica activa o deterioro cognitivo establecido.

*Tratamiento no aprobado y en fase de estudio clínico. Las recomendaciones están basadas en consideraciones clínicas.

monitorizan en tiempo real tanto los efectos beneficiosos como los adversos, antes de provocar la ablación, por lo que, en caso necesario, se reajusta el lugar de sonicación y se localiza la diana terapéutica óptima minimizando el riesgo de secuelas neurológicas permanentes. La principal limitación actual es la unilateralidad de los abordajes lesionales, dado que, como muestra la experiencia previa con cirugía esteroatáxica clásica, las ablaciones bilaterales podrían llegar a un aumento del riesgo de complicaciones neurológicas permanentes como disartria (105). Sin embargo, al no tener un abordaje quirúrgico, la menor invasividad de esta técnica podría potencialmente permitir la realización de lesiones bilaterales sin efectos adversos neurológicos.

CONCLUSIÓN

La EP condiciona la calidad de vida de las personas que la sufren y se está convirtiendo en un problema de salud pública progresivamente mayor debido a su elevada frecuencia. Conocer los aspectos clínicos de la enfermedad, así como el manejo diagnóstico y estrategias terapéuticas aparece como una obligación del neurólogo, con el objetivo de ofrecer la mejor asistencia a sus pacientes con un menor coste sobre el conjunto de la sociedad. A pesar de que una posible curación se vislumbra lejana, el enlentecimiento de la progresión o un mejor control terapéutico con nuevas terapias farmacológicas o avanzadas como el HIFU son el objetivo para el futuro a corto plazo.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stern G. Did parkinsonism occur before 1817? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;Suppl:11-2.
2. Parkinson J. *An essay on the shaking palsy*. London: Sherwood Neely & Jones; 1817.
3. Goetz CG. Charcot on Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1986;1(1):27-32.
4. Lees AJ, Selikhova M, Andrade LA, Duyckaerts C. The black stuff and Konstantin Nikolaevich Tretiakoff. *Mov Disord*. 2008;23(6):777-83.
5. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature*. 1957;180(4596):1200.
6. Birkmayer W, Hornykiewicz O. [The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson-akinesia.]. *Wien Klin Wochenschr*. 1961;73:787-8.
7. Cotzias GC. L-Dopa for Parkinsonism. *N Engl J Med*. 1968;278(11):630.
8. Hassler R, Riechert T. [Symptomatology & surgery of extrapyramidal movement disorders.]. *Med Klin (Munich)*. 1958;53(19):817-24.
9. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of neurosurgery*. 1992;76(1):53-61.
10. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet*. 1995;345(8942):91-5.
11. Elias WJ, Huss D, Voss T, Loomba J, Khaled M, Zadicario E, et al. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *The New England journal of medicine*. 2013;369(7):640-8.
12. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*. 1986;9:357-81.
13. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci*. 1990;13(7):281-5.
14. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, Blesa FJ, Guridi J, Marin C, et al. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23 Suppl 3:S548-59.
15. Leblois A, Meissner W, Bezard E, Bioulac B, Gross CE, Boraud T. Temporal and spatial alterations in GPi neuronal encoding might contribute to slow down movement in Parkinsonian monkeys. *Eur J Neurosci*. 2006;24(4):1201-8.
16. Dostrovsky JO, Hutchison WD, Lozano AM. The globus pallidus, deep brain stimulation, and Parkinson's disease. *Neuroscientist*. 2002;8(3):284-90.
17. Zhang QJ, Liu X, Liu J, Wang S, Ali U, Wu ZH, et al. Subthalamic neurons show increased firing to 5-HT2C receptor activation in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Brain Res*. 2009;1256:180-9.
18. Papa SM, Desimone R, Fiorani M, Oldfield EH. Internal globus pallidus discharge is nearly suppressed during

- levodopa-induced dyskinesias. *Annals of neurology*. 1999;46(5):732-8.
19. Vitek JL, Giroux M. Physiology of hypokinetic and hyperkinetic movement disorders: model for dyskinesia. *Ann Neurol*. 2000;47(4 Suppl 1):S131-40.
 20. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2006;5(6):525-35.
 21. Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJ, Leenders KL, Eshuis S, et al. Gender differences in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2007;78(8):819-24.
 22. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *American journal of epidemiology*. 2003;157(11):1015-22.
 23. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Brown R, Marsden CD, Quinn N. Young-onset Parkinson's disease revisited--clinical features, natural history, and mortality. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 1998;13(6):885-94.
 24. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015.
 25. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Annals of neurology*. 2012;72(6):893-901.
 26. Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner WJ. 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):968-75.
 27. Driver JA, Kurth T, Buring JE, Gaziano JM, Logroscino G. Parkinson disease and risk of mortality: a prospective comorbidity-matched cohort study. *Neurology*. 2008;70(16 Pt 2):1423-30.
 28. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *The New England journal of medicine*. 1998;339(15):1044-53.
 29. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol*. 2009;8(12):1128-39.
 30. Fahn S, Libsch LR, Cutler RW. Monoamines in the human neostriatum: topographic distribution in normals and in Parkinson's disease and their role in akinesia, rigidity, chorea, and tremor. *Journal of the neurological sciences*. 1971;14(4):427-55.
 31. Marras C, Lang A. Parkinson's disease subtypes: lost in translation? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2013;84(4):409-15.
 32. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology*. 1990;40(10):1529-34.
 33. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, De Haan RJ, Schmand B. Cognitive decline in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2009;15(3):426-37.
 34. Chaudhuri KR, Odin P, Antonini A, Martinez-Martin P. Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(10):717-23.
 35. Duncan GW, Khoo TK, Yarnall AJ, O'Brien JT, Coleman SY, Brooks DJ, et al. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2014;29(2):195-202.
 36. Tolosa E, Compta Y, Gaig C. The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2007;13 Suppl:S2-7.
 37. Siderowf A, Lang AE. Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2012;27(5):608-16.
 38. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197-211.
 39. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23(6):837-44.
 40. Emre M. Clinical features, pathophysiology and treatment of dementia associated with Parkinson's disease. *Handbook of clinical neurology*. 2007;83:401-19.
 41. Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2000;48(8):938-42.
 42. Litvan I, Goldman JG, Troster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2012;27(3):349-56.
 43. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2006;21(9):1343-9.
 44. Gasca-Salas C, Clavero P, Garcia-Garcia D, Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC. Significance of visual hallucinations and cerebral hypometabolism in the risk of dementia in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *Human brain mapping*. 2015.
 45. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*. 2010;75(12):1062-9.
 46. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, et al. The distinct cognitive syndromes of

- Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*. 2009;132(Pt 11):2958-69.
47. Hobson P, Meara J. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease and its progression onto dementia: a 16-year outcome evaluation of the Denbighshire cohort. *International journal of geriatric psychiatry*. 2015;30(10):1048-55.
 48. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archives of neurology*. 2003;60(3):387-92.
 49. Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain: a journal of neurology*. 2010;133(Pt 6):1755-62.
 50. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology*. 1992;42(6):1142-6.
 51. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2015;30(12):1591-601.
 52. Djaldetti R, Ziv I, Melamed E. The mystery of motor asymmetry in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2006;5(9):796-802.
 53. Group TPS. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. 1999;340(10):757-63.
 54. Bondon-Guitton E, Perez-Lloret S, Bagheri H, Brefel C, Rascol O, Montastruc JL. Drug-induced parkinsonism: a review of 17 years' experience in a regional pharmacovigilance center in France. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2011;26(12):2226-31.
 55. Williams DR, Litvan I. Parkinsonian syndromes. *Continuum*. 2013;19(5 Movement Disorders):1189-212.
 56. Lorberboym M, Treves TA, Melamed E, Lampl Y, Hellmann M, Djaldetti R. [123I]-FP/CIT SPECT imaging for distinguishing drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(4):510-4.
 57. Plotkin M, Amthauer H, Klaffke S, Kuhn A, Ludemann L, Arnold G, et al. Combined 123I-FP-CIT and 123I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients. *Journal of neural transmission*. 2005;112(5):677-92.
 58. Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Kishi M. Genitourinary dysfunction in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2010;25(1):2-12.
 59. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *The New England journal of medicine*. 2008;358(6):615-24.
 60. Rajabally YA, Martey J. Neuropathy in Parkinson disease: prevalence and determinants. *Neurology*. 2011;77(22):1947-50.
 61. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *European journal of neurology*. 2013;20(1):5-15.
 62. Meissner WG, Frasier M, Gasser T, Goetz CG, Lozano A, Piccini P, et al. Priorities in Parkinson's disease research. *Nature reviews Drug discovery*. 2011;10(5):377-93.
 63. Hornykiewicz O. 50 years of levodopa. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2015;30(7):1008.
 64. Tran T, Brophy JM, Suissa S, Renoux C. Risks of Cardiac Valve Regurgitation and Heart Failure Associated with Ergot- and Non-Ergot-Derived Dopamine Agonist Use in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review of Observational Studies. *CNS drugs*. 2015;29(12):985-98.
 65. Nutt JG, Wooten GF. Clinical practice. Diagnosis and initial management of Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. 2005;353(10):1021-7.
 66. Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, Cham M, Amboni M, Cereda E, et al. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain*. 2014;137(Pt 10):2731-42.
 67. Fox SH, Lang AE. 'Don't delay, start today': delaying levodopa does not delay motor complications. *Brain*. 2014;137(Pt 10):2628-30.
 68. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2010;25(15):2649-53.
 69. Muller T, Erdmann C, Bremen D, Schmidt WE, Muhlack S, Woitalla D, et al. Impact of gastric emptying on levodopa pharmacokinetics in Parkinson disease patients. *Clinical neuropharmacology*. 2006;29(2):61-7.
 70. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet*. 2009;373(9680):2055-66.
 71. Quinn N, Illas A, Lhermitte F, Agid Y. Bromocriptine and domperidone in the treatment of Parkinson disease. *Neurology*. 1981;31(6):662-7.
 72. Doggrell SA, Hancox JC. Cardiac safety concerns for domperidone, an antiemetic and prokinetic, and galactagogue medicine. *Expert opinion on drug safety*. 2014;13(1):131-8.
 73. Thobois S, Lhommee E, Klinger H, Ardouin C, Schmitt E, Bichon A, et al. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil. *Brain*. 2013;136(Pt 5):1568-77.
 74. Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, Ory F, Quelden I, Chollet F, et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord*. 2005;20(12):1557-63.
 75. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Chana P, Lera G, Rodriguez M, Olanow CW. The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology*. 2000;55(11 Suppl

- 4):S13-20; discussion S1-3.
76. Chaudhuri KR, Rizos A, Sethi KD. Motor and nonmotor complications in Parkinson's disease: an argument for continuous drug delivery? *J Neural Transm.* 2013;120(9):1305-20.
 77. Hauser RA, Hsu A, Kell S, Espay AJ, Sethi K, Stacy M, et al. Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomised, double-blind trial. *Lancet Neurol.* 2013;12(4):346-56.
 78. Nutt JG, Woodward WR, Beckner RM, Stone CK, Berggren K, Carter JH, et al. Effect of peripheral catechol-O-methyltransferase inhibition on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in parkinsonian patients. *Neurology.* 1994;44(5):913-9.
 79. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet.* 2005;365(9463):947-54.
 80. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt MH, Chirilineau D, et al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2014;29(10):1273-80.
 81. Swope DM. Rapid treatment of "wearing off" in Parkinson's disease. *Neurology.* 2004;62(6 Suppl 4):S27-31.
 82. Pahwa R, Koller WC, Trosch RM, Sherry JH. Subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease: a dose-escalation study with randomized, double-blind, placebo-controlled crossover evaluation of a single dose. *J Neurol Sci.* 2007;258(1-2):137-43.
 83. Garcia Ruiz PJ, Sesar Ignacio A, Ares Pensado B, Castro Garcia A, Alonso Frech F, Alvarez Lopez M, et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord.* 2008;23(8):1130-6.
 84. Garcia Ruiz PJ. Nocturnal subcutaneous apomorphine infusion for severe insomnia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(5):727-8.
 85. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(3):399-406.
 86. Christmas TJ, Kempster PA, Chapple CR, Frankel JP, Lees AJ, Stern GM, et al. Role of subcutaneous apomorphine in parkinsonian voiding dysfunction. *Lancet.* 1988;2(8626-8627):1451-3.
 87. Todd A, James CA. Apomorphine nodules in Parkinson's disease: best practice considerations. *British journal of community nursing.* 2008;13(10):457-63.
 88. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol.* 2014;13(2):141-9.
 89. Caceres-Redondo MT, Carrillo F, Lama MJ, Huertas-Fernandez I, Vargas-Gonzalez L, Carballo M, et al. Long-term levodopa/carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *J Neurol.* 2014;261(3):561-9.
 90. Nyholm D. Duodopa(R) treatment for advanced Parkinson's disease: a review of efficacy and safety. *Parkinsonism & related disorders.* 2012;18(8):916-29.
 91. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet.* 1991;337(8738):403-6.
 92. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Broussolle E, Perret JE, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1995;10(5):672-4.
 93. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2006;355(9):896-908.
 94. Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2010;9(6):581-91.
 95. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 2013;368(7):610-22.
 96. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehncrona S, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain.* 2005;128(Pt 10):2240-9.
 97. Castrioto A, Lhommee E, Moro E, Krack P. Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2014;13(3):287-305.
 98. Odekerken VJ, Boel JA, Schmand BA, de Haan RJ, Fiege M, van den Munckhof P, et al. GPi vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease: Three-year follow-up. *Neurology.* 2016.
 99. Okun MS. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine.* 2012;367(16):1529-38.
 100. Voon V, Krack P, Lang AE, Lozano AM, Dujardin K, Schuepbach M, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain.* 2008;131(Pt 10):2720-8.
 101. Thobois S, Ardouin C, Lhommee E, Klinger H, Lagrange C, Xie J, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain.* 2010;133(Pt 4):1111-27.

102. Martínez-Fernández R, Pelissier P, Quesada JL, Klinger H, Lhomme E, Schmitt E, et al. Postoperative apathy can neutralise benefits in quality of life after subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2015.
103. Lipsman N, Schwartz ML, Huang Y, Lee L, Sankar T, Chapman M, et al. MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study. *The Lancet Neurology*. 2013;12(5):462-8.
104. Schlesinger I, Eran A, Sinai A, Erikh I, Nassar M, Goldsher D, et al. MRI Guided Focused Ultrasound Thalamotomy for Moderate-to-Severe Tremor in Parkinson's Disease. *Parkinson's disease*. 2015;2015:219149.
105. Alvarez L, Macias R, Lopez G, Alvarez E, Pavon N, Rodríguez-Oroz MC, et al. Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: initial and long-term response. *Brain*. 2005;128(Pt 3):570-83.