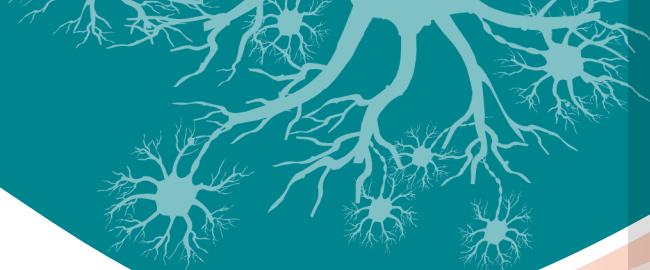




NEUROLETTERS

**Optimización del tratamiento de los
síntomas no motores en la Enfermedad
de Parkinson**



Optimización del tratamiento de los síntomas no motores en la Enfermedad de Parkinson

Juan Pablo Romero Muñoz

Neurólogo Hospital Beata María Ana
Profesor Titular Universidad Francisco de Vitoria
Jefe del Grupo de Investigación de Neurorehabilitación del Daño
Cerebral y los Trastornos del Movimiento (GINDAT)

Prevalencia

La enfermedad de Parkinson (EP) es reconocida principalmente por sus síntomas motores; sin embargo, los síntomas no motores (SNM) son igualmente prevalentes y en ocasiones percibidos como más discapacitantes por los propios pacientes.¹ Algunos síntomas no motores pueden anteceder a la presentación de los síntomas motores y por tanto al diagnóstico de la enfermedad con 10 a 20 años, es el caso de las piernas inquietas, la depresión, los trastornos del sueño REM y la hiposmia.

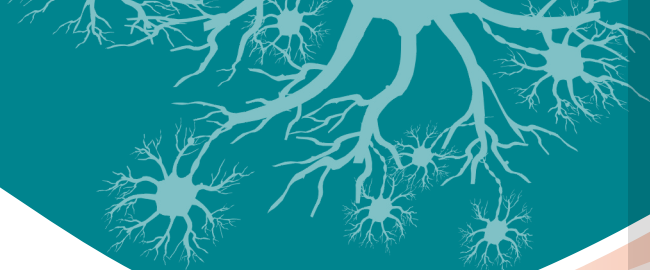
Fisiopatología

Aunque la EP está caracterizada por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, algunos síntomas no motores pueden aparecer como consecuencia del déficit de dopamina en otras áreas cerebrales o bien del déficit de otros neurotransmisores como la serotonina, la noradrenalina o la acetilcolina, entre otros. La variedad de vías afectadas directa o indirectamente por la enfermedad explica la gran diversidad y complejidad de síntomas como depresión, apatía, fatiga, trastornos del sueño, deterioro cognitivo, síntomas urinarios, dolor y otros muchos.

Herramientas para detección y seguimiento de síntomas no motores

El uso de herramientas validadas para ser administradas por el profesional así como cuestionarios autoadministrados pueden ser de gran utilidad para el diagnóstico y seguimiento de los síntomas no motores, existen cuestionarios generales validados y respaldados por la Movement Disorders Society y algunos otros que son sugeridos por las task force de esta asociación .

El Non Motor Symptoms Questionnaire (NMS-Quest) es un cuestionario autoadministrable que consta de 30 items que interrogan acerca de la presencia de síntomas distribuidos en nueve dominios: gastrointestinales, tracto urinario, función sexual, cardiovasculares, apatía / atención / memoria.



De manera complementaria existe la Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease (NMSS) con la cual el neurólogo puede evaluar la frecuencia y severidad de los síntomas distribuidos en 9 dominios: cardiovascular y caídas / ánimo y cognición / percepción y alucinaciones / atención y memoria / gastrointestinal / urinarios / disfunción sexual / miscelánea. La escala permite dar una puntuación global.

Por último existe también un cuestionario recientemente validado llamado Non-Motor Fluctuation Assessment (NoMoFA) Questionnaire que es una herramienta autoadministrada que permite la detección de fluctuaciones no motoras.

Al margen de estas herramientas generales cabe mencionar la utilidad de dos escalas específicas de gran utilidad, por un lado la Parkinson's disease sleep scale version-2 (PDSS-2) que está correlacionada con la escala SCOPA-Sleep NS² útiles para el diagnóstico y seguimiento de las alteraciones del sueño relacionadas con la enfermedad y la escala King's Parkinson's Disease Pain Scale (KPPS) con siete dominios y 14 ítems que permiten caracterizar todos los tipos de dolor atribuidos a la enfermedad.³

Finalmente cabe señalar la importancia de valorar la calidad de vida de los pacientes con Parkinson ya que tanto la presencia de los síntomas motores y no motores pueden afectarla y puede ser un buen indicador de necesidad de optimización terapéutica. En este caso la escala PDQ39 y la versión abreviada PDQ-8 evalúan multidimensionalmente la calidad de vida de estos pacientes.

Síntomas no motores más prevalentes y su manejo.

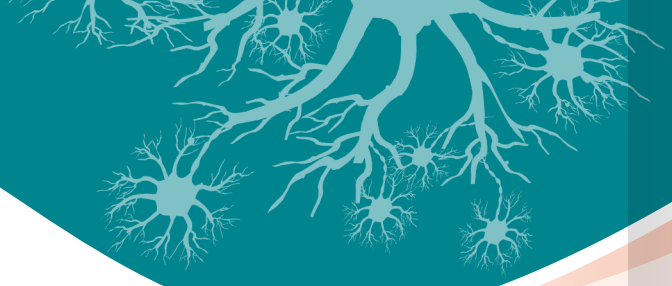
Alteraciones del sueño: La calidad de sueño disminuida, fatiga diurna y despertares nocturnos además de los trastornos del sueño REM y síndrome de piernas inquietas pueden estar presentes hasta en un 30 a 98% de los pacientes con EP y pueden anteceder a la aparición de los síntomas motores. Estos síntomas pueden presentarse primaria o secundariamente a otros síntomas de

la enfermedad como son la disautonomía, nicturia, acinesia, rigidez nocturna, distonía o incluso como efecto adverso de fármacos como la amantadina. Varios estudios han reportado un mejor estado motor matutino previo a la primera dosis de medicación en aquellos pacientes con mejor calidad de sueño.⁴ En caso de detectarse alteraciones del sueño, al margen del uso de escalas específicas como la PDSS-2 es recomendable la realización de una polisomnografía para descartar apnea obstructiva del sueño que suele ser común en estos pacientes, así como los movimientos periódicos de las piernas. Si la nicturia es causa de insomnio debe descartarse infecciones urinarias o residuo post miccional elevado que es un indicador de disautonomía.

El manejo de estas alteraciones requiere medidas higiénicas de sueño que si no son suficientes puede requerir el uso de fármacos como la trazodona 50 – 100 mg y de ser necesarias incluso pueden usarse benzodiazepinas de acción ultracorta como zolpidem para el insomnio de conciliación y el uso de benzodiazepinas de acción larga como clonazepam para el insomnio de mantenimiento o el trastorno de sueño REM, descartando previamente apnea obstructiva del sueño.

En caso de existir hipersomnias diurnas o ataques de sueño debe descartarse que se deban al uso de agonistas dopaminérgicos además de la mala calidad de sueño nocturno y ocasionalmente es necesario un estudio de latencias múltiples de sueño para descartar otras alteraciones. Puede considerarse el uso de modafinilo 200mg para tratarlo en caso de que altere significativamente la calidad de vida.

Ansiedad: Los síntomas de ansiedad están presentes hasta en el 55% de pacientes con EP. Pueden estar presentes de forma basal o en el contexto de fluctuaciones no motoras, en ocasiones puede ser confundida con las discinesias o asociada a las mismas, en cuyo caso se manejan primero mediante optimización del tratamiento dopaminérgico. Dado que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) están indicados para el tratamiento de la ansiedad en la población general, incluidos los pacientes ancianos, deben ser considerados la opción de primera línea después de optimizado el tratamiento dopaminérgico y se debe contemplar su uso concomitante con terapia psicológica orientada al manejo de la ansiedad. Cuando la ansiedad asociada



a las fluctuaciones es incapacitante o muy intensa se pueden prescribir dosis bajas de benzodiazepinas de semivida corta (lorazepam, alprazolam).

Apatía: Tiene una prevalencia que varía entre el 15 al 70% Es un trastorno relacionado con la denervación dopaminérgica de las vías mesolímbicas y mesocorticales, en el que se reduce la motivación, disminuyendo los comportamientos orientados a la consecución de objetivos emocionales que no son atribuidos a disminución del nivel de consciencia, alteración cognitiva o emocional. No existe una escala específica para su diagnóstico en el contexto de la EP. Este síntoma es comúnmente mal interpretado como fatiga y sus manifestaciones se superponen con aquellas de la depresión en pacientes con EP.

Aunque las vías que la producen incluyen vías no dopaminérgicas, la optimización del tratamiento dopaminérgico puede mejorar este síntoma, sobre todo el uso de apomorfina por su acción en los receptores D1 y su efecto en la función frontal. El ropinirol, el pramipexol o la rotigotina también son usados con este fin. Por último, también podrían haber efectos positivos del uso de anticolinesterásicos como la rivastigmina.

Depresión: Presente en hasta 35% de los pacientes con EP, es probablemente producto de la denervación extra estriatal que justifica la disregulación de neurotransmisores fuera de las vías dopaminérgicas tales como los núcleos serotoninérgicos, noradrenérgicos y colinérgicos en el tronco encefálico de los pacientes con EP.⁵

La Escala de Evaluación de la Depresión de Hamilton (HAMD-17) y el autoinforme GDS-15 se recomiendan para la detección y valoración de la gravedad de la depresión en la EP. En cuanto al tratamiento los ISRS y los IRSN (el citalopram y la venlafaxina)se consideran tratamiento farmacológico de primera línea, existen reportes que asocian los IRSN con la mejoría concomitante de la apatía. Además se ha demostrado eficacia de los antidepresivos tricíclicos

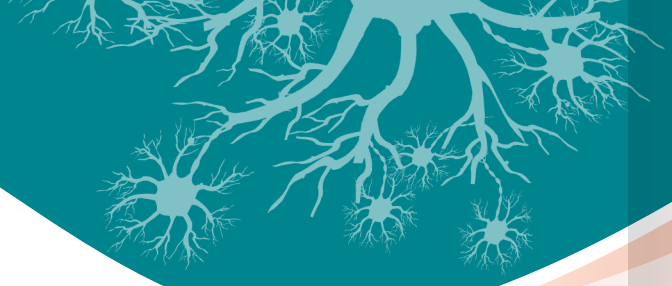
(ATC), especialmente la nortriptilina (10-50 mg/día).⁶ También se atribuye un efecto antidepresivo a agonistas dopaminérgicos como el pramipexol y a los IMAO-B como la safinamida.

Alteraciones de la tensión arterial: Tanto la hipotensión ortostática (HO), definida como el descenso de más de 20 mm Hg en la tensión arterial (TA) sistólica (TAS) o 15 mm Hg en la TA diastólica (TAD), o bien una TAS < 90 mm Hg durante los tres primeros minutos de la bipedestación como la hipertensión supina (HTS) son cuadros de disregulación autonómica presentes en la EP. Después de descartar otras causas, su tratamiento combina medidas farmacológicas y no farmacológicas como por ejemplo para la HTS, elevación del cabecero de la cama, evitar la ingesta excesiva de agua a la hora de acostarse e hipertensores por la tarde y para la HO el uso de medias de compresión, Valsalva al ponerse de pie o consumo de sal. Si estas medidas no resultan suficientes, se pueden prescribir para la HTS fármacos hipotensores de semivida corta, en dosis bajas, a la hora de acostarse (p. ej., captopril, losartán, nebivolol, nitratos) y en el caso de HO Domperidona 10 mg/8 h, o Fludrocortisona 0,05-0,2 mg/24 h.

Hiperhidrosis: Este síntoma disautonómico puede ser focal o generalizado. Puede darse en situación “Off” (lo más habitual) y en “On”, asociándose con frecuencia a discinesias. Deben Descartarse siempre otras causas como alteraciones tiroideas o dermatológicas o incluso los efectos adversos de fármacos como ISRS. Para tratarla debe optimizar la terapia dopaminérgica, En casos graves se puede recurrir a la oxibutinina en dosis bajas.

Sialorrea: presente en hasta 30% de los pacientes con EP puede deberse a la hipocinesia facial y orofaríngea con reducción de la frecuencia de deglución de la saliva. Si no se resuelve con la optimización de la terapia dopaminérgica puede tratarse con una solución de atropina al 1% sublingual o espray de bromuro de ipratropio, aunque la medida más eficaz es la infiltración de toxina botulínica en las glándulas salivales.

Disfunción urinaria: Hasta un 80% de los pacientes experimentan problemas urinarios, comúnmente debido a una actividad excesiva del músculo detrusor. La necesidad de orinar por la noche es frecuentemente el primer síntoma, seguida por un incremento en la frecuencia y la urgencia de orinar durante el día. Es fundamental descartar otras condiciones como infecciones del tracto



urinario (especialmente si hay cambios súbitos en cómo se orina), diabetes mellitus en caso de excesiva producción de orina, y problemas urológicos.

Dentro de las opciones de tratamiento farmacológico se encuentran los medicamentos anticolinérgicos, como la solifenacina, en dosis de 5 a 10 mg cada 24 horas, siempre monitoreando sus posibles efectos en la función cognitiva. Otra alternativa son los fármacos adrenérgicos beta-3, como el mirabegón, en dosis de 25 a 50 mg al día.

Disfunción sexual: Se presenta en torno al 80% de pacientes con EP. Su incidencia es mayor en varones, manifestándose como disfunción eréctil que puede tratarse con inhibidores de la fosfodiesterasa como el sildenafil.

Síntomas gastrointestinales: Del 60% al 80% de los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan síntomas gastrointestinales como retraso en el vaciamiento gástrico y estreñimiento.⁷ Estos síntomas pueden influir en la respuesta a la medicación dopaminérgica y su absorción.⁸

El estreñimiento está presente en la mayoría de los pacientes, incluso de forma prodrómica, probablemente, por la confluencia de distintos factores como el descenso de la motilidad colónica, el efecto de fármacos anticolinérgicos y disbiosis intestinal. Se cree que las alteraciones de permeabilidad de la barrera intestinal, que está relacionada con el microbioma intestinal, mediadores inflamatorios y el sistema nervioso entérico (SNE), pueden estar relacionadas con el desarrollo y/o progresión de enfermedades metabólicas, autoinmunes, y neurodegenerativas.⁹

El manejo es con suplementos de fibra con hidratación abundante y laxantes según necesidad además del uso de probióticos multicepa, procinéticos como la domperidona: 10 mg/8 h y enemas acuosos ocasionales.

Dolor: El dolor fluctuante relacionado con la toma de medicación es referido

hasta por un 85% de personas con EP y en grado moderado-severo hasta en 42% de sujetos, sin embargo es un síntoma que raramente se diagnostica como relacionado con la EP. Entre los tipos de dolor descritos en la EP se pueden encontrar el dolor musculoesquelético, dolor crónico central o visceral, dolor relacionado con las fluctuaciones “on-off”, dolor discinético-distónico, dolor nocturno por inmovilidad o síndrome de piernas inquietas, dolor orofacial, dolor por inflamación o edema y dolor radicular. La escala KPPS permite recoger todas estas áreas y dar una puntuación global y por dominios. La medicación dopaminérgica es el principal tratamiento de los síntomas de la EP con evidencia principalmente acerca del efecto de la safinamida.

Fatiga: La fatiga está presente en un 35-58% de los casos. En función de su duración y características, la fatiga cognitiva o física puede ser dividida en fatiga “de rasgo” (sensación general de cansancio o dificultad para iniciar actividades que persiste en el tiempo durante semanas, meses o años) o fatiga “de estado” o “fatigabilidad” (estado transitorio de minutos u horas de sensación de cansancio o dificultad para mantener el nivel de desempeño de alguna tarea que se realiza de manera continuada). No existen herramientas específicas para valorar la fatiga en la EP. La safinamida ha mostrado efectos beneficiosos en el manejo de la fatiga rasgo pero no existe en la actualidad evidencia concluyente respecto a esta indicación.

Fluctuaciones de los síntomas no motores

La fluctuación de los síntomas de la enfermedad de Parkinson ha sido ampliamente caracterizada en cuanto a los síntomas motores, se refiere a la alternancia entre el estado Off (presencia de síntomas) y On (ausencia de síntomas) que experimentan los pacientes en relación con las tomas de medicación, a este fenómeno también se le conoce como wearing-off y es comúnmente detectado en fases intermedias de la enfermedad. Las fluctuaciones de síntomas no motores se refieren a la presencia o exacerbación de síntomas no motores, como manifestaciones sensitivas (dolor, parestesias), mentales (depresión, ansiedad, disforia, angustia, pánico, etc.) o cualquier síntoma no motor en relación con la administración de la medicación dopaminérgica. Las fluctuaciones de estos síntomas no siempre están correlacionadas con las fluctuaciones motoras y no siempre ceden con la administración de medicación dopaminérgica lo cual dificulta su manejo.

Optimización terapéutica y síntomas no motores.

El primer paso en el manejo de cualquier síntoma no motor debe ser la optimización del tratamiento dopaminérgico para lo cual debe considerarse la adición de medicamentos como los IMAO o ICOMT (entacapona, opicapona) que optimizan la eficacia del tratamiento con levodopa o aumentar la estimulación dopaminérgica mediante la adición de agonistas dopaminérgicos o modificación de las dosis de levodopa.

Aquellos síntomas no motores que responden a la medicación dopaminérgica y que son fluctuantes suelen mejorar con la optimización de tratamiento y con el uso de terapias de segunda línea como bombas de medicación o estimulación cerebral profunda. Todas las terapias pueden mejorar los síntomas cognitivos y depresivos, la ansiedad, la fatiga, el dolor y la calidad del sueño y en algunos estudios incluso se ha logrado mejorar la sintomatología urinaria y gastrointestinal.

No debe dejarse de lado que el manejo de los síntomas no motores requieren un manejo multidisciplinar integrado de varias especialidades médicas y mediante soluciones farmacológicas pero también no farmacológicas con el apoyo de psicólogos, fisioterapeutas y logopedas.

Conclusiones

Aunque la EP es conocida principalmente por sus síntomas motores, los SNM son comunes y pueden ser igualmente debilitantes. La identificación temprana y el tratamiento integral son fundamentales para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Las guías de práctica clínica son la base para la actualización en cuanto al manejo y diagnóstico de estas manifestaciones^{10,11}. La optimización del tratamiento dopaminérgico debe ser siempre el primer paso en su manejo.

Referencias:

1. Martínez-Martin P, Rodríguez-Blázquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR, NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2011 Feb 15;26(3):399–406.
2. Martínez-Martin P, Wetmore JB, Rodríguez-Blázquez C, Arakaki T, Bernal O, Campos-Arillo V, et al. The Parkinson's Disease Sleep Scale–2 (PDSS-2): Validation of the Spanish Version and Its Relationship With a Roommate-Based Version. *Mov Disord Clin Pract.* 2019 Mar 18;6(4):294–301.
3. González-Zamorano Y, Moreno-Verdú M, Fernández-Carnero J, Martínez-Martín P, Romero JP. Translation and cross-cultural adaptation of the Spanish version of the King's Parkinson's Disease Pain Scale (KPPS). *Disabil Rehabil.* 2024 Feb 6;1–9.
4. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Iwanami M, Hirata K. Sleep Disturbances Associated with Parkinson's Disease. *Park Dis.* 2011 Aug 17;2011:e219056.
5. Ahmad MH, Rizvi MA, Ali M, Mondal AC. Neurobiology of depression in Parkinson's disease: Insights into epidemiology, molecular mechanisms and treatment strategies. *Ageing Res Rev.* 2023 Mar;85:101840.
6. Pagonabarraga J, Álamo C, Castellanos M, Díaz S, Manzano S. Depression in Major Neurodegenerative Diseases and Strokes: A Critical Review of Similarities and Differences among Neurological Disorders. *Brain Sci.* 2023 Feb 13;13(2):318.
7. Poirier AA, Aubé B, Côté M, Morin N, Di Paolo T, Soulet D. Gastrointestinal Dysfunctions in Parkinson's Disease: Symptoms and Treatments. *Park Dis.* 2016 Dec 6;2016:e6762528.
8. Pfeiffer RF. Gastrointestinal Dysfunction in Parkinson's Disease. *Curr Treat Options Neurol.* 2018 Oct 25;20(12):54.
9. Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferri F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med.* 2024 Mar 1;19(2):275–93.
10. Escamilla Sevilla F, González Torres V, Moya Molina MA, editores. Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento; Sociedad Andaluza de Neurología; 2022 SEN.
11. Arbelo González JM, López del Val J, Durán MC, Linazasoro Cristóbal G, editores. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. 2019. LUZAN 5 HEALTH CONSULTING, S.A



NEURO  **LETTERS**

