



Facultad de **Medicina**

## **GRADO EN MEDICINA**

### **COMPLICACIONES MOTORAS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

#### **MOTOR COMPLICATIONS IN PARKINSON'S DISEASE**

**Autor/a:** Adela Prieto Ortega

**Director/es:** María Sierra Peña e Isabel González Aramburu

**Santander, Mayo 2025.**

# ÍNDICE

|                                                    |    |
|----------------------------------------------------|----|
| <b>1. RESUMEN</b>                                  | 3  |
| <b>2. ABSTRACT</b>                                 | 3  |
| <b>3. INTRODUCCIÓN</b>                             | 5  |
| 3.1 Epidemiología y Etiopatogenia                  | 5  |
| 3.1.1 Epidemiología                                | 5  |
| 3.1.2 Etiopatogenia                                | 5  |
| 3.2 Fisiopatología de la enfermedad                | 6  |
| 3.3 Manifestaciones clínicas                       | 8  |
| 3.3.1 Manifestaciones clínicas motoras             | 8  |
| 3.3.2 Manifestaciones clínicas no motoras          | 8  |
| 3.4 Tratamiento                                    | 9  |
| 3.4.1 Levodopa                                     | 10 |
| 3.4.2 Otros fármacos                               | 10 |
| 3.5 Complicaciones motoras                         | 11 |
| 3.5.1 Fluctuaciones motoras                        | 11 |
| 3.5.2 Discinesias                                  | 12 |
| 3.5.3 Fisiopatología de las complicaciones motoras | 13 |
| 3.5.4 Manejo de las complicaciones motoras         | 15 |
| <b>4. OBJETIVOS.</b>                               | 15 |
| <b>5. MATERIAL Y MÉTODOS.</b>                      | 16 |
| 5.1 Material                                       | 16 |
| 5.2 Metodología                                    | 16 |
| <b>6. RESULTADOS</b>                               | 17 |
| 6.1 Epidemiológicos                                | 17 |
| 6.2 Clínicos                                       | 17 |
| 6.3 Terapéuticos                                   | 19 |
| <b>7. DISCUSIÓN</b>                                | 21 |
| <b>8. CONCLUSIONES</b>                             | 24 |
| <b>9. BIBLIOGRAFIA</b>                             | 25 |
| <b>10. ANEXOS</b>                                  | 26 |
| <b>11. AGRADECIMIENTOS</b>                         | 34 |

## **1. RESUMEN**

### **INTRODUCCIÓN:**

Las fluctuaciones motoras (FM) y las discinesias son complicaciones frecuentes del tratamiento prolongado con levodopa en la enfermedad de Parkinson avanzada (EPA). Afectan significativamente a la calidad de vida y requieren estrategias terapéuticas individualizadas y multidisciplinarias.

### **OBJETIVOS:**

Describir la fisiopatología y analizar las fluctuaciones motoras en una muestra de pacientes con EPA.

### **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Se incluyen los últimos 10 pacientes con EPA sometidos a cirugía de estimulación cerebral profunda (DBS) en Cantabria, diagnosticados y tratados entre los años 2011 y 2025 en el HUMV.

### **RESULTADOS:**

La edad media de los sujetos fue de  $52,6 \pm 12,0$  años con claro predominio de varones (9:1). El tiempo medio de evolución de las complicaciones motoras (CM) fue  $4,25 \pm 2,54$  años. El fenotipo clínico más frecuente fue el mixto rígido-acinético con temblor (80%). Los síntomas motores más invalidantes fueron los bloqueos de la marcha (60%). El 100% de los sujetos reportaron síntomas no motores. El 90% presentó fluctuaciones motoras, siendo el "wearing-off" universal. Las discinesias afectaron al 90% de los sujetos, siendo principalmente de "pico de dosis".

### **CONCLUSIONES:**

Los pacientes de nuestro estudio presentan EP de inicio temprano y evolución prolongada, con alta carga de síntomas motores y no motores, con complicaciones motoras invalidantes, siendo candidatos adecuados para DBS. Es fundamental la identificación de biomarcadores que permitan personalizar y optimizar los tratamientos avanzados.

### **PALABRAS CLAVE:**

Enfermedad de Parkinson, Fluctuaciones motoras, Discinesias, Estimulación cerebral profunda y Levodopa.

## **2. ABSTRACT**

### **INTRODUCTION:**

Motor fluctuations and dyskinesias are common complications of long-term levodopa treatment in advanced Parkinson's disease (APD). They significantly

affect quality of life and require individualized and multidisciplinary therapeutic strategies.

### **OBJECTIVES:**

Describe the pathophysiology and analyze motor fluctuations in a sample of patients with APD.

### **MATERIAL AND METHODS:**

The last 10 patients with APD who underwent deep brain stimulation (DBS) surgery in Cantabria were included. These patients were diagnosed and treated between 2011 and 2025 at HUMV.

### **RESULTS:**

The mean age of the subjects was  $52.6 \pm 12.0$  years, with a clear male predominance (9:1). The mean duration of motor complications (MC) was  $4.25 \pm 2.54$  years. The most frequent clinical phenotype was the mixed rigid-akinetic type with tremor (80%). The most disabling motor symptom was gait freezing (60%). All subjects (100%) reported non-motor symptoms. Motor fluctuations were present in 90% of patients, with "wearing-off" being universal. Dyskinesias affected 90% of subjects, mostly as peak-dose dyskinesias.

### **CONCLUSIONS:**

The patients in our study present with early-onset and long-evolving Parkinson's disease, with a high burden of motor and non-motor symptoms, and disabling motor complications, making them suitable candidates for DBS. Identifying biomarkers that enable the personalization and optimization of advanced treatments is essential.

**KEY WORDS:** Parkinson's disease, Motor fluctuations, Dyskinesias, Deep brain stimulation and Levodopa.

### 3. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más prevalente después del Alzheimer y se caracteriza por una presentación clínica heterogénea.

#### 3.1 Epidemiología y Etiopatogenia

##### 3.1.1 Epidemiología

La EP presenta una prevalencia de aproximadamente 300 casos por cada 100.000 habitantes, aunque esta cifra varía significativamente según la edad y la región geográfica. La enfermedad es más común a partir de los 60 años, aunque puede presentarse también en edades más tempranas.

Tanto la incidencia como la prevalencia de la EP son de 1,5 a 2 veces mayores en hombres que en mujeres.<sup>1</sup>

##### 3.1.2 Etiopatogenia

La etiopatogenia de la EP no se conoce con exactitud. Actualmente se acepta que esta enfermedad es el resultado de una compleja interacción entre el envejecimiento, factores genéticos y exposiciones ambientales.

La **edad** es considerada el principal factor de riesgo. Las neuronas dopaminérgicas son particularmente vulnerables al envejecimiento debido a que su metabolismo genera radicales libres que inducen estrés oxidativo<sup>5</sup>.

Respecto a los **factores genéticos** (*véase tabla de Anexo 1*) diferenciaremos entre:

- A. Mutaciones mendelianas: estas mutaciones, que siguen patrones de herencia autosómica dominante o recesiva, son responsables de formas hereditarias de la enfermedad de Parkinson. Entre las mutaciones de herencia autosómica dominante destacan las que afectan a los genes SNCA (que codifica la alfa-sinucleína) y LRRK2, mientras que entre las de herencia autosómica recesiva se encuentran mutaciones en los genes PARK2 (parkina), PINK1 y PARK7 (DJ-1), entre otros.<sup>5,19,20</sup>
- B. Mutaciones de riesgo intermedio (destacan las mutaciones en el gen GBA): son más frecuentes que las mendelianas y se consideran el factor genético de riesgo más importante identificado hasta la fecha. Estos sujetos pueden desarrollar la EP a una edad más temprana y presentar una progresión más rápida de los síntomas motores y cognitivos.<sup>5,19,20</sup>
- C. Polimorfismos: los polimorfismos genéticos son variaciones muy comunes en la secuencia del ADN que, por sí solas, no causan la enfermedad, pero pueden influir en la susceptibilidad individual a desarrollarla. Aunque su frecuencia en la población es elevada, tienen un efecto modesto, sobre el riesgo de enfermedad. Algunos de los polimorfismos más estudiados en la EP se encuentran en genes como SNCA y en LRRK2, donde los

polimorfismos pueden modular la actividad de sus respectivas proteínas sin causar directamente la enfermedad.<sup>5,19,20</sup>

En relación a los **factores ambientales**, diversos estudios han mostrado una mayor incidencia de la EP en zonas rurales, posiblemente relacionada con la exposición a pesticidas, insecticidas, el consumo de agua de pozos y un mayor grado de consanguinidad.<sup>5</sup> Por el contrario, ciertos factores parecen tener un efecto protector, como el consumo de cafeína, tabaco o alcohol, así como el uso regular de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).<sup>1</sup>

### 3.2 Fisiopatología de la enfermedad

La fisiopatología de la EP está estrechamente relacionada con la disfunción del sistema de los ganglios basales, como consecuencia de una disminución en la estimulación dopaminérgica.<sup>1</sup>

Los ganglios basales (GB) forman un complejo circuito corticosubcortical compuesto por diversas estructuras interconectadas anatómicamente y funcionalmente. Estas incluyen el núcleo caudado y el putamen (que juntos conforman el núcleo estriado), el globo pálido (dividido en porciones interna y externa), el núcleo subtalámico, la sustancia negra y el núcleo ventrolateral del tálamo.<sup>1</sup>

Los ganglios basales regulan el movimiento mediante tres vías principales (*Figura 1.a*):<sup>6</sup>

#### 1. Vía directa (facilitadora del movimiento):

- La corteza cerebral activa el núcleo estriado.
- El estriado inhibe al globo pálido interno (GPi) y a la sustancia negra reticulada.
- Como el GPi normalmente inhibe al tálamo, su inhibición permite al tálamo enviar señales excitatorias a la corteza motora, facilitando así el movimiento.

#### 2. Vía indirecta (inhibidora del movimiento):

- El estriado inhibe al globo pálido externo (GPe).
- El GPe, al estar inhibido, deja de suprimir al núcleo subtalámico (NST), que se activa.
- El NST estimula al GPi, que incrementa su acción inhibitoria sobre el tálamo, reduciendo la excitación de la corteza motora y, en consecuencia, el movimiento.

#### 3. Vía Hiperdirecta (Inhibición rápida del movimiento):

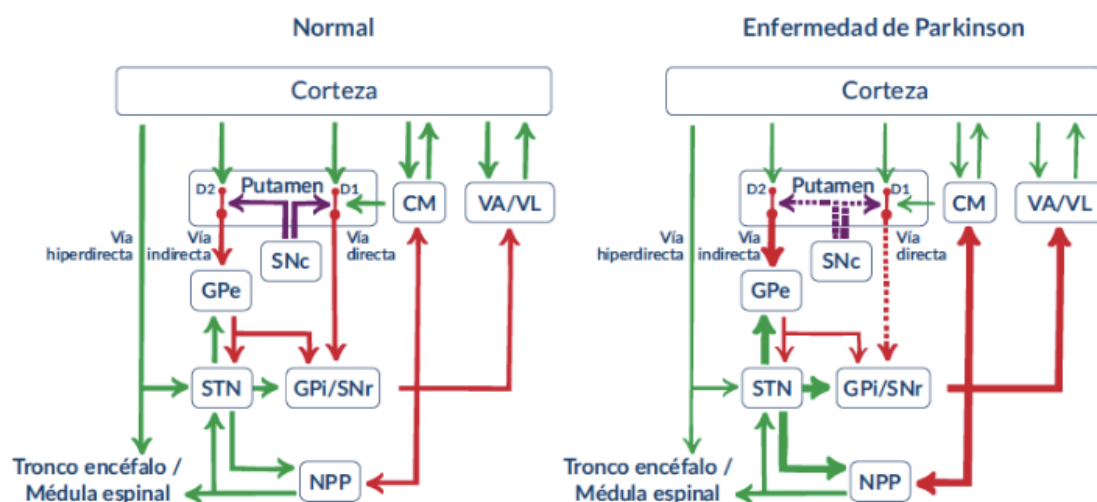
- La corteza motora estimula directamente al NST.

- Éste activa al GPi, que a su vez inhibe al tálamo, reduciendo la excitación cortical y suprimiendo rápidamente la actividad motora antes de su ejecución.

La dopamina, producida por la *pars compacta de la sustancia negra* y principal neurotransmisor implicado, actúa sobre dos tipos principales de receptores dopaminérgicos en el estriado:

- **Receptores D1** (vía directa): Su activación tiene un efecto excitador, favoreciendo el movimiento al estimular esta vía.
- **Receptores D2** (vía indirecta): Su activación tiene un efecto inhibitor, reduciendo la acción de la vía indirecta, lo que también facilita el movimiento.<sup>6</sup>

En la EP, la degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas reduce los niveles de dopamina en el núcleo estriado, lo que altera el equilibrio entre las vías directa e indirecta. La **disminución de la vía directa** y la **hiperactividad de la vía indirecta** producen, en último término, una inhibición del tálamo y una disminución de la actividad cortical, lo que se traduce clínicamente en bradicinesia y rigidez (*Figura 1.b*).<sup>6</sup>



GPe, globo pálido externo; GPi, globo pálido interno; SNc, sustancia negra pars compacta; STN, núcleo subtalámico; SNr, sustancia negra pars reticulada; CM, núcleo centromediano del tálamo; VA, núcleo ventral anterior del tálamo; VL, núcleo ventrolateral del tálamo; NPP, núcleo pendunculopontino. Imagen modificada a partir de Rotondo et al. (2019), adaptada del artículo: Dolor en la enfermedad de Parkinson. Una mirada a un aspecto poco conocido de esta patología. Rev Soc Esp Dolor. 2019;26(3):161–9.

Figura 1.a (a la izquierda)  
Funcionamiento fisiológico del  
circuito corticosubcortical de  
los ganglios basales implicado  
en la regulación del  
movimiento. Se muestran las  
tres vías principales: directa,  
indirecta e hiperdirecta.

Figura 1.b (a la derecha)  
Funcionamiento anormal del  
circuito corticosubcortical de los  
ganglios basales presente en la  
EP. Se muestran las  
alteraciones de las tres vías  
principales: directa, indirecta e  
hiperdirecta.

### 3.3 Manifestaciones clínicas

#### 3.3.1 Manifestaciones clínicas motoras

El diagnóstico de la EP es clínico y se basa en la presencia de los denominados síntomas motores cardinales del Banco de Cerebros de Londres. Para realizar el diagnóstico de la enfermedad es imprescindible la presencia de bradicinesia junto con rigidez y/o temblor.<sup>1</sup>

- La **bradicinesia** es un síntoma imprescindible para el diagnóstico. Se define como la lentitud y/o disminución de la amplitud progresiva en los movimientos, y abarca las dificultades en la planificación, iniciación y ejecución de tareas que requieran movimientos secuenciales y simultáneos. También son signos de bradicinesia la hipofonía, hipomimia facial, disfagia, pérdida de movimientos espontáneos, micrografía y disminución del braceo.<sup>1,3</sup>
- El **temblor** en la enfermedad de Parkinson suele ser de reposo, inicialmente unilateral, con una frecuencia característica de 4 a 6 Hz. Afecta con mayor frecuencia a la mano, aunque puede involucrar a otras áreas del cuerpo como los labios, la barbilla, la mandíbula o las piernas.<sup>1,3</sup>
- La **rigidez** consiste en el aumento involuntario del tono muscular. Se manifiesta como un aumento de la resistencia durante los movimientos pasivos de la extremidad. Habitualmente se manifiesta como una resistencia con pequeñas sacudidas rítmicas, causada por la superposición de temblor y rigidez, (“rigidez en rueda dentada”). La rigidez del tronco puede dar lugar a una postura en anteversión del tronco al caminar que, cuando es extrema, se conoce como camptocormia.<sup>1,3</sup>
- La **inestabilidad postural y caídas** se producen en etapas avanzadas. Después de una media de 7 años desde el inicio de los síntomas motores en pacientes no tratados, aproximadamente un 40% habían desarrollado inestabilidad postural, caídas y congelamiento de la marcha.<sup>1,3</sup>

Además de los síntomas motores cardinales, la enfermedad de Parkinson (EP) puede presentar una serie de manifestaciones motoras menos comunes, aunque extremadamente incapacitantes que suelen aparecer en etapas avanzadas de la enfermedad, como la disartria, la disfagia o los bloqueos de la marcha. Reflejan una progresión neurodegenerativa más extensa y afectan significativamente la calidad de vida del paciente (*véase anexo 2*).<sup>15,16</sup>

#### 3.3.2 Manifestaciones clínicas no motoras

La prevalencia de los síntomas no motores en la EP es alta e impactan negativamente sobre la calidad de vida, siendo en ocasiones más discapacitantes que los síntomas motores. Los síntomas no motores pueden presentarse en cualquier etapa de la enfermedad y su prevalencia aumenta a medida que la patología progresa (*v. anexo 2*).<sup>4</sup>

Entre los síntomas no motores más comunes se encuentran la apatía, depresión, trastornos del sueño, disfunciones autonómicas y síntomas sensoriales. Algunos, como la hiposmia, el estreñimiento, la depresión o las alteraciones del sueño, pueden preceder en años al inicio de los síntomas motores (síntomas no motores premotores), convirtiéndose así en posibles marcadores prodrómicos de la enfermedad.<sup>1</sup>

Los trastornos del sueño incluyen insomnio, somnolencia diurna excesiva y alteraciones del sueño REM, las cuales pueden estar asociadas a alucinaciones.

En el ámbito psiquiátrico, destacan la depresión y la psicosis, que en algunos casos se relacionan con el tratamiento dopaminérgico. En etapas avanzadas, la enfermedad puede evolucionar hacia la demencia, siendo la edad el principal factor de riesgo.<sup>4</sup>

También son frecuentes los síntomas disautonómicos, como hipotensión ortostática, disfunción urinaria y estreñimiento.

Su fisiopatología se ha vinculado con la presencia de cuerpos de Lewy en diversas estructuras del sistema nervioso, como el sistema nervioso periférico, el bulbo olfatorio, el tronco encefálico y el sistema límbico, aunque los mecanismos exactos aún no se comprenden completamente.

Los síntomas no motores no siempre responden a la terapia dopaminérgica, ya que en su fisiopatología puede haber otros sistemas no dopaminérgicos implicados, y presentar fluctuaciones que dificultan su manejo clínico, como veremos más adelante.<sup>1,4</sup>

### 3.4 Tratamiento

En la actualidad, el tratamiento de la EP es sintomático. Uno de los principales objetivos de la investigación actual es el desarrollo de terapias modificadoras de la enfermedad, capaces de ralentizar o detener el proceso neurodegenerativo subyacente.

El abordaje terapéutico de los síntomas motores de la EP se basa en fármacos que incrementan la concentración de dopamina en el sistema nervioso central o que estimulan directamente los receptores dopaminérgicos.

Entre los principales grupos de fármacos utilizados se incluyen: **levodopa, agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la monoaminoxidasa tipo B (IMAO-B), amantadina, anticolinérgicos e inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT)**. Cada uno de estos agentes presenta un perfil específico de acción, eficacia y efectos adversos, lo que permite individualizar el tratamiento según las características clínicas de cada paciente.<sup>2,5</sup>

### 3.4.1 Levodopa

La levodopa es el fármaco de referencia para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP). Se convierte en dopamina (DA) mediante la acción de la DOPA-descarboxilasa. Para reducir sus efectos secundarios periféricos (náuseas, vómitos, hipotensión) y aumentar su biodisponibilidad en el SNC, se administra en combinación con carbidopa o benserazida, inhibidores periféricos de la DOPA-descarboxilasa que no atraviesan la barrera hematoencefálica.<sup>9</sup>

En las etapas iniciales de la enfermedad, la respuesta clínica a la medicación es rápida, sostenida y constante a lo largo del día, con una clara mejoría de los síntomas motores y sin efectos adversos significativos ("período de luna de miel"). Durante este periodo, la levodopa actúa de forma eficaz gracias a que aún existe suficiente reserva de neuronas dopaminérgicas en el cerebro, lo que permite una conversión y almacenamiento adecuados de la dopamina, y una liberación más fisiológica de la misma.<sup>15</sup>

A medida que progresa la enfermedad, se pierde este efecto *buffer*, y la concentración de dopamina en el estriado no es constante. Los pacientes pueden experimentar fluctuaciones clínicas a lo largo del día, alternando entre estados "on" (movilidad/buena situación motora) y "off" (hipocinesia/reaparición de síntomas de la enfermedad) de manera brusca. Más de la mitad de los pacientes con EP desarrollan complicaciones motoras asociadas al tratamiento con levodopa tras 5-10 años del inicio del tratamiento. Estas complicaciones incluyen las fluctuaciones motoras y las discinesias.<sup>3,5</sup>

### 3.4.2 Otros fármacos

Los **agonistas dopaminérgicos** como pramipexol, ropinirol y rotigotina estimulan directamente los receptores dopaminérgicos. Presentan menor riesgo de fluctuaciones y discinesias que la levodopa y permiten reducir su dosis, aunque pueden causar alucinaciones, somnolencia, hipotensión y trastornos del control de impulsos.<sup>1,3</sup>

Los **IMAO-B** (rasagilina y safinamida) inhiben la degradación de dopamina, con efecto leve sobre los síntomas motores y pocos efectos adversos.<sup>1,3</sup>

Los **I-COMT** (entacapona, opicapona) prolongan la acción de la levodopa y se usan en fluctuaciones motoras.<sup>3</sup>

La **amantadina** se emplea para tratar discinesias.<sup>1,3</sup>

Los **anticolinérgicos**, aunque poco utilizados, son útiles en temblor refractario en pacientes jóvenes sin deterioro cognitivo.<sup>1,3</sup>

### 3.5 Complicaciones motoras

A medida que la enfermedad avanza, pueden aparecer una serie de complicaciones relacionadas con el tratamiento sintomático a largo plazo, que incluyen fluctuaciones clínicas (motoras y no motoras) y discinesias. Estas complicaciones relacionadas con el tratamiento son desafíos sustanciales en el manejo clínico de la etapa avanzada de la enfermedad de Parkinson.

La EP avanzada es la fase de la enfermedad en la que existe una progresión de los síntomas motores y no motores que no responden adecuadamente al tratamiento convencional. Según **la Guía oficial de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson** de la Sociedad Española de Neurología (SEN),<sup>18</sup> los criterios clínicos para definir la enfermedad de Parkinson avanzada incluyen:

- Presencia de fluctuaciones motoras y discinesias que limitan las actividades diarias.
- Síntomas motores refractarios al tratamiento dopaminérgico.
- Complicaciones no motoras graves, como deterioro cognitivo, alucinaciones o disfunción autonómica.
- Necesidad de asistencia para las actividades básicas de la vida diaria.

Estos síntomas afectan considerablemente a la calidad de vida, y requieren un enfoque terapéutico multidisciplinario.<sup>17</sup>

#### 3.5.1 Fluctuaciones motoras

Las fluctuaciones motoras son variaciones en la respuesta a la medicación dopaminérgica, que resultan en periodos en los que la medicación está en su máximo efecto, con buen control de los síntomas (**periodos On**), alternados con fases de deterioro motor en los que la medicación pierde efectividad (**periodos Off**). Se presentan en etapas avanzadas de la enfermedad debido a la progresión del daño neuronal y los niveles plasmáticos fluctuantes de la levodopa.<sup>7</sup>

Aparecen en aproximadamente un 50% de los pacientes a los 5 años de enfermedad. Al inicio, las fluctuaciones motoras son previsibles, pero conforme avanza la enfermedad se hacen más complejas (*Figura 2*):

- **Deterioro de fin de dosis o *wearing-off*:** Son las primeras en aparecer y las más frecuentes. Ocurren cuando los efectos de una dosis de levodopa disminuyen antes de lo esperado, causando que reaparezcan los síntomas motores y no motores antes de la próxima dosis. Normalmente son predecibles y suelen responder a reajustes de dosis o de intervalos entre tomas.<sup>8</sup>
- **Retraso en el inicio del efecto o *delayed-on*:** Aparecen en fases intermedias. Se refiere a un retraso en el efecto terapéutico tras la administración de levodopa. En este fenómeno se retrasa la

transición al estado “On”. Suele estar relacionado con alteraciones en la absorción gastrointestinal.<sup>7</sup>

- **Fallo en el efecto de dosis o no ON:** Suelen aparecer en etapas más avanzadas que las anteriores. Consisten en la ausencia de respuesta a una dosis de levodopa, generalmente debido a problemas de absorción.<sup>7</sup>
- **Fluctuaciones On-Off o Random On-Off:** Aparecen en fases muy avanzadas. Consisten en cambios rápidos y no predecibles entre estados “On” y estados “Off”, no asociados a las tomas. Pueden estar relacionadas con variaciones en la absorción de la medicación y la farmacocinética de la levodopa, así como con alteraciones en la liberación sináptica de dopamina.<sup>8</sup>

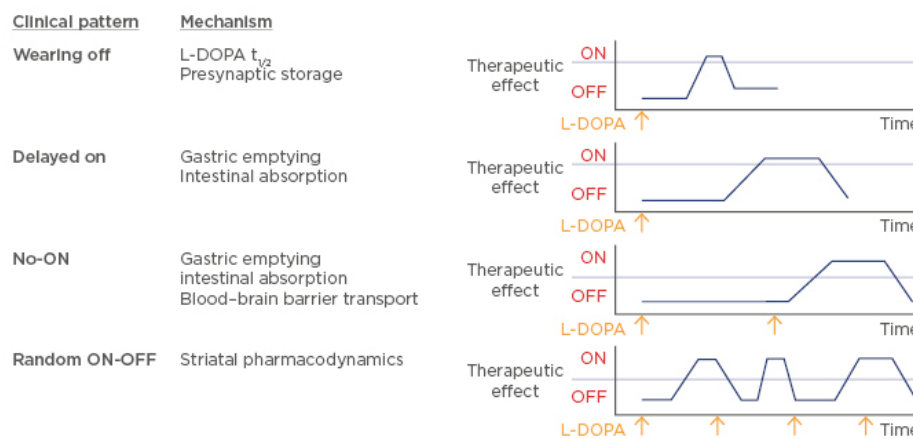


Figura 2. Clasificación de fluctuaciones motoras y su mecanismo relacionadas con el efecto de la levodopa en pacientes con EP. (Imagen obtenida de: <https://www.emjreviews.com/wp-content/uploads/2018/03/New-Developments-for-Parkinson's-Therapy-with-COMT-Inhibitors.pdf>)

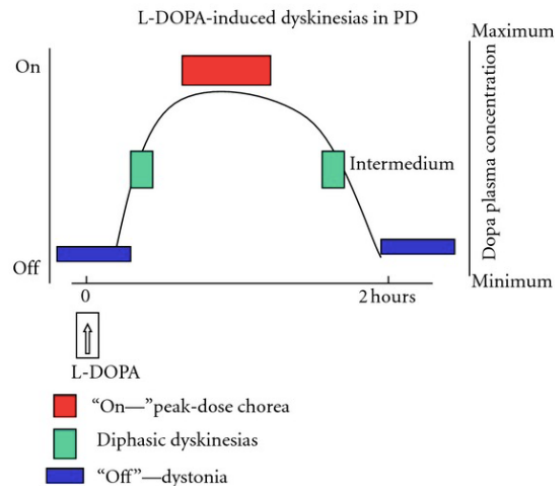
### 3.5.2 Discinesias

Las discinesias son movimientos involuntarios predominantemente coreicos, aunque también pueden presentar características distónicas y balísticas, afectando a diferentes regiones del cuerpo y pudiendo generar discapacidad o dolor.<sup>4</sup>

Los factores de riesgo más importantes relacionados con la aparición de discinesias son una edad temprana de inicio de la enfermedad, la duración de esta y la dosis de levodopa administrada.<sup>4</sup>

Hay dos tipos (Figura 3):<sup>4</sup>

- **Discinesias de pico de dosis (On):** Son las primeras en manifestarse. Se caracterizan por movimientos coreicos que afectan cualquier parte del cuerpo. Su aparición coincide con el pico plasmático de levodopa y el momento de máxima eficacia del tratamiento.
- **Discinesias bifásicas (On-Off):** Son movimientos coreicos o balísticos, sobre todo en de extremidades inferiores, que surgen al inicio y final del efecto de la medicación, coincidiendo con niveles bajos de levodopa en plasma. Su manejo es más complejo.



*Figura 3. Muchos pacientes experimentan discinesia cuando los niveles de levodopa alcanzan su punto máximo, poco después de tomar la levodopa ("discinesia pico de dosis", rojo); otros experimentan discinesias "bifásicas", que ocurren cuando los niveles de levodopa cambian rápidamente (verde). (Imagen obtenida de: Clinical Features, Pathophysiology, and Treatment of Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease)*

### 3.5.3 Fisiopatología de las complicaciones motoras

En condiciones fisiológicas, la dopamina se sintetiza en las neuronas dopaminérgicas a partir del aminoácido tirosina, que es convertido en levodopa por la enzima tirosina hidroxilasa. Posteriormente, la levodopa es transformada en dopamina por acción de la enzima dopa descarboxilasa. La levodopa administrada de forma exógena atraviesa la barrera hematoencefálica y es convertida en dopamina en el sistema nervioso central (SNC), especialmente en el núcleo estriado.<sup>9</sup>

La fisiopatología de las fluctuaciones motoras y de las discinesias inducidas por levodopa en la enfermedad de Parkinson (EP) es sumamente compleja y multifactorial, y se atribuye a una combinación de mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos.

### ○ Factores farmacocinéticos

La farmacocinética de la levodopa se mantiene constante a lo largo de la EP, pero existen algunos factores que afectan a la biodisponibilidad de la levodopa en el estriado y, por tanto, a la aparición de complicaciones motoras:

1. **Distribución fluctuante:** Al inicio de la enfermedad, las neuronas dopaminérgicas remanentes son capaces de almacenar cierta cantidad de levodopa, lo que permite su acción de una manera más prolongada y al margen de los niveles de levodopa en plasma. La degeneración progresiva de estas neuronas reduce la capacidad de almacenamiento, liberación y autorregulación de la dopamina, y el sistema dopaminérgico queda sometido a sucesivas oleadas de levodopa que reflejan la variabilidad de los niveles plasmáticos por la administración pulsátil del fármaco.<sup>12</sup>
2. **Absorción irregular:** La levodopa se absorbe en el intestino delgado. Esta absorción puede verse afectada por la ingesta de proteínas en la dieta, el vaciamiento gástrico retardado y la motilidad intestinal afectada, lo que produce una variación en la concentración plasmática de la levodopa.<sup>10</sup>
3. **Biodisponibilidad variable:** Factores como la interacción con otros medicamentos, el propio metabolismo de la levodopa a través del primer paso hepático y la competencia con aminoácidos de la dieta pueden reducir las cantidades de esta y, por tanto, atravesará menos cantidad la barrera hematoencefálica.<sup>10,11</sup>

### ○ Factores farmacodinámicos

A medida que avanza la enfermedad, la latencia, la duración y la amplitud del efecto de cada dosis pueden variar independientemente de los factores farmacocinéticos relacionados con la absorción o distribución del fármaco. Esto sugiere que, además de la inestabilidad en los niveles plasmáticos de levodopa, la adaptación de los receptores dopaminérgicos y otros mecanismos de regulación neuronal influyen en la evolución de la respuesta al tratamiento.<sup>5</sup> La degeneración de neuronas dopaminérgicas puede inducir una **hipersensibilización de los receptores dopaminérgicos**, que es la base fisiopatológica de las discinesias. Asimismo, puede haber cambios en la plasticidad del estriado (potenciación o depresión), y estos pueden modificar tanto la respuesta a dopamina endógena como la respuesta a tratamientos dopaminérgicos.<sup>13,14</sup>

### 3.5.4 Manejo de las complicaciones motoras

El manejo de las complicaciones motoras requiere un enfoque adaptado al avance de la enfermedad y a la respuesta del paciente. A medida que progresa, se debe optimizar el tratamiento para mejorar la eficacia y la calidad de vida. En la primera línea terapéutica, se ajusta la levodopa mediante fraccionamiento de dosis y/o aumento progresivo de las dosis unitarias, y se añaden fármacos complementarios como agonistas dopaminérgicos, IMAO-B, ICOMT o amantadina. También se pueden usar formulaciones de liberación prolongada para controlar síntomas nocturnos o matutinos.<sup>5</sup>

En casos más avanzados o cuando la primera línea no es suficiente, algunos pacientes pueden beneficiarse de terapias de segunda línea. Estas incluyen infusiones continuas de levodopa por vía intestinal o subcutánea, y levodopa inhalada como tratamiento de rescate. La apomorfina subcutánea, también usada en infusión o en pen, alivia rápidamente síntomas motores. La **estimulación cerebral profunda** es una opción quirúrgica para pacientes con EP avanzada cuya sintomatología no logra controlarse con las terapias farmacológicas habituales. Consiste en implantar un electrodo en áreas específicas del cerebro, como el núcleo subtálamo o el globo pálido, para regular las señales eléctricas y mejorar los síntomas motores. También puede reducir la necesidad de fármacos dopaminérgicos y reducir los efectos adversos de estos. Finalmente, los ultrasonidos de alta frecuencia guiados por RMN son una técnica no invasiva indicada para temblor refractario.<sup>5</sup>

## 4. OBJETIVOS.

Los objetivos principales de este trabajo son:

- Revisar y describir la fisiopatología de las fluctuaciones motoras.
- Estudiar una serie de pacientes con Enfermedad de Parkinson en fase avanzada.

Los objetivos específicos de este trabajo son:

- Revisión de la bibliografía de las complicaciones motoras (fluctuaciones motoras y discinesias), haciendo hincapié en su fisiopatología.
- Analizar una serie de casos para evaluar variables epidemiológicas, clínicas y terapéuticas.
- Comparar los datos obtenidos en este estudio con lo descrito en la bibliografía.

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **5.1 Material**

Los casos analizados en este trabajo son pacientes atendidos en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) tanto en consulta como en la planta de hospitalización. En este trabajo se incluyen 10 pacientes diagnosticados y tratados entre los años 2011 y 2025. En concreto, se han seleccionado los últimos 10 pacientes con Enfermedad de Parkinson avanzada sometidos a cirugía de estimulación cerebral profunda en Cantabria a fecha 27/02/2025.

Se han analizado tanto los evolutivos como los informes de las pruebas de Levodopa mediante el visor corporativo recogidos en el archivo del HUMV entre los años 2016 y 2025.

Esta recopilación se ha hecho en conjunto con los médicos responsables de la unidad de trastornos del movimiento del HUMV.

### **5.2 Metodología**

Mediante la revisión del visor corporativo del HUMV de las historias clínicas, informes médicos y evolutivos, a partir del criterio de inclusión de ser candidatos a cirugía de estimulación cerebral profunda, se recopilaron datos sobre las siguientes variables:

- Edad del paciente.
- Sexo.
- Edad de inicio de EP.
- Tiempo de evolución de EP hasta realización del Test de levodopa.
- Fenotipo clínico de la EP.
- Síntoma motor más invalidante.
- Tipos de fluctuaciones motoras.
- Discinesias.
- Tiempo de evolución de complicaciones motoras (CM).
- Presencia o ausencia de discinesias invalidantes.
- Tipo de discinesias.
- Presencia de fluctuaciones no motoras.
- Síntomas no motores.

- Horas *Off* en el día.
- Presencia o ausencia de bloqueos en *Off*.
- Orden de aparición de complicaciones motoras.
- Dosis equivalente de Levodopa en el momento de la prueba.
- Estrategias de corrección de fluctuaciones motoras.
- Estrategias de corrección de discinesias.
- Presencia de trastorno de control de impulsos (TCI).
- Tipo de TCI.

## 6. RESULTADOS

Los resultados se detallan en la tabla [Anexo 3](#). Se recogen variables epidemiológicas, clínicas y terapéuticas, de acuerdo con lo descrito previamente en el apartado de metodología.

### 6.1 Epidemiológicos

Se analizaron **10 pacientes** con enfermedad de Parkinson seleccionados según criterios clínicos previamente establecidos.

La edad media de los pacientes incluidos fue de **52,6 ± 12,0 años**. La edad media de inicio de los síntomas de la enfermedad fue de **43,5 ± 11,4 años**. El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de **9,0 ± 2,5 años**.

En cuanto a la distribución por **sexo**, se observó un claro predominio del sexo masculino, con una proporción de **9:1** ([v. Tabla 4](#)).

### 6.2 Clínicos

En nuestra cohorte, el fenotipo clínico predominante fue el subtipo mixto (rígido-acinético con temblor) en el 80% pacientes (n=8), mientras que el 20% restante presentaban un fenotipo rígido-acinético no tembloroso ([v. Tabla 4](#)).

Los síntomas motores **más invalidantes** fueron los **bloqueos de la marcha**, que afectaron de manera significativa al 60% de los pacientes. Le siguió la **rigidez**, descrita en 5 pacientes (50%) como síntoma más invalidante. La **bradicinesia** fue considerada invalidante por el 30% de los sujetos. Por último, el **temblor** se manifestó como un síntoma discapacitante en solo 2 de los casos (20%) ([v. Figura 6.a](#)).

La [Figura 6.b](#) representa la distribución de los síntomas no motores en la muestra. Los más frecuentes fueron la **ansiedad** y el **insomnio**, reportados por 80% y 70% de los pacientes, respectivamente. A continuación, destacaron los **dolores osteomusculares** y las **alteraciones urinarias**, presentes en el 50% de los pacientes cada uno. La **sudoración excesiva** apareció en 4 casos,. La **fatiga**, la **depresión** y las **alteraciones del sueño REM** estuvieron presentes en 3 pacientes. Otros síntomas, como la **apatía**, los **problemas digestivos y el estreñimiento**, y la **falta de fluencia verbal**, se registraron en 2 pacientes. Finalmente, la **disfunción eréctil**, la **hiposmia** y la **sialorrea** fueron reportadas por un único paciente en cada caso.

Respecto a las **fluctuaciones motoras**, estuvieron presentes en el 90% de los pacientes. El **"wearing-off"** fue la más frecuente, presente en todos los sujetos. Le siguieron el **"delayed-on"**, reportado en el 66,7%, el fenómeno **"no-on"** en el 33,3%, y el **"random-off"** en el 22,2% (v. [Tabla 4](#)).

Las **discinesias**, se identificaron en el 90% de los pacientes, de los cuales todos experimentaron discinesias de **pico de dosis**, mientras que únicamente un paciente presentó además **discinesias bifásicas** (v. [Tabla 4](#)).

El tiempo medio de evolución de las complicaciones motoras fue de **4,25 ± 2,54 años**.

La **primera** fluctuación motora en manifestarse fue el **"wearing-off"** en todos los sujetos. El único paciente que no presentó fluctuaciones desarrolló **discinesias** como complicación inicial y única (v. [Tabla 5](#)).

En la cohorte analizada, el 80% (**8 de 10 pacientes**) desarrollaron una **segunda complicación**:

- El 50% (4 de 8) desarrolló **"discinesias"**.
- El 37,5% (3 de 8) desarrolló **"delayed-on"**.
- El 12,5% (1 de 8) desarrolló **"random-off"**.

De estos, el 75% (**6 de 8 pacientes**) desarrollaron una **tercera complicación**:

- El 50% (3 de 6) presentó **"discinesias"**.
- El 33,3% (2 de 6) presentó **"delayed-on"**.
- El 16,7% (1 de 6) presentó **"no-on"**.

Finalmente, el 83,33% (**5 de estos 6 pacientes**) desarrollaron una **cuarta complicación**:

- El 40% (2 de 5) presentó **"no-on"**.
- El 20% (1 de 5) presentó **"discinesias"**.
- El 20% (1 de 5) presentó **"delayed-on"**.
- El 20% (1 de 5) presentó **"random-off"**.

Los síntomas no motores estuvieron presentes en el 100% de los pacientes evaluados. Entre estos, la ansiedad y el dolor, presentes en un 80% y un 50% respectivamente, se presentaron también como fluctuaciones no motoras.

El tiempo medio en estado “off” al día fue de **3,85 horas  $\pm$  2,11 horas/ día**. Un 70% de los pacientes presentaban **bloqueos de la marcha** durante estos periodos (v. [Tabla 4](#)).

El **70%** de los pacientes presentó algún tipo de **trastorno del control de impulsos (TCI)** (v. [Tabla 4](#)). La **hipersexualidad** fue la manifestación más frecuente, presente en **57,14%** de los pacientes con TCI. Le siguieron en frecuencia la **hiperfagia (28,57%)** y, en menor proporción, la **ludopatía** y la **oniomanía**, ambas con una prevalencia del **14,29%** (v. [Tabla 4](#)).

### 6.3 Terapéuticos

La dosis media de equivalentes de levodopa, que representa la cantidad promedio diaria de toda la medicación antiparkinsoniana, fue de **1221,5  $\pm$  366,3 mg/día** (v. [Tabla 4](#)).

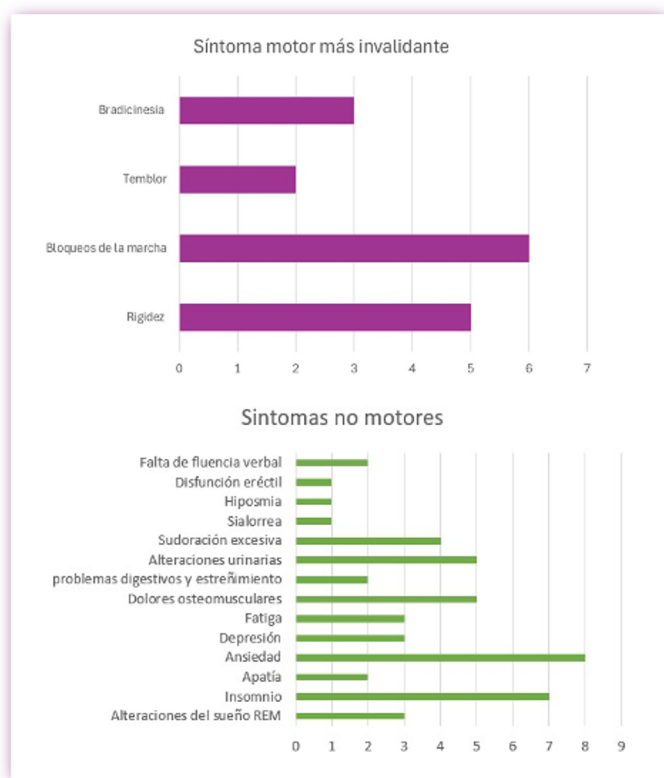
|                                                        |                                                          |           |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------|
| Edad Media + Desviación estándar (DE)                  | 52,6 $\pm$ 12 años                                       |           |
| Sexo                                                   | 90% Varones                                              |           |
|                                                        | 10% Mujeres                                              |           |
| Edad media de inicio + DE                              | 43,5 $\pm$ 11,4 años                                     |           |
| Tiempo medio de evolución de EP hasta test de Levodopa | 9 $\pm$ 2,53 años                                        |           |
| Fenotipo clínico                                       | Rígido acinético tembloroso 80%                          |           |
|                                                        | Rígido acinético no tembloroso 20%                       |           |
| Complicaciones motoras                                 | 100%                                                     |           |
| Presencia de fluctuaciones                             | 90% Si                                                   |           |
|                                                        | 10% No                                                   |           |
| Tipos de Fluctuaciones                                 | Wearing - Off                                            | 100%      |
|                                                        | Delayed - On                                             | 66,67%    |
|                                                        | No - On                                                  | 33,33%    |
|                                                        | Random - Off:                                            | 22,22%    |
| Presencia de Discinesias                               | 90% Si (33,33% no eran invalidantes y 66,67% si lo eran) |           |
|                                                        | 10% No                                                   |           |
| Tipos de Discinesias                                   | Pico de dosis                                            | Bifásicas |
|                                                        | 100%                                                     | 11,11%    |
| Tiempo medio de evolución de CM                        | 4,25 $\pm$ 2,54 años                                     |           |

|                                         |                       |              |
|-----------------------------------------|-----------------------|--------------|
| Fluctuaciones no motoras                | 100%                  | Ansiedad 80% |
|                                         |                       | Dolores 50%  |
| Media de horas off al día + DE          | 3,85 ± 2,11 h/día     |              |
| Presencia de bloqueos en Off            | 70%                   |              |
| Dosis media de equivalentes de levodopa | 1221,5 ± 366.3 mg/día |              |
| Trastorno de control de impulsos        | 70%                   |              |
| Tipo de TCI                             | Hipersexualidad       | 57,14%       |
|                                         | Hiperfagia            | 28,57%       |
|                                         | Ludopatía             | 14,29%       |
|                                         | Oniomanía             | 14,29%       |

Tabla/Figura 4. Análisis de las variables recogidas según el protocolo metodológico.

| Complicación | Primera complicación | Segunda complicación | Tercera complicación | Cuarta complicación |
|--------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| Wearing- Off | 90%                  |                      |                      |                     |
| Discinesias  | 10%                  | 50%                  | 50%                  | 20%                 |
| Delayed-On   |                      | 37,5%                | 33,3%                | 20%                 |
| No-On        |                      |                      | 16,7%                | 40%                 |
| Random-Off   |                      | 12,5%                |                      | 20%                 |

Tabla/Figura 5. Orden de aparición de complicaciones motoras.



*Figura 6a. Distribución de los síntomas motores más invalidantes en nuestra muestra.*

*Figura 6b. Distribución de los síntomas no motores presentes en los pacientes.*

## 7. DISCUSIÓN

El análisis de los resultados obtenidos en nuestra cohorte de pacientes con EP avanzada permite contrastar nuestros hallazgos con los datos previamente reportados en la literatura científica. Todos los pacientes incluidos en el estudio cumplían los criterios clásicos de selección para la intervención de DBS, incluyendo una edad inferior a los 70 años y la ausencia de deterioro cognitivo significativo, lo que muestra un perfil clínico específico. A pesar del tamaño limitado de la muestra ( $n=10$ ), los hallazgos muestran una elevada consistencia con los estudios previos y ofrecen información relevante tanto para la práctica clínica como para futuras investigaciones.

La edad media de los pacientes fue de 52,6 años, con una edad media de inicio de los síntomas en torno a los 43,5 años, lo que sitúa a la mayoría de los casos dentro de la categoría de EP de inicio temprano. Este subtipo representa un desafío clínico particular debido a su mayor esperanza de vida, su impacto en la etapa laboral y productiva del paciente, y una mayor susceptibilidad a complicaciones motoras y psiquiátricas en fases avanzadas, lo que concuerda con los datos obtenidos en nuestro estudio.<sup>18</sup> El hecho de escoger pacientes candidatos a DBS justifica, en parte, la edad media y la edad de inicio relativamente tempranas. Por tanto, el perfil clínico de nuestra muestra no es representativo de todos los pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, sino de un subgrupo con características específicas que los hacen aptos para esta intervención.

El predominio del sexo masculino en nuestra muestra (9:1) es mayor de la descrita en los estudios epidemiológicos (entre 1,5 y 2 veces más frecuente en hombres que en mujeres), lo que podría deberse a factores muestrales o a variaciones regionales y clínicas. Las diferencias en la incidencia entre ambos sexos siguen siendo objeto de estudio, y se han relacionado con posibles influencias hormonales, genéticas y ambientales que aún no han sido completamente esclarecidas.<sup>1</sup>

Respecto al fenotipo predominante, en nuestra cohorte se identificó el subtipo mixto en el 80 % de los pacientes, mientras que el 20 % restante presentó un fenotipo rígido-acinético sin temblor. Esta distribución concuerda con la descrita en la bibliografía, en la que las formas tremóricas son las más frecuentes, especialmente en las etapas iniciales de la enfermedad.<sup>1,3</sup>

Los síntomas motores más invalidantes referidos por los pacientes de nuestra cohorte fueron los bloqueos de la marcha, afectando de forma significativa a 6 de los 10 pacientes, seguidos de la rigidez y de la bradicinesia. El temblor, a pesar de estar presente en un alto porcentaje de los casos, solo fue considerado como especialmente invalidante por 2 pacientes. Estos resultados ofrecen una visión funcional sobre el impacto real de cada síntoma en la vida diaria de los pacientes, y coincide con lo descrito en la literatura, que señala la aparición de inestabilidad postural, caídas y congelación de la marcha en etapas más evolucionadas como los síntomas más invalidantes de la enfermedad con una media de evolución de estos síntomas de aproximadamente 9 años. Por lo tanto, los datos obtenidos reflejan una progresión típica de la enfermedad de Parkinson avanzada.<sup>15</sup>

Los síntomas no motores estuvieron presentes en la totalidad de los pacientes evaluados, confirmando su elevada prevalencia. En línea con lo descrito previamente en la bibliografía, los síntomas no motores más frecuentemente reportados en nuestra muestra fueron la ansiedad (80%) y el insomnio (70%), lo que pone de relieve tanto la carga emocional como la alteración del ciclo sueño-vigilia. También fueron frecuentes los dolores osteomusculares y las alteraciones urinarias (50%), reflejo del compromiso sensitivo y autonómico. Otros síntomas fueron menos frecuentes, pero contribuyen a demostrar la heterogeneidad clínica que caracteriza a la EP avanzada. El hecho de que todos los pacientes presentaran síntomas no motores durante la evolución refuerza la presencia de un estadio avanzado de la enfermedad.<sup>1,4</sup>

En fases avanzadas de la EP, el Trastorno del Control de Impulsos (TCI) puede emerger como una complicación neuropsiquiátrica asociada al tratamiento dopaminérgico crónico, especialmente con agonistas dopaminérgicos. Conductas como el juego patológico, la hipersexualidad o las compras compulsivas pueden verse favorecidas por una excesiva medicación, lo que obliga a un ajuste terapéutico cuidadoso y personalizado.

Las fluctuaciones motoras estuvieron presentes en el 90% de los pacientes, siendo el fenómeno de “**wearing-off**” el más precoz y universal. Este dato coincide con lo descrito en la literatura, que destaca este tipo de fluctuación

como una de las primeras en aparecer tras el uso prolongado de levodopa, marcando el inicio de la fase avanzada. Otras fluctuaciones, como el “**delayed-on**”, el “**no-on**” y el “**random-off**” también estuvieron presentes en un número considerable de pacientes, reflejando la variabilidad e imprevisibilidad de la respuesta motora que caracteriza esta etapa de la enfermedad. Por otro lado, las **discinesias “pico de dosis”** afectaron a la mayoría de los pacientes, y un solo paciente presentó también discinesias bifásicas.<sup>4,8,7,18</sup>

En nuestra cohorte, la mayoría de los pacientes (**80%**) presentó más de un tipo de complicación motora, siendo las **discinesias** la más frecuente (50%), seguidas por el **delayed-on** (37,5%) y el **random-off** (12,5%). Esto refleja la progresión clínica clásica donde la aparición de discinesias después del *wearing-off* es habitual en fases intermedias, asociadas al pico de dosis de levodopa, mientras que las alteraciones como *delayed-on* y *random-off* representan fenómenos más complejos de absorción y respuesta farmacológica, y son más característicos de estadios más avanzados de la enfermedad.<sup>7,8</sup>

A pesar de la optimización del tratamiento antiparkinsoniano los pacientes de esta cohorte presentaban una media de **3,85 horas diarias en estado “off”**, en el que los síntomas motores y no motores no estaban controlados con el tratamiento, en concordancia con el estadio avanzado de la enfermedad. Además, los periodos “off” se caracterizaban por una alta **incidencia de bloqueos de la marcha**, complicación motora altamente discapacitante que la bibliografía también vincula a las fases avanzadas de la enfermedad y a la mayor vulnerabilidad del sistema motor cuando los niveles plasmáticos de levodopa son bajos. Por este motivo, estos pacientes fueron considerados candidatos a una terapia de estimulación cerebral profunda.

El perfil de nuestra muestra se ajusta plenamente a los criterios clínicos de la EP avanzada, con complicaciones motoras, fluctuaciones en la respuesta a la medicación y síntomas no motores severos. Esto respalda la validez de la evaluación clínica realizada y sugiere que los pacientes son candidatos adecuados para tratamiento quirúrgico.

Entre las principales fortalezas del presente estudio se encuentra la caracterización clínica detallada de los pacientes, así como el enfoque sistemático empleado para el registro de síntomas tanto motores como no motores. No obstante, deben señalarse ciertas limitaciones, entre las que destaca el reducido tamaño muestral (n=10) y la inclusión exclusiva de pacientes candidatos a DBS, lo que implica un sesgo de selección. En efecto, se trata de pacientes con un perfil clínico específico dentro de la EP en fase avanzada, jóvenes y con complicaciones motoras susceptibles de mejora mediante terapias de segunda línea. Estas limitaciones afectan principalmente a la generalización de los resultados, ya que los hallazgos no pueden extrapolarse directamente a todos los pacientes con EP avanzada.

No obstante, la validez interna del estudio se mantiene, dado que los resultados obtenidos son consistentes, están en consonancia con la literatura existente y reflejan una notable uniformidad en las características clínicas de la muestra. La homogeneidad del grupo, junto con la rigurosidad metodológica

aplicada, permite que los hallazgos sean extrapolables a pacientes con enfermedad de EPA que cumplen los criterios de selección para (DBS).

Los resultados destacan la importancia de identificar subgrupos clínicos con patrones específicos para mejorar la selección de candidatos a terapias avanzadas como la estimulación cerebral profunda y personalizar tratamientos. Las fluctuaciones motoras y discinesias, junto con síntomas no motores como ansiedad y trastornos del sueño, afectan significativamente la calidad de vida y requieren un abordaje integral.

Se necesitan estudios multicéntricos y longitudinales para entender mejor las bases fisiopatológicas y desarrollar medicina de precisión que optimice tratamientos y mejore la calidad de vida de nuestros pacientes.

## **8. CONCLUSIONES**

- Los pacientes de nuestro estudio presentan EP de inicio temprano y evolución prolongada, con alta carga de síntomas motores y no motores, adecuados para la estimulación cerebral profunda (DBS).
- En nuestra muestra la media de edad es 52,6 años, con predominio masculino (9:1), aunque la desproporción de sexo es mayor que la reportada en la literatura. Predomina el subtipo rígido-acinético, propio de fases avanzadas de la enfermedad, con la bradicinesia como síntoma clave. Los síntomas motores más incapacitantes para los pacientes fueron la rigidez, la bradicinesia y los bloqueos de la marcha. Todos los pacientes presentaron síntomas no motores, destacando la ansiedad, el insomnio y las alteraciones autonómicas, que afectaban significativamente su calidad de vida.
- En relación a las complicaciones motoras el 90% experimentaron fluctuaciones motoras, siendo el fenómeno "wearing-off" el primero en aparecer y el más común. Respecto a las discinesias estaban presentes en el 90% de los pacientes, a menudo junto con otras fluctuaciones, lo que justifica la indicación de estos pacientes para terapias de segunda línea.
- Es fundamental profundizar en la investigación sobre las fluctuaciones y los biomarcadores pronósticos, con el fin de avanzar hacia una medicina personalizada que permita optimizar los tratamientos avanzados y, de este modo, mejorar los resultados funcionales.

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Martínez-Fernández R, Gasca-Salas C, Sánchez-Ferro Á, Obeso JÁ. Actualización en la enfermedad de Parkinson. *Rev Med Clin Las Condes*. 2016;27(3):363-379. doi:10.1016/j.rmclc.2016.06.010
2. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386(9996):896-912. doi:10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
3. Marín-M DS, Carmona-V H, Ibarra-Q M, Gámez-C M. Enfermedad de Parkinson: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Rev Univ Ind Santander Salud UIS*. 2018;50(1):79-92. doi:10.18273/revsal.v50n1-2018008
4. Kulisevsky J, Luquín MR, Burguera JA, Carrillo F, Castro A, Chacón J, et al. Enfermedad de Parkinson avanzada. Características clínicas y tratamiento (parte I). *Neurología*. 2013;28(8):503-521. doi:10.1016/j.nrl.2013.05.001
5. Gómez-Esteban JC, Mínguez-Castellanos A, Berganzo K, Tijero B, Zarranz JJ. Enfermedades caracterizadas por trastornos del movimiento. En: *Neurología*. Madrid: Elsevier España; 2024. p. Capítulo 18.
6. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiología médica. 14ª ed. Madrid: Elsevier; 2021.
7. Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, Poewe W, Lang AE, Weintraub D, et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th anniversary of the shaking palsy. *Mov Disord*. 2017;32(9):1264-1310. doi:10.1002/mds.27115
8. Freitas ME, Hess CW, Fox SH. Motor complications of dopaminergic medications in Parkinson's disease. *Semin Neurol*. 2017;37(2):147-157. doi:10.1055/s-0037-1602423. doi:10.1055/s-0037-1602423
9. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, et al. Principles of Neural Science. 6th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2021.
10. Contin M, Martinelli P. Pharmacokinetics of levodopa. *J Neurol*. 2010;257(Suppl 2):S253-S261. doi:10.1007/s00415-010-5728-8
11. Beckers K, Aidy SE. Contributions of Gut Bacteria and Diet to Drug Pharmacokinetics in Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2019;10:1087. doi:10.3389/fneur.2019.01087
12. Poewe W, Antonini A, Zijlmans JCM, Burkhard PR, Vingerhoets F. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug still going strong. *Clin Interv Aging*. 2010;5:229-238. doi:10.2147/CIA.S6456

13. Bastide MF, Meissner WG, Picconi B, Fasano S, Fernagut PO, Feyder M, et al. Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-motor complications in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2015;132:96-168. doi:10.1016/j.pneurobio.2015.07.002
14. Cenci MA, Konradi C. Maladaptive striatal plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *Prog Brain Res.* 2010;183:209-233. doi:10.1016/S0079-6123(10)83011-0
15. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17013. doi:10.1038/nrdp.2017.13.
16. Calderón Álvarez-Tostado JL, Bolaños-Jiménez R, Carrillo-Ruiz JD, Rivera-Silva G. Interpretación neuroanatómica de los principales síntomas motores y no-motores de la enfermedad de Parkinson. *Rev Mex Neuroci.* 2010;11(3):192–200.
17. Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, et al. Enfermedad de Parkinson avanzada. Características clínicas y tratamiento. Parte II. *Neurología.* 2013;28(9):558–583. doi:10.1016/j.nrl.2013.05.002
18. Sociedad Española de Neurología. *Manual de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2024* [Internet]. Madrid: SEN; 2024. Disponible en: <https://www.sen.es/pdf/2025/GuiaParkinson2024.pdf>
19. Trevisan L, Gaudio A, Monfrini E, Avanzino L, Di Fonzo A, Mandich P. Genetics in Parkinson's disease, state-of-the-art and future perspectives. *Br Med Bull.* 2024;149(1):60–71. doi:10.1093/bmb/ldad035
20. Cheon SM, Chan L, Chan DKY, Kim JW. Genetics of Parkinson's Disease: A Clinical Perspective. *J Mov Disord.* 2012;5(2):33–41. doi:10.14802/jmd.12009

## 10. ANEXOS

### (a) Anexo 1

A continuación, se expone una tabla con la clasificación genética de la Enfermedad de Parkinson y otros síndromes parkinsonianos. Hay mutaciones en otros genes que producen síndromes similares a la EP o más complejos, muchos de ellos con diferente neuropatología. Esta tabla ha sido obtenida del capítulo 18 titulado "Enfermedades caracterizadas por trastornos del movimiento" del libro *Neurología* (Elsevier España, 2024), escrito por Gómez-Esteban, J. C., Mínguez-Castellanos, A., Berganzo, K., Tijero, B., y Zarranz, J. J.

| Denominación                                 | Transmisión          | Cromosoma   | Gen                             | Cuerpos de Lewy | Fenotipo                                                       |
|----------------------------------------------|----------------------|-------------|---------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------|
| PARK1                                        | AD                   | 4q21-22     | SNCA                            | Si              | Inicio variable, L-DOPA +, DCL                                 |
| PARK2                                        | AR                   | 6q25.2-27   | $\alpha$ -sinucleína<br>Parkina | No/si           | Inicio típico juvenil, L-DOPA +, casos igual que EP idiopática |
| PARK3                                        | AD                   | 2p13        | ?                               | Si              | EP típica                                                      |
| PARK4                                        | AD                   | 4p21        | Triplicación de SNCA            | Si              | Inicio precoz, L-DOPA +, DCL                                   |
| PARK5                                        | AR                   | 4p14        | UCH-L1                          | No              | EP típica                                                      |
| PARK6                                        | AR                   | 1p35-p36    | PINK1                           | Si              | Parkinsonismo juvenil                                          |
| PARK7                                        | AR                   | 1p32-36     | DJ1                             | Si              | Parkinsonismo juvenil                                          |
| PARK8                                        | AD                   | 17p11.2-q13 | LRRK2/derlorina                 | Si/no           | EP clásica                                                     |
| PARK9                                        | AR                   | 1p36        | ATP13A2                         | No              | Enfermedad de Kufor-Rakeb                                      |
| PARK10                                       | Susceptibilidad      | 1p32        | ?                               | Si              | EP típica                                                      |
| PARK11                                       | AD                   | 2q37        | No GIGYF2                       | ?               | EP tardía                                                      |
| PARK12                                       | Xq21-25              | Xq21-q25    | ?                               | ?               | EP edad variable                                               |
| PARK13                                       | Susceptibilidad      | 2p12        | OMI/HTRA2                       | ?               | EP típica                                                      |
| PARK14                                       | Susceptibilidad      | 22q12-13    | PLA2G6                          | No              | Parkinsonismo-distonía juvenil                                 |
| PARK15                                       | AR                   | 22q12-q13   | FBX07                           | No              | Parkinsonismo-distonía-síndrome piramidal juvenil              |
| PARK16                                       | Susceptibilidad      | 1q32        | ?                               | Si              | EP típica                                                      |
| PARK17                                       | AD                   | 16q11.2     | VPS35                           | ?               | EP típica                                                      |
| PARK18                                       | AD o susceptibilidad | 3q27.1      | EIF4G1                          | Si              | EP típica                                                      |
| PARK19                                       | AR                   | 1p31.3      | DNAJC6                          | ?               | Parkinsonismo infantojuvenil                                   |
| PARK20                                       | AR                   | 21q22.11    | SYNJ1                           | ?               | Parkinsonismo juvenil                                          |
| PARK21                                       | AD                   | 3q22.1      | DNAJC13                         | Si              | EP típica                                                      |
| No asignado                                  | AD                   | 7p11.2      | CHCH42                          | ?               | EP típica                                                      |
| No asignado                                  | AD                   | 2           | GIGYF2                          | ?               | EP tardía                                                      |
| No asignado                                  | AD                   |             | UOGR1                           | ?               | EP típica más polineuropatía                                   |
| <b>Formas hereditarias sin acrónimo PARK</b> |                      |             |                                 |                 |                                                                |
| Desconocida                                  |                      | 5q          | Sinfilina 1                     | ?               | EP típica                                                      |
| Desconocida                                  |                      | 2q          | Nurr1 (NR4A2)                   | ?               | EP típica                                                      |
| AR                                           |                      | 15q25       | POLG1                           | ?               | EP típica                                                      |
| Susceptibilidad                              |                      | 1q21        | GBA                             | Si              | EP típica                                                      |
| AR                                           |                      | 20p13-p12.3 | PARK2                           | Si/no           | NBA-1: Park/distonía                                           |
| AR                                           |                      | 22q13.1     | PLA2G6                          | No              | NBA-2: Park/distonía                                           |
| AR                                           |                      | 2p13        | DCTN1                           | No              | Síndrome de Perry                                              |
| AD                                           |                      | 12q24       | SCA2                            | No              | Ataxia/PARK                                                    |
| AD                                           |                      | 14q24.3     | SCA3                            | No              | Ataxia/PARK/polineuropatía (enfermedad de Machado-Joseph)      |
| <b>Otras variedades asociadas a demencia</b> |                      |             |                                 |                 |                                                                |
| FTDP                                         | AD                   | 17          | tau                             | No              | Demencia + parkinsonismo + ELA                                 |
| FTDP                                         | AD                   | 17          | GRN                             | No              | Demencia-parkinsonismo-DCB                                     |

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; AS,  $\alpha$ -sinucleína; DCB, degeneración corticobasal; DCL, demencia con cuerpos de Lewy; ELA, esclerosis lateral amiotrófica; FTDP, demencia frontotemporal con parkinsonismo; GBA, glucocerebrosidasa; GRN, progranulina; SCA, atrofia cerebelosa; UCH-L1, ubiquitina carboxiterminal hidrolasa.

## (b) Anexo 2

En la siguiente figura vemos los síntomas motores y no motores en las diferentes etapas de la enfermedad, así como su progresión temporal.

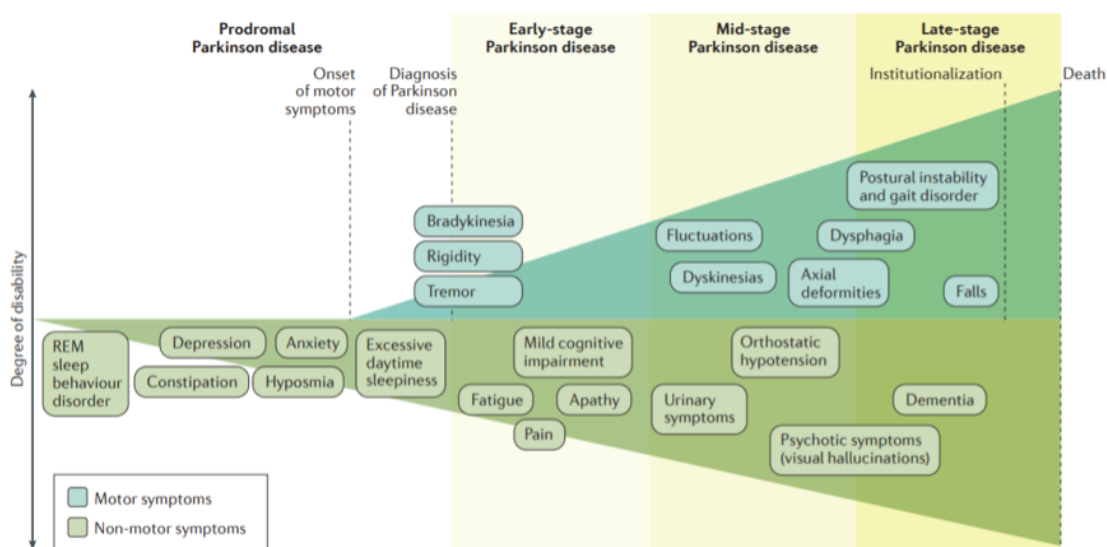


Figura anexa 2. Síntomas clínicos asociados a la progresión de la EP.<sup>15</sup>

## (c) Anexo 3

A continuación, se muestra la tabla realizada con la recopilación de las variables de estudio:

|                                                                     | <b>Paciente<br/>1</b>                                                                   | <b>Paciente<br/>2</b>                                                             | <b>Paciente<br/>3</b>                                                           | <b>Paciente<br/>4</b>                                                             | <b>Paciente<br/>5</b>                                                              |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Edad</b>                                                         | 26 años                                                                                 | 38 años                                                                           | 57 años                                                                         | 64 años                                                                           | 48 años                                                                            |
| <b>Sexo</b>                                                         | M                                                                                       | M                                                                                 | M                                                                               | F                                                                                 | M                                                                                  |
| <b>Edad de inicio<br/>de la EP</b>                                  | 22 años                                                                                 | 24 años                                                                           | 48 años                                                                         | 53 años                                                                           | 39 años                                                                            |
| <b>Tiempo de<br/>evolución de EP<br/>hasta Test de<br/>Levodopa</b> | 4 años                                                                                  | 14 años                                                                           | 9 años                                                                          | 10 años                                                                           | 9 años                                                                             |
| <b>Fenotipo clínico</b>                                             | Rígido-acinético<br>levemente<br>tembloroso<br>asimétrico de<br>predominio<br>izquierdo | Rígido-acinético-<br>tremórico bilateral<br>asimétrico de<br>predominio izquierdo | Rígido-acinético<br>tremórico asimétrico de<br>predominio hemicuerpo<br>derecho | Rígido- acinético-<br>tremórico asimétrico<br>de predominio<br>hemicuerpo derecho | Rígido- acinético<br>tremórico asimétrico de<br>predominio hemicuerpo<br>izquierdo |
| <b>Síntoma motor<br/>más invalidante</b>                            | Rigidez y bloqueos<br>de la marcha                                                      | Temblor y bloqueos de<br>la marcha                                                | Bloqueos de la marcha                                                           | Temblor                                                                           | Rigidez                                                                            |
| <b>Tipos de FM</b>                                                  | -                                                                                       | <i>Wearing-Off</i>                                                                | <i>Wearing-Off y<br/>Delayed-On</i>                                             | <i>Wearing-Off,<br/>Delayed- On y No-On</i>                                       | <i>Wearing-Off,<br/>Delayed-On y No-On</i>                                         |
| <b>Tiempo de<br/>evolución de CM</b>                                | 1,5 años                                                                                | 9 años                                                                            | 3 años                                                                          | 6 años                                                                            | 7 años                                                                             |
| <b>Discinesias</b>                                                  | Si                                                                                      | Si                                                                                | Si                                                                              | Si                                                                                | Si                                                                                 |
| <b>Discinesias<br/>invalidantes</b>                                 | Si                                                                                      | Si                                                                                | No                                                                              | No                                                                                | Si                                                                                 |
| <b>Tipo de<br/>discinesias</b>                                      | Bifásicas y pico de<br>dosis                                                            | Pico de dosis                                                                     | Pico de dosis                                                                   | Pico de dosis                                                                     | Pico de dosis                                                                      |

| <b>Fluctuaciones no motoras</b>                             | Si                                                                                | Si                                                                         | Si                                                                   | Si                                                                                                                            | Si                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Síntomas no motores</b>                                  | Insomnio y ansiedad                                                               | Ansiedad, fatiga y dolor osteomuscular predominante en miembros inferiores | Insomnio, ansiedad, dolores osteomusculares y alteraciones urinarias | Depresión, apatía, ansiedad, insomnio, sueño fragmentado alteraciones urinarias, sudoración, problemas digestivos y sialorrea | Insomnio, trastornos del sueño REM, fatiga, apatía, ansiedad, sudoración y alteraciones urinarias |
| <b>Horas OFF/día</b>                                        | 10 horas                                                                          | 2,5 horas                                                                  | 3,5 horas                                                            | 3 horas                                                                                                                       | 3 horas                                                                                           |
| <b>Bloqueos en OFF</b>                                      | Si                                                                                | No                                                                         | Si                                                                   | No                                                                                                                            | Si                                                                                                |
| <b>Orden de aparición de complicaciones motoras</b>         | 1º Discinesias                                                                    | 1º <i>Wearing- Off</i><br>2º Discinesias                                   | 1º <i>Wearing-Off</i><br>2º Discinesias<br>3º <i>Delayed- On</i>     | 1º <i>Wearing-Off</i><br>2º <i>Delayed- On</i><br>3º Discinesias<br>4º <i>No-On</i>                                           | 1º <i>Wearing- Off</i><br>2º <i>Delayed-On</i><br>3º <i>No-On</i><br>4º Discinesias               |
| <b>Dosis de equivalentes de levodopa en momento de test</b> | 1.025 mg/día                                                                      | 1.430 mg/día                                                               | 1.875 mg/día                                                         | 875 mg/día                                                                                                                    | 1.425 mg/día                                                                                      |
| <b>Estrategia de corrección de Fluctuaciones Motoras</b>    | <b>1º Medicación farmacológica:</b><br><br>Inhibidor MAO-B:<br>Safinamide(Xadago) | <b>1º Medicación farmacológica:</b><br><br>Agonistas Dopaminérgicos:       | <b>1º Medicación farmacológica:</b><br><br>Agonistas Dopaminérgicos: | <b>1º Medicación farmacológica:</b><br><br>Inhibidor MAO-B:<br>Safinamide(Xadago)                                             | <b>1º Medicación farmacológica:</b><br><br>Agonistas dopaminérgicos:                              |

|                                                |                                                                                                                                                           |                                                                                                   |                                                                                                                                                                    |                                                                                                   |                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                | <b>2º Bomba de infusión subcutánea duodopa</b><br><br><b>3º DBS (Estimulación cerebral profunda)</b>                                                      | Ropirinol(Rolpryna)<br><br>Inhibidor MAO-B: Safinamide(Xadago)<br><br><b>2º DBS</b>               | Pramiprexol (Mirapexin),<br><br>Inhibidor MAO-B: Safinamide(Xadago),<br><br>Inhibidor de la COMT: Opicapona(Ongentys)<br><br>Inbrija inhalado<br><br><b>2º DBS</b> | Inhibidor de la COMT: Opicapona(Ongentys)<br><br>No tolerancia a Apo<br><br><b>2º DBS</b>         | Pramiprexol (Mirapexin),<br><br>Inhibidor MAO-B: Safinamide(Xadago)<br><br>Inhibidor de la COMT: Opicapona(Ongentys)<br><br><b>2º DBS</b> |
| <b>Estrategia de corrección de discinesias</b> | <b>1º Terapia farmacológica:</b><br><br>Inhibidor MAO-B: Safinamide(Xadago)<br><br><b>2º Bomba de infusión subcutánea de Duodopa</b><br><br><b>3º DBS</b> | <b>1º Terapia farmacológica:</b><br><br>Inhibidor MAO-B: (Safinamide(Xadago)<br><br><b>2º DBS</b> | <b>1º Terapia farmacológica:</b><br><br>Amantadina e Inhibidor MAO-B: Safinamide(Xadago)<br><br><b>2º DBS</b>                                                      | <b>1º Terapia farmacológica:</b><br><br>Inhibidor MAO-B: (Safinamide(Xadago)<br><br><b>2º DBS</b> | <b>1º Terapia farmacológica:</b><br><br>Amantadina e Inhibidor MAO-B: Safinamide(Xadago)<br><br><b>2º DBS</b>                             |
| <b>Trastorno de control de impulsos (TCI)</b>  | Si                                                                                                                                                        | Si                                                                                                | Si                                                                                                                                                                 | Si                                                                                                | No                                                                                                                                        |
| <b>Tipo de TCI</b>                             | Hipersexualidad                                                                                                                                           | Hipersexualidad                                                                                   | Hiperfagia                                                                                                                                                         | Hiperfagia                                                                                        | -                                                                                                                                         |

|                                                                     | <b>Paciente<br/>6</b>                                               | <b>Paciente<br/>7</b>                                              | <b>Paciente<br/>8</b>                                              | <b>Paciente<br/>9</b>                                    | <b>Paciente<br/>10</b>                                         |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>Edad</b>                                                         | 55 años                                                             | 58 años                                                            | 54 años                                                            | 56 años                                                  | 70 años                                                        |
| <b>Sexo</b>                                                         | M                                                                   | M                                                                  | M                                                                  | M                                                        | M                                                              |
| <b>Edad de inicio<br/>de la EP</b>                                  | 49 años                                                             | 48 años                                                            | 46 años                                                            | 46 años                                                  | 60 años                                                        |
| <b>Tiempo de<br/>evolución de EP<br/>hasta Test de<br/>Levodopa</b> | 6 años                                                              | 10 años                                                            | 8 años                                                             | 10 años                                                  | 10 años                                                        |
| <b>Fenotipo clínico</b>                                             | Rígido-acinético<br>bilateral asimétrico de<br>predominio izquierdo | Rígido-acinético<br>tembloroso asimétrico<br>de predominio derecho | Rígido-acinético<br>tembloroso asimétrico<br>de predominio derecho | Rígido- acinético<br>asimétrico de<br>predominio derecho | Rígido-acinético<br>tremórico asimétrico<br>predominio derecho |
| <b>Síntoma motor<br/>más invalidante</b>                            | Bloqueos de la marcha<br>y rigidez                                  | Rigidez                                                            | Bloqueos de la marcha<br>y bradicinesia                            | Bloqueos de la marcha<br>y bradicinesia                  | Bradicinesia y rigidez                                         |
| <b>Tipos de FM</b>                                                  | <i>Wearing-Off,<br/>Random On-Off y<br/>Delayed-On</i>              | <i>Wearing-Off,<br/>Delayed- On y No-On</i>                        | <i>Wearing-Off</i>                                                 | <i>Wearing-Off, Delayed-<br/>On y Random-Off</i>         | <i>Wearing-Off</i>                                             |
| <b>Tiempo de<br/>evolución de CM</b>                                | 3 años                                                              | 2 años                                                             | 2 años                                                             | 6 años                                                   | 3 años                                                         |
| <b>Discinesias</b>                                                  | Si                                                                  | Si                                                                 | Si                                                                 | Si                                                       | No                                                             |
| <b>Discinesias<br/>invalidantes</b>                                 | Si                                                                  | Si                                                                 | No                                                                 | Si                                                       | No                                                             |
| <b>Tipo de<br/>discinesias</b>                                      | Pico de dosis                                                       | Pico de dosis                                                      | Pico de dosis                                                      | Pico de dosis                                            | -                                                              |

|                                                            |                                                                                                                              |                                                                                     |                                                                                                                         |                                                                                          |                                                   |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Fluctuaciones no motoras</b>                            | Si                                                                                                                           | Si                                                                                  | Si                                                                                                                      | Si                                                                                       | Si                                                |
| <b>Síntomas no motores</b>                                 | Dolor osteomuscular, insomnio y problemas de disautonomía (alteraciones urinarias, sudoración excesiva y disfunción eréctil) | Hiposmia, insomnio, dolores osteomusculares, depresión, ansiedad y sudoración       | Trastornos del sueño REM, insomnio, trastornos urinarios, estreñimiento, falta de fluencia verbal, depresión y ansiedad | Ansiedad, fatiga y falta de fluencia verbal                                              | Dolor musculoesquelético y alteraciones urinarias |
| <b>Horas OFF/día</b>                                       | 2,5 horas                                                                                                                    | 4 horas                                                                             | 3 horas                                                                                                                 | 3 horas                                                                                  | 4 horas                                           |
| <b>Bloqueos en OFF</b>                                     | Si                                                                                                                           | Si                                                                                  | No                                                                                                                      | Si                                                                                       | Si                                                |
| <b>Orden de aparición de complicaciones motoras.</b>       | 1º <i>Wearing-Off</i><br>2º <i>Random Off</i><br>3º Discinesias<br>4º <i>Delayed-On</i>                                      | 1º <i>Wearing-Off</i><br>2º <i>Delayed- On</i><br>3º Discinesias<br>4º <i>No-On</i> | 1º <i>Wearing-Off</i><br>2º Discinesias                                                                                 | 1º <i>Wearing-Off</i><br>2º Discinesias<br>3º <i>Delayed- On</i><br>4º <i>Random-Off</i> | 1º <i>Wearing-Off</i>                             |
| <b>Dosis de equivalente de levodopa en momento de test</b> | 1.545 mg/día                                                                                                                 | 1.375 mg/día                                                                        | 1.045 mg/día                                                                                                            | 670 mg/día                                                                               | 950 mg/día                                        |
| <b>Tipo de discinesias</b>                                 | Pico de dosis                                                                                                                | Pico de dosis                                                                       | Pico de dosis                                                                                                           | Pico de dosis                                                                            | -                                                 |
| <b>Estrategia de corrección de</b>                         | 1º Medicación farmacológica:                                                                                                 | 1º Medicación farmacológica:                                                        | 1º Medicación farmacológica:                                                                                            | 1º Medicación farmacológica:                                                             | 1º Medicación farmacológica:                      |

|                                                |                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                             |                                                                                                         |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Fluctuaciones Motoras</b>                   | <p>Agonistas Dopaminérgicos: Rotigotina (Neupro)</p> <p>Inhibidor MAO-B: Safinamide(Xadago)</p> <p>Inhibidor de la COMT: Opicapona(Ongentys)</p> <p><b>2º Bomba de perfusión de Apomorfina</b></p> <p><b>3º DBS</b></p> | <p>Agonistas Dopaminérgicos. Rotigotina(Neupro)</p> <p>Inhibidor MAO-B: Safinamide(Xadago)</p> <p>Inhibidor de la COMT: Opicapona(Ongentys)</p> <p><b>2º DBS</b></p> | <p>Agonistas Dopaminérgicos: Rotigotina(Neupro)</p> <p>Inhibidor MAO-B: Safinamide(Xadago)</p> <p>Inhibidor de la COMT: Opicapona(Ongentys)</p> <p><b>2º Pen de Apomorfina y bomba de perfusión</b></p> <p><b>3º DBS</b></p> | <p>Agonistas Dopaminérgicos: Rotigotina(Neupro)</p> <p>Inhibidor MAO-B: Safinamide(Xadago)</p> <p>Inbrija inhalado</p> <p><b>2º DBS</b></p> | <p>Inhibidor MAO-B. Safinamide(Xadago)</p> <p><b>2º DBS</b></p>                                         |
| <b>Estrategia de corrección de discinesias</b> | <p><b>1º Terapia farmacológica:</b></p> <p>Amantadina e Inhibidor MAO-B: Safinamide(Xadago)</p> <p><b>2º DBS</b></p>                                                                                                    | <p><b>1º Terapia farmacológica:</b></p> <p>Inhibidor MAO-B: Safinamide(Xadago)</p> <p><b>2º DBS</b></p>                                                              | <p><b>1º Terapia farmacológica:</b></p> <p>Inhibidor MAO-B: Safinamide(Xadago)</p> <p><b>2º DBS</b></p>                                                                                                                      | <p><b>1º Terapia farmacológica:</b></p> <p>Inhibidor MAO-B: Safinamide(Xadago)</p> <p><b>2º DBS</b></p>                                     | <p><b>1º Terapia farmacológica:</b></p> <p>Inhibidor MAO-B : Safinamide(Xadago)</p> <p><b>2ºDBS</b></p> |
| <b>Trastorno de control de impulsos (TCI)</b>  | Si                                                                                                                                                                                                                      | No                                                                                                                                                                   | Si                                                                                                                                                                                                                           | No                                                                                                                                          | Si                                                                                                      |
| <b>Tipo de TCI</b>                             | Ludopatía e Hipersexualidad                                                                                                                                                                                             | -                                                                                                                                                                    | Hipersexualidad                                                                                                                                                                                                              | -                                                                                                                                           | Oniomanía                                                                                               |

Tabla ANEXO 3. Variables de estudio.

## 11. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mis tutoras del TFG, la doctora María Sierra Peña y la doctora Isabel González Aramburu, por su inestimable ayuda, dedicación y compromiso durante la realización de este trabajo. Gracias por enseñarme un poco más de vuestro trabajo y por acercarme a esta maravillosa especialidad.

A mi madre, Adela, por su cariño incondicional y su apoyo constante, no solo en esta carrera, sino en cada paso que doy.

A mi padre, Juan, por haberme permitido cumplir este sueño, sin ti nada hubiese sido posible.

A mis abuelos, Tere y Luis, por valorarme siempre, por su amor inmenso y por la confianza que han depositado en mí desde el principio.

A Luka, por estar día a día a mi lado, siempre dispuesto a ayudar sin pedir nada a cambio, solo por verme feliz.

A mis amigas y amigos de la carrera, por impulsarme, acompañarme y por hacer de mi estancia en Santander la mejor etapa de mi vida.

En especial a mis 3 compañeras de piso que serán siempre hogar.

A mis amigas y amigos de Tudela, por ver siempre lo mejor de mí y creer incluso cuando yo dudaba.

Y, por último, una mención para mi compañera y futura médica, Lucía. Sin ti nada de esto habría sido posible. Hemos ido mano a mano, en las buenas y en las malas, y siempre juntas. Gracias por ser compañía en este camino.