

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**El papel del gastroenterólogo en el tratamiento mediante infusión
intestinal continua de levodopa-carbidopa de la enfermedad de
Parkinson**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Servando Fernández Díez

Directores

**Manuel Díaz-Rubio García
Antonio Ruiz de León San Juan**

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**EL PAPEL DEL GASTROENTERÓLOGO EN EL TRATAMIENTO
MEDIANTE INFUSIÓN INTESTINAL CONTINUA DE
LEVODOPA/CARBIDOPA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Servando Fernández Díez

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



El Papel del Gastroenterólogo en el Tratamiento
mediante Infusión Intestinal Continua de
Levodopa/Carbidopa de la Enfermedad de Parkinson

Servando Fernández Díez

Directores de la Tesis Doctoral

PROF. MANUEL DÍAZ-RUBIO GARCÍA

PROF. ANTONIO RUIZ DE LEÓN SAN JUAN

Madrid, 2015

«Donde una puerta se cierra, otra se abre».

- *Miguel de Cervantes Saavedra*

A mi añorado Luis

Agradecimientos

Una tesis doctoral es un trabajo que no sólo es fruto del esfuerzo personal del doctorando, sino que necesita de la ayuda de muchas personas, tanto en lo profesional como en lo personal. Con estas líneas quisiera mostrar mi agradecimiento a todas ellas.

Al Profesor Manuel Díaz-Rubio, quien además de mi director de tesis, me ha transmitido calma y sosiego en este trabajo.

Al Profesor Antonio Ruiz de León San Juan por su inagotable estímulo en la consecución de este proyecto.

A la Dra. Catalán, la persona que puso la primera piedra y que se convirtió en la piedra angular.

A la Dra. Fernández por su sabia ayuda en el difícil campo de la estadística, y por el tiempo que me ha dedicado de forma desinteresada.

A mis compañeros y amigos, especialmente a aquellos con quienes he compartido los momentos difíciles.

A mi familia, que ha sacrificado tanto para que esta ilusión haya llegado a buen puerto.

Resumen

Introducción

La Enfermedad de Parkinson es un trastorno crónico, progresivo que con el paso de los años desarrolla complicaciones motoras en forma de fluctuaciones, discinesias e inestabilidad postural.

Junto a los trastornos motores se presentan síntomas no motores como los trastornos cognitivos, la depresión o las alteraciones del sueño. Todo ello implica un deterioro de la calidad de vida y una alteración de las relaciones sociales.

El tratamiento habitual de las fluctuaciones consiste en el fraccionamiento de la dosis de levodopa a lo largo de día.

A medida que la enfermedad progresa se acorta la duración de la respuesta a levodopa y la ventana terapéutica se estrecha, lo que resulta en unas fluctuaciones imprevisibles con la aparición brusca y aleatoria de periodos en *off*, así como la presentación de las discinesias incapacitantes que ejercen un impacto negativo sobre la actividades de la vida diaria y sobre la calidad de vida.

La administración de levodopa/carbidopa en infusión duodenal continua ha demostrado mantener estables las concentraciones plasmáticas de levodopa y la consiguiente mejoría de las fluctuaciones motoras.

Comparado con la terapia convencional, la infusión de levodopa también ha demostrado reducir la duración de los periodos en *off* y los síntomas no motores en esos periodos.

Hipótesis

La administración de LCIG a través de una sonda de gastrostomía es una alternativa terapéutica válida desde un punto de vista técnico, con una relación riesgo-beneficio satisfactoria en pacientes con EP avanzada seleccionados.

Las características técnicas y el riesgo de aparecer las complicaciones, requiere la participación de un equipo multidisciplinar comprometido en el que el gastroenterólogo tiene un papel primordial.

Disponer de unas guías de práctica clínica para el manejo de los pacientes en tratamiento con LCIG que permitan reducir la variabilidad de la práctica clínica, resolver dudas, así como evitar, diagnosticar y tratar mejor las complicaciones.

Objetivos

Valorar el papel del gastroenterólogo en el tratamiento con infusión continua de LCIG mediante una sonda yeyunal introducida a través de una gastrostomía endoscópica percutánea .

Determinar las características y la morbimortalidad de la técnica.

Definir el perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con EP que se pueden beneficiar de esta terapia.

Elaborar una guía clínica basada en la evidencia científica y la experiencia del presente estudio.

Pacientes y métodos

Estudio de cohorte retrospectivo, observacional por revisión de historias clínicas.

Los pacientes candidatos al tratamiento eran hombres y mujeres con EP avanzada con discinesias y fluctuaciones motoras que no respondían satisfactoriamente al tratamiento convencional.

Se evaluaron las complicaciones registradas durante el seguimiento de los pacientes con EP tratados con LCIG. Las complicaciones se agruparon en aquellas relacionadas con la PEG, las relacionadas con la sonda intestinal y las complicaciones relacionadas con el estoma.

La población a estudio consistió en los pacientes remitidos a la unidad de endoscopia para el diagnóstico y el tratamiento de las complicaciones.

Los datos clínicos se analizaron mediante estadística descriptiva. Las variables se presentaron en media, medianas y desviación estándar. Los parámetros de eficacia se compararon usando la t de Student.

Resultados

Inicialmente población comprendía 47 pacientes, 21 hombres y 26 mujeres, con una media de edad de 72,6 años. El tiempo medio de evolución de la EP fue de 12,8 años. Tras dos rechazos, 45 pacientes fueron estudiados durante el seguimiento de 44,8 meses.

La fase de prueba fue de 3 días de media.

Cuatro pacientes fallecieron, ninguno por causas relacionadas con el tratamiento.

Nuestros resultados muestran un total de 113 complicaciones. 94 leves que afectaron a 36 pacientes. Por tanto, el riesgo de presentar una complicación leve fue del 80%.

Las complicaciones graves fueron 19, afectando a 15 pacientes. El riesgo de sufrir una complicación grave fue del 33,3%.

Las complicaciones graves aparecen tras 9 meses de tratamiento. El 50% de los pacientes ha estado libre de complicaciones durante 7 meses tras iniciar el tratamiento.

Las complicaciones más frecuentes fueron las relacionadas con la sonda yeyunal: la obstrucción 33,3%, la migración un 20%, el bezoar 17,8% y el granuloma 17,8%. La complicación grave más frecuente fue la hipoxia mantenida durante la endoscopia.

El tiempo medio invertido en las endoscopia fue de 31 minutos.

Con la experiencia obtenida y la evidencia científica disponible se ha elaborado una guía clínica para el manejo de los pacientes con EP en tratamiento con LCIG.

Discusión

Este estudio retrospectivo representa el mayor seguimiento de una cohorte de pacientes con EP avanzada tratados con LCIG procedentes de un solo centro médico, en el ámbito de la práctica clínica rutinaria.

Nuestro estudio confirma la ya conocida existencia de las complicaciones pero a diferencia de otros trabajos, nuestros datos muestran que los efectos secundarios no surgen en las primeras semanas después de la implantación de la PEG con la extensión yeyunal. De hecho, el 66,6% de nuestros pacientes permanecieron libres de complicaciones hasta el séptimo mes de tratamiento.

El análisis de la tasa de abandono muestra que ninguno de ellos fue atribuible a las complicaciones.

Estas observaciones indican que la realización de una rigurosa técnica endoscópica y un adecuado manejo de las complicaciones relacionadas con esta terapia pueden garantizar la duración a largo plazo del tratamiento con LCIG.

Conclusiones

LCIG es una opción terapéutica útil y beneficiosa en la EP avanzada. Las complicaciones son frecuentes y potencialmente graves subrayando la necesidad de un cumplimiento de protocolos en el que expertos endoscopistas estén involucrados en el tratamiento con LCIG para evitar y tratar las complicaciones.

Abstract

Introduction

Parkinson's Disease is a chronic progressive illness that after years of treatment is complicated by the development of motor fluctuations, dyskinesia and postural instability.

Additionally to motor symptoms, non-motor symptoms such as cognitive dysfunction, depression and sleep disturbance appear. Latter symptoms resulted in a deterioration of Quality of Life and negative effects on social interactions.

Commonly used therapy to smooth out motor fluctuations consist in fragmentation of levodopa doses during the day.

As diseases progresses, the response duration to levodopa shortens and the therapeutic window narrows resulting in unpredictable fluctuations with random and sudden *off* periods as well as disabling dyskinesia which exert a negative impact on overall daily activities and quality of life.

LCIG therapy has shown to effectively smooth levodopa plasma concentration and improve motor fluctuations.

Compared with conventional therapy, LCIG has also been shown to result in greater reductions in *off* time including improvements in *off* period non-motor symptoms.

Aims

To assess the gastroenterologist's role in LCIG therapy using a jejunal tube through the PEG.

To establish morbidity, mortality and characteristic's endoscopic technique.

To determine clinical and epidemiological profile of patients who could gain benefits from LCIG treatment.

To develop a Practical Guidance based on Evidence Based Medicine and on our broad experience shared with other colleagues.

Patients and methods

Retrospective, observational cohort study by clinical documentation reviewing.

Inclusion criteria were male and female patients suffering from advanced PD and levodopa related motor fluctuations and dyskinesia not satisfactorily controlled with conventional treatment.

Complications were collected and evaluated during the follow up period.

Complications were grouped in those related to PEG, those related jejunal tube and those related to stoma.

Population study were referred to the Endoscopy Unit to evaluate a diagnosis and appropriate treatment complications.

Clinical data were analysed using descriptive statistics.

Variables were summarised in mean, median and standard deviation.

Efficacy parameters were compared using Student's t-test.

Results

The starting population consisted of 47 patients, 21 male and 26 female, with a mean age of 72,6 years. The mean duration of PD was 12,8 years. Two patients refused to be treated and the remaining 45 patients were analysed during a 44,8 months follow-up period. The trial period lasted for 3 days on average.

Four patients deceased although not related to treatment with LCIG.

Our results showed a total of 113 adverse effects, 94 out of 113 were mild involving 36 patients. That means that the risk of suffering a mild complication was 80%.

15 patients presented a total of 19 severe complications. Risk of complaining a severe side-effect was 33,3%. Severe complications appeared after 9 month treatment. 50% of patients remained complication-free for 7 months after starting treatment.

The most common complications were those related to the jejunal tube: occlusion (33,3%), dislocation 20%, bezoar (17,8%) and granuloma (wild-flesh) (17,8%).

The most common severe complication was the maintained hypoxemia during upper endoscopy or PEG procedure.

Median time performing endoscopic procedures was 31 minutes.

With the experience gained joined with the evidence-based medicine available, a Practical Guidance on how to handle LCIG therapy was developed.

Discussion

This retrospective study provides the longest cohort follow-up of advanced Parkinson's Disease patients treated with LCIG in routine clinical care involving one single medical center. Our study confirms the well-known occurrence of complications but in contrast to other studies we reported that adverse effects do not appear in the first weeks post-PEG-J. In fact, 66,6% of our patients remained complications-free after 7 month-treatment. Analyzing our dropout rate, none of them were related to adverse effects. These observations mean that an accurate endoscopic technique and the correct management of LCIG-related complications may guarantee a long treatment duration.

Conclusions

LCIG is a useful and beneficial therapeutic option in advanced Parkinson's Disease. Complications are frequent and potentially severe highlighting the necessity of a good follow up protocols including experts endoscopists to

avoid side-effects performing endoscopic procedures and to deal with severe complications.

Contenido

	Contenido
RESUMEN	IX
INTRODUCCIÓN	IX
HIPÓTESIS	X
OBJETIVOS	XI
PACIENTES Y MÉTODOS	XI
RESULTADOS	XII
DISCUSIÓN	XIII
CONCLUSIONES	XIV
ABSTRACT	XV
INTRODUCTION	XV
AIMS	XVI
PATIENTS AND METHODS	XVI
RESULTS	XVII
DISCUSSION	XVIII
CONCLUSIONS	XVIII
CONTENIDO	XXI
LISTA DE FIGURAS	XXV
LISTA DE TABLAS	XXVII
LISTA DE ABREVIATURAS	XXIX
1. FUNDAMENTOS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	3
1.1. DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	3
1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	4
1.3. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	5
1.3.1. CAMBIOS ANATOMOPATOLÓGICOS DE LA EP	6
1.3.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA EP	6
1.3.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS SÍNTOMAS MOTORES	7

▪	TEMBLOR	8
▪	RIGIDEZ	9
▪	BRADICINESIA	9
▪	INESTABILIDAD POSTURAL.	13
1.3.4.	CARACTERÍSTICAS DE LOS SÍNTOMAS NO MOTORES	15
▪	SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS	16
▪	TRASTORNOS DEL SUEÑO	17
▪	DISAUTONOMÍAS	18
▪	DOLOR	18
1.4.	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	19
2.	EL TRATAMIENTO CON LEVODOPA DE LA EP	21
2.1.	FARMACOCINÉTICA DE LA L-DOPA	26
2.2.	ESTRATEGIA TERAPÉUTICA PARA EL AHORRO DE LEVODOPA	29
2.2.1.	AGONISTAS DE LA DOPAMINA	30
2.2.2.	LIBERACIÓN DOPAMINÉRGICA CONTINUA	31
2.3.	OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LA EP AVANZADA	36
2.4.	INDICACIONES DEL TRATAMIENTO CON LCIG	38
2.5.	EXPERIENCIA CON INFUSIÓN DE LEVODOPA	40
2.6.	EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON LCIG	45
2.6.1.	EFICACIA SOBRE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE LEVODOPA	45
2.6.2.	EFICACIA SOBRE LOS SÍNTOMAS MOTORES DE LA EP.	46
2.6.3.	EFICACIA SOBRE LOS SÍNTOMAS NO MOTORES DE LA EP.	47
2.6.4.	EFICACIA SOBRE LA CALIDAD DE VIDA	48
3.	COMPLICACIONES DE LA TERAPIA CON LCIG	59
3.1.	COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA PEG	62
3.2.	COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA SONDA ENTERAL.	64
3.3.	COMPLICACIONES RELACIONADAS CON EL ESTOMA.	65
4.	TRASTORNOS GASTROINTESTINALES EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	67
4.1.	LA PÉRDIDA DE PESO.	72
4.2.	LA SIALORREA.	73
4.3.	LA DISFAGIA.	73
4.4.	LAS NÁUSEAS.	75
4.5.	EL ESTREÑIMIENTO	76
	HIPÓTESIS	79
	OBJETIVOS	81

PACIENTES Y MÉTODOS.	82
ÁMBITO DEL ESTUDIO.	82
DISEÑO DEL ESTUDIO	83
DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.	83
▪ CRITERIOS DE INCLUSIÓN	83
▪ CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	84
▪ PERIODO DE ESTUDIO.	88
▪ VARIABLES DEL ESTUDIO	88
▪ VARIABLES INDEPENDIENTES	88
▪ VARIABLES DEPENDIENTES DE RESULTADO.	88
○ VARIABLES RELACIONADAS CON LA GASTROSTOMÍA ENDOSCÓPICA PERCUTÁNEA (PEG):	88
○ VARIABLES RELACIONADAS CON LA Sonda YEYUNAL.	92
○ VARIABLES RELACIONADAS CON EL ESTOMA	93
▪ OTRAS VARIABLES DEPENDIENTES	94
▪ METODOLOGÍA.	96
▪ DETERMINACIONES DE LABORATORIO.	99
▪ MONITORIZACIÓN Y OXIGENOTERAPIA	100
▪ CONSIDERACIONES ANESTÉSICAS EN EL PACIENTE CON EP AVANZADA.	101
▪ COLOCACIÓN DE LA Sonda NASOYEYUNAL PARA EL TEST DE PRUEBA DEL TRATAMIENTO CON LCIG	106
▪ GASTROSTOMÍA ENDOSCÓPICA PERCUTÁNEA CON EXTENSIÓN YEYUNAL	110
▪ CUIDADOS POSTERIORES Y SOLUCIÓN DE PROBLEMAS.	119
▪ CONSIDERACIONES ÉTICAS.	122
▪ ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	124
RESULTADOS	127
DESCRIPCIÓN	127
SITUACIÓN DE LA COHORTE	131
COMPLICACIONES	134
ELABORACIÓN DE LA GUÍA PRÁCTICA PARA EL TRATAMIENTO CON LCIG	146
▪ SELECCIÓN DEL PACIENTE	146
▪ PREPARACIÓN DEL ENFERMO CANDIDATO AL TRATAMIENTO.	148
▪ IMPLEMENTACIÓN DEL TRATAMIENTO CON LCIG.	149
▪ FASE DE SEGUIMIENTO.	152
DISCUSIÓN	159
CONCLUSIONES	211
ANEXO 1	213
BIBLIOGRAFÍA	215

Lista de figuras

<i>Figura 1. Evaluación del reflejo gástrico. En Rao (14)</i>	11
<i>Figura 2. Maniobras para detectar la bradicinesia en un paciente con sospecha de Enfermedad de Parkinson. Modificado de Rao (14).</i>	12
<i>Figura 3. Principales mecanismos patogénicos de las discinesias.</i>	24
<i>Figura 4. Estrategias farmacológicas en la Enfermedad de Parkinson para conseguir niveles plasmáticos más estables de dopamina.</i>	27
<i>Figura 5. Concentraciones plasmáticas vs. perfil temporal de Levodopa con perfusión de 16 horas de infusión intestinal continua de un gel de levodopa y carbidopa (44).</i>	33
<i>Figura 6. Inervación del suelo de la pelvis. Modificada de Kras (101)</i>	68
<i>Figura 7. Sistema de terapia mediante infusión intestinal continua, a través de gastrostomía, de LCIG. En la imagen se observa la bomba de perfusión portátil con el cartucho de medicación acoplado en la parte inferior y las conexiones de la bomba a las fijaciones de la sonda de gastrostomía con la extensión de la sonda yeyunal.</i>	97
<i>Figura 8. Sistema de infusión intestinal de LCIG. Imagen izquierda: bomba de perfusión con pantalla informativa y botonera; Imagen derecha: cartucho para la medicación que se acopla a la parte inferior de la bomba.</i>	98
<i>Figura 9. Cartucho con capacidad para 100 ml de gel intestinal levodopa/carbidopa.</i>	99
<i>Figura 10. Monitor Midray PM-9000 Express.</i>	101
<i>Figura 11. Equipo de la Sonda Intestinal. En Dam-Larsen (132).</i>	113
<i>Figura 12. Imagen izquierda: transiluminación durante el procedimiento PEG. Imagen derecha: Impronta digital en la pared abdominal transmitida a la pared gástrica visible endoscópicamente. En Dam-Larsen (132).</i>	114
<i>Figura 13. Ubicación idónea de la PEG con extensión yeyunal. En Palmer (133).</i>	115
<i>Figura 14. ubicación de la PEG, Con el símbolo "x" se indican los puntos habituales de implantación de PEG. Con el símbolo "o" están indicados los accesos más favorables para la sonda enteral, con una mejor angulación y menor distancia al píloro. En Palmer (133).</i>	115
<i>Figura 15.- Distribución de la edad a la inclusión en el estudio según sexo de los 47 pacientes con Enfermedad de Parkinson tratados con LCIG.</i>	128
<i>Figura 16. Organigrama de los pacientes tratados con LCIG.</i>	131
<i>Figura 17. Probabilidad acumulada de permanecer libre de complicaciones graves en el grupo de 45 pacientes con EP tratados con LCIG.</i>	136
<i>Figura 18. Probabilidad acumulada de permanecer libre de complicaciones leves en el grupo de 45 pacientes con EP tratados con LCIG.</i>	137
<i>Figura 19. Protocolo de inserción de la sonda nasointestinal con control endoscópico. En Santos et al. (134)</i>	150
<i>Figura 20. Organigrama para el ajuste de dosis. En Santos et al. (134)</i>	151
<i>Figura 21. Tratamiento combinado endoscópico quirúrgico del Síndrome del Enterramiento de la Sonda PEG.</i>	180
<i>Figura 22. Manejo endoscópico-quirúrgico del Síndrome del Enterramiento de la Sonda PEG. Una vez extraída la sonda de tratamiento con LCIG, se sustituye por una PEG convencional para alimentación.</i>	181
<i>Figura 23. Dos casos de neumoperitoneo de la cohorte de pacientes con EP en tratamiento con LCIG.</i>	182
<i>Figura 24. Colección abdominal en paciente en tratamiento con LCIG.</i>	185
<i>Figura 25. Dolor abdominal debido a una diverticulitis en un paciente con EP en tratamiento con LCIG.</i>	187

<i>Figura 26. Dolor abdominal debido a obstrucción abdominal por bridas quirúrgicas en un paciente con EP en tratamiento con LCIG.</i>	188
<i>Figura 27. Imágenes de Migración del tope interno de la PEG en un paciente con EP tratado con LCIG.</i>	190
<i>Figura 28. Imágenes de nudos de la sonda yeyunal de la serie de casos de pacientes con EP en tratamiento con LCIG.</i>	196
<i>Figura 29. Formación de nudos en la sonda yeyunal y su extracción endoscópica. Imágenes izquierdas. Nudo y bezoar en la sonda yeyunal. En Negreanu (129)</i>	198
<i>Figura 30. Imágenes de bucles de la sonda yeyunal y su extracción endoscópica en la serie de casos de pacientes con EP en tratamiento con LCIG.</i>	198
<i>Figura 31. Fitobezoar en la sonda yeyunal del sistema de terapia con LCIG; extracción endoscópica.</i>	199
<i>Figura 32. Úlcera de la mucosa gástrica/canal pilórico generada por la tracción y la presión de la sonda yeyunal (Imagen Izquierda). Misma úlcera en proceso de cicatrización, estando retirada la sonda transitorimente (Imagen Derecha)</i>	200
<i>Figura 33. Imágenes de la migración de la sonda yeyunal a cavidad gástrica y su extracción endoscópica.</i>	201
<i>Figura 34. Imagen de un estoma con fuga perisonda en un paciente con EP tratado con LCIG.</i>	203
<i>Figura 35. Imágenes de granulomas de la serie de casos de pacientes con EP en tratamiento con LCIG.</i>	204

Lista de tablas

<i>Tabla 1. Clasificación de la Enfermedad de Parkinson por estadios de de Hoen&Yahr (15). Adaptado de la página web del Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la Sociedad Española de Neurología.</i>	13
<i>Tabla 2. Razón de probabilidad de Enfermedad de Parkinson por la manifestación de signos y síntomas. Modificado de Rao (13).</i>	15
<i>Tabla 3. Criterios diagnósticos de la EP de la UK PDS Brain Bank Criteria. En García Ruiz-Espiga, Guía Oficial de Práctica Clínica de la EP, 2009 (19).</i>	20
<i>Tabla 4. Principales factores implicados en las variaciones de las concentraciones plasmáticas de levodopa.</i>	26
<i>Tabla 5. Criterios de inclusión y de exclusión para el tratamiento con LCIG de la EP. En Valldeoriola (51).</i>	39
<i>Tabla 6. Complicaciones el tratamiento con LCIG en pacientes con EP, señaladas en los diferentes estudios. En Nyholm (80).</i>	60
<i>Tabla 7. Contraindicaciones para realizar la PEG. En Rahnemai(124)</i>	85
<i>Tabla 8. Características demográficas de los 47 pacientes de EP tratados con LCIG.</i>	128
<i>Tabla 9. Serie de casos que habían recibido terapias alternativas a lo largo de su enfermedad de los 47 pacientes con EP tratados con LCIG, indicando el año de inicio de las distintas terapias.</i>	130
<i>Tabla 10. Fallecidos en la serie de casos de pacientes con EP tratados con LCIG.</i>	132
<i>Tabla 11. Relación de abandonos de tratamiento de los 45 pacientes con EP tratados con LCIG. Se incluyen los pacientes que rechazaron la implantación de la PEG.</i>	133
<i>Tabla 12. Complicaciones en la cohorte de 45 pacientes con EP tratados con LCIG.</i>	135
<i>Tabla 13. Registro de complicaciones de los 45 pacientes con EP tratados con LCIG, agrupadas según la etiopatogenia y las pruebas realizadas para su diagnóstico y tratamiento.</i>	138
<i>Tabla 14. Tiempo de los procedimientos endoscópicos requeridos durante el tratamiento con LCIG de los 45 pacientes con EP avanzada.</i>	140
<i>Tabla 15.- Complicaciones graves en el seguimiento del tratamiento con LCIG de los pacientes con EP.</i>	141
<i>Tabla 16. Estudio del paciente candidato a recibir tratamiento con LCIG. En Santos et al.(134).</i>	147
<i>Tabla 17. Factores de conversión de medicamentos antiparkinsonianos a unidades de equivalencia de levodopa basados en las tablas de Tomlinson et al. y Cervantes-Arriaga et al. En Santos et al. (134)</i>	149
<i>Tabla 19. Complicaciones relaciondas con la PEG. En Santos (134)</i>	152
<i>Tabla 20. Complicaciones de la sonda de Gastrostomía. En Santos et al. (134).</i>	154
<i>Tabla 21. Complicaciones de la sonda enteral. En Santos et al. (134)</i>	156
<i>Tabla 22. Protocolo de actuación ante la presencia de exudado en el estoma en pacientes con EP tratados con LCIG.</i>	157
<i>Tabla 23. Protocolo de actuación de enfermería ante la aparición de granuloma en el estoma de los pacientes con EP tratados con LCIG.</i>	158
<i>Tabla 24. Comparación de las características demográficas de los diferentes estudios de tratamiento con LCIG en la EP.</i>	160
<i>Tabla 25. Valoración por parte del paciente del sistema de terapia con LCIG usando una escala visual analógica . En Pickut (75)</i>	167
<i>Tabla 26. Relación de los motivos y los retrasos medidos en días transcurridos desde el periodo de prueba de la LCIG con la colocación de la SNY hasta la implantación de la PEG.</i>	168
<i>Tabla 27. Complicaciones de la PEG en Rahnema-Azar (124)</i>	177

Tabla 28. Complicaciones relacionadas con el sistema de perfusión de LCIG en pacientes tratados un mínimo de 1 año y hasta 10,7 años. En Nyholm (136) 194

Tabla 29. Frecuencia de complicaciones con el tratamiento con LCIG 210

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Término
AAS	Ácido Acetil Salicílico
ASA	American Society of Anesthesiology
ASGE	American Society of Gastrointestinal Endoscopy
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement
CIBERNED	Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Degenerativas
COMT	Catecol-O-metil transferasa
DBS	Deep Brain Stimulation
DE	Desviación Estándar
ECG	Electrocardiograma
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
EP	Enfermedad de Parkinson
ESID	European Society for Immunodeficiencies
FDA	Food & Drug Administration
Fr	French. Escala francesa o de Charrière.
FU	Seguimiento
G	Gauge. Escala de calibre interno de aceros.
HCSC	Hospital Clínico San Carlos
Hp	Helicobacter pylori
IBP	Inhibidores de la Bomba de Protones
INR	International Normalized Ratio
IV	Intravenoso
L-Dopa	Levodopa
LCIG	Levodopa/Carbidopa Infusion Gel
MAO	Monoaminoxidasa
mm ³	Milímetro cúbico
MMC	Motor Migrating Complex
mmHg	Milímetros de Mercurio
PANI	Presión Arterial No Invasiva
pCO ₂	Presión arterial parcial de dióxido de carbono
PCR	Proteína C Reactiva
PDQ	Parkinson's Disease Questionnaire
PDSS	Parkinson's Disease Sleep Scale
PEG	Percutaneous Endoscopic Gastrostomy
RWJMS	Robert Wood Johnson Medical School
SEADLS	Schwab & England Activities of Daily Living Scale
SNM	Síntomas No Motores
SNY	Sonda nasoyeyunal
SpO ₂	Saturación parcial de oxígeno
TC	Tomografía Computarizada
TTP	Through-The-PEG
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VMNI	Ventilación Mecánica No Invasiva
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular
α	Alfa

INTRODUCCIÓN

1. Fundamentos de la Enfermedad de Parkinson

1.1. Definición de la Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo progresivo, secundario a la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y de otros núcleos pigmentados del tallo cerebral. Las neuronas supervivientes de la sustancia negra y el *locus coeruleus* presentan unas inclusiones intracitoplasmáticas distintivas, cuyo componente estructural primario es la alfa-sinucleína y que se denominan cuerpos de Lewy (1).

La causa de la EP es desconocida, aunque probablemente sea multifactorial, siendo los principales factores etiológicos de naturaleza genética y ambiental. No existe una prueba capaz de distinguir esta enfermedad de otros trastornos con presentación clínica similar. El diagnóstico es principalmente clínico y se basa en la anamnesis y la exploración física. Los pacientes con EP presentan normalmente síndrome parkinsoniano o parkinsonismo de inicio asimétrico, caracterizado por bradicinesia, rigidez, temblor e inestabilidad postural. El síndrome parkinsoniano también puede estar causado por fármacos u otros

trastornos menos comunes, tales como la parálisis supranuclear progresiva y la atrofia multisistémica (2,3).

Aunque la EP es en esencia, un trastorno del movimiento, estos pacientes desarrollan con frecuencia otras alteraciones, incluyendo problemas psiquiátricos como depresión y demencia. En estadios avanzados pueden aparecer alteraciones autonómicas y dolor, progresando a una discapacidad grave que afecta directamente la calidad de vida de los pacientes, e indirectamente la de sus familiares y cuidadores.

1.2. Epidemiología de la Enfermedad de Parkinson

La EP es la causa más común del síndrome parkinsoniano y la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer. El descubrimiento de mutaciones monogénicas como causa de la EP explica menos del 10% de los casos, considerándose idiopático el 90% restante. La patogénesis de la pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas es parcialmente conocida, y posiblemente sea debida a una disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, y alteración de las proteínas, todo ello secundario a factores ambientales que interaccionan con factores genéticos (4,5).

Varios estudios llevados a cabo en España han encontrado que la incidencia y la prevalencia de la EP aumentan con la edad, observándose una disminución de la prevalencia a partir de los 85 años. En la distribución por sexo, la

enfermedad afecta más a hombres que a mujeres. Los últimos datos epidemiológicos en España indican una prevalencia de EP de 1,7‰, que varía entre el 1,3‰ y el 3,2‰ según la Comunidad Autónoma analizada, con una estimación de 69.571 personas afectadas por la enfermedad entre los años de 1998 y 2000. Benito-León *et al*, estimaron la incidencia de EP en tres poblaciones del centro de España en 186,8 casos por cada 100.000 personas-año entre 65 y 85 años de edad (6,7).

1.3. Diagnóstico de la Enfermedad de Parkinson

Actualmente existen varias Guías Clínicas que ayudan al reconocimiento de la EP y aportan recomendaciones para establecer su diagnóstico, pese a lo cual, es frecuente que esta patología se encuentre infradiagnosticada o, incluso, que su diagnóstico sea erróneo (3).

El estudio británico de Hughes *et al*. realizado sobre necropsias de pacientes con EP, señala que hasta un 24% de los diagnósticos de EP efectuados por neurólogos generales habían sido incorrectos, siendo las patologías que más frecuentemente se confunden con la EP la Parálisis Supranuclear Progresiva, la Atrofia Sistémica Múltiple y la Enfermedad de Alzheimer (8). Por el contrario, la precisión diagnóstica de los neurólogos especialistas en trastornos del movimiento alcanza el 92%.

1.3.1. Cambios anatomopatológicos de la EP

El diagnóstico definitivo de la EP corresponde a los hallazgos histopatológicos de despigmentación, pérdida neuronal, y gliosis, especialmente en la *pars compacta* de la sustancia negra y el *locus coeruleus* del tronco encefálico de las personas afectadas. El primer hallazgo histológico en la evolución de la enfermedad es la pérdida gradual de neuronas dopaminérgicas en la porción ventrolateral de la sustancia negra, seguido muy de cerca por depleción de dopamina, principalmente en el putamen. Aunque no hay consenso en los criterios histológicos para el diagnóstico de la EP, la mayoría de los investigadores consideran que los cuerpos de Lewy constituyen el sello histopatológico de la enfermedad.

1.3.2. Manifestaciones clínicas de la EP

Antes de la aparición de los síntomas motores cardinales, el inicio de la EP puede estar marcado por un cuadro clínico insidioso y poco específico de malestar general, cansancio y cambios sutiles de la personalidad.

Se han señalado tres síntomas no motores como posibles predictores de EP en la fase premotora:

- Las anomalías del sueño, particularmente el trastorno de la conducta del sueño REM y la hipersomnia diurna,

-
- La pérdida del olfato, y
 - Las alteraciones afectivas como la depresión y la ansiedad.

Sin embargo, ninguno de estos síntomas es capaz de predecir con buena exactitud, la aparición de EP en el futuro (9,10).

De todo el espectro clínico de la EP, los signos cardinales iniciales son la bradicinesia, la rigidez y el temblor. Una cuarta manifestación clínica es la alteración de los reflejos posturales que, siendo muy característica, generalmente se presentará en estadios avanzados de la enfermedad.

En el momento del diagnóstico, estos síntomas son generalmente unilaterales, pero se hacen bilaterales con la progresión de la enfermedad.

Además de los síntomas motores, también hay manifestaciones cognitivas, autonómicas y sensoriales.

1.3.3. Características de los síntomas motores

La aparición de los síntomas motores desvela que la pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra ha superado el 60%, y que el contenido de dopamina del núcleo estriado se ha reducido en un 80%.

▪ Temblor

Es el principal motivo de la primera consulta.

Inicialmente la afectación es unilateral, comprometiendo a una de las manos, siendo un temblor de reposo. En las fases precoces de la EP, el temblor puede ser intermitente, disminuye con los movimientos específicos como es la maniobra dedo-nariz, desaparece durante el sueño y empeora con las situaciones estresantes y la ansiedad (11).

El temblor puede afectar a las piernas, los labios, la mandíbula y la lengua, pero suele respetar la cabeza. Clásicamente se ha descrito que el temblor sigue el patrón de “contar monedas”; es decir, un movimiento rítmico de flexión y extensión del dedo índice contra el pulgar. La afectación del lado contralateral sucederá varios años después.

En ocasiones el temblor es de acción o postural. Cuando éste sucede, el temblor postural es más acentuado durante el reposo.

- **Rigidez**

La rigidez es un aumento de la resistencia a los movimientos pasivos de una articulación, presentándose en el 90% de los pacientes con EP.

Comienza con una afectación unilateral y, típicamente, en el mismo lado que el temblor, si está presente.

Puede afectar a cualquier parte del cuerpo generando deformidades posturales como la “mano estriatal” (extensión de las articulaciones interfalángicas proximales y distales, con flexión de las articulaciones metacarpofalángicas), la disminución del braceo durante la marcha y una marcada cifosis. La resistencia a los movimientos de las extremidades puede ser de dos tipos: a) rigidez en “rueda dentada”, y b) rigidez en “tubo de plomo”.

- **Bradicinesia**

La bradicinesia hace referencia a una disminución en la velocidad y la amplitud de los movimientos voluntarios.

Es la principal causa de la discapacidad de los pacientes con EP.

La clínica comienza afectando típicamente las extremidades superiores, en concreto, la parte distal. La manifestación habitual es la disminución de la destreza manual de los dedos, reflejándose al abrocharse los botones de la ropa o atarse los zapatos.

A nivel de las extremidades inferiores, es común que los pacientes caminen con pasos cortos, arrastrando los pies, o refieran sensación de inestabilidad al andar; también pueden tener dificultad para levantarse de una silla o girarse en la cama.

A medida que la enfermedad progresa, puede aparecer la congelación y la festinación de la marcha (12).

La festinación se refiere a la tendencia del paciente a acelerar la marcha para evitar la caída hacia delante.

La bradicinesia puede detectarse a través de 4 maniobras: a) movimientos repetitivos de los dedos de las manos, b) movimientos circulares de una mano sobre la otra, c) movimientos simultáneos de pinza con los dedos índice y pulgar de una mano mientras con la otra se realizan círculos, y d) movimientos repetitivos del talón (Figura 2) (13,14).

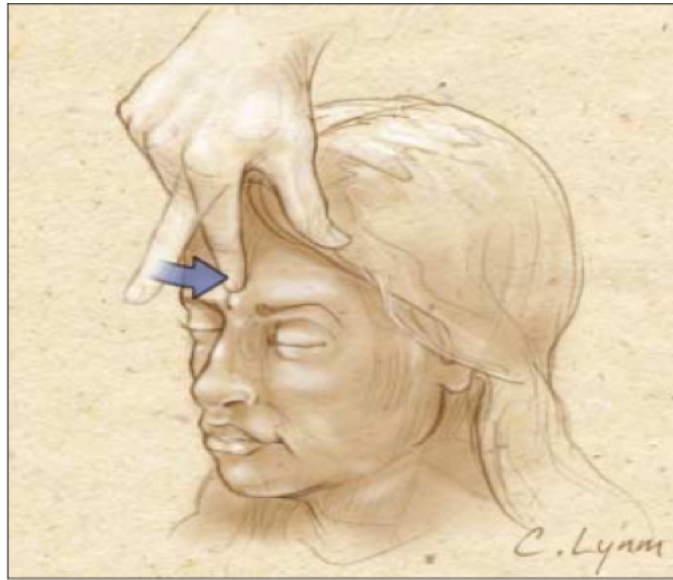


Figura 1. Evaluación del reflejo gablelar. En Rao (14)

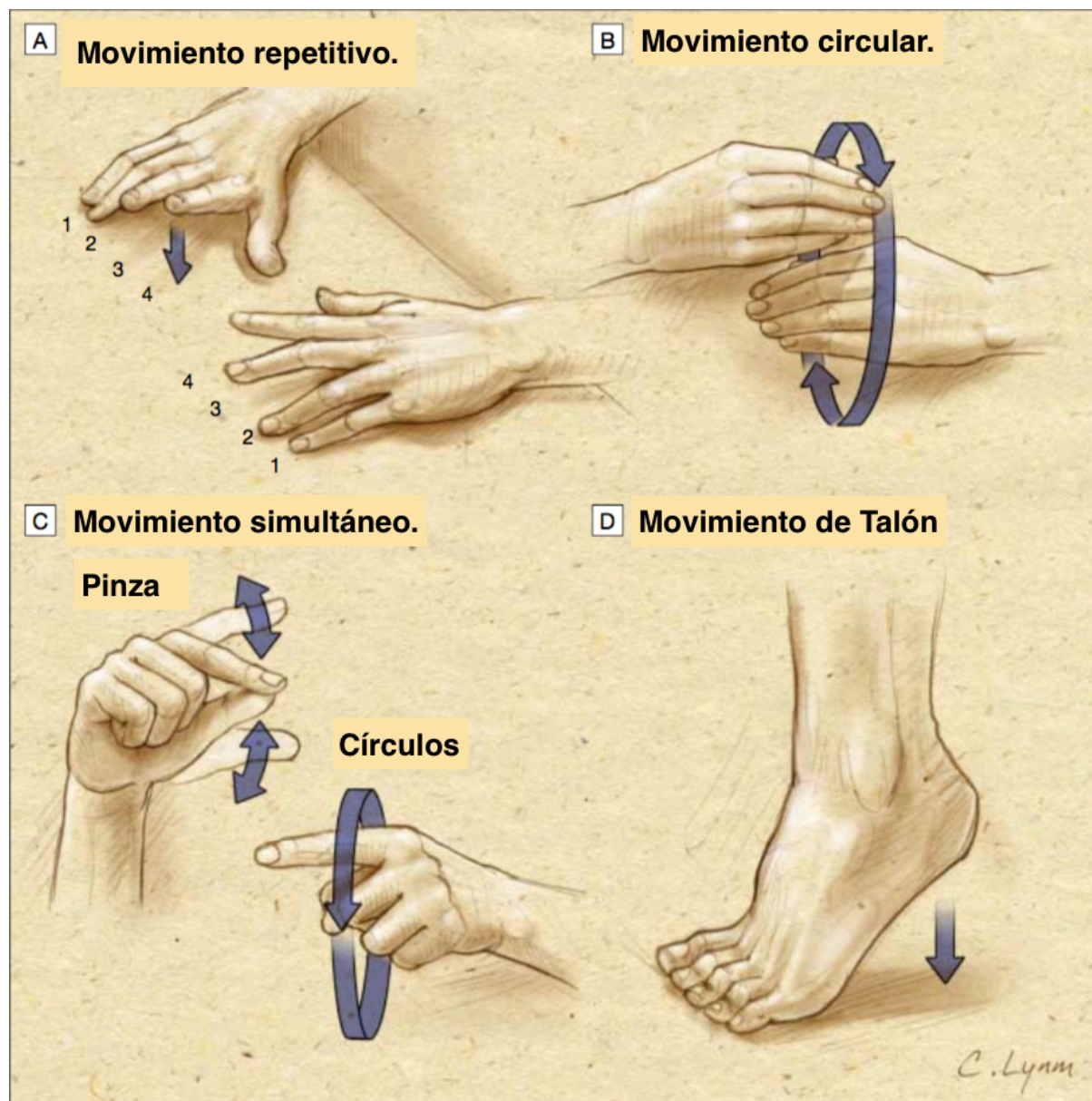


Figura 2. Maniobras para detectar la bradicinesia en un paciente con sospecha de Enfermedad de Parkinson. Modificado de Rao (14).

▪ Inestabilidad postural.

La inestabilidad postural responde a una alteración de los reflejos posturales a nivel del sistema nervioso central causando una sensación de pérdida del equilibrio y tendencia a las caídas.

Junto a los trastornos de la marcha, la inestabilidad postural es uno de los principales determinantes de la discapacidad en los pacientes con EP. Su aparición, habitualmente en las fases avanzadas de la enfermedad, define el estadio 3 de la clasificación de Hoen y Yahr.

Tabla 1. Clasificación de la Enfermedad de Parkinson por estadios de de Hoen&Yahr (15). Adaptado de la página web del Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la Sociedad Española de Neurología.

Estadio	Manifestaciones Clínicas
0	No hay signos de enfermedad.
1.0	Enfermedad exclusivamente unilateral.
1.5	Afectación unilateral y axial.
2.0	Afectación bilateral sin alteración del equilibrio.
2.5	Afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retropulsión (Test del empujón).
3.0	Afectación bilateral leve-moderada; inestabilidad postural pero físicamente independiente.
4.0	Incapacidad grave; aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda.
5.0	Permanece en una silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda.

Se evalúa clínicamente mediante el “test del empujón”, donde el examinador se sitúa detrás del paciente y tira firmemente de sus hombros. Se considera

normal cuando el paciente es capaz de mantener el equilibrio retrocediendo sólo un paso. Los pacientes con EP y alteración de los reflejos posturales, son más propensos a caer o dar múltiples pasos hacia atrás (14).

Rao *et al*, efectuaron una revisión sistemática con la intención de estimar la validez del examen neurológico en el diagnóstico clínico de la EP. Las manifestaciones clínicas y signos neurológicos que más contribuyeron a establecer el diagnóstico se muestran en la tabla 2. El reflejo glabellar se evalúa percutiendo con el dedo índice del examinador sobre la frente del paciente. El músculo orbicular ocular se contrae de forma refleja causando el parpadeo de ambos ojos. Este parpadeo reflejo normalmente se detiene. La persistencia del parpadeo es una respuesta positiva, referida por algunos autores como el signo de Myerson (14) (Figura 1).

Tabla 2. Razón de probabilidad de Enfermedad de Parkinson por la manifestación de signos y síntomas. Modificado de Rao (13).

Síntomas	RV(+)	RV(-)
Temblor de brazos o piernas	1,4 a 17	0,24 a 0,25
Temblor como síntoma inicial	1,3	0,6
Bradicinesia y rigidez	4,5	0,12
Dificultad para girarse en la cama	13	0,56
Dificultad para abrir frascos	6,1	0,26
Dificultad para levantarse de una silla	1,9 a 5,2	0,39 a 0,58
Patrón de marcha arrastrando los pies	3,3 a 15	0,32 a 0,50
Pérdida del equilibrio	1,6 a 6,6	0,29 a 0,35
Micrografía	2,8 a 5,9	0,30 a 0,44
Signos	RV(+)	RV(-)
Temblor	1,3 a 1,5	0,47 a 0,61
Temblor, rigidez y bradicinesia	2,2	0,5
Rigidez	0,99 a 2,8	0,38 a 1,5
Bradicinesia y rigidez	4,5	0,12
Reflejo glabellar persistente	4,5	0,13
Dificultad para caminar del talón a la punta de los pies	2,9	0,32

RV(+): razón de verosimilitud para positivos, RV(-) razón de verosimilitud para negativos.

1.3.4. Características de los síntomas no motores

Clásicamente, la EP se ha considerado como un trastorno motor. Sin embargo, hoy en día es universalmente reconocida como una enfermedad más compleja que abarca síntomas motores y no motores de tipo neuropsiquiátrico, disautonomías y dolor, principalmente.

Las manifestaciones no dopaminérgicas y los síntomas no motores (SNM), algunas veces ya están presentes antes del diagnóstico, y casi inevitablemente surgirán a medida que la enfermedad progresa. De hecho, los SNM dominan el cuadro clínico de la EP avanzada y contribuyen a una grave incapacidad, el deterioro de la calidad de vida y la reducción de la esperanza de vida.

Con relativa frecuencia, los SNM están infra-diagnosticados y, a menudo, inadecuadamente tratados. Algunos de estos síntomas (depresión, estreñimiento, dolor, problemas genitourinarios, trastornos del sueño, etc.) podrían mejorarse con un tratamiento apropiado (16).

▪ **Síntomas neuropsiquiátricos**

Los síntomas neuropsiquiátricos más frecuentes son la depresión, la demencia y la psicosis.

La depresión afecta a más de la mitad de los pacientes con EP, y puede preceder a los síntomas motores.

La demencia suele manifestarse un año después del inicio de los síntomas motores. De manera que, su aparición antes de este periodo de tiempo, obliga a descartar otros tipos de demencia. La alteración del aprendizaje, la pérdida de funciones visuoespaciales y la disminución de la fluidez verbal son las

manifestaciones más características. Se han establecido unos factores de riesgo para el desarrollo de la demencia que incluyen la edad y la gravedad de los signos y síntomas extrapiramidales. También se ha asociado la demencia con el subtipo de EP en el que predomina la inestabilidad postural y los trastornos de la marcha. Es decir, que aquellos pacientes en los que el predominio de la clínica sea el temblor, el riesgo de sufrir una demencia será menor (17).

La psicosis es una manifestación clínica frecuente en la EP y, aunque clásicamente se asociaba con el tratamiento con agonistas de la dopamina, estudios recientes señalan que hasta un 40% de pacientes con EP sin tratamiento, sufren alucinaciones (18).

▪ **Trastornos del sueño**

Los trastornos del sueño que con mayor frecuencia sufren estos pacientes son la fragmentación del sueño y el despertar precoz. Afectan hasta al 80% de los enfermos. Distintas son las causas ligadas a la alteración del sueño: nicturia, calambres musculares, pesadillas y dificultad para girarse en la cama, son las más frecuentes.

La hipersomnia diurna es también una alteración del sueño común, y frecuentemente asociada al tratamiento con los agonistas de la dopamina.

- **Disautonomías**

Las alteraciones del sistema nervioso autónomo se traducen en la presencia de hipotensión ortostática, disfunción sexual, alteraciones urinarias, disfagia y estreñimiento, entre otras.

- **Dolor**

El dolor es una manifestación clínica muy frecuente y que puede acontecer en cualquier estadio de la EP, afectando preferentemente a la cara, el abdomen, los genitales y las articulaciones. Las características y etiologías del dolor pueden ser muy variadas: musculoesquelético, neuropático, distónico, relacionado con la acatisia, o un dolor primario, central e indefinido.

1.4. Criterios diagnósticos

Dado que en la actualidad no se dispone de análisis sanguíneos ni de otras pruebas complementarias concluyentes, es la clínica el pilar fundamental para establecer el diagnóstico de EP.

Características clínicas que avalen el diagnóstico de EP son la bradicinesia, el temblor y la rigidez, además de un inicio unilateral, un curso progresivo lento y una buena respuesta al tratamiento farmacológico.

Los criterios clínicos más usados son los propuestos por la UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Criteria (UK PDS Brain Bank Criteria), que se muestran en la tabla 3. La principal limitación de estos criterios es la validez en los estadios iniciales de la enfermedad.

En el diagnóstico diferencial lo más importante es distinguir la EP de una enfermedad sin parkinsonismo como es el temblor esencial, o de un parkinsonismo inducido por fármacos, ya que el tratamiento es diferente. Por el contrario, la distinción entre una EP Primaria o un parkinsonismo vascular o neurodegenerativo, siendo importante, no es tan relevante desde el punto de vista terapéutico ya que todas ellas responden, en alguna medida, al tratamiento dopaminérgico.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de la EP de la UK PDS Brain Bank Criteria. En García Ruiz-Espiga, Guía Oficial de Práctica Clínica de la EP, 2009 (19).

Diagnóstico de parkinsonismo	
Brdicinesia	
Al menos uno:	Rigidez muscular
	Temblo de reposo a 4-6 Hz
	Inestabilidad postural no por alteración visual primaria, vestibular, cerebelosa o propioceptiva.
Criterios de exclusión para la Enfermedad de Parkinson	
Historia de ictus repetidos con progresión escalonada	
Historia de traumatismo craneal repetido	
Historia de encefalitis o crisis oculógiras	
Más de un familiar afectado	
Remisión sostenida	
Manifestaciones estrictamente unilaterales después de tres años	
Parálisis supranuclear de la mirada	
Signos cerebelosos	
Alteración autonómica precoz y grave	
Demencia grave precoz	
Signo de Babinsky	
Tumor cerebral o hidrocefalia	
Respuesta negativa a dosis altas de levodopa (excluida la malabsorción)	
Exposición a metil-fenil-tetrahidropiridina (MPTP) u otra neurotoxina	
Criterios adicionales de apoyo (tres para el diagnóstico definitivo)	
Inicio unilateral	
Temblo de reposo	
Afectación progresiva	
Asimetría persistente	
Respuesta excelente a levodopa (70-100%)	
Corea grave inducida por la levodopa	
Respuesta a la levodopa durante al menos cinco años	
Curso clínico de diez años o más	

2.El tratamiento con levodopa de la EP

La administración de levodopa para resolver la deficiencia de dopamina, sigue siendo la terapia más efectiva en el tratamiento de la EP moderada a severa y así es usada en el cuidado de la mayoría de los pacientes (20).

La óptima relación de eficacia y tolerancia de la terapia con levodopa (L-Dopa) en los pacientes con EP, le confiere el liderazgo en el arsenal terapéutico, estableciéndose como la medicación “patrón oro”. La demostración de que la levodopa oral mejoraba los síntomas motores de la EP fue proclamada como un triunfo de la farmacología.

Sin embargo, los problemas que acarrearía el tratamiento con L-Dopa ya se advertían en la publicación inicial de George Cotzias en el *New England Journal of Medicine* de 1967. La levodopa inducía discinesias que aparecían a los pocos meses del tratamiento (21).

Los conocimientos actuales permiten afirmar que la progresión de la enfermedad no se ve retrasada, ni tampoco acelerada, por el tratamiento con L-Dopa (22).

En las primeras fases de la enfermedad, la administración oral de L-Dopa ofrece un resultado óptimo y equilibrado. Sin embargo, a medio y largo plazo, la terapia condena a la aparición “in crescendo” de complicaciones motoras tales como las fluctuaciones y las discinesias. La duración de la respuesta a la levodopa se acorta y la ventana terapéutica se estrecha, dando como resultado unas fluctuaciones imprevisibles, con oscilaciones anárquicas *on-off*, lo cual llega a ser incapacitante (23).

La mayoría de los pacientes que reciben L-Dopa desarrollan este tipo de complicaciones al cabo de varios años de tratamiento, lo que supone un notable impacto en su calidad de vida. A medida que las fluctuaciones motoras se agravan, el tratamiento médico convencional resulta insuficiente para el control adecuado de los síntomas. En las fases más avanzadas, son el trastorno de la marcha, la alteración del equilibrio y el deterioro cognitivo, los signos y síntomas dominantes, quedando las complicaciones motoras en un segundo plano; estas alteraciones se presentan hasta en el 50% de los pacientes con EP transcurridos cinco años de tratamiento con L-Dopa (24).

Aunque las discinesias se consideran un efecto adverso del tratamiento dopaminérgico, principalmente la progresión de la degeneración neuronal junto con otros factores, juegan un papel importante en la aparición y evolución de estos trastornos motores (25) (Figura 3).

Los factores que influyen en la aparición de las discinesias se agrupan en:

-
- Factores relacionados con el paciente:
 - Sexo femenino.
 - Bajo índice de masa corporal.

 - Factores relacionados con la enfermedad:
 - Edad de aparición de la enfermedad, que está inversamente relacionado con el riesgo de discinesias. A los 5 años de tratamiento con L-Dopa, el riesgo de discinesias es de un 70% si la enfermedad debutó a los 40-50 años; por el contrario, el riesgo de discinesias será de 40% si la EP apareció a los 50-60 años (22,26).
 - Fenotipo clínico de la EP. Una clínica con una dominancia de temblor tiene menor riesgo de discinesias que los que se manifiestan con rigidez (27).

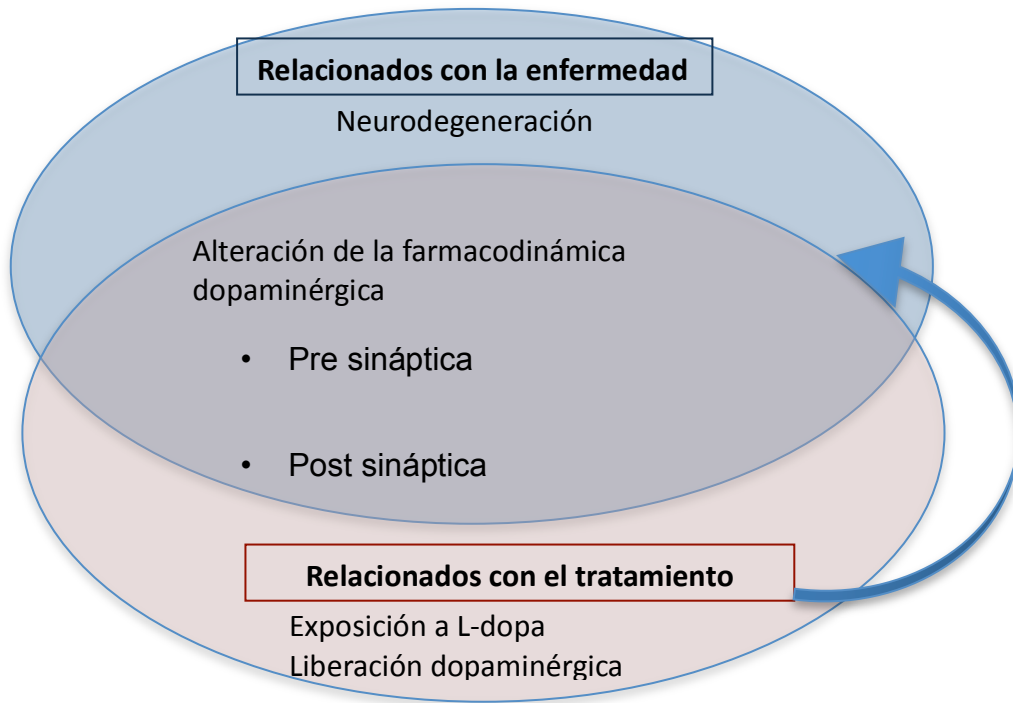


Figura 3. Principales mecanismos patogénicos de las discinesias.

La levodopa oral combinada con un inhibidor de la descarboxilasa ofrece un buen control de la mayoría de los signos y síntomas de la EP, durante los primeros años.

Pero, en la EP avanzada, la vida media de la levodopa en el plasma se acorta, quedando restringida a 90 minutos; ello, unido al errático vaciamiento gástrico de la medicación administrada vía oral, suponen una circunstancia desfavorable para mantener un adecuado control de los síntomas debido a que las concentraciones de levodopa en plasma son muy variables y,

probablemente a consecuencia de esto, aparecen las fluctuaciones motoras (28,29).

Dado que en el curso del tratamiento no se producen cambios en la farmacocinética periférica de la L-Dopa, la aparición de las fluctuaciones se ha atribuido a la progresiva degeneración de los terminales dopaminérgicos y la consecuente disminución de la capacidad de almacenamiento de dopamina.

A medida que progresa la enfermedad, los efectos de la L-Dopa que son de larga duración en un comienzo, en las fases avanzadas esta eficacia disminuye. La estimulación pulsátil de los receptores por parte de la L-Dopa, con una vida media corta en el plasma sanguíneo, es un factor que contribuye a la aparición de las discinesias (30).

En los estados avanzados de la enfermedad, se advierte una creciente correlación entre las fluctuaciones o discinesias y las variaciones en las concentraciones plasmáticas de L-Dopa asociado a la disponibilidad intermitente de los receptores estriados.

Los principales factores implicados en las variaciones de las concentraciones de L-Dopa en plasma se muestra en la tabla 4 (31, 32) .

Tabla 4. Principales factores implicados en las variaciones de las concentraciones plasmáticas de levodopa.

1	El vaciamiento gástrico irregular, especialmente según avanza la enfermedad.
2	La competición entre L-Dopa y los aminoácidos de la dieta, para ser absorbidos en el intestino delgado.
3	La rapidez de la absorción intestinal.
4	La brevedad en la vida media, distribución y eliminación de la L-Dopa.

2.1. Farmacocinética de la L-Dopa

El objetivo del tratamiento es asegurar una estimulación dopaminérgica continua y menos pulsátil de las terminales nerviosas del cuerpo estriado. Ésta, podría tener efectos clínicos beneficiosos como es la reducción de las fluctuaciones motoras.

Diversas son las estrategias farmacológicas empleadas para conseguir que los niveles plasmáticos de medicación sean más estables, lo que redundaría en una mayor permanencia y constancia de la dopamina en el núcleo estriado (Figura 4).

Con esta intención, se han empleado agonistas dopaminérgicos de acción larga y de absorción transdérmica, junto con inhibidores de la catecol-O-metil transferasa (COMT) y de la monoamino oxidasa (MAO)(33).

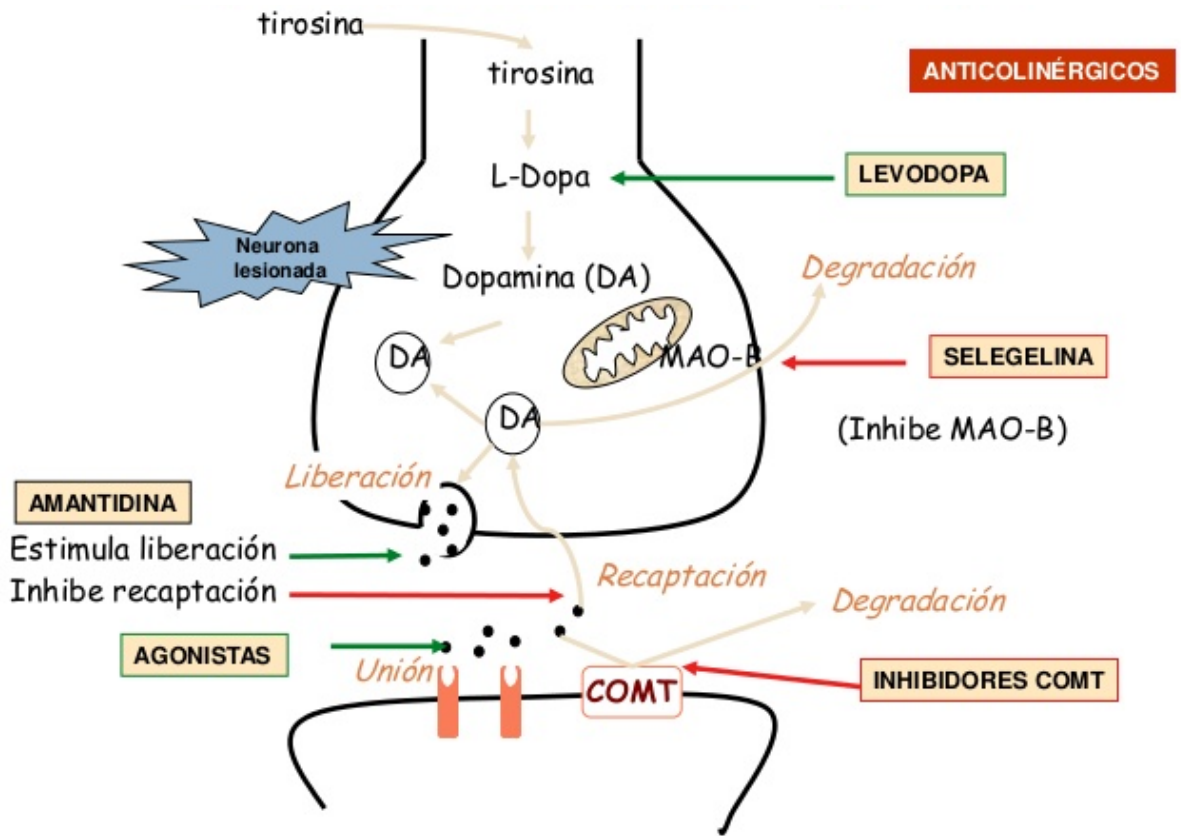


Figura 4. Estrategias farmacológicas en la Enfermedad de Parkinson para conseguir niveles plasmáticos más estables de dopamina.

El actual modelo patogénico apunta que son factores degenerativos y farmacológicos los que contribuyen al desarrollo de las discinesias.

La administración de levodopa vía oral, debido a su corta vida media e irregular absorción como consecuencia del errático vaciamiento gástrico, no asegura una biodisponibilidad plasmática constante a pesar de la toma de múltiples dosis a los largo del día.

En los estadios iniciales de la EP, la levodopa es captada por las neuronas y sus terminales donde es convertida en dopamina, la cual es almacenada en las vesículas sinápticas y liberada de una forma fisiológica (Figura 4).

A medida que progresa la enfermedad disminuyen el número de células dopaminérgicas, y los terminales residuales pierden, en primer lugar la capacidad de almacenar y, posteriormente, de producir y liberar la dopamina derivada de la levodopa exógena. En esta fase avanzada de la enfermedad, los niveles de dopamina en el espacio sináptico dependen estrictamente de las concentraciones plasmáticas de levodopa, de forma que los niveles en plasma y en la terminación sináptica están sincronizados (34).

La estimulación pulsátil conlleva a unos cambios patológicos por mala adaptación a nivel post-sináptico, que contribuirán al desarrollo de las discinesias (35).

Estudios recientes indican que las vías no dopaminérgicas como la serotoninérgica, GABAérgica, adrenérgica y glutamatérgica juegan un importante papel en las discinesias. En particular, las neuronas serotoninérgicas disponen de una capacidad enzimática para convertir la levodopa exógena en dopamina, pero en ausencia de un mecanismo de control de la recaptación que regule su concentración extra-sináptica (36).

Dado que los factores relacionados con el paciente son inevitables, y que no se dispone de tratamiento para la degeneración neuronal, las líneas

terapéuticas y de investigación relacionadas con las discinesias se focalizan en las siguientes áreas:

- Reducir la exposición a la levodopa.
- Proporcionar una liberación dopaminérgica continua.
- Compensar los cambios postsinápticos que acontecen en las vías dopaminérgicas y no-dopaminérgicas, como consecuencia de la degeneración neuronal y de la administración crónica de levodopa.

2.2. Estrategia terapéutica para el ahorro de levodopa

En el estudio ELLDOPA se observó que a los 9 meses de tratamiento con levodopa, el 13% de los pacientes expuestos a las dosis más altas (600 mg/día) desarrollaron discinesias, en contraste con el 3% de aquellos que recibían las dosis más bajas (150 mg/día) (22,37).

Los datos indican que, para prevenir las complicaciones motoras la dosis prescrita de levodopa no debe exceder la mínima necesaria para controlar los síntomas, esto es, por debajo de 300-400 mg/día. En la EP avanzada, ya presentes las discinesias, se puede intentar reducir la dosis de levodopa para atenuar su severidad aunque esta actuación puede incrementar la duración del periodo en *off*.

Otro determinante es la duración de la exposición a la levodopa, de manera que conviene retrasar la introducción de la levodopa, administrando en estadios iniciales otros tratamientos sintomáticos tales como los agonistas de la dopamina.

2.2.1. Agonistas de la Dopamina

Varios estudios controlados aleatorizados, en pacientes con EP en estadios iniciales, mostraron que la monoterapia con agonistas dopaminérgicos (ropinirol, pramipexol, pergolida y carbegolina) aliviaban los síntomas parkinsonianos con menor riesgo de discinesias y de fluctuaciones motoras que con la terapia con levodopa (38).

Una revisión de la biblioteca Cochrane comparó el riesgo/beneficio de diferentes estrategias terapéuticas en la EP precoz observando que en los estudios aleatorizados que comparaban los agonistas de la dopamina con la levodopa, existía una mayor tasa de fracaso terapéutico en los pacientes que tomaban los agonistas debido bien a los efectos secundarios, o bien a la falta de eficacia del tratamiento (39).

Una vez que se ha introducido la levodopa en el tratamiento de la EP, los agonistas dopaminérgicos ya no aportan un efecto preventivo del desarrollo de complicaciones motoras. Esta es la conclusión que se extrae de un estudio multicéntrico, doble ciego, de ropinirol añadido a levodopa. Ropinirol permite

reducir la dosis de levodopa, pero los efectos secundarios son los mismos que con placebo, esto es, 15.8% para el grupo con ropinirol y 16.7% en el grupo con placebo (40).

2.2.2. Liberación dopaminérgica continua

Los preparados farmacológicos que se han estudiado para conseguir unos niveles plasmáticos estables de dopamina son la apomorfina y el gel a base de levodopa y carbidopa.

La apomorfina es un agonista de la dopamina D1-D2 que puede ser administrada por vía subcutánea mediante una bomba portátil de infusión continua, habitualmente 12-16 horas diarias. Los resultados de los estudios convergen en que la apomorfina puede reducir los periodos en *off* de los pacientes, sin embargo existe disparidad de opiniones en cuanto al efecto de la apomorfina sobre las discinesias (41).

Un estudio multicéntrico español, con 35 centros participantes y 82 pacientes con apomorfina subcutánea, durante al menos tres meses, con un seguimiento medio de 20 meses, mostró una reducción de las horas en *off* ($P < 0.0001$) y de la severidad de las discinesias ($P < 0.0006$), pero con efectos secundarios como los nódulos cutáneos, alteraciones neuropsiquiátricas, náuseas, somnolencia diurna e incluso un empeoramiento de las discinesias (42,43).

La formulación de levodopa con carbidopa en gel permite administrar esta medicación continua y directamente al intestino, mediante una bomba de perfusión portátil y una sonda trans-abdominal (PEG). Así se evita el problema del vaciamiento gástrico y la consiguiente irregular absorción intestinal de la levodopa. El sistema de infusión continua obtiene unos niveles plasmáticos de levodopa estables resultando una producción y una liberación de dopamina continua en el espacio sináptico. (25)

La liberación intraduodenal de medicación dopaminérgica permite obtener unas curvas más estables de concentración plasmática, con lo que se consigue una estimulación constante de los receptores dopaminérgicos estriatales, simulando la situación fisiológica normal (Figura 5).

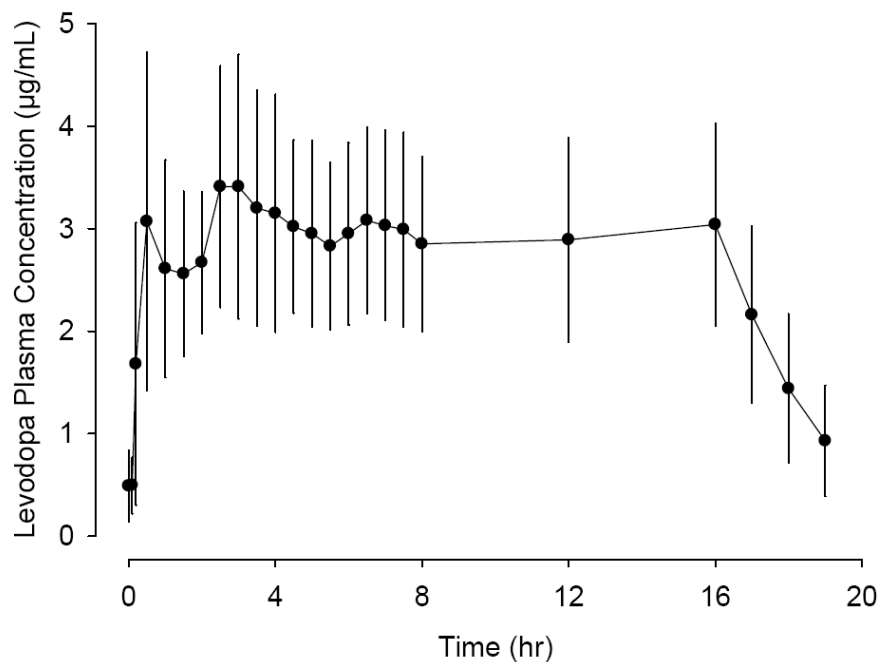


Figura 5. Concentraciones plasmáticas vs. perfil temporal de Levodopa con perfusión de 16 horas de infusión intestinal continua de un gel de levodopa y carbidopa (44).

El primer trabajo que compara apomorfina (43 pacientes) y la infusión intestinal de levodopa/carbidopa (LCIG) (44 pacientes), es un estudio multicéntrico, observacional, prospectivo, con una duración de 6 meses. Se observó una mayor mejoría, estadísticamente significativa, con LCIG que con apomorfina en los síntomas no motores. Ambos grupos mejoraron en la percepción de la calidad de vida, sin embargo destaca la diferencia en el alivio de los SNM, a favor de la LCIG (75% frente a 40%) (43).

Otra estrategia, aunque fallida, es la levodopa/carbidopa de liberación controlada, formulada en una matriz polimérica erosionable que retarda la liberación de la levodopa. Con esta fórmula se consiguen unos niveles plasmáticos más equilibrados que con la levodopa oral, pero su biodisponibilidad es inferior (71% frente a 99%) y es más lenta en alcanzar la concentración máxima; por tanto, la respuesta clínica se encuentra retrasada (2.2 horas contra 1.1 horas). Con estas características, la dosis diaria de medicación necesaria para mantener un adecuado control de los síntomas motores es mayor que con otras formulaciones, con el riesgo de incrementar las discinesias.

Con la intención de modificar la farmacocinética de la levodopa, se han empleado los bloqueantes de la enzima Catecol-O-Metil-Transferasa (COMT). La entacapona, un inhibidor reversible y específico de la COMT, aumenta la vida media de la levodopa en un 25-50% sin incrementar el pico de concentración. La combinación de levodopa/carbidopa/entacapona en las primeras etapas de la EP, no reduce el riesgo de discinesias. Al contrario, a pesar de aportar una liberación de dopamina continua, este tratamiento aumenta el riesgo de las discinesias comparado con el tratamiento de levodopa/carbidopa, quizás debido al incremento en la exposición a levodopa. Por esta misma razón, en estados avanzados de la EP, añadir entacapona al tratamiento antiparkinsoniano resulta en una mejoría de las fluctuaciones motoras pero paralelamente podrían empeorar las discinesias (45,46).

Recientemente se han desarrollado nuevas formulaciones para intentar solventar las limitaciones farmacocinéticas de la levodopa, con el objetivo de ofrecer una liberación más continua y estable.

- IPX066 (Impax Laboratories Inc., Hayward, Estados Unidos) es una nueva formulación de liberación controlada. Los resultados preliminares de un estudio multicéntrico, Fase II, doble ciego, que involucró a 381 pacientes levodopa-naïve, con tres dosificaciones distintas, fueron satisfactorios en lo referente a la efectividad clínica y la farmacocinética. El problema fue la tolerancia de la nueva formulación en los regímenes de altas dosis (47).
- XP21279 es un profármaco de levodopa que se absorbe activamente a través de los transportadores de nutrientes de alta capacidad distribuidos a lo largo del tracto gastrointestinal, siendo así rápidamente convertido en levodopa por acción de la descarboxilasa. Un estudio doble ciego comparó la nueva formulación con levo/carbidopa de liberación inmediata. La XP21279-carbidopa disminuyó la duración diaria del tiempo en *off*, con una diferencia no estadísticamente significativa ($P=0.49$). También redujo la variabilidad de las concentraciones de levodopa en plasma, con una diferencia estadísticamente significativa (48).

2.3. Opciones terapéuticas en la EP avanzada

Cuando el tratamiento convencional fracasa en el control de la EP, existen tres terapias que pueden disminuir el lastre de las complicaciones motoras.

Las tres opciones terapéuticas necesitan de sus respectivos dispositivos para la administración de la medicación:

- Apomorfina, administrada vía subcutánea mediante la inyección intermitente de bolos durante el día o mediante una bomba de perfusión continua.
- Bomba de infusión continua intestinal de un gel de levodopa/carbidopa, administrado a través de una gastroyeyunostomía. (LCIG)
- Estimulación cerebral profunda (DBS) del núcleo subtalámico, del globo pálido o del núcleo talámico intermedio ventral.

La elección de una de estas terapias debe tener en consideración no sólo la gravedad de los síntomas motores y no motores de la EP, sino también factores individuales como la edad, los años de EP, el apoyo familiar, la calidad de vida, etc.

Actualmente no se dispone de datos que comparen directamente estas terapias, que permitan tomar la decisión de elegir una opción frente a las otras. Y dada la complejidad de estos tratamientos, no es previsible que en un futuro próximo se generen estudios que permitan extraer conclusiones basadas en la evidencia científica.

Cada una de las opciones terapéuticas ha obtenido datos de eficacia en lo que se refiere a los síntomas motores, las fluctuaciones *on-off* y las discinesias; de entre las tres opciones terapéuticas, la DBS es la que ha generado mayor nivel de evidencia. Sin embargo, en la práctica clínica diaria, las decisiones terapéuticas han de tomarse sobre pacientes que no cumplen los estrictos criterios de inclusión y exclusión de los ensayos clínicos. Factores como el deterioro cognitivo, la presencia de trastornos psiquiátricos, problemas del habla, alteraciones de la marcha y del equilibrio, además de otras patologías médicas, obligan a valorar detenidamente la decisión del tratamiento (49).

La infusión intestinal continua de L-Dopa tiene las siguientes características:

- Evita el vaciamiento gástrico errático que redundaría en una disminución en la absorción del fármaco.

- Ignora la función valvular del píloro con lo que se reduce la variabilidad en la concentración plasmática de L-Dopa, garantizando un aporte estable de medicación al núcleo estriado.

La L-Dopa se administra disuelta en un gel a través de un sistema de infusión. Este sistema se compone de una fórmula galénica de L-Dopa en suspensión micronizada en un gel espesante de carmelosa sódica. Se presenta en combinación de L-Dopa (20 mg/ml) y de un inhibidor de dopadescarboxilasa, la carbidopa (5 mg/ml), almacenado en contenedores de 100 ml (levodopa 2.000 mg / carbidopa 500 mg) que se ajustan a un sistema portátil para la infusión intestinal a través de una sonda. La colocación de la sonda intestinal se efectúa a través de la técnica de gastrostomía endoscopia percutánea (PEG).

2.4. Indicaciones del tratamiento con LCIG

La indicación aprobada para esta terapia se ha establecido en el tratamiento de la EP avanzada con fluctuaciones motoras graves y discinesias, en aquellos pacientes en los que las distintas combinaciones de medicamentos antiparkinsonianos convencionales no proporcionan resultados satisfactorios (Tabla 5).

Es conveniente realizar una prueba previa administrando la LCIG mediante una sonda nasoyeyunal transitoria para constatar que se obtiene una

respuesta clínica positiva; algunos autores defienden un cambio rápido de la polimedicación antiparkinsoniana a la dosis equivalente de LCIG, sin necesidad de efectuar el test de prueba (50).

Tabla 5. Criterios de inclusión y de exclusión para el tratamiento con LCIG de la EP. En Valdeoriola (51).

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Enfermedad de Parkinson avanzada	Hipersensibilidad a Levodopa o Carbidopa
Persistencia de buena respuesta a Levodopa	Demencia
Presencia de fluctuaciones que provoquen incapacidad	Glaucoma
Los tratamientos disponibles en terapia oral se han probado exhaustivamente sin resultados óptimos	Insuficiencia hepática, renal o cardiaca grave
Ausencia de enfermedades asociadas que limiten la supervivencia o la calidad de vida	Arritmias cardíacas graves
Ausencia de problemas cognitivos graves	Accidente cerebrovascular agudo reciente
Ausencia de complicaciones psiquiátricas activas	Contraindicaciones por efectos adrenérgicos: feocromocitoma, hipertiroidismo, síndrome de Cushing
Buen apoyo de la familia / cuidadores	Contraindicaciones para PEG

La cantidad de medicación diaria necesaria se distribuye en tres dosis ajustada individualmente, tomando como referencia una dosis vespertina (100-200 mg de L-Dopa en 10-30 minutos), una dosis de mantenimiento (40-120 mg/h de L-Dopa) y una dosis adicional (0.5-2 ml) si reaparece el fenómeno *off*.

La LCIG generalmente se administra en monoterapia durante 16 horas diarias; es aconsejable retirar la bomba de perfusión por la noche, para evitar el fenómeno de tolerancia y que el sistema de perfusión resulte incómodo al paciente durante su descanso nocturno. En casos seleccionados puede mantenerse la infusión durante la noche ya que estudios recientes señalan, no sólo la ausencia de fenómenos de tolerancia sino que mejoran el sueño nocturno y la acinesia (52,53).

2.5. Experiencia con infusión de levodopa

Los primeros estudios con infusión de Levodopa se remontan a hace 40 años, empleando entonces la vía intravenosa.

Fue en 1975, cuando Shoulson *et al.*, de la Universidad de GeorgeTown (Rochester, Nueva York), observan la estabilidad de los niveles plasmáticos de levodopa tras su administración intravenosa en siete pacientes con EP severa, apreciando una significativa mejoría de sus trastornos motores. Los autores sugerían, con los resultados obtenidos, que tanto los mecanismos centrales dopaminérgicos como las alteraciones en los niveles plasmáticos circulantes de dopamina podrían contribuir a la respuesta *on-off* de la Levodopa. Apuntaban que la infusión intravenosa conlleva unas

modificaciones farmacodinámicas que se traducen en una mejoría clínica (54–56).

Mouradian *et al.*, de la RWJMS^a(Rutgers, Nueva Jersey), observaron que en doce pacientes con EP severa sometidos a infusión parenteral, las fluctuaciones motoras no sólo mejoraban, sino que esta mejoría persistía durante una media de tres días después de haber retirado la infusión y retomar la pauta de tratamiento oral. Se plantean que la administración intravenosa en perfusión continua podría revertir los cambios inducidos en los patrones de respuesta a consecuencia de una estimulación pulsátil, en vista de la persistencia del efecto terapéutico pese a haber retirado la perfusión. (57)

Las dificultades y limitaciones que conlleva la administración intravenosa propiciaron el avance de infusiones administradas vía enteral.

El grupo de la Universidad de Rochester, en concreto el Dr. Roger Kurlan *et al.*, en 1986 plantean como hipótesis de trabajo que el retrasado, y a veces también errático, vaciamiento gástrico de la levodopa administrada vía oral, juega un papel importante en la patogénesis de las fluctuaciones motoras *on-off*. Para el estudio, la Levodopa se preparó en una solución de ácido ascórbico al 2%. En tres pacientes con fluctuaciones resistentes al tratamiento

^a Robert Wood Johnson Medical School (Rugerts, Universidad de Nueva Jersey, Estados Unidos).

convencional, la infusión continua de Levodopa directamente al duodeno, a través de una sonda nasoduodenal, obtuvo un destacado efecto terapéutico incluyendo la reducción de las fluctuaciones motoras. En uno de los tres pacientes, la infusión duodenal produjo mayores beneficios administrada de forma continua frente a los pacientes que recibieron la levodopa de forma intermitente. La infusión continua redujo la variabilidad de los niveles plasmáticos de levodopa y mejoró en un 47% el tiempo en *on*.

Pese a ser resultados preliminares, concluyen que la liberación de levodopa directamente en el duodeno reduce los problemas de retraso del vaciamiento gástrico, y puede ser una terapia adecuada para su administración a largo plazo en pacientes seleccionados (58).

Los primeros estudios con la nueva formulación de levodopa en gel, datan de comienzos de los años 90, en la Universidad de Uppsala, Suecia. Allí, Bredberg et al. compararon la función motora de cinco pacientes con EP avanzada en tratamiento con medicación oral frente al tratamiento con la infusión continua duodenal de gel con levodopa (59).

El gel estaba formado por comprimidos de levodopa/carbidopa, molidos (suspensión micronizada) y dispersados en una solución de metilcelulosa acuosa al 1.8%. Con este gel, se habían solucionado los problemas iniciales relacionados con la poca solubilidad de la levodopa que obligaban a tener que realizar las infusiones con una gran cantidad de volumen.

La dispersión obtenida se administró directamente al duodeno/yeyuno a través de una sonda nasoyeyunal y acoplada una bomba de perfusión continua portátil. Los patrones de administración del gel variaron en función del número de dosis diarias y del número de días que se mantiene un determinado régimen de tratamiento.

El efecto del tratamiento se evaluó revisando videograbaciones realizadas cada 30 minutos, y estudiando los niveles plasmáticos de levodopa.

Los resultados desvelaron que, la infusión continua del gel mejoró la función motora en los cinco pacientes estudiados, y que las fluctuaciones motoras disminuyeron cuando los enfermos recibían la infusión continua, lo que no sucedía cuando los pacientes seguían el tratamiento oral.

Además, en los enfermos con medicación oral, las variaciones en las concentraciones plasmáticas de levodopa fueron entre 3 y 10 veces superiores a las que se producían cuando los enfermos estaban con infusión continua, ya que en este segundo escenario destacaba la estabilidad de los niveles de levodopa en plasma. El coeficiente de variación plasmática disminuyó de un 45% en el tratamiento oral, a un 12% en la infusión continua.

Los resultados por tanto, incentivaron el desarrollo de un sistema de infusión duodenal con Levodopa en dispersión, para uso clínico en pacientes seleccionados.

Desde 1991 hasta 2004, la nueva formulación en gel LCIG se administró con licencias individuales (nominado para cada paciente) o como uso compasivo.

En 2001, el gel espesante pasó de ser metilcelulosa a ser carmelosa sódica.

En 2004 se autorizó su comercialización en varios países europeos con la indicación de EP avanzada para la administración de LCIG.

En España fue en el año 2006 cuando se autorizó el empleo de LCIG en la EP avanzada.

Recientemente, a comienzos del 2015, la formulación en gel de levodopa/carbidopa ha sido aprobada por la FDA^b a raíz de los resultados de un ensayo clínico Fase III, controlado, aleatorizado, doble ciego, doble simulación, en el que se evalúa la eficacia y seguridad del medicamento, y que ha aportado los argumentos necesarios para la autorización del registro y la comercialización del fármaco en los Estados Unidos (60).

^b FDA es la Food & Drug Administration. Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos. Equivale a la Agencia Española del Medicamento.

2.6. Eficacia del tratamiento con LCIG

En los próximos apartados se revisará el efecto del tratamiento con LCIG sobre los aspectos más cruciales de la enfermedad: la concentración de levodopa en el plasma, la modificación de los síntomas motores y de la clínica no motora, y como resultado de lo anterior, la repercusión sobre la calidad de vida.

2.6.1. Eficacia sobre los niveles plasmáticos de levodopa

El resultado pionero de tres ensayos clínicos, junto a una experiencia clínica a largo plazo de hasta 7 años en el trabajo de Nilsson *et al.*, mostraron que la infusión enteral de la nueva formulación levodopa/carbidopa ofrecía una menor variabilidad en las concentraciones de levodopa en plasma, además de una mejoría clínica, en referencia a las fluctuaciones motoras y las discinesias. (61–64)

En el año 2005, Nyholm *et al.* comparan en 24 pacientes la eficacia del tratamiento con la infusión de LCIG en monoterapia, frente al tratamiento convencional optimizado con varios fármacos, todos administrados vía oral.

En concreto, Nyholm *et al.* observaron un aumento del tiempo del periodo *on* de 2 a 8 horas, lo que suponía un incremento medio de 4,5 horas; también

observaron que las discinesias se redujeron en mayor medida en los enfermos que recibían la infusión duodenal en comparación con los que eran tratados con la medicación oral. En cuanto al periodo de tiempo en *off*, éste se redujo significativamente en el grupo que recibió la infusión de LCIG (63).

En consonancia con los autores precedentes, en el año 2008, el trabajo alemán de Eggert *et al.*, también mostró una disminución de la duración del periodo en *off*, del 50% al 11% en un grupo de 13 pacientes tratados con LCIG. Asimismo disminuyó el porcentaje de tiempo en el que el paciente sufría discinesias incapacitantes (65).

Nilson *et al.*, en un estudio retrospectivo de 28 pacientes y un máximo de 7 años de seguimiento, obtuvieron unos resultados acordes con los publicados previamente en cuanto a la eficacia del tratamiento con LCIG en relación a los síntomas motores de la enfermedad, y señalan la escasa o nula progresión de la EP en los pacientes con mayor tiempo de tratamiento con LCIG, especulando que podría deberse al hecho de mantener unos niveles plasmáticos estables de dopamina (66).

2.6.2. Eficacia sobre los síntomas motores de la EP.

El tratamiento con LCIG ha demostrado mejorar las complicaciones motoras con un incremento del tiempo del periodo en *on*, una reducción del periodo en

off, y una disminución de tiempo en el que el paciente presenta discinesias severas (63,66–70).

En 2010, el grupo español de Puente *et al.*, evaluó los resultados del tratamiento con LCIG en nueve pacientes durante 18 meses, en dos hospitales de Cataluña (Barcelona y Sabadell), en términos de control de los síntomas motores, la duración del periodo *on*, y el impacto del tratamiento sobre la calidad de vida de los pacientes (68).

Antonini *et al.*, además de observar la mejoría de los tiempos en *off* y reducción de las discinesias, apreció que el beneficio persistía al año de tratamiento con LCIG (67)

2.6.3. Eficacia sobre los síntomas no motores de la EP.

Los síntomas no motores son frecuentes en los estadios avanzados de la enfermedad afectando considerablemente la calidad de vida de los pacientes. Muchos de estos síntomas se intensifican en los periodos en *off*, por lo que una reducción en la duración del tiempo de estos periodos implica una mejora de los SNM.

El trabajo de Honig *et al.* en 2009, fue la primera demostración de que una estimulación continua dopaminérgica con L-Dopa ejercía un efecto

beneficioso sobre los SNM y sobre la calidad de vida, además de reducir las fluctuaciones motoras y las discinesias.

Se trata de un estudio prospectivo, internacional multicéntrico^c, observacional, abierto, que evalúa durante un periodo de seguimiento de 6 meses, los efectos de la infusión intestinal del gel de levodopa/carbidopa sobre los SNM y la relación con los cambios motores y la calidad de vida. Se estudiaron a 22 pacientes, con un seguimiento de 6 meses. Se observó un efecto beneficioso estadísticamente significativo en 6 de los 9 temas de la NMSS; es decir, síntomas cardiovasculares, digestivos, sueño/fatiga, memoria/atención, síntomas urinarios y una miscelánea que incluye el dolor y el babeo.

Paralelamente, se observó mejoría en los síntomas motores incluyendo discinesias y fluctuaciones motoras. Además las mejorías se extendieron a los trastornos del sueño y a la medición de la calidad de vida (71).

2.6.4. Eficacia sobre la calidad de vida

Diversos trabajos han evaluado la eficacia del tratamiento con LCIG con respecto a la calidad de vida del paciente con EP.

^c Reino Unido (6 casos), Alemania (9 casos) e Italia (7 casos).

Uno de los factores que alteran la calidad de vida del paciente y de las personas de su entorno es la alteración en el control de los impulsos (compras compulsivas, hipersexualidad, “atracones de comida”, etc.) junto al síndrome de disregulación dopaminérgica. Catalán *et al.*, estudiaron el efecto del tratamiento con LCIG durante 25 semanas en 8 pacientes que sufrían una impulsividad severa y un síndrome de disregulación dopaminérgica. El resultado es que los síntomas atribuibles a la alteración en la regulación de la dopamina y los trastornos en el control de los impulsos, incluido el *punding*^d, se resolvieron casi por completo. Estos resultados están en consonancia con los de Salomone *et al.*, haciendo referencia ambos a que el ajuste de la medicación es fundamental para un control adecuado de síntomas motores y no motores (72,73).

Antonini *et al.*, en su estudio prospectivo de 9 pacientes durante 12 meses, apreció la mejoría de los síntomas motores y la calidad de vida evaluada mediante el cuestionario de calidad de vida PDQ39^e con el tratamiento durante 14 horas diarias de LCIG (67).

^d *Punding* es un comportamiento estereotipado complejo con una actividad repetitiva, excesiva, sin ningún propósito, y caracterizado por una intensa adicción.

^e Department of Public Health, University of Oxford. PDQ-39 Parkinson's Disease Questionnaire [online]. Available at <http://www.publichealth.ox.ac.uk/units/hsru/PDQ>.

Puente *et al.*, analizó la calidad de vida mediante el cuestionario de 39 apartados (PDQ-39) así como las actividades de la vida diaria con la escala SEADLS^f. Se apreció una mejoría estadísticamente significativa en todos los pacientes en cuanto a la calidad de vida. La puntuación media del PDQ-39 se redujo de 73.2 a 45.7 ($P < 0.05$). La medición de las actividades diarias con el SEADLS también desveló una mejoría significativa en todos los pacientes, con un incremento de la puntuación media de 43.3 en situación basal a 76.1 al final del estudio ($P < 0,05$) (68).

En 2013, Antonini *et al.*, publica los resultados de un estudio retrospectivo multicéntrico que evalúa a 73 pacientes con un seguimiento de hasta 2 años en condiciones rutinarias de la practica clínica. Demuestra una mejoría en lo referente a las complicaciones motoras y a la calidad de vida (74).

Estos resultados están en línea con los obtenidos en ensayos clínicos de tamaños muestrales más reducidos y de serie de casos (Nilsson *et al.* 2001; Nyholm *et al.* 2006; Eggert *et al.* 2008; Devos *et al.* 2009; Honig *et al.* 2009; Puente *et al.* 2009) enfatizando el papel crucial de la farmacocinética y del transporte de la levodopa en la patogénesis de las fluctuaciones motoras (63,65,66,68,69).

^f SEADLS son las siglas de Schwab & England Activities of Daily Living Scale.

La experiencia belga en el trabajo de Pickut *et al.*, incluye una valoración del sistema de LCIG por parte del paciente y de los familiares mediante una escala visual analógica, en la que destaca que la mayor valoración estuvo en la distribución de la medicación en el hospital, la facilidad de uso del sistema, la apreciación global por parte del paciente y la apreciación que recibe la familia de los cambios que supone el tratamiento con LCIG en las quehaceres diarios (75)

El grupo del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, junto con el CIBERNED⁹, han estudiado los resultados en la función motora, calidad de vida y en el aspecto cognitivo, de 29 pacientes en tratamiento con LCIG entre 2007 y 2013. Los resultados muestran, en concordancia con estudios previos, una mejoría significativa en las fluctuaciones motoras y en los síntomas no motores, con la consiguiente mejora en la calidad de vida. Señalan los autores el deterioro cognitivo en el 25% de los pacientes, que probablemente refleja la evolución natural de la EP (76).

En 2014 surge el primer trabajo que ofrece un nivel 1 de evidencia científica. Una publicación decisiva ya que no siempre los resultados de los estudios abiertos se reproducen en los ensayos clínicos aleatorizados doble ciego,

⁹ Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Degenerativas. CIBERNED

como ha sucedido con determinadas estrategias terapéuticas quirúrgicas en pacientes con EP (77).

Olanow *et al.*, se proponen como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de la infusión intestinal del gel de levodopa/carbidopa, en un ensayo clínico prospectivo de 12 semanas, multicéntrico (Alemania, Nueva Zelanda Y Estados Unidos), doble ciego, doble simulación, con grupos paralelos, fase III. Son involucrados 31 pacientes en el grupo de levodopa/carbidopa oral y 35 pacientes en el grupo de infusión intestinal. El análisis de la eficacia se efectúa midiendo el tiempo en *off*, el periodo de tiempo en *on* sin discinesias incapacitantes, el cuestionario PDQ-39, la puntuación CGI-I^h y la puntuación de la escala UPDRS parte II. El periodo de tiempo en *off* se redujo de media en 4.04 horas para el grupo tratado con infusión intestinal en gel de levodopa/carbidopa (LCIG) y disminuyó 2.14 horas en el grupo con tratamiento oral (una diferencia de 1.91 horas; P=0.0015). La media de tiempo en *on* pero sin discinesias incapacitantes, aumentó 4.11 horas en el grupo con LCIG, y 2.24 horas en los tratados vía oral (diferencia 1.86; P=0.0059).

En lo referente al análisis de seguridad, el 95% de los pacientes con LCIG tuvieron efectos adversos, cinco de ellos graves (14%); en el grupo tratado vía oral, el 100% presentó efectos adversos, siendo el 21% graves, principalmente asociados con la sonda de la PEG.

^h CGI-I son las siglas de Clinical Global Impression Improvement

Globalmente, la magnitud de los beneficios alcanzados con la infusión intestinal han sido superiores a los obtenidos en otros ensayos placebo-control con otras terapias médicas no quirúrgicas, y han logrado una mejoría equiparable a la conseguida con la estimulación cerebral profunda.

Zibetti *et al.*, en consonancia con los artículos previos, informan de una eficacia del tratamiento a largo plazo con LCIG en cuanto a las complicaciones motoras. La contribución especial de este trabajo es que estudian a 59 pacientes durante un periodo de tiempo superior a 7 años. Además destacan que un 90% de los pacientes obtuvo una mejoría de su calidad de vida, de su autonomía y de su *status* clínico global. Apuntan que los resultados compensan la presencia de efectos adversos, aunque éstos podrían justificar un abandono del tratamiento en un 19% de los pacientes, con mayor proporción en mujeres (78).

El estudio observacional de Antonini *et al.*, a comienzos de 2015, representa la cohorte más numerosa de pacientes con EP avanzada tratada con LCIG en un escenario clínico de rutina convencional, implicando a 75 centros de 18 países, de lo que deriva en un tamaño muestral de 375 pacientes. El análisis provisional de los resultados arroja una mejoría en las complicaciones motoras y no-motoras, lo que conduce a una mejora también de la calidad de vida (la puntuación del cuestionario PDQ-8 disminuyó un 18%).

La reducción del periodo de tiempo en *off* obtenida en este estudio fue de media 4,7 horas, similar a las 4 horas del trabajo de Olanow *et al.*, publicado en The Lancet, 2013. Un dato interesante es la importante reducción de la severidad de las discinesias, más marcada si se compara con la reducción en la duración de éstas. Además de la eficacia señalada a largo plazo (12 meses), el estudio confirma el perfil de seguridad establecido con el tratamiento con LCIG durante un largo periodo de tiempo, con un porcentaje de abandono del tratamiento del 5% (79).

Procedentes de cinco centros del área metropolitana de Barcelona, Buongiorno *et al.*, conduce un estudio observacional, prospectivo, en el contexto de una práctica clínica habitual, reclutando 72 pacientes tratados con LCIG durante un periodo máximo de 48 meses. Además de evaluar los datos clínicos de eficacia y seguridad del tratamiento, tanto los investigadores como los pacientes cumplimentaron una escala de impresión clínica global, a modo de indicador de progresión de la enfermedad y de respuesta al tratamiento. El estudio confirma la ya conocida eficacia del tratamiento en lo concerniente a los síntomas motores y no motores, con un buen grado de satisfacción por ambas partes, pacientes e investigadores. Interesante es el debate en torno a las discinesias; los autores apuntan que un grupo de pacientes presenta un aumento de las discinesias en el momento de levantarse tras el descanso nocturno. Tres de los abandonos del tratamiento estuvieron relacionados con

la aparición *de novo* de discinesias intratables. La LCIG puede ser beneficiosa para los pacientes que ya sufrían discinesias severas pero, por otro lado, esta terapia podría generar la aparición de movimientos hipercinéticos muy severos y un incremento de las discinesias no incapacitantes. Todo ello, en consonancia con los resultados del trabajo de Nyholm *et al.* (80) en el que emplean grabaciones de videos para evaluar la aparición y la gravedad de las discinesias, y que señala que estos trastornos durante el tratamiento con LCIG podrían ser más prevalentes y graves que lo que refieren los propios pacientes. Considerando lo anterior, coinciden con un editorial de Nutt en *Movement Disorders*, 2015, refiriéndose a la respuesta de los trastornos motores, en que “la solución a las discinesias aún está fuera de los efectos de la infusión constante de levodopa”. Quizás queda pendiente matizar más el perfil del buen respondedor a este tratamiento (81–85).

En Abril 2015, se publica el, hasta ahora, estudio prospectivo, internacional, abierto, fase III, con mayor numero de pacientes y un seguimiento de 12 meses. Diferencia del trabajo de Olanow *et al.*, el presente estudio liderado por la Cleveland Clinic de Ohio (Estados Unidos) tiene las limitaciones de ser abierto y en ausencia de un grupo control, por lo que no puede valorarse el efecto placebo. Por el contrario, su fortaleza es que se trata de la muestra de pacientes tratados con LCIG más amplia jamás publicada. El objetivo primario fue valorar la seguridad del tratamiento midiendo los efectos adversos, las

complicaciones relacionadas con el sistema de infusión, y el número de sujetos que completaron el estudio hasta el final del seguimiento. Como objetivos secundarios incluyeron el periodo de tiempo en *off*, periodo en *on* con/sin discinesias incapacitantes, la medición de la escala UPDRS y los resultados del cuestionario de calidad de vida en relación con la salud (HRQoL). Con ello, la justificación del estudio es obtener los ansiados y esperados resultados de seguridad y eficacia a largo plazo con una utilidad clínica para una población heterogénea internacional. De un total inicial de 354 pacientes enrolados, 324 (91,5%) completaron la fase de prueba con la sonda nasoyeyunal, y 272 (76,8%) completaron el seguimiento. Un 23,2% abandonaron el estudio, de los que 27 (7,6%) fue debido a los efectos secundarios. La infusión continua de LCIG en monoterapia disminuyó significativamente el periodo de tiempo en *off* en 4,4 horas por día, lo cual se mantuvo a lo largo de las 54 semanas de seguimiento. Este resultado es de una magnitud clínicamente significativa ya que supera ampliamente la reducción de una hora, acordado como relevante para la práctica clínica en la literatura (86).

Pese a la optimización del tratamiento con LCIG había un tiempo en *off* residual de aproximadamente 2,5 horas, pero tanto los pacientes como los médicos habían percibido la mejoría en la función motora como significativa, robusta y duradera, según la valoración del CGI-I y de los cuestionarios PDQ-39 y EuroQoL. Además, aunque en el estudio se permitía a partir de los 28

días de tratamiento asociar otra medicación a la LCIG, el 76,5% de los pacientes se mantuvo con monoterapia de levodopa en infusión.

En cuanto a las complicaciones, sin ánimo de ser exhaustivo puesto que se detalla en otro apartado, cabe destacar que si bien el 92% de los pacientes sufrió al menos un efecto secundario, la mayoría se asoció con la implantación de la PEG y la primera semana posterior a la misma. Lamentan los autores la existencia de dos suicidios en sujetos mayores de 65 años y con antecedentes de depresión; la literatura médica considera a los pacientes con EP como grupo de alto riesgo de suicidio y en el que la depresión es clínicamente relevante en más de un 35% de los casos (87,88).

Según se ha relatado, muy recientemente se han publicado dos estudios, multicéntricos internacionales y registrados en Estados Unidos, fase III, valorando la eficacia y seguridad del tratamiento con LCIG a un largo plazo de 12 semanas. Estos dos estudios de Olanow *et al.* y Fernandez *et al.*, se han extendido a 52 semanas con el objetivo principal de evaluar la seguridad de tratamiento a largo plazo. Si bien es cierto que un 97% de los pacientes presentó al menos un efecto adverso del tratamiento, es reseñable la baja incidencia de abandono, lo cual apoya la tolerancia del sistema de infusión intestinal continua de levodopa. Señalan una incidencia de 9,7% de polineuropatía, acorde con lo descrito en la literatura, no habiéndose detectado ningún caso de síndrome de Guillain-Barré (89–91). Los autores concluyen que el estudio demuestra que la seguridad y tolerancia se

mantienen con el tiempo de tratamiento en tanto que mejora el periodo en *on* sin discinesias severas. El perfil de seguridad del tratamiento permanece estable con baja tasa de abandono (92).

3. Complicaciones de la terapia con LCIG

Aunque la mayoría de los estudios enfatizan los resultados en cuanto a la eficacia del tratamiento, en concreto, la respuesta de las alteraciones motoras, la mejoría de los síntomas no motores y el incremento de la valoración de la calidad de vida, las complicaciones o los efectos adversos de esta terapia surgen y no son en absoluto despreciables. Es más, en muchos casos son motivo de ingresos hospitalarios, reducción de la eficacia, y abandono de tratamiento.

Desde las primeras publicaciones en la década de los años 90, que plasmaban la experiencia adquirida en Suecia, la cuna de esta terapia, se reconocía la existencia de complicaciones (Tabla 6)

Tabla 6. Complicaciones el tratamiento con LCIG en pacientes con EP, señaladas en los diferentes estudios. En Nyholm (80).

Estudio	n	Relacionado con las PEG (n)	Relacionado con el sistema de Infusión (n)	Relación con medicación (n)	Otras
Antonini 2007	9		Obstrucción/sustitución conexión PEG (3)	Confusión y alucinaciones(1) Neuropatía periférica aguda (1)	
Antonini 2008	22		Migración sonda intestinal (1)	Confusión y alucinaciones (1) Polineuropatía grave (1)	
Antonini 2010	19		Obstrucción (4) Migración (2)		
Devos 2009	91	Peritonitis (4) Infección (9) Inflamación (5)	Fallo bomba (5) Desconexión sonda intestinal (18) Arrancamiento sonda interna (16) Obstrucción (15) Migración (19)	Psicosis (2)	
Eggertt 2008	13	Infección estoma (3)	Oclusión (6) Desconexión (4) Migración (3) Dolor espalda (2)		
Elia 2012	10	Hemorragia Transitoria (1)	Problemas técnicos (5)		
Karlsborg 2010	14	Peritonitis (1)	Salida accidental de sonda (2) Migración a estomago (3)	Hipercinesias generando secreción gástrica y migración de sonda (1)	
Klostermann 2011	20			Polineuropatía axonal (2)	
Meiler 2008	6	Peritonitis local (1) Infección periestoma (1)			
Meppelink 2011	8	Irritación peri T-port (6) T-port contaminado por Pseudomona (1)		Polineuropatía axonal sensorial (2)	
Merola 2011	20	Infección (3)	Retirada accidental PEG (11) Obstrucción sonda (1) Incarceración yeyunal de la sonda (1) Migración sonda a estomago(2) Sdme Enterramiento (1)	Psicosis (1) Pérdida de peso (3)	Obstrucción intestinal (1)
Müller 2011	28			Elevación homocisteina (28)	
Negreanu 2010	1		Zona intestinal anudada (1)		
Negreanu 2011	7	Muerte neumonía aspira. (1)	Complicaciones rel. con sistema infusión (3)		
Nilsson 1998	9	Infección gastrostomía	Resistencia (1) Sonda cortada por error (1) Fallos bomba (1)	Polineuropatía resuelta durante la infusión (1)	
Nilsson 2001	28		Ajustes del sistema por migración (35 veces)	Polineuropatía resuelta durante la infusión (1)	
Nyholm 2003	12		Migración gástrica (1)		Fibr. Auri. (1)
Nyholm 2005	24			Discinesias (4) Estreñimiento (2) Depresión (3) Insomnio (1) Somnolencia (3) Ansiedad (3) Cefalea (4) Agitación (2) Diarrea (2) Sudoración (2) Confusión (2) Caídas ((2)	
Nyholm 2005	5			Distonía y sueño fragmentado (1) Leve distonía y alucinaciones (1)	
Nyholm 2008	65	Problemas del estoma (29)	Problemas con la Bomba (12) Problemas con la Sonda intestinal(47) Problemas con la PEG (16)		
Nyman 2009	15	Peritonitis leve (n=1)	Perforación de piel por pestaña de Tport (3/5 puertos 1ª generación) Infecciones locales con fuga (5/ 11 de 2ªgen) Problemas con Pueros mala higiene		
Puente 2010	9		Rotura de conexiones (15) Cambio sonda intestinal (5) Pérdida sonda intestinal (6)	Discinesias bifásicas (1) "Freezing" (2) Alucinaciones (1)	
Raudino 2009	6			Discinesias (2) Sdme alt. regulación dopamina (3) Trast. Comportamiento	
Santos-García 2011	5			Def. B ₁₂ y Folato (4) Polineuropatía axonal motosensorial (1) Pérdida de peso (2)	
Santos-García 2012	7	Granuloma (6)	Oclusión, nudos, acodamientos (3) Migración sonda intestinal (4)Rotura piezas de conexión (2)	Discinesias (1) Neuropatía axonal ↓B ₁₂ (1)	Colecistitis
Schrader 2011	2		Obstrucción sonda por espárrago (2)		
Wolters 2008	21	Problemas piel (5)	Fallos bomba (8) Oclusión (7) Migración (11) Fuga (8)	Pérdida peso >8Kg (2) Fatiga (1) Sudoración (2) Polineuropatía mixta (1)	

En general, los efectos secundarios graves como la perforación, la peritonitis o la broncoaspiración, son poco frecuentes (51). Los estudios a largo plazo no han aportado datos que adviertan de un incremento de la mortalidad en relación con el tratamiento con LCIG. La causa más frecuente de muerte es la neumonía aunque no siempre es atribuible al tratamiento ya que la evolución de la enfermedad es en sí un riesgo para esta complicación (69,93).

Por el contrario, las complicaciones menores relacionadas con la sonda intestinal del dispositivo y con el estoma, son frecuentes.

Estudios recientes señalan que las complicaciones son más frecuentes durante la primera semana después de la PEG y que, en general, la terapia con LCIG es bien tolerada (60,88).

Las complicaciones que pueden presentar los pacientes durante el periodo de tratamiento con el sistema de infusión LCIG se pueden clasificar en función del momento de aparición o según un criterio etiológico.

Desde el punto de vista cronológico, los efectos adversos acontecidos pueden aparecer:

- Durante el ingreso hospitalario programado, lo que incluye:
 - El test de prueba de respuesta a la terapia con LCIG mediante una sonda nasoyeyunal.
 - El procedimiento endoscópico de la PEG y su postoperatorio.

- Las complicaciones sucedidas durante la hospitalización:
 - Infección respiratoria, infección urinaria, trombosis venosa, etc.
- Durante el seguimiento ambulatorio:
 - Relacionadas con el dispositivo.
 - Relacionadas con la medicación.

De acuerdo a la procedencia de las complicaciones, éstas se pueden clasificar en tres grupos:

- Las relacionadas con el dispositivo.
- Las relacionadas con la gastrostomía endoscópica percutánea (PEG).
- Las complicaciones relacionadas con la medicación.

3.1. Complicaciones relacionadas con la PEG

En este grupo se incluyen las complicaciones debidas a la endoscopia digestiva alta, el procedimiento PEG y la sonda de gastrostomía.

- La infección periestoma es la complicación más frecuente, según las series varía de un 7% a un 47%(94).
- La fascitis necrotizante es una complicación rara, pero grave.

-
- La neumonía por aspiración puede suceder durante el procedimiento endoscópico.
 - El neumoperitoneo, habitualmente es un proceso benigno, que sucede de un 12% a un 38% (algunos hasta un 50%) de los pacientes a los que se les realiza una PEG sin complicaciones. (95)
 - La hemorragia procedente de los vasos de la pared gástrica o de la pared abdominal se ha notificado en menos del 1% de los procedimientos.
 - El daño de órganos internos (hígado, intestino delgado, colon) puede suceder durante la punción con el trocar.
 - La fístula colo-gastro-cutánea es una rara complicación que puede manifestarse meses después de la realización del procedimiento.
 - La fuga periestomal.
 - El síndrome de la sonda enterrada (*Buried Bumper Syndrome*).
 - La retirada accidental de la sonda PEG..
 - El dolor abdominal, flatulencias, náuseas o estreñimiento asociados al procedimiento endoscópico.

-

3.2. Complicaciones relacionadas con la sonda enteral.

Los problemas con la sonda enteral se sospechan cuando la medicación no es perfundida al existir una interrupción. La propia máquina advierte de este problema. Las causas que pueden generar una obstrucción de la sonda enteral se enumeran a continuación:

- Obstrucción intraluminal.
- Nudos, bucles o acodamientos de la sonda, facilitados por su calibre y la terminación en “cola de cerdo”.
- Formación de fitobezoar o masa vegetante pétreo.
- Rotura o salida accidental de la sonda.
- Úlceras de la mucosa duodenal o gástrica; son excepcionales.
- Problemas con las conexiones del sistema Frekka que pueden facilitar la desconexión y migración de la sonda.

3.3. Complicaciones relacionadas con el estoma.

Las complicaciones relacionadas con el estoma son frecuentes.

- Irritación-eritema.
- Supuración (Infección)
- Granuloma.
- Fuga-salida de contenido gástrico.

Los problemas relacionados con el estoma son muy frecuentes, si bien no suelen revestir gravedad. Crucial importancia es la identificación y el tratamiento

4. Trastornos gastrointestinales en la Enfermedad de Parkinson

Además de las capitales manifestaciones motoras, los pacientes con EP presentan una gran variedad de síntomas no-motores, de los cuales los síntomas gastrointestinales están entre los más frecuentes. La disfunción digestiva altera la calidad de los pacientes con EP desde las fases más tempranas hasta las más tardías. La frecuencia de aparición varía de unos estudios a otros, pero se estima que alcance hasta el 75% de los pacientes (96).

En los últimos años, la clínica relacionada con el aparato digestivo en el enfermo de Parkinson ha sido foco de atención en la literatura médica, incluyendo la publicación de varias revisiones (97,98).

El tracto gastrointestinal está inervado por un sistema intrínseco, denominado sistema nervioso entérico y compuesto por los plexos de Meissner (submucoso) y de Auerbach (mientérico). Este sistema nervioso intrínseco

controla la secreción gastrointestinal, la motilidad gástrica y la microcirculación del tracto digestivo .

Por otro lado, existe un sistema nervioso extrínseco o autónomo que regula al sistema nervioso intrínseco, con una parte parasimpática “facilitadora” de la peristalsis, de la secreción intraluminal y de la relajación del esfínter anal externo. Esta parte parasimpática se localiza en el núcleo dorsal del vago (bulbo encefálico) y en el sistema parasimpático sacro. Frente a la vía parasimpática, existe una vía simpática, ubicada en los ganglios pre-vertebrales y que se transmite por los nervios mesentérico e hipogástrico, contrarrestando el efecto de la vía parasimpática. Es decir, la vía simpática reduce la peristalsis y la secreción intraluminal y aumenta el tono del esfínter anal externo (99,100).

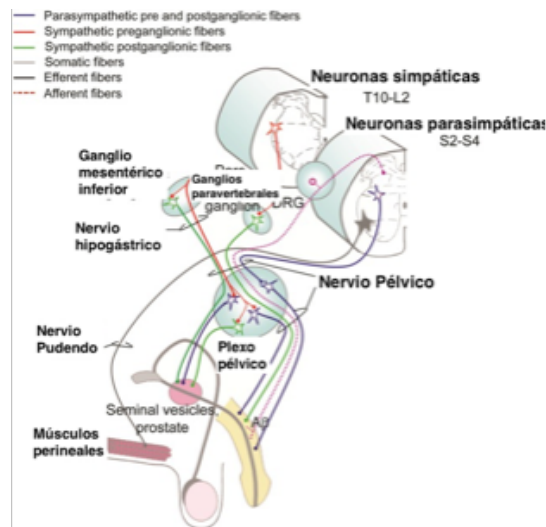


Figura 6. Inervación del suelo de la pelvis. Modificada de Kras (101)

El suelo pélvico, incluyendo el esfínter anal externo, está inervado por el nervio pudendo que nace del plexo sacro S2-S4, y que luego se ramificará para inervar los planos superficiales y profundos del perineo. Junto con el nervio pudendo, la inervación se complementa con nervios del núcleo parasimpático sacro y con fibras simpáticas (Figura 9).

En la defecación existen además otros mecanismos de control supraespinales, que proceden de áreas corticales y troncoencefálicas (102).

El mecanismo fisiopatológico de los trastornos digestivos en la EP es multifactorial. Se han identificado cuerpos de Lewy (acúmulo anormal de proteína alfa-sinucleína) en el sistema nervioso entérico, con predominio en el esófago inferior, pero presente en todo el tracto gastrointestinal con un gradiente de rostral a caudal (103).

El núcleo motor vagal del tronco encefálico también está afectado en la EP, incluso desde los primeros estadios de la enfermedad.

Asimismo se ha descrito un sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, ya desde las primeras etapas de la EP (104).

El papel de la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) en la EP merece una especial atención. Parece que esta infección altera la absorción de la levodopa en el intestino delgado, lo cual podría explicar las enormes diferencias entre individuos en cuanto a las dosis requeridas de levodopa. Se ha observado que la erradicación de Hp incrementa significativamente la

captación de levodopa administrada vía oral; aunque el mecanismo es desconocido, se han planteado varias posibilidades (105).

La patogénesis promovida por el Hp está determinada por una compleja interacción de factores del huésped (portadores de alelos que favorezcan la producción de un tipo de citocinas), ambientales (dieta y coinfecciones bacterianas o parasitarias) y factores bacterianos. La proteína CagA, principal patógeno del Hp, interacciona con las proteínas de adhesión celular rompiendo las uniones y generando inflamación de la mucosa.

Por un lado, se ha visto una interacción entre la levodopa y las proteínas de la membrana externa de Hp, con lo que la concentración de levodopa libre queda reducida (106).

Por otro lado, la gastroduodenitis generada por Hp podría alterar la absorción de la levodopa.

Otra hipótesis es que la levodopa sea utilizada por la propia bacteria para su crecimiento, reduciendo la biodisponibilidad del medicamento (107).

Incluso se ha sugerido tras un estudio epidemiológico en una población danesa, que la infección por Hp sea un factor de riesgo para desarrollar la EP (108).

Otros factores que influyen en la aparición de las alteraciones gastrointestinales son los efectos del tratamiento crónico con medicación dopaminérgica, la edad y el estrés psicológico propio de las enfermedades crónicas (109).

Los trastornos gastrointestinales más frecuentes son: la pérdida de peso, la sialorrea, la disfagia, las náuseas, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, el estreñimiento y la disfunción defecatoria. Este listado desvela que existe una alteración en la regulación de la motilidad afectando a todos los niveles del tracto gastrointestinal (110).

Enfatizando aun más la importancia de la clínica digestiva, algunos autores han asociado los trastornos gastrointestinales con complicaciones graves potencialmente letales, a saber, la malnutrición, la aspiración pulmonar, el megacolon, la obstrucción e, incluso, la perforación intestinal. De hecho, estas complicaciones están entre las causas más frecuentes de atención urgente en los enfermos de Parkinson, por detrás de las infecciones y lesiones traumatológicas (93,111).

Además, los síntomas gastrointestinales se relacionan con otras manifestaciones de la enfermedad de Parkinson. La principal relación es que la gastroparesia, con el consiguiente retraso en la llegada a los puntos de absorción intestinal, implica una absorción errática de levodopa y las

resultantes fluctuaciones motoras (112). Recíprocamente, los trastornos motores son demandantes de energía, lo que puede explicar la pérdida de peso de estos pacientes. La bradicinesia lingual influye en la disfagia dada la mala coordinación de la musculatura orofaríngea, con rigidez, y una prolongación del tiempo del tránsito oral (113).

4.1. La pérdida de peso.

Se estima que los pacientes con EP tienen una probabilidad de perder más de 5 kg de peso desde que se establece el diagnóstico, cuatro veces superior a los individuos del grupo control. Incluso esta pérdida de peso puede iniciarse antes del diagnóstico de la enfermedad (114). Se ha descrito que las mujeres frente a los varones con EP son más vulnerables a la pérdida de peso y a la desnutrición.

Si bien la etiología es desconocida, son varios los factores que potencialmente contribuirían a la pérdida de peso en la EP. La alteración en la percepción del gusto y el olfato, la disfagia, el aumento del consumo de energía motivado por las discinesias, amén de los efectos secundarios (náuseas, vómitos) de la medicación dopaminérgica.

4.2. La sialorrea.

El exceso de saliva en la boca, con o sin babeo, sucede en más del 70% de los pacientes con EP. Además del trastorno social, la sialorrea puede conducir a una aspiración y a la consiguiente neumonía.

En el origen de la sialorrea, no está el aumento en la producción de saliva, pues contrariamente, en la EP está disminuida (115). Por tanto, se postula que su etiología es la deglución infrecuente e ineficiente (116).

Las opciones terapéuticas incluyen: el mascar chicles o caramelos; los anticolinérgicos orales alertando de sus efectos secundarios (retención urinaria, estreñimiento, trastornos del conocimiento); el anticolinérgico glicopirrolato oral 1 mg tres veces diarias parece prometedor según estudios con un grado de evidencia I (117) y la inyección periódica de toxina botulínica en las glándulas parótida y submandibular (118).

4.3. La disfagia.

La prevalencia de la disfagia varía desde un 50% hasta un 75%, según el estudio se realice mediante un cuestionario o con una prueba de la deglución como es el tránsito baritado. La severidad de la EP no predice ni la presencia ni la gravedad de la disfagia (119).

De las tres fases de la deglución (oral, faríngea, esofágica), la más afectada es la oral, habiéndose documentado alteraciones tales como la presencia de residuos alimentarios en las valéculas y en los senos piriformes, un reflejo de la deglución retrasado y déficits en los movimientos laríngeos. Todo ello implica un riesgo de aspiración que, si bien es asintomático hasta en el 50% de los casos, en otras ocasiones resulta en una neumonía grave (110).

Los estudios manométricos señalan que los pacientes con EP realizan múltiples intentos de tragar para la deglución de un solo bolo alimenticio y dichos cambios manométricos están presentes incluso en las fases preclínicas de la enfermedad.

Estos datos apoyan la hipótesis de una afectación selectiva del tronco encefálico o del sistema nervioso entérico en los primeros estadios de la EP (120). Los trastornos de la motilidad esofágica parecen correlacionarse con la alteración de la marcha pero no cursan en sintonía con la duración ni con la severidad de la enfermedad.

La terapia de la disfagia incluye la optimización de la medicación dopaminérgica y la fisioterapia de la deglución, aprendiendo a realizar una protección voluntaria de la vía aérea. Es excepcional la necesidad de la implantación de una sonda de alimentación mediante una gastrostomía endoscópica percutánea (110).

4.4. Las náuseas.

La náusea es un efecto secundario habitual de la medicación dopaminérgica, sin embargo, también está presente en pacientes con EP no tratada, por lo que se postula que la gastroparesia subyacente sea, al menos en parte, el origen de la náusea, la distensión postprandial, el dolor abdominal, la saciedad precoz y la pérdida de peso (121).

Estudios recientes aportan una evidencia objetiva de una prevalencia de la gastroparesia del 70 -100%, y en su fisiopatología se propone la alteración del núcleo motor dorsal del vago (122).

En referencia al tratamiento de la gastroparesia, conviene señalar que la administración de la metoclopramida está contraindicada en la EP ya que empeora el parkinsonismo al bloquear los receptores centrales de dopamina. Por el contrario, la domperidona actúa bloqueando los receptores periféricos de dopamina sin atravesar la barrera hematoencefálica. Por tanto, la metoclopramida es un medicamento de gran utilidad para mejorar el vaciamiento gástrico y los síntomas gastrointestinales asociados, usado con cautela para no superar los 30 miligramos diarios que podría desencadenar arritmias.

Otros procinéticos (cisaprida, mosaprida) también han demostrado su utilidad en esta entidad. Tratamientos como la eritromicina o la implantación de

marcapasos gástrico no han sido testados específicamente en la población con EP (123).

4.5. El estreñimiento

Definido como una frecuencia de movimientos intestinales inferior a tres veces por semana, el estreñimiento lo sufren hasta el 65% de los pacientes con EP (109). Se produce como consecuencia de una disminución de la peristalsis colónica y una disfunción de la defecación.

En la patogenia influyen varios factores. Se ha demostrado un acúmulo de cuerpos y neuritas de Lewy, con anticuerpos frente a α -sinucleína, en el sistema nervioso entérico y en los ganglios autonómicos. Este acúmulo de cuerpos de Lewy, en concreto en el sistema nervioso entérico y en el núcleo dorsal del vago ubicado en el bulbo raquídeo, aparece en fases muy precoces de la enfermedad, incluso en las etapas presintomáticas, de manera que se ha planteado que síntomas como el estreñimiento podrían considerarse un marcador precoz de la EP (102).

La disfunción defecatoria sucede hasta en el 67% de los pacientes con EP, manifestada por un esfuerzo excesivo, dolor o una sensación de evacuación incompleta.

Según se ha señalado arriba, la defecación requiere una acción coordinada de múltiples grupos musculares, y se han descrito distintas alteraciones de estos procesos en la EP (110).

HIPÓTESIS

La administración de una infusión intestinal continua de levodopa/carbidopa utilizando un dispositivo conectado a una sonda yeyunal mediante una gastrostomía endoscópica percutánea es, desde el punto de vista técnico, una alternativa terapéutica válida, con un riesgo-beneficio satisfactorio en pacientes seleccionados con Enfermedad de Parkinson avanzada.

Las características técnicas y el riesgo de complicaciones requiere la participación de un equipo multidisciplinar comprometido, en el que el gastroenterólogo juega un papel destacado.

Disponer de una Guía de Práctica Clínica de referencia ofrece las herramientas necesarias para reducir la variabilidad de la práctica clínica diaria, permitir resolver dudas, evitar, diagnosticar y tratar mejor las complicaciones.

OBJETIVOS

Valorar el papel del gastroenterólogo en el tratamiento mediante una infusión intestinal continua de levodopa/carbidopa, utilizando mediante una gastrostomía endoscópica percutánea un dispositivo conectado a una sonda yeyunal.

Determinar las características en cuanto a aspectos técnicos y la morbimortalidad de la técnica.

Definir el perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con Enfermedad de Parkinson avanzada que se pueden beneficiar de este tratamiento.

Elaborar una guía clínica basada en la evidencia científica y la experiencia del presente estudio con este tipo de tratamiento.

PACIENTES Y MÉTODOS.

Ámbito del estudio.

Los pacientes estudiados son tratados en la Unidad de Trastornos del Movimiento y evaluados por el equipo de Neuropsicología, ambos pertenecientes al Servicio de Neurología, integrante del Instituto de Neurociencias.

La valoración gastroenterológica, en particular los procedimientos endoscópicos, ha sido realizada en la Unidad de Endoscopia del Servicio de Aparato Digestivo.

Los ámbitos de actuación de Neurología y Gastroenterología se circunscriben en el Hospital Universitario Clínico San Carlos (HCSC) de Madrid.

El HCSC es un hospital terciario, con acreditación para la docencia pregrado y postgrado, adscrito a la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de serie de casos retrospectivo, observacional por revisión de historias clínicas.

Descripción de la población a estudio.

Pacientes con Enfermedad de Parkinson avanzada a quienes se les administra el tratamiento con infusión duodenal continua de Levodopa/Carbidopa en gel, y se dispone del estudio clínico, bioquímico y endoscópico previo al tratamiento y durante el seguimiento del mismo.

▪ Criterios de inclusión

Se incluyen en el estudio a todos los pacientes con EP avanzada según los criterios de la Sociedad Española de Neurología (Tabla 5), que responden al tratamiento con levodopa pero sufren importantes fluctuaciones motoras pese a optimizar el tratamiento de la enfermedad. Por tanto, estos pacientes cumplen los criterios de tratamiento con la infusión intestinal continua del gel de levodopa/carbidopa.

Todos los enfermos han sido tratados en el ámbito del estudio y son remitidos a la Unidad de Endoscopia desde el comienzo del tratamiento para el test de

Prueba con LCIG mediante la SNY, para la implantación de la PEG, y para resolver los contratiempos y complicaciones que, en lo concerniente al Aparato Digestivo, presentan estos enfermos durante el tratamiento con Duodopa. Todos los pacientes fueron tratados y seguidos por un único gastroenterólogo con especial dedicación a la endoscopia y más de 10 años de experiencia en el campo.

La procedencia inmediata de los pacientes ha sido, bien del servicio de urgencias o bien de las consultas de Neurología.

La categoría de Exploración Endoscópica Urgente, ha sido determinada en función de la repercusión clínica del paciente. Así, las exploraciones de colocación de Sonda Yeyunal para el Test de Prueba y las exploraciones endoscópicas para la implantación de PEG han sido realizadas de forma programada. En el resto de los procedimientos endoscópico se estableció el momento más idóneo de ejecución en función de la situación clínica del paciente.

▪ **Criterios de exclusión**

Los criterios de exclusión para el estudio endoscópico fueron fundamentalmente aquellas que contraindican la realización de un procedimiento endoscópico, en particular la PEG.

Tabla 7. Contraindicaciones para realizar la PEG. En Rahnemai(124)

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS		CONTRAINDICACIONES RELATIVAS
Sepsis		Coagulopatía
Ascitis moderada-severa		Hepatomegalia izquierda
Insuficiencia Respiratoria severa con		Megacolon transverso
	Capacidad Vital Forzada < 1Litro	Cirugía gástrica
	PaCO ₂ > 45 mmHg	Cirugía abdominal no gástrica
Supuración Abdominal		Gran hernia hiatal
Inmunodeficiencia severa neutropenia < 500		Ausencia de ayuno apropiado
Hipogammglobulinemia		Rechazo Consentimieto Informado

- Alteraciones de la coagulación.
 - Actividad de protrombina inferior al 60%,
 - INR igual o superior a 1.4
 - Recuento plaquetario inferior a 80.000 por mm³.
- El tratamiento anticoagulante y antiagregante. La anticoagulación médica con acenocumarol y la antiagregación con clopidogrel deben ser corregidas o suspendidas antes de la realización de la PEG, ya que ésta conlleva un elevado riesgo de sangrado. Para ello se aplica el algoritmo de actuación que a tal fin publica la ASGE y en gastrohepato Continuada 2010 (figura) En el caso de tratamiento con AAS, la recomendación es mantener la medicación antiagregante (125). Los nuevos anticoagulantes requerirán nuevas pautas según las actualizaciones recientes (126).

- Insuficiencia respiratoria severa:
 - Capacidad Vital Forzada inferior a un litro.
 - Presión arterial parcial de dióxido de carbono superior 45 mmHg.
- Ascitis. La presencia de ascitis implica la pérdida de líquido ascítico a través del estoma, la consiguiente hipovolemia y la pérdida de albúmina. Por tanto, aumenta el riesgo de infección amén de un retraso en la cicatrización favoreciendo la aparición de una fístula gastro-cutánea.
- Supuración abdominal. En particular, sucede en pacientes con EP avanzado tratados con apomorfina subcutánea. Se trata de una contraindicación relativa ya que la resolución de los abscesos subcutáneos permitirá la realización de la PEG.
- Estado de inmunodeficiencia.
 - Neutropenia. Definida como el recuento absoluto de neutrófilos inferior a $0.5 \times 10^9 / L$. (127)
- Tratamiento esteroideo crónico.
- Hipogammaglobulinemia. Definida por la ESID como los niveles séricos de IgG inferiores a 2 DE los valores normales de referencia para la edad y el sexo (128).
- Hepatomegalia izquierda.

-
- Megacolon transverso.
 - Cirugía gástrica previa. Actualmente se considera una contraindicación relativa porque depende de la posición subcostal del remanente gástrico en los casos de gastrectomía subtotal previa. En estos casos el procedimiento endoscópico se ve dificultado, además, por una inadecuada distensión del remanente y la consiguiente interposición del colon, haciendo peligrosa la punción percutánea.
 - Las reconstrucciones tipo Billroth II también suponen un mayor riesgo de complicaciones.
 - La cirugía abdominal no gastroduodenal genera adherencias entre la pared abdominal y la pared gástrica que por tracción, dificultan la localización del punto de transiluminación en el que acceder a la cavidad.
 - Hernia de hiato de gran tamaño, plantea un riesgo en la PEG similar al descrito anteriormente. Es decir, el hecho de que la cavidad gástrica esté ubicada muy próxima o incluso en el tórax, hace que el punto de transiluminación y, por ende la punción, sea intercostal, situación no idónea en el grupo de pacientes a estudio, con EP avanzada.
 - Sepsis. Un proceso séptico contraindica de forma absoluta la realización de una PEG.
 - Ausencia de ayuno apropiado.

El rechazo a la aceptación del Consentimiento Informado.

▪ **Periodo de estudio.**

El periodo durante el que se realiza el presente estudio comienza en enero de 2007 y finaliza en septiembre de 2015.

▪ **Variables del estudio**

▪ **Variables Independientes**

- Determinaciones biológicas
 - El sexo.
 - La edad, en el momento de inclusión al estudio, expresada en años.
 - Años de evolución de la Enfermedad de Parkinson.

▪ **Variables dependientes de resultado.**

Estas variables se agrupan según los distintos procedimientos que conllevan diferentes complicaciones.

- **Variables relacionadas con la Gastrostomía Endoscópica Percutánea (PEG):**

- Hipoxemia prolongada. Definida como saturación de oxígeno capilar inferior a 90% durante un tiempo igual o superior a 15 segundos. La apnea se define como la ausencia de actividad respiratoria durante un tiempo igual o superior a

15 segundos (129). La detección de la hipoxemia prolongada se consigue mediante la monitorización con elementos instrumentales del enfermo, como el pulsioxímetro en sangre periférica sin excluir la vigilancia del paciente por parte del personal de enfermería.

- Aspiración pulmonar. Una serie de medidas permiten reducir el riesgo de aspiración pulmonar: idónea condición respiratoria, sedación precisa, optimización de la insuflación endoscópica con aspiración del aire al finalizar el procedimiento. La succión de las secreciones orofaríngeas antes, durante y después del procedimiento es otra maniobra que evita la aspiración pulmonar.
- Eritema. Rubor y lesión eczematosa tras la infiltración con anestésico local en el punto de transiluminación para la realización de la PEG.
- Neumoperitoneo. Presencia de aire en la cavidad peritoneal por perforación de una víscera hueca. Dado que el propio procedimiento endoscópico supone la perforación de una víscera hueca como es el estómago con plena insuflación, la mera presencia de neumoperitoneo, sin otro signo o síntoma acompañante, no es *a priori* un hecho alarmante, es el acuñado como neumoperitoneo benigno. No obstante, como se ha descrito en el apartado del dolor abdominal, la exclusión de una complicación grave amerita la realización de una completa exploración física y de estudios complementarios según los hallazgos.
- Íleo paralítico. *Stricto sensu* el término hace referencia a una enfermedad aguda, producida por el retorcimiento de las asas intestinales u

otras causas como una hernia estrangulada o una apendicitis, que origina una oclusión intestinal. Al tratarse de una entidad desencadenada por la PEG, es la presencia de un gran neumoperitoneo lo que justifica el cuadro clínico. En la mayoría de los casos se limita a una gastroparesia que puede asociarse a náuseas y vómitos.

- Hemorragia. El sangrado desencadenado durante la PEG puede ser debido a la interposición de un vaso en el lugar de la punción o puede proceder de una patología gastroduodenal concomitante. Entre las causas excepcionales de hemorragia se incluyen la perforación de la arteria gástrica o una hemorragia retroperitoneal. Habitualmente, la prevención de verificar la medicación anticoagulante / antiagregante, el recuento plaquetario, y el correcto ajuste de los retenedores interno y externo de la PEG, evita la aparición de hemorragia.
- Peritonitis. Cuadro clínico que habitualmente cursa con malestar general, dolor abdominal, fiebre, e irritación peritoneal en la exploración abdominal. Puede estar motivado por una perforación esofágica o gástrica durante el procedimiento o por una perforación duodenal por efecto de la sonda interna del sistema.
- Absceso o colección intra-abdominal. Acumulación de líquido o pus en una cavidad nueva formada por separación de los tejidos corporales. De nuevo, el desajuste de los topes de la PEG es el origen de la aparición del absceso. Las pruebas de imagen son fundamentales para establecer el diagnóstico.

-
- Dolor en la pared abdominal. Puede ser de aparición inmediata tras la PEG o en los días posteriores. Esta variable hace referencia a la presencia de dolor abdominal aislado, no complicado. Por tanto, lo fundamental es descartar la presencia de irritación peritoneal y fiebre. La realización de estudios complementarios, a saber, análisis de sangre (leucocitosis, elevación de reactantes de fase aguda como PCR o VSG) y una prueba de imagen (ecografía o TC abdominal), permiten identificar la complicación si la hubiere (absceso, colección parietal, etc.).
 - Fascitis necrotizante. Se trata de una infección rara y grave. La condición del paciente (diabetes, malnutrición, inmunodeficiencia) y factores relacionados con los cuidados del estoma (incisión inicial, limpieza de la herida y ajuste de los topes de la PEG) juegan un papel crucial en la aparición de esta entidad.
 - “Buried Bumper Syndrome” o síndrome de enterramiento de la sonda. Es la migración del tope interno de la PEG a través de la pared abdominal debido a una fuerte y prolongada presión ejercida por el tope interno de la PEG sobre la pared gástrica.
 - Fistula colocutánea. Debida a la interposición del colon, normalmente a nivel de la flexura esplénica, entre la pared abdominal y el estómago.
 - Salida accidental de PEG. La salida de todo el sistema obliga a una pronta reposición ya que el orificio fistuloso puede cerrarse en horas (24 - 48 horas)

- Migración de la PEG. Contrario a lo relatado anteriormente, el tope interno de la PEG puede migrar hacia el píloro y duodeno, desencadenando una obstrucción intestinal. De nuevo, el ajuste y cuidado adecuado de la PEG evade la complicación.

- **Variables relacionadas con la sonda yeyunal.**

- Obstrucción de la luz de la sonda. Su pequeño calibre de 9 Fr (3 mm) favorece la obstrucción y se manifiesta al desencadenar el aviso de la bomba de perfusión. La solución definitiva supone el recambio de la sonda mediante endoscopia.
- Fitobezoar. Acúmulo de material orgánico no digerible en el extremo distal de la sonda yeyunal. La propia terminación de la sonda en “cola de cerdo” junto a la ingesta de alimentos ricos en fibra para solventar el problema de estreñimiento de los enfermos de Parkinson, concluye en la aparición del bezoar.
- Bucle. El bucle de la sonda dificulta la infusión de la medicación, manifestándose como una pérdida en la eficacia del tratamiento.
- Nudo. El extremo en “cola de cerdo” junto a la peristáltica intestinal, a veces potenciada por medicación procinética, sientan las bases para la formación de nudos, imposible de deshacer endoscópicamente, motivo por el que se adoptó

el término de nudo Gordiano, rememorando la leyenda griega y Alejandro Magno.

- Úlcera en la mucosa gastroduodenal.
- Migración de la sonda enteral. La migración más frecuente es a la cavidad gástrica lo que supone una disminución en la efectividad de la medicación, y su solución es una recolocación o un cambio de la sonda, ambas vía endoscópica.
- Salida espontánea de la sonda enteral. Por tracción accidental sobre la sonda, se produce una desconexión total de la misma con la PEG, de manera que la sonda enteral puede eliminarse vía anal, tras haber recorrido todo el tracto digestivo.

- **Variables relacionadas con el estoma**

- Eritema estoma. Enrojecimiento o irritación alrededor del estoma, habitual circunscrito a los límites del tope externo de la PEG.
- Infección. Presencia de calor, rubor y dolor indican la existencia de infección.
- Granuloma. Del latín, pequeño tumor granular. Se refiere a un mecanismo de reacción por cuerpo extraño, que semeja la presencia de colgajos cutáneos, alrededor del estoma.

- Fístula de gastrostomía. Se refiere a la permanencia del trayecto fistuloso de la PEG una vez retirado el sistema. Siendo infrecuente su aparición, se apreciaría en los pacientes en los que la PEG se ha mantenido al menos 12 meses.
- Fuga perisonda. Salida de contenido gástrico alrededor de la sonda de gastrostomía.
- Supuración. En este caso, el material que mana alrededor de la sonda es un líquido espeso de color amarillento, purulento.
- **Otras variables dependientes**
- Abandono. Alude la situación en la que el sistema de terapia con LCIG se retira por no obtener la respuesta esperada.
- Deterioro. Indica un desgaste de los materiales que conlleva un mal funcionamiento del sistema. La presencia de ácido clorhídrico, ácidos biliares, contenido alimentario, etc. en el tracto gastrointestinal ejercen un efecto lesivo sobre los componentes del sistema de infusión de LCIG.
- Diverticulitis aguda. Inflamación de un divertículo, en este caso referido a los existentes en el colon, manifestado clínicamente por dolor abdominal.
- Hernia inguinal. Paso originado por protrusión, salida o deslizamiento de parte de un órgano, en este caso se aplica a asas de intestino delgado, a través de una abertura natural o accidental producida en las capas serosa, muscular,

aponeurótica u ósea que lo cubren; en este escenario, el orificio se refiere a una debilidad de la musculatura abdominal en el área del triángulo de Hesselbach, formado por el ligamento inguinal en su base, medialmente por el borde lateral del músculo recto abdominal, y lateralmente por los vasos epigástricos inferiores.

- Obstrucción intestinal. Ocupación de la luz intestinal que impide el tránsito de su contenido.
- Molestias abdominales inespecíficas (Diarrea, epigastralgia, etc).
- Ansiedad.
- Cáncer Colorrectal.

Se ha considerado una complicación grave cuando ésta impide concluir la exploración endoscópica o requiere que el paciente sea hospitalizado para el tratamiento de dicha complicación, según descripción de Cotton *et al.* (130).

▪ **Metodología.**

La selección de los pacientes con EP avanzada candidatos a recibir tratamiento con LCIG fue llevada a cabo por el equipo de neurólogos expertos en EP, miembros de la consulta de Trastornos del Movimiento, siguiendo los criterios de la Sociedad Española de Neurología.

El ingreso hospitalario del paciente se programa para realizar la prueba previa de respuesta al tratamiento con LCIG a través de una sonda nasoyeyunal, seguido del ajuste de la dosis de la medicación, la PEG, y el control y la evaluación de posibles complicaciones periprocedimiento y post-procedimiento endoscópico.

En las semanas previas al ingreso, el tratamiento del paciente es ajustado ambulatoriamente, retirándose agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la mono amino-oxidasa B, amantadina, anticolinérgicos para que en el momento del ingreso el enfermo únicamente reciba como tratamiento antiparkinsoniano levodopa oral y, si es preciso, inhibidores de la catecol-O-metil-transferasa. (COMT).

El paciente requiere estar ingresado en un centro hospitalario para realizar el ajuste de medicación, el test de prueba y el procedimiento endoscópico de la PEG para la implantación del sistema de perfusión de LCIG (Figura 7).



Figura 7. Sistema de terapia mediante infusión intestinal continua, a través de gastroyeyunostomía, de LCIG. En la imagen se observa la bomba de perfusión portátil con el cartucho de medicación acoplado en la parte inferior y las conexiones de la bomba a las fijaciones de la sonda de gastrostomía con la extensión de la sonda yeyunal.

El gel de levodopa/carbidopa para la terapia mediante la infusión intestinal continua es una combinación de levodopa/carbidopa en una formulación galénica en gel de carboximetilcelulosa al 2.95%, lo que permite obtener una concentración de levodopa de 20 mg/ml y de carbidopa monohidrato de 5 mg/ml. Así, los 100 ml de la solución gel que contiene el cartucho de la bomba de infusión aporta la dosis suficiente para un día, en la mayoría de los pacientes (Figura 8).



Figura 8. Sistema de infusión intestinal de LCIG. Imagen izquierda: bomba de perfusión con pantalla informativa y botonera; Imagen derecha: cartucho para la medicación que se acopla a la parte inferior de la bomba.

El cartucho se acopla a la bomba portátil de infusión continua (CADD-Legacy[®], Modelo 1400, Smith's Medical, MN, Estados Unidos) (Figura 9)



Figura 9. Cartucho con capacidad para 100 ml de gel intestinal levodopa/carbidopa.

Se creó una base de datos con las características demográficas y clínicas de los pacientes y los resultados bioquímicos, microbiológicos, radiológicos y endoscópicos.

▪ **Determinaciones de laboratorio.**

En el Servicio de Análisis Clínicos del HCSC, se realizó una biometría hemática que evalúa el recuento número de hematíes, el hematocrito, la hemoglobina y los índices eritrocitarios; así mismo, se analizó el perfil bioquímico habitual incluyendo los niveles séricos de vitamina B₁₂ y ácido fólico, además del examen de la función tiroidea y hepática.

El Servicio de Microbiología del HCSC realizó el cultivo y antibiograma de los exudados del estoma recogidos mediante hisopo en medio de transporte Stuart Agar gel.

▪ **Monitorización y Oxigenoterapia**

A todos los pacientes se les ha aportado un suplemento de oxígeno a través un sistema de bajo flujo con gafas nasales. La fuente de oxígeno es central con manómetro, caudalímetro y conexiones para las gafas nasales, además de un frasco humidificador de 325 ml.

El flujo de oxígeno se ajusta según las necesidades del paciente, entre 1 y 4 litros por minuto proporcionando una concentración de oxígeno de entre el 24% y el 36%.

La saturación de oxígeno es controlada gracias al monitor Midray PM-9000 Express (Midray Building, High-tech Industrial Park, Nanshan, China) que ofrece un ECG de 3 a 5 derivaciones, con análisis de arritmias y del segmento ST, además de la frecuencia del pulso y de la respiración, y un control de la presión arterial sanguínea no invasiva (PANI) (Figura 10).



Figura 10. Monitor Midray PM-9000 Express.

- **Consideraciones anestésicas en el paciente con EP avanzada.**

Los pacientes con EP con frecuencia precisan de intervenciones quirúrgicas (urológicas, oftalmológicas, traumatológicas, estimulación cerebral profunda, procedimientos endoscópicos) en las que la valoración rigurosa del anestesiólogo es fundamental.

Además de la historia clínica detallada y de un completo examen físico, con los estudios complementarios pertinentes, es importante que a estos pacientes se les realice una evaluación detallada de la disfagia, la sialorrea y el blefaroespasmó. Una especial atención debe ser dirigida a los parámetros respiratorios, ya que muchos pacientes con EP han mostrado anomalías respiratorias con grandes complicaciones como broncoaspiración y neumonía.

Se ha detectado un patrón obstructivo crónico hasta en una tercera parte de estos pacientes.

En los desordenes extrapiramidales existe evidencia de limitación del flujo aéreo de las vías respiratorias superiores, cuyo control central se ha perdido. Los músculos intrínsecos laríngeos, y la musculatura que los rodea, muy probablemente están involucrados en los movimientos involuntarios característicos de la EP.

Esta disfunción de las vías aéreas favorece la retención de secreciones, la aparición de atelectasias, la infección pulmonar y facilita la broncoaspiración. Esto repercute en el período postanestésico inmediato, con aparición de laringoespasma, o signos de fallo respiratoria por obstrucción. Pueden ser pacientes con apnea del sueño, aunque no es lo característico. Es de importancia el observar en ellos datos de rigidez muscular, bradicinesias y movimientos incoordinados de los músculos respiratorios. En estos pacientes es importante solicitar radiografías de tórax y, en ocasiones, pruebas de función pulmonar y estudios de gasometría previa a la cirugía o a la endoscopia.

Aunque poco específicas, son importantes las manifestaciones autonómicas relacionadas con la edad, la enfermedad o la terapia. Entre los signos y síntomas a evaluar destacan la salivación, que se debe a un reducido automatismo de la deglución, el estreñimiento y el enlentecimiento de la función gastrointestinal.

La patogénesis de la disfagia o las anormalidades de la función esofágica se ha relacionado al descubrimiento de los cuerpos de Lewy en el plexo mientérico de un paciente con acalasia.

En lo concerniente al sistema cardiovascular, pueden presentarse arritmias cardíacas, edema dependiente, aunque el síntoma más incapacitante lo constituye la hipotensión ortostática. Esta no se asocia a las maniobras de Valsalva. Cuando se evalúa preoperatoriamente la hipotensión ortostática habrá que tener en mente algunas drogas del tratamiento que pueden dar más hipotensión incluyendo a la misma levodopa, que actúa a través de un mecanismo similar a la alfa-metil-dopa. Los inhibidores de la descarboxilasa a nivel periférico también contribuyen a su efecto hipotensor. Los agonistas directos dopaminérgicos, como bromocriptina y lisuride pueden precipitar la hipotensión arterial por causar vasodilatación periférica. Algunos antidepresivos como amitriptilina también pueden causar hipotensión ortostática. En el peri-operatorio la medicación que agrava la hipotensión son los diuréticos y los antihipertensivos.

Recientemente se han publicado sobre el uso de propofol en procedimientos estereotáxicos, con el resultado de crisis de temblor y discinesia, mientras que otros estudios mencionan lo contrario, es decir, abolición de los temblores con el propofol. En algunos pacientes programados para palidotomía o talamotomía se ha llegado a suspender el procedimiento, por la exacerbación

de los temblores, sin embargo no está claro si se deba suspender el propofol para todos los pacientes sometidos a este tipo particular de cirugía.

Las siguientes son consideraciones que debemos tener con estos pacientes:

- Una buena historia clínica, la cual es difícil de obtener en ocasiones debido al estado mental o a dificultades en el lenguaje articulado.
- La rigidez facial y cervical hace difícil la ventilación de estos pacientes. El riesgo de la intubación aumenta, con la presencia de sialorrea, broncoaspiración y disfagia, que pueden contribuir al laringoespasma.
- No son capaces de desarrollar tos o estornudos con fuerza, además de que estos pacientes pueden presentar un espasmo diafragmático y una enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Así que, las pruebas de función pulmonar, sobre todo las dinámicas pueden medir la reserva pulmonar de estos enfermos.
- El temblor puede interferir con el uso de el pulsioxímetro y con el registro electrocardiográfico (falsas positivas de fibrilación auricular) y también con el registro de la presión arterial.

En el preoperatorio se puede notar el estado mental de los pacientes, algunos desarrollan demencia y depresión, lo que los vuelve ásperos en su trato o

pueden manifestar agresividad. Estos pacientes presentarán delirio o confusión y alucinaciones en el postoperatorio.

Recordar el arsenal terapéutico con que pueden venir medicados y sus efectos colaterales, en especial los cardiovasculares, que pueden agravar la hipotensión ortostática. Es probable que tengan tendencia a la hipovolemia por pobre ingesta de líquidos.

Recordar que la levodopa tiene una vida media de acción corta, y que la interrupción de esta terapia puede causar rigidez muscular severa en el transanestésico y en el postoperatorio, por lo que es necesario administrarla por vía oral o por sonda gástrica.

Evitar el uso de fenotiazinas, butirofenonas y metoclopramida que pueden causar una exacerbación de los síntomas de la EP.

Durante la inducción tomar precauciones en cuanto a la broncoaspiración, al laringoespasma y, sobre todo, a la hipotensión arterial, que puede ser severa, por lo que se recomienda el uso de etomidato. La ketamina podría causar una respuesta simpática exagerada.

La administración de anestesia regional puede ser difícil técnicamente, por los movimientos involuntarios del paciente. La hipotensión puede ocurrir con ambas técnicas regionales, peridural o subaracnoideo. Considerar entonces un reemplazo o una carga de líquidos antes del bloqueo. Los niveles muy altos

del bloqueo, pueden causar dificultades respiratorias con mayor frecuencia que en otros grupos de pacientes.

▪ **Colocación de la sonda nasoyeyunal para el test de prueba del tratamiento con LCIG**

El paciente es recibido en la Unidad de Endoscopia para el test de prueba, consistente en la colocación, vía endoscópica, de una sonda nasoyeyunal. A través de la sonda se administra la LCIG y se evalúa la efectividad del tratamiento. Se trata, por tanto, de un tratamiento “puente”.

Si el resultado del tratamiento es insatisfactorio, el paciente no continuará con la terapia con LCIG.

Si el resultado es satisfactorio, en las 24-48 horas siguientes, se ajusta la dosis de la LCIG para proceder a la fase de implantación de PEG.

El paciente acude en ayunas y como prueba de su asentimiento, firma, rubrica y fecha el consentimiento informado para la realización de una Endoscopia Digestiva Alta. Seguidamente, colocado en decúbito lateral izquierdo, es informado de la necesidad una oxigenoterapia con la intención de tratar o prevenir la hipoxemia que conduciría a una hipoxia tisular. La aportación de oxígeno se realiza según lo relatado previamente.

En nuestra serie, todos los procedimientos endoscópicos han sido realizados bajo sedación, administrada y monitorizada por un médico anestesiólogo con dedicación exclusiva a la Endoscopia.

Una vez que el paciente se encuentra sedado, un profesional de enfermería de la Unidad de Endoscopia inserta la sonda nasoyeyunal.

El modelo de sonda nasoyeyunal empleado en el procedimiento ha variado con el tiempo, siendo cronológicamente:

- Sonda Nasoyeyunal tipo Bengmark (Nutricia, Chatel-Saint-Denis, Suiza)
- Sonda Nasoyeyunal tipo Kangaroo™, con el extremo distal lastrado con 5 gramos, puerto fijo, con fiador o estilete distribuidas por Kendall, empresa adquirida por Covidien®, a su vez, adquirida por Medtronic™ (Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos)
- Sonda Nasoyeyunal Entriflex (Abbvie™, North Chicago, Illinois, Estados Unidos).
- Sonda Nasoyeyunal NJ Abbvie™ (North Chicago, Illinois, Estados Unidos), de un calibre de 10 Fr y 152 cm de longitud, fabricada de poliuretano blanco radiopaco. Incluye un fiador o estilete recubierto de silicona. El extremo distal enrollado está recubierto por un material que se activa con el agua.

La sonda NJ Abbvie™, previo a la inserción en el paciente, debe estirarse para deshacer el anillo o “cola de cerdo” del extremo distal. Seguidamente se retira el fiador o estilete y se sumerge el extremo distal en agua durante 15 segundos. Los últimos 20 cm del fiador han de ser lubricados con una base oleosa para insertarse de nuevo en la sonda al tiempo que se endereza el anillo distal.

La sonda, ya preparada, se introduce por la fosa nasal más abierta, empujando suavemente hacia atrás y hacia abajo, paralelo al maxilar superior, asegurando siempre una correcta lubricación.

Una vez introducida la sonda 45-50 cm, o en el momento en que se aprecian resistencias para su inserción, se realiza una endoscopia digestiva alta según *lex artis ad hoc*. Especial atención es prestada a la presencia de secreciones, que han de ser aspiradas con el endoscopio. El procedimiento endoscópico se realiza con un procesador de imagen digital de alta definición Pentax EPK-i, al que se acopla bien un videogastroscoPIO EG-290kp o un EG-2990i, según disponibilidad.

La sonda se localiza en el tracto gastrointestinal, habitualmente en la cavidad gástrica aunque no es infrecuente que sea identificada en la hipofaringe en los casos de resistencia al avance de la sonda por parte del profesional de enfermería.

Identificada la sonda, es atrapada con ayuda de una pinza de agarre en V, modelo FG-4L-1 (Olympus, Hamburgo, Alemania) o pinza para extracción de cuerpo extraño “uno contra dos dientes” (MTW, Wesel, Alemania). Prendida la sonda con la pinza, se progresa distalmente sobrepasando el píloro y accediendo al intestino delgado a nivel del ángulo de Treitz. Desde esta ubicación se procede a retirar el endoscopio al mismo tiempo que se introduce la pinza. Con esta maniobra coordinada se pretende mantener fija la posición de la sonda mientras se retira el endoscopio. Una vez en la cavidad gástrica, la pinza libera la sonda y se retira cuidadosamente para no traer consigo la sonda. Nuevamente, en el estómago, se aferra la sonda con la pinza y se retira en endoscopio introduciendo simultáneamente la pinza, similar a lo descrito arriba, siempre con la intención de mantener fija la posición de la sonda. La señalización de la sonda permite el control endoscópico para garantizar la inmovilidad de la misma.

En este punto, es importante comenzar a reducir la insuflación gástrica, de manera que las paredes gástricas abracen la sonda y así afianzar su posición. Antes de retirar el endoscopio, se extrae el fiador o estilete de la sonda. Esta maniobra ha de ser cuidadosa no forzando la extracción. Si hubiere resistencia con el fiador, ha de revisarse endoscópicamente la sonda para comprobar la ausencia de bucles o acodamientos. Los cambios posturales del paciente de decúbito lateral izquierdo a tendido supino, facilitan la extracción del fiador manteniendo la sonda en la posición correcta.

Finalizado el procedimiento, se conecta la sonda a la bomba de infusión (CADD-Legacy® Modelo 1400, Smiths Medical, MN, Estados Unidos) para comenzar inmediatamente la administración de la medicación, sin necesidad de control radiológico.

▪ **Gastrostomía Endoscópica Percutánea con extensión yeyunal**

Si el test de prueba de LCIG resulta satisfactorio, la decisión de continuar con el tratamiento exige la realización de la PEG con extensión yeyunal.

Como se ha señalado arriba, este procedimiento habitualmente se realiza a los dos días de la colocación de la sonda nasoyeyunal, durante el mismo ingreso.

El paciente recibe tratamiento antibiótico profiláctico (cefazolina 1 gramo IV, clindamicina 600mg IV, amoxicilina/ácido clavulánico 2 gramos IV o ciprofloxacino 500mg IV) aproximadamente 1-2 horas antes del procedimiento.

Dado que la PEG es un procedimiento considerado de alto riesgo en cuanto a las complicaciones hemorrágicas, en aquellos pacientes que reciben tratamiento con agentes antitrombótico y los nuevos anticoagulantes orales, éstos han de suspenderse siguiendo la pauta individualizada para cada paciente (126,131).

Así mismo, se comprueba la ausencia de síntomas, signos o resultados analíticos de infección.ⁱ

El paciente es remitido a la Unidad de Endoscopia en ayunas de 8 horas, salvo la administración de la terapia LCIG a través de la sonda nasoyeyunal, que no se interrumpe hasta el mismo momento de la implantación de la PEG.

Colocado el paciente en decúbito supino y comprobada la ausencia de prótesis dentales extraíbles, se realiza la preparación bucofaríngea mediante el lavado de la mucosa oral con hexetidina 0.1% Oraldine® Pfizer (Brooklyn, Nueva York, Estados Unidos).

Una posición anti-Trendelenburg del paciente en el momento de la realización de la PEG evita la interposición de colon al realizar la punción abdominal.

Fundamental es comprobar que se dispone del material necesario para la PEG (Figura 11). El kit o equipo de Abbvie™ PEG, que sustituye a su kit predecesor EndoVive™ Initial Placement PEG, dos-puertos sonda de alimentación yeyunal TTP, Boston Scientific, Natick, MA, Estados Unidos) incluye:

- Sonda PEG de poliuretano de 15 Fr de calibre y 35 cm de longitud.

ⁱ Contraindicaciones de la PEG.

- Carrete de doble hilo con introductor.
- Trócar de punción con válvula de seguridad.
- Bisturí desechable.
- Plato de silicona (radio-opaca) para fijación externa con pinza integrada para la sujeción de la sonda.
- Abrazadera o clip para la sonda.

Material necesario no incluido en el kit anterior:

- Doble sistema de aspiración.
- Asa de polipectomía convencional, con mango, de 230 cm de longitud total, lazo de 25 mm, desechable, de ST Endoscopia o similar.
- Kit de sonda Freka® Intestinal para PEG de 15Fr.

La exploración no comienza hasta que el paciente se encuentra adecuadamente sedado.

La endoscopia digestiva alta realizada previamente para la colocación de la sonda nasoyeyunal, garantiza que se mantiene la permeabilidad del tracto gastrointestinal.

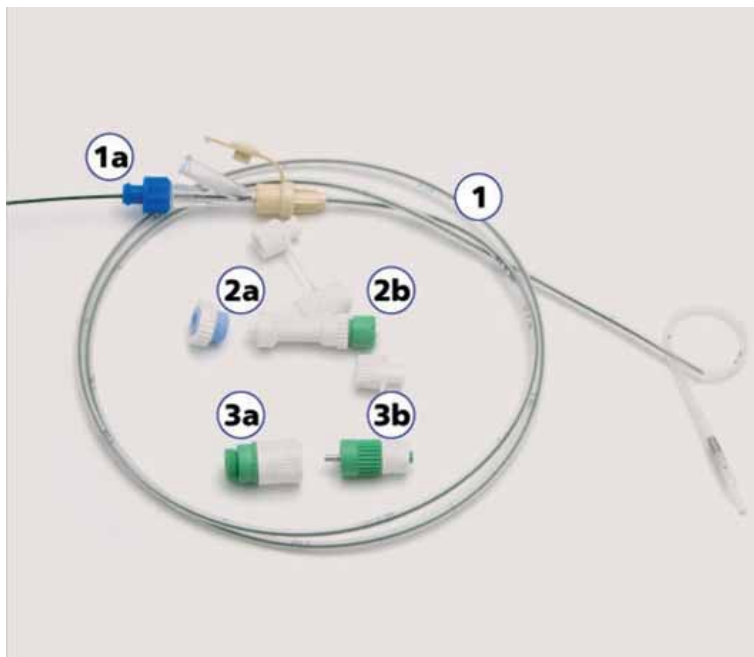


Figura 11. Equipo de la Sonda Intestinal. En Dam-Larsen (132).

1	Sonda intestinal de poliuretano de 9Fr de calibre, 120 cm de longitud, con un cable-guía recubierto de Teflón, y una pieza en "Y" con un tornillo de fijación azul.
2	Conector en "Y" Freka® para PEG de 15 Fr que permite acceso simultaneo a la cavidad gástrica y a la luz intestinal
2a	Tornillo de fijación (azul y blanco)
2b	Conector en "Y" con dos puntos de acceso tipo LuerLock machos
3	Adaptador Click Freka® de calibre 9 Fr
3a	Conector Click Freka®
3b	Conector LuerLock con extremo metálico

Desde el inicio de la exploración, atención especial es requerida para la aspiración de las secreciones y el contenido presentes en todo el tracto gastrointestinal, especialmente en oro e hipofaringe. Con plena insuflación de la cavidad gástrica y total ausencia de luz en la sala de endoscopia, se localiza el punto en la pared abdominal donde transilumina la luz del endoscopio. Este hallazgo se complementa con la huella en la cavidad gástrica de la presión digital sobre el abdomen (Figura 12).



Figura 12. Imagen Izquierda: transiluminación durante el procedimiento PEG. Imagen derecha: Impronta digital en la pared abdominal transmitida a la pared gástrica visible endoscópicamente. En Dam-Larsen (132).

El sitio ideal teórico para la PEG es en la transición del cuerpo y antro del estómago, a 4 cm del reborde costal izquierdo, en la línea de intersección de la línea medio-clavicular izquierda con la línea imaginaria que une el ombligo con dicho reborde costal. Es recomendable evitar la presencia de vasos prominentes en la zona de la punción.

En la medida de lo posible, se ha intentado que la PEG se ubique lo más próxima al antro gástrico con el fin de tener la menor longitud de sonda posible en el estómago, evitar bucles y por ende, impedir la migración proximal de dicha sonda desde el intestino (Figuras 13 y 14)



Figura 13. Ubicación idónea de la PEG con extensión yeyunal. En Palmer (133) .

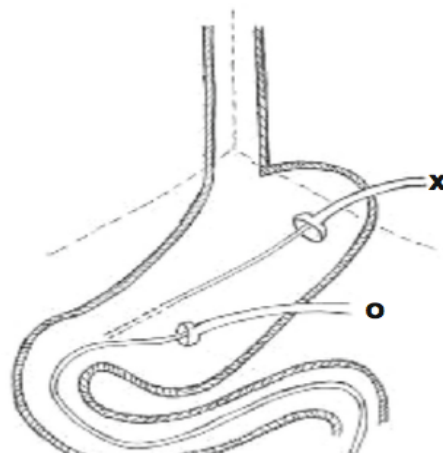


Figura 14. ubicación de la PEG, Con el símbolo "x" se indican los puntos habituales de implantación de PEG. Con el símbolo "o" están indicados los accesos más favorables para la sonda enteral, con una mejor angulación y menor distancia al píloro. En Palmer (133).

Decidido el punto de punción, se desinfecta la piel con povidona yodada, con atención especial al ombligo, que es limpiado en primera instancia desechando la gasa empleada en tal empresa. Con nuevas gasas se completa el campo quirúrgico incluyendo paños estériles.

Una infiltración con anestésico local es efectuada en el punto elegido para la punción. El anestésico local empleado ha sido la bupivacaína, grupo amida, con una concentración de 0.5%, administrado con inyección intramuscular de 20 G de calibre y 23 mm de longitud, a una dosis de 2 mg/ Kg de peso del paciente, inyectando un máximo de 5 ml, no intravascular. Con este tipo de aguja, en la mayoría de las veces se consigue acceder a la cavidad gástrica, confirmatorio del trayecto correcto. En caso de no penetrar en la cavidad o no observar una clara “tienda de campaña” sobre la pared gástrica, debe modificarse y corregir la dirección de la aguja antes de proceder a la punción con el trocar. Una alternativa que no ha sido necesaria en el presente estudio, es emplear una aguja Chiba de 8-10 cm de longitud y 22-24 G de calibre ya que es menos agresiva al ser más fina.

Al retirar la aguja intramuscular, además de la inyección de anestésico, se realiza aspiración para comprobar que no se ha interpuesto ningún asa intestinal en el recorrido.

En el punto elegido y anestesiado, se realiza una incisión sagital (transversal) de 4-7 mm con el bisturí profundizando epidermis y dermis. Para que el corte sea eficiente y controlado, con mínimo daño tisular, el agarre del bisturí es similar al agarre de un cuchillo de mesa, de manera que el dedo índice apoya sobre la base de la hoja del bisturí. El filo del bisturí se orienta en toda su longitud, estando la hoja del bisturí perpendicular a la superficie cutánea,

presionando con el dedo índice al tiempo que la mano no dominante tensa la zona de corte.

A continuación, con control endoscópico y manteniendo la insuflación gástrica, con el trócar de 2 mm (12 G) incluido en el equipo de gastrostomía se accede a la cavidad gástrica, se extrae la aguja sin retirar el catéter plástico y se pasa el doble-hilo guía por su interior, con ayuda del adaptador, se atrapa con el asa de polipectomía y es extraído por la boca junto con el endoscopio.

El asa del hilo-guía y el asa de la sonda PEG se anudan y se ejerce una fuerza de tracción sobre el hilo-guía próximo al punto de punción, de manera que la sonda PEG alcanza la cavidad gástrica a través de la boca. El extremo interno de la sonda de gastrostomía dispone de un disco de plástico rígido que actúa de tope en la pared gástrica.

La sonda PEG se corta para dejar una longitud externa de 20-25 cm, se acoplan el disco externo, y el conector en "Y" con el tornillo de fijación (azul y blanco).

La sonda intestinal, una vez enderezada avanzando la guía hasta su extremo distal, se introduce a través del conector en "Y".

Es importante la posición correcta de los conectores para evitar la fuga de aire y pérdida de cámara de visión durante la siguiente fase del procedimiento.

Entretanto se reintroduce el endoscopio aspirando de nuevo las secreciones que hubiere en la orofaringe.

La sonda intestinal, a través de la PEG, asoma a la cavidad gástrica donde es recogida con una pinza endoscópica y guiada a través del píloro lo más distal posible, lo ideal es pasado el ángulo de Treitz.

Cuando se ha alcanzado la posición óptima de la sonda intestinal, ésta es atrapada con una pinza de extracción de cuerpo extraño (según relatado) para estabilizar la ubicación mientras se retira el fiador-guía que permite rehacerse la “cola de cerdo” del extremo de la guía. Eso supone un acortamiento del extremo de la sonda de unos 5 cm.

El procedimiento endoscópico se completa con el aspirado del aire insuflado y la retirada del aparato.

La sonda intestinal ha de cortarse con un margen de 3-4 cm desde el conector en “Y” de la sonda PEG. A continuación, se acopla el descrito arriba como Adaptador Click Freka®, que incluye el conector Click y el LuerLock con el extremo metálico.

La bomba de infusión continua se conecta para que comience el tratamiento con la infusión intestinal continua de LCIG.

- **Cuidados posteriores y solución de problemas.**

El paciente puede ingerir líquidos no gaseosos tan pronto como se haya recuperado de la sedación, que suelen ser en torno a 15 minutos. Si no hay incidencias con la ingesta hídrica, puede progresar a una dieta blanda.

Dadas las diferencias en el espesor de la pared abdominal de los pacientes, la tensión entre los topes de retención interno y externo se ajusta individualmente.

El estoma, diariamente, debe revisarse y limpiarse con agua y jabón neutro, asegurando que queda limpio y seco.

La sonda PEG debe movilizarse diariamente empujando y tirando suavemente pero no con movimientos de rotación.

Para evitar la obstrucción la sonda intestinal y la sonda de gastrostomía deben irrigarse con agua todos los días.

La presencia de profesionales de enfermería con conocimientos y experiencia en este tipo de sondas facilita el seguimiento de estos pacientes.

Los problemas con la sonda intestinal frecuentemente vienen precedidos de una pérdida de eficacia del tratamiento con LCIG.

La obstrucción, la migración de la sonda y la formación de nudos son las circunstancias que comúnmente generan los problemas del sistema de LCIG,

y en ellos es preciso una exploración endoscópica para recolocar la sonda o sustituirla por una nueva. Por ello, los estudios radiológicos son, salvo excepciones, innecesarios.

El hecho de que se desprenda o desenganche la sonda intestinal de sus conectores conlleva que la sonda pierda su ubicación en el intestino delgado y avance con los movimientos peristálticos hasta su evacuación vía anal. En estos casos es necesario repetir parte del procedimiento endoscópico inicial.

La obstrucción de la sonda puede, en ocasiones, resolverse mediante la irrigación de fluidos que contengan ácidos^j o enzimas que rompan los depósitos de aminoácidos. Tanto en los casos de obstrucción no resuelto con irrigaciones como ante la presencia de una sonda con nudos, debe sustituirse por una nueva mediante endoscopia.

La infección del estoma se trata, escalonadamente dependiendo de la severidad, con limpieza e higiene, antibioticoterapia por vía sistémica, retirada endoscópica de la sonda y, como último escalón, tratamiento quirúrgico.

La retirada accidental de la sonda durante la primera semana de su implantación, es una complicación potencialmente muy grave y urgente, puesto que puede generar una peritonitis ya que el tracto fibroso de la fistula no está creado y se puede producir salida del contenido gástrico al peritoneo.

^j Por ejemplo el ácido ortofosfórico de la Coca-Cola®, descrito en la literatura.

La fuga de contenido gástrico alrededor de la sonda (perisonda) puede derivar en problemas dermatológicos que afecten la calidad de vida del enfermo. Si persiste pese a la aplicación de agentes protectores locales, debe considerarse la retirada del sistema.

El Tope Enterrado (Buried Bumper) se define como la herniación en la pared gástrica del tope interno de la sonda de gastrostomía y su posterior recubrimiento o enterramiento con mucosa gástrica. La sonda intestinal, en ocasiones, mantiene su funcionalidad. La confirmación diagnóstica y el tratamiento es endoscópico, de primera intención requiriendo en ocasiones la solución quirúrgica. Por esta razón, se enfatiza el evitar la tracción o tensión entre los topes interno y externo de la sonda, por parte de las personas encargadas del cuidado de los pacientes.

En las situaciones en las que la retirada de la sonda PEG sea inevitable, el cierre espontáneo del estoma se consigue en horas o días en la mayoría de los enfermos.

▪ Consideraciones Éticas.

Todos los pacientes fueron informados y sus dudas aclaradas en lo referente al procedimiento endoscópico antes de su realización, sea PEG o sea EDA.

No se modificaron los procedimientos endoscópicos ni las pruebas complementarias necesarias para estos pacientes en relación a la elaboración del presente estudio.

Todos otorgaron, libre y voluntariamente, su consentimiento informado escrito a la realización de las exploraciones endoscópicas.

La información y explicaciones sobre el procedimiento, según la ley de autonomía del paciente 41/2002, se procura ser proporcionada al enfermo con una antelación suficiente que facilite la reflexión para la toma de decisiones. El documento de Consentimiento Informado para la PEG está avalado por la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva y asesorado jurídicamente, al que debe añadirse el hecho de colocar una sonda a través del orificio de gastrostomía (ANEXO 1)

Se respetaron las normas de la Declaración de Helsinki y se mantuvo y se mantendrá la confidencialidad de los datos, de acuerdo a la ley de protección de datos (Ley Orgánica 5/92 de 29 de Octubre sobre la regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal, modificada por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, texto consolidado 5 de marzo de 201, y la Ley 41/2002, de

14 de Noviembre, de básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica)

▪ **Análisis estadístico.**

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación estándar (DE) o su mediana y rango intercuartílico (RIC p25-p75).

Se calcularon las incidencias de las complicaciones expresándolas como riesgo. Se obtuvieron dos clases de índices el porcentaje de al menos una complicación por paciente (% de al menos una complicación por paciente) y el porcentaje de complicaciones totales sobre el número de pacientes. Se calcularon los intervalos de confianza al 95% (IC95%) por el método exacto binomial.

Se compararon las variables cuantitativas mediante el test de la t de Student (en comparaciones de una variable con dos categorías) y las medianas con el test no paramétrico de la mediana.

En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y se contrastó la hipótesis de homogeneidad de variancias.

Se estimaron las funciones de supervivencia por el método de Kaplan-Meier para las variables independientes para el estudio de los eventos: complicación leve o grave. Se calculó el tiempo para cada paciente considerando la primera complicación. Se presentan las gráficas de las curvas estimadas. Se calculó la mediana de tiempo libre de complicación.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I ó error α menor a 0.05.

El paquete informático utilizado para el análisis fue SPSS ver 20.

RESULTADOS

Descripción

Desde enero de 2007 hasta septiembre de 2015 se han estudiado un total de 47 pacientes con EP avanzada seleccionados para el tratamiento con LCIG.

En la cohorte estudiada la media de edad era de 72,6 años (DE 10,6) y un rango entre 39 y 90 años. La distribución por sexo fue de 21 hombres (44,7%) y 26 mujeres (55,3%) (Tabla 8). Según se muestra en la figura 19, existía mayor prevalencia en mujeres y, a su vez, éstas tenían mayor edad que los hombres.

El tiempo medio de evolución de la EP antes de iniciar el tratamiento con LCIG fue de 12,8 años (DE 5,5), estando el percentil 50 en los 12 años de evolución de la EP (RIC 10-16).

Tabla 8. Características demográficas de los 47 pacientes de EP tratados con LCIG.

	Nº de casos	%
Hombres	21	44,7
Mujeres	26	55,3
Edad (años)*	72,6	10,6
EP (Años)*	12,8	5,5

*Datos expresados en media y desviación estándar

EP = Enfermedad de Parkinson

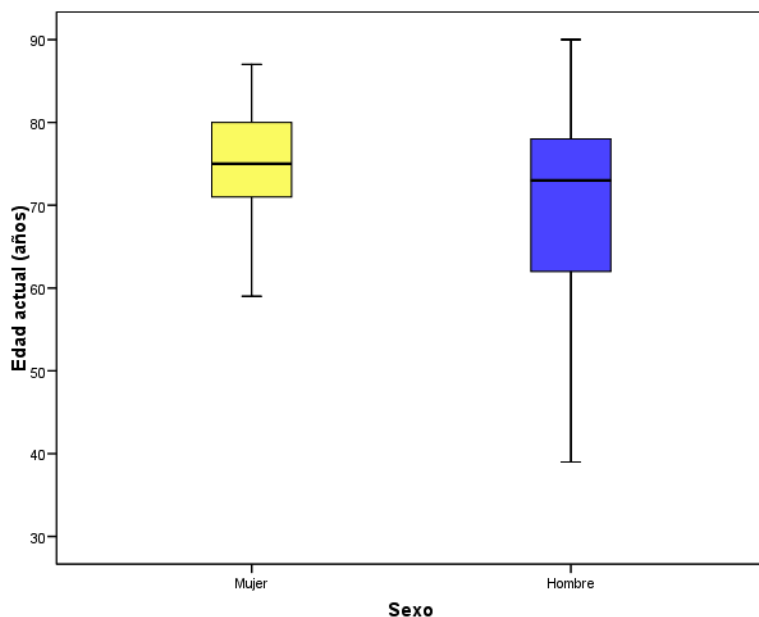


Figura 15.- Distribución de la edad a la inclusión en el estudio según sexo de los 47 pacientes con Enfermedad de Parkinson tratados con LCIG.

En relación al grado de afectación por la EP de estos enfermos en el momento de la inclusión en el estudio, los pacientes presentaron una puntuación del estadio Hoeh & Yahr de 3,7 puntos (DE 0,5).

Con respecto a los síntomas motores asociados a la EP, todos los pacientes presentaban fluctuaciones motoras, y un 80% padecía discinesias.

La tabla 9 muestra los casos que habían recibido terapias alternativas a la LCIG, como son la Apomorfina y la Estimulación Cerebral Profunda, en el curso de su enfermedad. La distribución es como sigue: cuatro pacientes habían sido tratados previamente con apomorfina, dos enfermos antes del tratamiento con LCIG habían sido intervenidos quirúrgicamente con la implantación del neuroestimulador para la estimulación cerebral profunda, y un paciente había sido tratado con ambas, apomorfina y cirugía, previamente a la terapia con LCIG. En un caso, el paciente recibió inicialmente tratamiento con apomorfina en 2005, en el año 2007 se implantaron los electrodos para la estimulación cerebral profunda, pero un mes más tarde sufrió una complicación (infección de los electrodos) que obligó a suspender la terapia. Es entonces, abril de 2007, cuando se inicia tratamiento con LCIG a la espera de nueva cirugía, que finalmente tiene lugar diez meses después.

Tabla 9. Serie de casos que habían recibido terapias alternativas a lo largo de su enfermedad de los 47 pacientes con EP tratados con LCIG, indicando el año de inicio de las distintas terapias.

	Edad (años)	Años EP	Año de inicio APOMORFINA	Año de LCIG	Año de DBS
1	85	16	2003	2009 - 2010	N/A
2	61	22	2007	2010 → Actualidad	N/A
3	65	12	2005	2007 - 2008	2007 y 2008
4	71	9	2013	2014 → Actualidad	
5	59	20	N/A	2013	2007
6	71	8	N/A	2012 - 2014	2014
7	62	14	N/A	2010 - 2014	2014

EP enfermedad de Parkinson; DBS Estimulación Cerebral Profunda; N/A No aplicable

Situación de la Cohorte

Dos pacientes rechazaron la implantación de la PEG tras haber iniciado la fase de prueba con la SNY, imposibilitando así la administración del tratamiento con LCIG, por lo que a partir de este momento son excluidos del análisis (Figura 16).

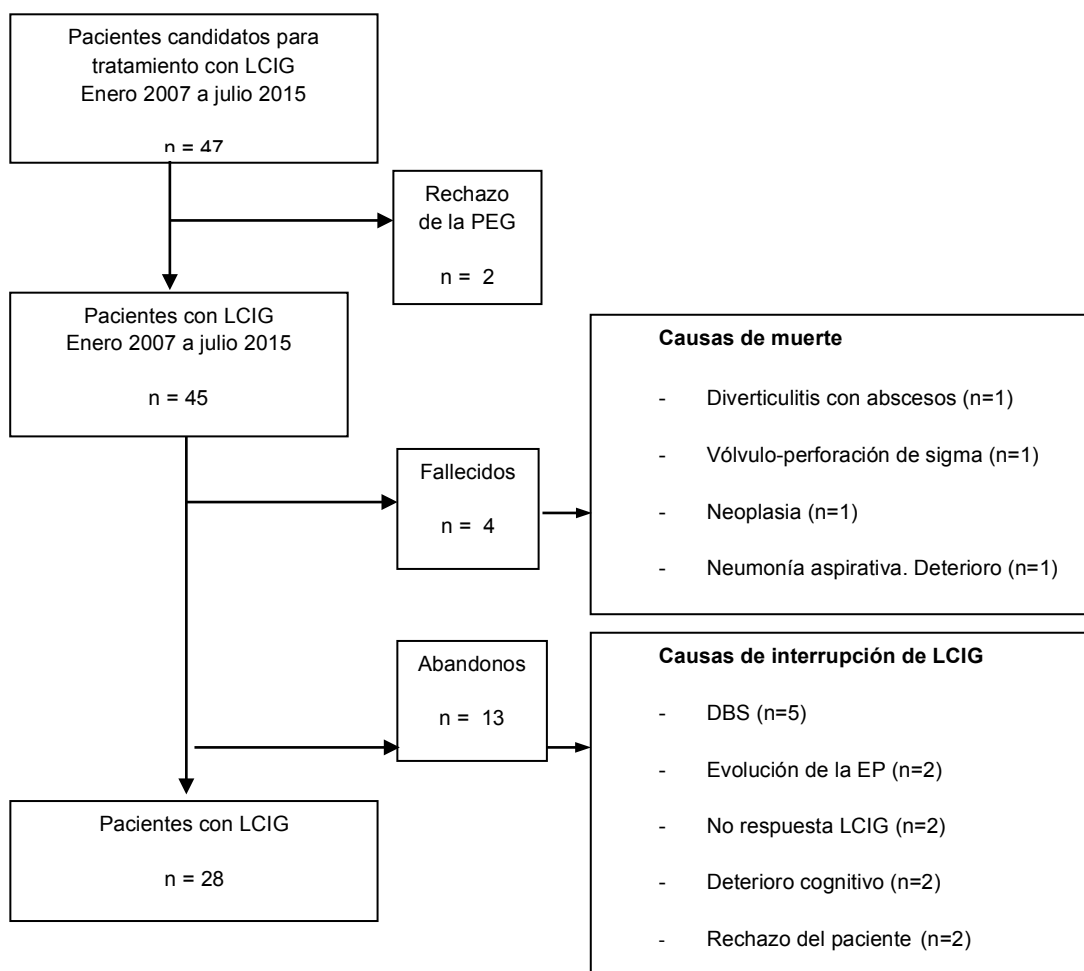


Figura 16. Organigrama de los pacientes tratados con LCIG.

En referencia a la fase de prueba, la mediana de tiempo fue de 3 días (RIC 2-4), con un rango entre 2 y 22.

La mediana del tiempo de seguimiento de la cohorte de pacientes ha sido de 44,8 meses (RIC 20-62) y el sumatorio persona-tiempo de la cohorte global fue de 1975 meses. Estos sumatorios fueron de 427 meses para una complicación leve y de 232 meses para una complicación grave.

Durante el periodo de seguimiento se produjeron cuatro fallecimientos; todos por causas no atribuibles a la terapia con LCIG (Tabla 10).

Tabla 10. Fallecidos en la serie de casos de pacientes con EP tratados con LCIG.

	Edad	Inicio LCIG	Meses de tratamiento.	Motivo del fallecimiento.
1	72	Noviembre 2010	40	Vólvulo con perforación sigma.
2	87	Febrero 2010	37	Neoplasia.
3	85	Julio 2012	9	Diverticulitis complicada.
4	79	Enero 2007	94	Neumonía aspirativa.

El abandono y consiguiente retirada del sistema de infusión LCIG se produjo en trece pacientes (28,8%).

En ningún caso la retirada del tratamiento con LCIG estuvo motivada por una complicación (Tabla 11).

Tabla 11. Relación de abandonos de tratamiento de los 45 pacientes con EP tratados con LCIG. Se incluyen los pacientes que rechazaron la implantación de la PEG.

n	Edad (años)	Años EP	Fecha SNY	Seguimiento (meses)	Motivo Abandono
1	65	12	18/4/07	10	DBS
2	62	14	29/4/10	48	DBS
3	71	8	15/10/12	17	DBS
4	68	22	5/10/10	49	DBS
5	76	11	25/11/14	8	DBS
6	85	16	23/6/09	14	Deterioro cognitivo
7	76	15	21/4/08	31	Deterioro cognitivo
8	87	30	3/7/08	66	Evolución EP
9	79	18	30/1/07	95	Evolución EP
10	72	10	8/5/07	14	No respuesta
11	58	16	20/2/12	5	No respuesta
12	61	16	14/1/13	4	Rechazo paciente
13	74	10	27/5/13	3	Rechazo paciente

EP - Enfermedad de Parkinson; SNY - Sonda nasoyeyunal; PEG - gastrostomía Endoscópica Percutánea; FU - Seguimiento en meses; DBS - Estimulación Cerebral Profunda; N/A no aplicable

28 de los 45 pacientes (62,2%) continúan actualmente recibiendo el tratamiento con LCIG.

Complicaciones

Se han registrado las complicaciones acontecidas en los 45 pacientes con EP tratados con LCIG, tanto al inicio de la terapia con el procedimiento endoscópico como durante el seguimiento a largo plazo. En análisis estadístico de las mismas se muestra en la tabla 12.

El recuento ha alcanzado una cifra global de 113 complicaciones, de las cuales 94 han sido complicaciones leves, distribuidas en 36 pacientes. Por tanto, el riesgo de presentar al menos una complicación leve fue del 80% (IC95% 65.4-90.4) y la razón número de complicaciones por paciente fue de 2.1 (Tabla 12).

Las complicaciones graves ocurridas durante el periodo de seguimiento ascienden a 19, y han afectado a 15 pacientes. Con ello, el riesgo de sufrir al menos una complicación grave fue del 33,3% (IC95% 20,0-49,0) y la razón número de complicaciones por paciente fue de 0,42.

La tasa 100 persona*mes fue de 22 para las complicaciones leves y de 8 para las complicaciones graves. Es decir, una persona en tratamiento con LCIG durante un tiempo de seguimiento de 100 meses, presentará 22 complicaciones graves y 8 complicaciones leves.

Tabla 12. Complicaciones en la cohorte de 45 pacientes con EP tratados con LCIG.

Tipo de complicación	Nº pacientes	Riesgo global (al menos una complicación %)	IC95%	Nº complicaciones	Riesgo (%)	IC95%
Complicación grave	15	33,3	20,0 49,0	19	42,2	27,7 57,8
Complicación leve	36	80,0	65,4 90,4	94	2,1*	
Hipoxemia mantenida *	4	8,9	0,6 17,2	5	11,1	3,7 24,1
Neumonía aspirativa *	1	2,2	0,1 11,8	1	2,2	0,1 11,8
Absceso Intra-abdominal*	1	2,2	0,1 11,8	1	2,2	0,1 11,8
Enterramiento PEG*	1	2,2	0,1 11,8	1	2,2	0,1 11,8
Migración PEG	5	11,1	3,7 24,1	5	11,1	3,7 24,1
Dolor abdominal *	6	13,3	5,1 26,8	8	17,8	8,0 32,1
Neumoperitoneo	2	4,4	0,5 15,1	2	4,4	0,5 15,1
Fiebre	0	0,0	0,0 6,5	0	0,0	0,0 6,5
Hemorragia	0	0,0	0,0 6,5	0	0,0	0,0 6,5
Peritonitis *	0	0,0	0,0 6,5	0	0,0	0,0 6,5
Fascitis necrotizante*	0	0,0	0,0 6,5	0	0,0	0,0 6,5
Íleo paralítico *	0	0,0	0,0 6,5	0	0,0	0,0 6,5
Obstrucción SY	12	26,0	14,6 42,0	15	33,3	20,0 49,0
Acodamiento SY	5	11,1	3,7 24,1	5	11,1	3,7 24,1
Bucle SY	1	2,2	0,1 11,8	1	2,2	0,1 11,8
Nudo SY	8	17,8	8,0 32,1	10	22,2	11,2 37,1
Migración SY	7	15,5	6,5 29,5	9	20,0	9,6 34,6
Salida accidental SY	2	4,4	0,5 15,1	3	6,7	1,4 18,3
Fitobezoar	8	17,8	8,0 32,1	8	17,8	8,0 32,1
Úlcera	3	6,7	1,4 18,3	4	8,9	0,6 17,2
Granuloma	6	13,3	5,1 26,8	8	17,8	8,0 32,1
Eritema estoma	2	4,4	0,5 15,1	2	4,4	0,5 15,1
Infección	3	6,7	1,4 18,3	6	13,3	5,1 26,8
Fuga perisonda	2	4,4	0,5 15,1	2	4,4	0,5 15,1
Supuración	2	4,4	0,5 15,1	2	4,4	0,5 15,1
Ansiedad	3	6,7	1,4 18,3	3	6,7	1,4 18,3
Diarrea	1	2,2	0,1 11,8	1	2,2	0,1 11,8
Diviculitis*	1	2,2	0,1 11,8	1	2,2	0,1 11,8
Deterioro material	7	15,5	6,5 29,5	8	17,8	8,0 32,1
Obstrucción intestinal *	3	6,7	1,4 18,3	3	6,7	1,4 18,3
Hernia inguinal	1	2,2	0,1 11,8	1	2,2	0,1 11,8
Cáncer Colorrectal*	1	2,2	0,1 11,8	--	--	
Déficit Ácido fólico	1	2,2	0,1 11,8	--	--	
Déficit vitamina B12	8	17,8	8,0 32,1	--	--	
*Razón Número de complicaciones/Número de pacientes						
Negrita * complicaciones graves						

IC – Intervalo de confianza; SY – Sonda yeyunal.

Analizando los registros de las complicaciones graves en relación al tiempo de seguimiento, 30 pacientes (66,6%) han permanecido libres de ellas durante el periodo de observación. Es a partir de los 9 meses cuando surgen las complicaciones, de tal manera que, a los 9 meses el 83% de los pacientes estaban libres de complicaciones graves, y a los 23 meses el 50% permanecían sin complicaciones de este tipo (Figura 17).

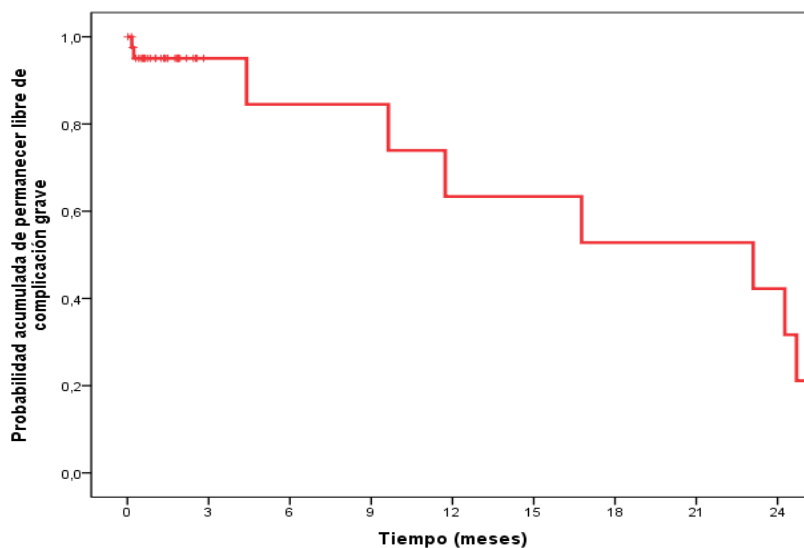


Figura 17. Probabilidad acumulada de permanecer libre de complicaciones graves en el grupo de 45 pacientes con EP tratados con LCIG.

En lo que respecta a las complicaciones leves, el 50% de los pacientes han permanecido sin complicaciones hasta los 7 meses de iniciado el tratamiento (Figura 18).

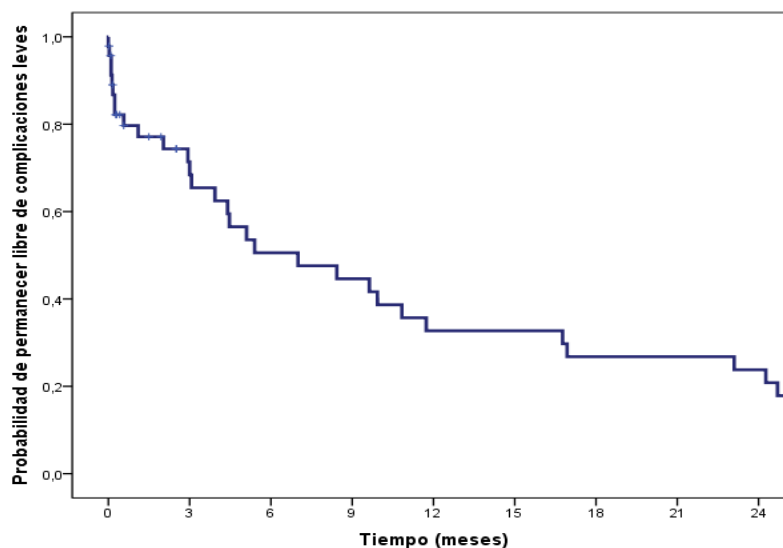


Figura 18. Probabilidad acumulada de permanecer libre de complicaciones leves en el grupo de 45 pacientes con EP tratados con LCIG.

Las complicaciones se han distribuido en cuatro grupos según su etiología, a saber: aquellas relacionadas con la PEG, las concernientes a la sonda yeyunal, las relativas al estoma, y un cuarto grupo de complicaciones que no se relacionan directamente con el tratamiento con LCIG pero que muestran gran relevancia. La tabla 13 revela las complicaciones registradas en los distintos actos médicos y de enfermería, destacando el papel de las diferentes disciplinas.

Tabla 13. Registro de complicaciones de los 45 pacientes con EP tratados con LCIG, agrupadas según la etiopatogenia y las pruebas realizadas para su diagnóstico y tratamiento.

	Prueba							
	CONSULTA		ENDOSCOPIA		ENFERMERIA		P. DE IMAGEN	
	Recuento	% del N válido de columna	Recuento	% del N válido de columna	Recuento	% del N válido de columna	Recuento	% del N válido de columna
Complicaciones relacionadas con la PEG								
HIPOXEMIA	0	0,0%	5	2,6%	0	0,0%	0	0,0%
NEUMONÍA ASPIRATIVA	1	1,7%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
ABSCESO INTRA-ABDOMINAL	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	9,1%
ENTERRAMIENTO PEG	0	0,0%	1	,5%	0	0,0%	0	0,0%
MIGRACIÓN PEG	1	1,7%	4	2,0%	0	0,0%	0	0,0%
DOLOR ABDOMINAL	7	11,9%	0	0,0%	0	0,0%	1	9,1%
NEUMOPERITONEO	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	18,2%
Complicaciones relacionadas con la sonda yeyunal								
OBSTRUCCION SY	0	0,0%	14	7,1%	1	6,7%	0	0,0%
ACODAMIENTO SY	0	0,0%	5	2,6%	0	0,0%	0	0,0%
BUCLE SY	0	0,0%	1	,5%	0	0,0%	0	0,0%
NUDO SY	0	0,0%	10	5,1%	0	0,0%	0	0,0%
MIGRACIÓN SY	0	0,0%	9	4,6%	0	0,0%	0	0,0%
SALIDA ACCIDENTAL SY	1	1,7%	2	1,0%	0	0,0%	0	0,0%
FITOBEOAR	0	0,0%	8	4,1%	0	0,0%	0	0,0%
ÚLCERA	0	0,0%	4	2,0%	0	0,0%	0	0,0%
Complicaciones relacionadas con el estoma								
GRANULOMA	1	1,7%	0	0,0%	7	46,7%	0	0,0%
ERITEMA ESTOMA	0	0,0%	1	,5%	1	6,7%	0	0,0%
INFECCIÓN	1	1,7%	1	,5%	0	0,0%	0	0,0%
FUGA PERISONDA	0	0,0%	0	0,0%	2	13,3%	0	0,0%
SUPURACIÓN	0	0,0%	1	,5%	1	6,7%	0	0,0%
Otras complicaciones								
ANSIEDAD	3	5,1%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
DIARREA	1	1,7%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
CCR	0	0,0%	1	,5%	0	0,0%	0	0,0%
DIVERTICULITIS AGUDA	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	9,1%
DETERIORO MATERIAL	1	1,7%	7	3,6%	0	0,0%	0	0,0%
OBSTRUCCIÓN INTESTINAL	1	1,7%	1	,5%	0	0,0%	1	9,1%

PEG Gastrostomía Endoscópica Percutánea; P. De Imagen Prueba de Imagen SY sonda yeyunal; CCR Cáncer Colorrectal

Respecto a las exploraciones endoscópicas realizadas durante el estudio, tanto para la implantación del sistema como para la solución de las complicaciones, la tabla 14 muestra el tiempo empleado para cada tipo de exploración de un total de 187 estudios endoscópicos. El procedimiento endoscópico bajo el epígrafe “normal” hace referencia a las exploraciones

sin complicaciones, incluyendo la colocación de la SNY para la fase de prueba del tratamiento con LCIG, la implantación de la PEG, y los recambios programados del sistema de infusión continua intestinal. Destaca por su elevada frecuencia la obstrucción de la sonda yeyunal y la formación de nudos también en la sonda yeyunal. Un segundo lugar por orden de frecuencia corresponde a la migración de la sonda yeyunal desde el duodeno a la cavidad gástrica, y a la formación de un fitobezoar alrededor de la sonda.

La exploración endoscópica más prolongada corresponde al tratamiento del enterramiento de la sonda PEG (*Buried Bumper Syndrome*).

Tabla 14. Tiempo de los procedimientos endoscópicos requeridos durante el tratamiento con LCIG de los 45 pacientes con EP avanzada.

	n	Tiempo (minutos)		
		Media	DE	Mediana
Normal	111	31	14	31
Control úlcera	1	45	—	45
Obstrucción SY	13	30	9	30
Acodamiento SY	3	27	8	29
Bucle SY	1	22	—	22
Nudo SY	10	30	10	29
Fitobezoar	7	38	18	31
Migración SY	8	30	8	33
Infección estoma	1	30	—	30
Eritema estoma	1	34	—	34
Supuración estoma	1	41	—	41
Enterramiento PEG	1	70	—	70
Úlcera	4	28	9	31
Hipoxemia mantenida	4	58	18	51
Retirada del sistema	7	16	6	16
Migración PEG	4	30	11	34
Obstrucción Intestinal	1	18	—	18
Deterioro materiales	6	28	6	30
Salida accidental	2	29	7	29
Cáncer Colorrectal	1	50	—	50
Total	187	31	14	31

Las complicaciones graves han afectado a 15 pacientes, siendo que cuatro de ellas han sido sufridas en un mismo enfermo. La Tabla 15 indica las características de los pacientes, los tratamientos requeridos así como la evolución.

Tabla 15.- Complicaciones graves en el seguimiento del tratamiento con LCIG de los pacientes con EP.

	Edad	Años EP	T° con LCIG	Complicación grave	Tratamiento	Evolución
1	87	30	5 meses	Obstrucción intestinal	Endoscópico: Cambio SY	Favorable
2	79	18	24 meses	Cáncer Colorrectal	Cirugía con Duodopa	Favorable
3	49	13	N/A	Hipoxemia prolongada	Reprogramación PEG	Favorable
4	85	12	7 días	Dolor abdominal	Médico Conservador	Favorable
5	68	22	23 meses	Úlcera pilórica-bulbar	Endoscópico: Retirada transitoria SY	Favorable
6	85	10	8 meses	Diverticulitis con abscesos	Radiológico: Drenaje percutáneo	Desfavorable
7	66	10	13 meses	Obstrucción intestinal. PEG	Endoscópico: Recambio de sondas	Favorable
8	81	8	6 días	Dolor Abdominal	Médico Conservador	Favorable
9	74	10	27 meses	Dolor Abdominal	Médico Conservador	Favorable
10	75	12	N/A	Hipoxemia prolongada	Reprogramación EDA	Favorable
11	74	10	6 días	Colecciones post-PEG	Radiológico: Drenaje percutáneo	Favorable
12	72	15	39 meses	Vólvulo con perforación	Médico Conservador	Desfavorable.
13	62	14	48 meses	Discinesia atípica MMII	Médico Conservador	Favorable
14	61	22	46 meses	Deterioro por exceso de dosis	Médico Conservador	Favorable
15	79	18	96 meses	Enterramiento sonda PEG	Combinado Endoscópico-Quirúrgico	Favorable

EP Enfermedad de Parkinson; T° tiempo; LCIG Infusión en gel de levodopa/carbidopa; SY Sonda yeyunal; CCR Cáncer Colorrectal; TC Tomografía Computarizada; EDA Endoscopia Digestiva Alta; N/A No aplicable; PEG Gastrostomía Endoscópica Percutánea; MMII Miembros inferiores.

La hipoxemia prolongada o mantenida ha sucedido en 5 ocasiones, todas ellas acontecieron durante el procedimiento endoscópico. Dos de ellas fueron graves puesto que obligaron a suspender la exploración; en las tres restantes, la recuperación de la función respiratoria fue rápida y satisfactoria permitiendo finalizar el procedimiento.

La aspiración pulmonar ha sucedido en un paciente de forma reiterada, lo que obligó a sustituir la sonda de LCIG por una convencional de alimentación, a través de la gastrostomía (Tabla 10, caso 4).

El neumoperitoneo se registró en dos pacientes, ambos resueltos con tratamiento conservador.

El absceso o colección intra-abdominal se ha presentado en un caso que se resolvió con drenaje percutáneo y antibioticoterapia, manteniendo la PEG *in situ*.

El “Buried Bumper Syndrome” o síndrome de enterramiento de la sonda, se ha presentado en un caso en el que la sonda PEG había sido previamente manipulada de forma indebida en el domicilio del enfermo.

EL dolor abdominal ha sido registrado en 8 ocasiones, siendo tres casos catalogados como graves ya que han requerido ingreso hospitalario. La etiología del dolor abdominal grave ha sido: dolor tipo cólico renal, diverticulitis aguda con perforación en sigma y obstrucción intestinal secundario a bridas quirúrgicas.

La migración de la PEG se ha producido en cinco ocasiones; dos se han considerado complicaciones graves. En todos los casos, el diagnóstico y el tratamiento de la complicación han sido mediante endoscopia.

La obstrucción de la Sonda Yeyunal es la complicación más frecuente con 15 casos registrados. (Tabla 12). La sustitución de la sonda yeyunal mediante una exploración endoscópica es el tratamiento definitivo.

Los nudos en la sonda yeyunal se han presentado en 10 ocasiones aquejando a 8 pacientes. La resolución se realizó endoscópicamente, con un tiempo medio de exploración de 30 minutos, efectuando el recambio de la sonda yeyunal.

La presencia de un Bucle en la Sonda Yeyunal se ha registrado en una ocasión. La endoscopia digestiva alta se realizó para el reemplazo de la sonda yeyunal alterada.

El fitobezoar ha sucedido en 8 casos, todos resueltos mediante la extracción endoscópica.

Úlceras han sido identificadas en cuatro exploraciones endoscópicas, siendo uno de ellos la evolución de la lesión; de manera que han sido tres los pacientes afectados por esta complicación.

La migración de la sonda yeyunal se ha producido en 9 ocasiones, en siete pacientes. En unos casos la sonda yeyunal se hospedaba libre en el interior de la cavidad gástrica, mientras que en otros la sonda no fue identificada en el tracto gastrointestinal explorado durante la EDA. La solución de esta complicación es la colocación de una nueva sonda.

La salida espontánea de la sonda yeyunal se ha registrado en tres ocasiones, dos de ellas en el mismo paciente. Uno de los eventos se

detecta en la consulta de neurología al referir el enfermo, la expulsión anal de un cuerpo extraño que resultó ser la sonda yeyunal. En los otros casos, han sido evaluados en la Unidad de Endoscopia introduciendo una nueva sonda y revisando las conexiones del sistema de infusión.

El eritema del estoma de la PEG se ha detectado en dos casos (4,4%)

El granuloma ha sido registrado en 8 eventos correspondientes a 6 pacientes, lo que supone una incidencia del 17,8%. Siete de los ocho han sido tratados y revisados por parte de los profesionales de enfermería. Un caso fue evaluado en las consultas de neurología.

La fuga perisonda se ha reconocido en dos casos que fueron evaluados y tratados por parte de los profesionales de enfermería.

La supuración a través del estoma ha sido suscrito en dos registros, pertenecientes a un mismo paciente.

El deterioro del material, en referencia a los conectores y las sondas, ha sucedido en 8 ocasiones perteneciente a 7 pacientes, y ha implicado la realización de 7 exploraciones endoscópicas con el consiguiente recambio de piezas y utillaje.

La ansiedad ha sido registrada en tres ocasiones en la Consulta de Neurología. Dos de los pacientes junto con la ansiedad, presentaban dolor torácico atípico. Los ECG de ambos pacientes no mostraron más

alteraciones que alteraciones de la repolarización. La administración de benzodiazepinas fue la terapia prescrita. En el tercer caso se requirió de valoración psicológica.

Hernia inguinal fue diagnosticada en un paciente durante la revisión en la Consulta de Neurología. Así mismo, un paciente aquejó de Epigastralgia y Diarrea, no requiriendo estudios complementarios.

El Cáncer Colorrectal fue diagnosticado en un paciente tras dos años de tratamiento con LCIG. Intervenido quirúrgicamente del CCR, el tratamiento con LCIG se mantuvo 5 años más.

Déficit de vitamina B₁₂ ha sido detectado en 8 ocasiones, repitiéndose tres en un paciente y dos en otro, si bien siempre se mantuvieron asintomáticos. Los niveles más bajos fueron de 145 picogramos/ml, establecido el rango de normalidad en 180-914 picogramos/ml. No se ha detectado por tanto ningún caso de polineuropatía.

Déficit de ácido fólico se ha registrado en un paciente asintomático con niveles plasmáticos de 2,59 nanogramos/ml (rango normal 3,1-20 nanogramos/ml).

No se han registrado casos de Fístulas de la gastrostomía, Fascitis Necrotizante, Peritonitis, Hemorragia Digestiva ni Íleo paralítico.

Elaboración de la guía práctica para el tratamiento con LCIG

Durante el periodo de seguimiento y dentro de la cohorte de los pacientes sobre la que se realizó el estudio, se elaboró una guía práctica para el tratamiento con LCIG de la Enfermedad de Parkinson avanzada (134).

Esta guía involucra a un equipo multidisciplinar de neurólogos con especial dedicación a los Trastornos Motores, gastroenterólogos con especial dedicación a la Endoscopia y profesionales de enfermería especializados tanto en neurología como en endoscopia.

La experiencia clínica adquirida y la revisión de la literatura médica publicada al respecto cimentan los pilares sobre los que se erige esta guía.

El principal objetivo de la guía es aportar conocimientos, experiencia y herramientas que ayuden a mejorar los resultados del tratamiento con LCIG además de homogeneizar los métodos de trabajo y seguimientos durante la terapia.

La guía está estructurada en cuatro secciones:

- **Selección del paciente**

- Evaluación detallada de la EP del candidato obteniendo información sobre los síntomas motores y no-motores, estudio neuropsicológico, calidad de

vida, grado de autonomía además de unos estudios complementarios, según se detalla en la tabla 16.

Tabla 16. Estudio del paciente candidato a recibir tratamiento con LCIG. En Santos et al.(134).

Exploración general (incluyendo peso exacto)
Exploración neurológica completa
<p>Valoración de su EP:</p> <p>Síntomas motores: Complicaciones motoras: tiempo diario en «on», «off» y «con discinesias incapacitantes»; UPDRS-IV Estadio motor (Escala de Hoehn & Yahr) en «off» y en «on» UPDRS-III (severidad motora) en «off» y en «on»</p> <p>Síntomas no motores: NMSS, NMS Quest</p> <p>Estudio neuropsicológico: Evaluación cognitiva: MMSE, MoCA, PD-CRS Estado de ánimo y/o ansiedad: BDI, HADS Trastornos de conducta: NPI</p> <p>Calidad de vida: PDQ-39SI Grado de autonomía: ADLS Cálculo de la dosis diaria de levodopa oral (mg/día)</p>
<p>Evaluación del cuidador:</p> <p>Asegurarse de que hay un buen apoyo familiar Evaluar el estado del cuidador principal: ZCBI, CSI</p>
<p>Pruebas complementarias:</p> <p>Análisis con perfil hepático, VSG, hemograma, bioquímica y coagulación Hormonas tiroideas Niveles séricos de vitamina B12 y folato Otros, según el caso (homocisteína, radiológicas, estudio electrofisiológico, etc.)</p>
<p>Abreviaturas: ADLS, <i>Activities of Daily Living Scale</i>; BDI, <i>Beck Depression Inventory</i>; CSI, <i>Caregiver Strain Index</i>; HADS, <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>; NMSS, <i>Non-Motor Symptom Scale for Parkinson's Disease</i>; NMS Quest, <i>Non-Motor Symptoms Questionnaire</i>; NPI, <i>Neuropsychiatric Inventory</i>; MMSE, <i>Mini Mental State Examination</i>; MoCA, <i>Montreal Cognitive Assessment</i>; PD-CRS, <i>Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale</i>; PDQ-39SI, <i>39-Item Parkinson's Disease Questionnaire Summary Index</i>; UPDRS-III, <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>; UPDRS-IV, <i>Unified Parkinson Disease Rating Scale</i>; VSG, <i>velocidad de sedimentación globular</i>; ZCBI, <i>Zarit Caregiver Burden Index</i>.</p>

- Valoración de las complicaciones motoras (fluctuaciones, discinesias) mediante la elaboración de un diario que se entrega al paciente.

- Estimación del nivel cognitivo, conductual y emocional del paciente, aplicando escalas como el Mini-mental State Examination (MMSE) o su adaptación al español el Mini-Examen Cognitivo (MEC), la escala de demencia MATTIS, entre otras.
- Situación del paciente en relación a la Calidad de Vida y su enfermedad.

- **Preparación del enfermo candidato al tratamiento.**
- Simplificación del tratamiento Dopaminérgico. Ajustes durante las semanas previas para reducir la medicación anti-parkinsoniana.
- Cálculo de la dosis equivalente de L-Dopa, según se muestra en la tabla 17.

Tabla 17. Factores de conversión de medicamentos antiparkinsonianos a unidades de equivalencia de levodopa basados en las tablas de Tomlinson *et al.* y Cervantes-Arriaga *et al.* En Santos *et al.* (134)

Grupo	Fármaco	Factor de conversión
L- dopa oral	L-dopa	× 1
	L-dopa de liberación controlada	× 0,75
Inhibidores de la COMT	Tolcapone	L- dopa × 0,5
	Entacapona	L- dopa × 0,33
Agonistas dopaminérgicos derivados no ergóticos	Pramipexol	× 100
	Ropinirol	× 20
	Rotigotina	× 30
	Apomorfinina	× 10
Agonistas dopaminérgicos derivados ergóticos	Pergolida	× 100
	Cabergolina	× 66,7
	Bromocriptina	× 10
	Lisurida	× 100
	Dihidroergocriptina	× 5
Inhibidores de la MAO B	Selegilina oral	× 10
	Selegilina sublingual	× 80
	Rasagilina	× 100
Otros fármacos	Amantadina	× 1

▪ Implementación del tratamiento con LCIG.

-
- Tratamiento de prueba.
 - Colocación de la sonda nasointestinal. (Figura 19)

Método para la inserción del estilete:

Extender la sonda y retirar el estilete completamente.

Sumergir completamente en agua el extremo distal enrollado de la sonda, unos 15 s.

Lubricar los últimos 20 cm del extremo distal del estilete con suficiente cantidad del aceite lubricante como para cubrir la superficie del mismo. La parte distal del estilete es la que se encuentra en el lado opuesto del conector.

Insertar el estilete en la sonda, hasta que la punta del estilete alcance el principio de la parte enrollada en espiral (aproximadamente a 23 cm del extremo más distal de la sonda).

Mantener la sonda en una posición vertical. Introducir el cable metálico del estilete unos 2 cm y mantenerlo así momentáneamente para permitir que el extremo arrollado en espiral de la sonda se enderece. Es normal encontrar alguna resistencia. Repetir el avance del cable metálico del estilete en pasos de 2 cm hasta que esté completamente insertado.

Conectar el racor de la guía metálica del estilete, al conector Luer macho de la parte proximal de la sonda.

Una vez el estilete esté completamente introducido y el racor conectado, asegurarse de que el cable metálico del estilete no sobresale por los orificios del extremo final de la sonda.

Colocar la sonda en el estómago.

Insertar el gastroscopio en el estómago insuflado.

Agarrar la punta del bolo distal de la sonda con el fórceps del endoscopio y, con la ayuda de este último, guiar la sonda por el píloro. Posicionar el extremo de la sonda lo más abajo posible del intestino delgado, preferiblemente cerca del ligamento de Treitz. El extremo distal de la sonda puede presentar retracción (aprox. 10-20 cm) cuando se enrolla al retirar el estilete. Avanzar el extremo antes de retirar el estilete.

Mantener en posición la punta de la sonda con el fórceps mientras se retira el endoscopio hacia el estómago.

Soltar suavemente la sonda y retirar el fórceps hacia el endoscopio.

Una vez que la sonda está en posición, desconecte el estilete de la conexión Luer y retírelo lentamente, aproximadamente 25 cm, mientras se mantiene la sonda NJ tensa sosteniéndola lo más cerca posible a la nariz, como se muestra en la Figura. Podrá encontrar alguna resistencia mientras el alambre se mueve a través del extremo enrollado de la sonda. Si se observa que la sonda se tuerce o que se ofrece una resistencia significativa, reducir la fuerza de tracción y permitir al alambre desprenderse lentamente hasta que se mueva libremente. **IMPORTANTE: NO inyecte agua en la luz de la sonda.**



Retirar el endoscopio, confirmando que la sonda se mantiene en posición con la ayuda de las marcas de la sonda.

Cuando el endoscopio haya sido retirado en su totalidad, retirar cuidadosamente el estilete entero.

Adherir con suavidad la sonda a la nariz, la mejilla y debajo de la oreja.

Figura 19. Protocolo de inserción de la sonda nasointestinal con control endoscópico. En Santos *et al.* (134)

- Optimización de la dosis (Figura 20).

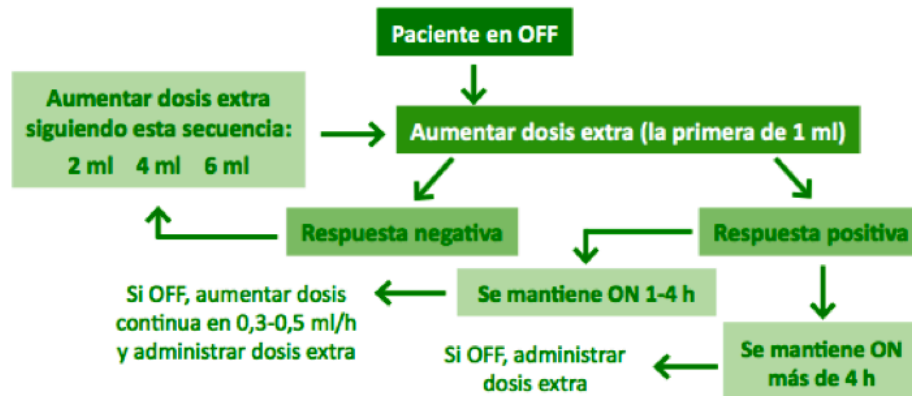


Figura 20. Organigrama para el ajuste de dosis. En Santos *et al.* (134)

- Implantación de la PEG.
 - Consentimiento Informado para la PEG (Anexo 1).
 - Procedimiento Endoscópico.
 - Complicaciones relacionadas con el procedimiento de PEG (Tabla 19).

Tabla 18. Complicaciones relacionadas con la PEG. En Santos (134)

	Factores predisponentes	Prevención	Terapéutica
Dolor en pared abdominal		Higiene, realización adecuada del procedimiento	Descartar otras complicaciones y tratar con analgésicos
Neumoperitoneo benigno	Cualquier procedimiento	Insuflación máxima de la cavidad gástrica	Ninguna en ausencia de otra clínica
Íleo paralítico	Gastroparesia		Colocación de SNG Solo en casos graves
Hemorragia	Terapia antitrombótica Defecto coagulación	Ajuste adecuado de la medicación	Si hemorragia en el trayecto: ajuste fuerte temporal de la sonda de gastrostomía Si hematoma subcutáneo o en rectos abdominales nada: autolimitado
Aspiración pulmonar	¿Riesgo mayor de neumonía por aspiración en portadores de PEG?		Patología potencialmente grave. Tratamiento antibiótico si neumonía
Peritonitis		Procedimiento endoscópico realizado correctamente	Laparotomía

▪ Fase de Seguimiento.

Esquema de seguimiento programado:

- Gastroenterología:
 - es recomendable cada 18 meses a 2 años realizar un cambio completo del sistema de perfusión incluyendo el equipo de gastrostomía y la sonda interna gastroduodenal.

- El gastroenterólogo, entre tanto, permanecerá a demanda en caso de que aparezcan problemas con las sondas o las gastrostomías.
- Neurología:
 - Periodicidad recomendada de revisiones:
 - primera semana, segunda semana, primer mes, tercer mes y trimestral.
 - Revisar el efecto terapéutico de la infusión programada (registro *on-off*).
- Enfermería:
 - A la semana, a las 2 semanas, al mes y cada 6 semanas.
 - Revisión del estoma, el sistema de infusión y el funcionamiento de la bomba de perfusión.
 - Formación continua del paciente y de sus cuidadores.
- Resolución de las complicaciones de la gastrostomía (Tabla 20).

Tabla 19. Complicaciones de la sonda de Gastrostomía. En Santos et al. (134).

	Factores predisponentes	Prevención	Terapéutica
Infección del estoma	Desnutrición Técnica contaminada Técnica poco cuidadosa	Profilaxis antibiótica Higiene bucal previa Técnica cuidadosa	Antibióticos Los que finalmente queden en la guía
Fuga periestomal	Malnutrición Diabetes Sonda de gastrostomía demasiado ajustada	Corrección metabólica previa Ajuste adecuado de la sonda	Precoz (<1 mes): Desajustar Evitar iodo Pasta de óxido de zinc Espaciar comidas Deambular NO utilizar mayor calibre de sonda Tardía (>1 mes): Las mismas que en la precoz Retirar sonda 14-48 h y reintroducir
Úlcera gástrica	Topes interno y externo de la sonda de gastrostomía demasiado ajustados Decúbito gástrico contralateral	Ajuste adecuado de la sonda	Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones
Deterioro de la sonda	Mal cuidado Paso del tiempo	Educación de los cuidados	Recambio

Obstrucción del canal de la sonda	Calibre estrecho	Limpieza con agua En los periodos sin perfusión del fármaco, evitar líquidos corrosivos (p. ej.: refresco de cola)	Recambio Extracción manual
Fitobezoar distal	Hipomotilidad intestinal Cuidado incorrecto de la sonda (lavado) Alimentos con fibra larga como espárragos o espinacas	Lavado diario Celulasa (tras diagnóstico) Preparar los alimentos de fibra larga en puré	Recambio No extracción manual si dificultad (endoscopia convencional vs. enteroscopia con simple insuflación ayuda a la movilización)
Bucle distal	Hipomotilidad intestinal Longitud >80 cm	Longitud <80 cm	Recambio No extracción manual si dificultad (endoscopia convencional vs. enteroscopia con simple insuflación ayuda a la movilización)
Úlcera antroduodenal por decúbito	Movilidad limitada del paciente Sonda tirante por fijación (bucle, enterramiento)	Las que previenen la fijación de la sonda	Recambio (valorar esperar 1 mes con inhibidores de la bomba de protones antes de recolocación)
Enterramiento distal de la sonda	Hipomotilidad intestinal Cuidado incorrecto de la sonda (lavado)	Lavado diario	De elección: extracción endoscópica (enteroscopia) Alternativo: extracción quirúrgica Recambio posterior (acortar si es posible la longitud)
Salida espontánea de la sonda	Sonda no bien introducida en duodeno	Colocación adecuada de la sonda	Diagnóstico con contraste Endoscopia
Migración de la sonda	Conexiones mal posicionadas Cuidado incorrecto de la sonda (tirón)	Comprobar correcta conexión de la sonda	Reemplazo La sonda normalmente se elimina vía rectal

- Resolución de complicaciones de la sonda enteral (Tabla 21).

Tabla 20. Complicaciones de la sonda enteral. En Santos et al. (134)

	Factores predisponentes	Prevención	Terapéutica
Obstrucción del canal de la sonda	Calibre estrecho	Limpieza con agua En los periodos sin perfusión del fármaco, evitar líquidos corrosivos (p. ej.: refresco de cola)	Recambio Extracción manual
Fitobezoar distal	Hipomotilidad intestinal Cuidado incorrecto de la sonda (lavado) Alimentos con fibra larga como espárragos o espinacas	Lavado diario Celulasa (tras diagnóstico) Preparar los alimentos de fibra larga en puré	Recambio No extracción manual si dificultad (endoscopia convencional vs. enteroscopia con simple insuflación ayuda a la movilización)
Bucle distal	Hipomotilidad intestinal Longitud >80 cm	Longitud <80 cm	Recambio No extracción manual si dificultad (endoscopia convencional vs. enteroscopia con simple insuflación ayuda a la movilización)
Úlcera antroduodenal por decúbito	Movilidad limitada del paciente Sonda tirante por fijación (bucle, enterramiento)	Las que previenen la fijación de la sonda	Recambio (valorar esperar 1 mes con inhibidores de la bomba de protones antes de recolocación)
Enterramiento distal de la sonda	Hipomotilidad intestinal Cuidado incorrecto de la sonda (lavado)	Lavado diario	De elección: extracción endoscópica (enteroscopia) Alternativo: extracción quirúrgica Recambio posterior (acortar si es posible la longitud)
Salida espontánea de la sonda	Sonda no bien introducida en duodeno	Colocación adecuada de la sonda	Diagnóstico con contraste Endoscopia
Migración de la sonda	Conexiones mal posicionadas Cuidado incorrecto de la sonda (tirón)	Comprobar correcta conexión de la sonda	Reemplazo La sonda normalmente se elimina vía rectal

- Protocolo de actuación ante la presencia de exudado en el estoma (Tabla 22).

Tabla 21. Protocolo de actuación ante la presencia de exudado en el estoma en pacientes con EP tratados con LCIG.

Escaso	Moderado	Abundante
Revisar técnica de limpieza	Revisar técnica de limpieza	Revisar técnica de limpieza
Instruir paciente limpiar estoma 2 veces/día	Instruir paciente limpiar estoma 2 veces/día	Instruir paciente limpiar estoma 3 veces/día
Aplicar fomentos con sulfato de zinc	Aplicar fomentos con sulfato de zinc	Aplicar apósito de alginato cálcico
Cubrir con apósito	Cubrir con apósito	Cubrir con apósito
En los tres casos, enfermería:		
<ul style="list-style-type: none"> • Tomar muestra de cultivo 		
Si resultado NEGATIVO:		
<ul style="list-style-type: none"> • Llamar al paciente e informar del resultado • Citar en 3 semanas. Valorar 		
Si resultado POSITIVO, pero exudado escaso, moderado o abundante sin afectación general, fiebre, dolor local o eritema:		
<ul style="list-style-type: none"> • Indicar al paciente que realice curas según cantidad de exudado • NO APLICAR POMADAS O CREMAS CON ANTIBIÓTICOS • Indicar al paciente que vigile la aparición de dolor en el estoma, eritema, calor, malestar general; si es así debe acudir a la consulta para valoración y tratamiento con antibióticos por vía oral según antibiograma • Si no aparecen estos síntomas y no hay cambios en el estado del estoma aparte del exudado, citar en 2 semanas 		
Si resultado POSITIVO y el paciente presenta dolor local a nivel del estoma o periestoma, calor, rubor/eritema, celulitis:		
<ul style="list-style-type: none"> • El paciente será visto por un médico de la Unidad de Enfermedades Infecciosas (o en su caso por el neurólogo), quien prescribirá antibiótico según antibiograma • Se cita al paciente una vez haya concluido el tratamiento pautado 		

- Protocolo de actuación de enfermería antes la aparición de granuloma (Tabla 23).

Tabla 22. Protocolo de actuación de enfermería ante la aparición de granuloma en el estoma de los pacientes con EP tratados con LCIG.

<ul style="list-style-type: none"> • Aplicar toques con nitrato de plata (Argenpal®) una vez por semana hasta eliminación. Si el granuloma es de tamaño mediano-grande se le dirá al paciente que aplique Diprogenta® (pomada de betametasona y gentamicina) 2 veces al día durante 1 semana
<ul style="list-style-type: none"> • El día del tratamiento no realizar cura en domicilio • Indicar al paciente que rote la posición de la sonda dejando libre la zona de la lesión • Durante 48 horas dejar la placa de sujeción externa separada del estoma para no presionar zona quemada • Si el tratamiento es doloroso: prescribir paracetamol 1 g antes de acudir a la consulta
<p>¿Aparece mejoría?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sí: citar en consulta de enfermería en 1 mes • No: el neurólogo debe cursar interconsulta a Dermatología (posible tratamiento por electrocoagulación)
<p>ALTERACIÓN EN EL ESTOMA: MAMELÓN/GRANULOMA CON INFECCIÓN</p> <p>El paciente presenta MAMELÓN/GRANULOMA con calor, rubor, dolor con o sin exudado: Sí</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tomar muestra para cultivo • El dermatólogo prescribirá antibióticos vía oral según antibiograma • Realizar cura 2 veces al día y aplicar crema/pomada con antibiótico (según antibiograma) a nivel local, en zona mamelón/granuloma, en poca cantidad

DISCUSIÓN

Esta investigación representa el mayor seguimiento de una cohorte de pacientes con EP avanzada tratada con LCIG en un entorno clínico rutinario y que dependa de un único centro hospitalario.

Comparando nuestro trabajo con los estudios que se han realizado en un contexto clínico similar, es el trabajo del alemán Zibetti *et al.* el que ofrece mayores similitudes, tanto en el número de pacientes como en los años de seguimiento (135) (Tabla 24). Como se aprecia en la tabla, en la mayoría de los estudios el periodo de seguimiento es en torno a 1 año; destaca el estudio sueco de Nilsson *et al.*(66), también con un seguimiento de 7 años y procedentes de un solo centro.

Destacable es la mayor incidencia de hombres (82%) en el estudio de Zibetti *et al.*, al contrario de lo que sucede en nuestra investigación, en la que prevalece el porcentaje de mujeres sobre los hombres (55.3% mujeres vs. 44.7% hombres). Analizando la diferencia en cuanto a la distribución por sexo en los trabajos publicados en nuestro país, se desprende que los

estudios procedentes de centros ubicados más al norte de España muestran una mayor incidencia de hombres, Buongiorno *et al.* (80) en Barcelona, Santos-García *et al.* (70) en El Ferrol, Cáceres-Redondo *et al.* (76) en Sevilla); mientras que en nuestra serie en Madrid el género que predomina es el femenino. Según los datos epidemiológicos publicados de España, Esta prevalencia del sexo femenino contrasta con los datos epidemiológicos publicados en España incidencia de la EP que muestran mayor afectación en hombres (6,7).

Así mismo, la media de edad de los pacientes de nuestro estudio es mayor a los de la mayoría de los trabajos publicados y sólo equiparable al estudio francés de Devos *et al.* (69) pero dentro de los rangos epidemiológicos de 65 a 85 años.

El tiempo medio de evolución de la EP se mantiene en torno a los 13 años en la mayoría de los estudios que muestra un rango de 10,4 a 15,1 años. Estos datos están en concordancia con el hecho de que el tratamiento con LCIG está indicado en la EP avanzada y tras constatar la falta de respuesta de los antiparkinsonianos orales.

Tabla 23. Comparación de las características demográficas de los diferentes estudios de tratamiento con LCIG en la EP.

	HH Fernandez	Buongiorno	Slevin	Antonini	Pickut	Cáceres-Redondo	Zibetti	Santos-García	Devos	Fdez-Díez
Año estudio	2015	2015	2015	2015	2014	2014	2013	2010	2009	2015
n pacientes	324	72	33	172	37	16	41	12	66	47
Nº Centros	86	5	22	75	27	1	1	1	24	1
País	16	Barcelona	4	18	Bélgica	Sevilla	Alemania	Ferrol	Francia	Madrid
Edad	64,1±9,1	68,4	63,6	66,5	67,4	66,5	69,3	62,7	72,7	72,6
Sexo H/M (%)	57,1 / 42,9	57 / 43	69,7 / 30,3	44,2 / 55,8	50,7 / 49,3	41,3 / 58,7	82 / 18	63,6 / 36,4	60 / 40	44,7 / 55,3
Años EP	12,5 ±5,5	13,1	10,7	12,6	N/A	15,1	13	14,5	10,4	12,8
Seguimiento	1 año	4 años	1 año	1 año	1 año	2 años	7 años	4 años	1 año	8 años

Similar a lo publicado por Antonini *et al.* (79) y Devos *et al.* (69), en nuestro trabajo las características de la población corresponden al perfil de pacientes de una consulta clínica rutinaria de la “vida real”, es decir, que no han tenido que cumplir criterios severos de selección.

Con respecto a las terapias de la EP avanzada, además de la LCIG, la Estimulación Cerebral Profunda (DBS) y la Apomorfina, son las tres principales alternativas. Conocer si los pacientes han recibido algunos de estos tratamientos es importante puesto que, hasta la fecha no se dispone de evidencia científica respecto a la eficacia de una terapia sobre otra, y son pocos los estudios que aportan detalles sobre estas terapias.

En el trabajo de Devos *et al.* (69), el 80% de los pacientes habían sido tratados previamente con apomorfina subcutánea, de los cuales en un 64% había sido administrada con bomba de perfusión y el 16% restante con un aplicador-pluma PEN; en este mismo estudio, el 13% de los pacientes habían sido tratados quirúrgicamente con la DBS, y un paciente había recibido un trasplante celular fetal bilateral.

En el estudio de Cáceres-Redondo *et al.*(76), dos pacientes de los 29 iniciales, habían sido tratados con estimulación bilateral del núcleo subtalámico; este tratamiento fue abandonado en favor de la LCIG, en un caso por falta de eficacia después de tres años de DBS, y en el otro caso

debido a una infección que obligó a retirar el estimulador. En el trabajo belga de Pickut *et al.*(75), se relata que, anteriormente al tratamiento con LCIG, un paciente (1.6%) recibió tratamiento con DBS y otro paciente (1.6%) fue tratado con apomorfina. El trabajo de Nyholm *et al.*(136), señala que a 29 de los 66 pacientes, antes de comenzar con la terapia de LCIG, se les había administrado tratamiento con bomba de apomorfina, y que 9 recibieron tratamiento quirúrgico con DBS: 7 mediante palidotomía y 2 con talamotomía.

En nuestro estudio, la relación con las terapias alternativas muestra que, los tres tratamientos realmente pueden llegar a ser complementarios. En la tabla 9 se describe la serie de casos que habían recibido alguna de las terapias alternativas a la EP avanzada. Se puede apreciar que el caso 3 recibió tratamiento con LCIG como puente para la cirugía de la estimulación, e incluso previamente había sido tratado con apomorfina. En total fueron 7 los pacientes tratados con más de una de las tres terapias, y destaca que, en cuatro casos el paso a la cirugía para la DBS motivó la retirada del sistema de LCIG.

En relación al seguimiento de los pacientes con el tratamiento con LCIG, se han producido 4 fallecimientos (8,8%), ninguno de ellos tenía relación directa con el tratamiento de LCIG. En la tabla 10, además de las causas, se señala que un paciente (caso 4), la gastrostomía creada para la

medicación LCIG fue utilizada para la implantación de una sonda de alimentación.

El porcentaje de fallecimientos registrado en la literatura varía desde un 2,3% en el estudio de HH Fernandez *et al.* (88) de 1 año de seguimiento; un 4,6% en el estudio de un año de seguimiento de Antonini *et al.* (74); un 8,8% en el trabajo de Devos *et al.* (69) de un año de seguimiento; un 11,8% en el estudio de Zibetti *et al.* (135) de 7 años de seguimiento; por último , hasta en un 10,8% se detectaron abandonos en el estudio de Nyholm *et al.* (136) de 4 años de seguimiento.

Se aprecia por tanto que aquellos trabajos con mayor tiempo de seguimiento, tienen mayor número de fallecimientos, si bien en ningún caso se ha atribuido directamente la causa de la muerte a la terapia con LCIG.

En nuestro estudio, la retirada o abandono del sistema de tratamiento con LCIG se produjo en trece pacientes (28,8%). Los motivos de abandono se plasman en la tabla 11, y destaca que, a diferencia de los resultados de la literatura, en ninguno de nuestros pacientes la retirada fue debida a efectos secundarios por la terapia.

En la tabla 31 se comparan los resultados de nuestro estudio frente a las principales publicaciones de la literatura médica, en la que se aprecia las diferencias en el porcentaje de abandono del tratamiento.

El estudio de Buongirone *et al.* (81) muestran una tasa de abandono de tratamiento del 45%; de los 28 abandonos, 13/28 fueron por falta de eficacia y 4/28 por complicaciones, principalmente asociadas al sistema de perfusión.

Fernandez *et al.* (88) presentan un abandono del 23,2%, de los que un 7,6% estuvo asociado a las complicaciones del sistema de perfusión; destaca un 0,8% de abandono del tratamiento durante la fase de prueba con la SNY.

Zibetti *et al.* (135) anotan una tasa de abandono del tratamiento del 18%, siendo los efectos adversos del sistema de LCIG la principal causa.

Antionini *et al.* (79) citan un 14,4% de pacientes que abandonan el tratamiento, de los que un 8,7% es por las complicaciones del dispositivo. Destaca que un 4,7% de abandonos sobreviene en la fase de prueba. En esta misma línea, Devos *et al.* (69) señalan una tasa de abandono del tratamiento de un 5,5% que sucede en la fase de prueba, y de un 18% durante el seguimiento.

Los trabajos de Olanow *et al.*, Slevin *et al.* y Pickut *et al.* manifiestan unos porcentajes de abandono del 8%, 5% y 4,2% respectivamente (60,75,92).

La terapia de LCIG comienza con una fase de prueba en la que se introduce una sonda nasoyeyunal (SNY) para la administración intestinal en perfusión continua del gel de levodopa/carbidopa.

La SNY puede ser introducida mediante un procedimiento endoscópico o bien se puede colocar sin estudios complementarios salvo el control radiológico de la progresión con la peristáltica del paciente.

Nuestro grupo defiende la introducción endoscópica de la SNY porque por un lado, ofrece la certeza con la imagen endoscópica de que la sonda queda alojada en la posición correcta en duodeno-yeyuno, sin necesidad de control radiológico. Por otro lado, evita la radiación para el control de la progresión de la sonda y prescinde de la administración de medicamentos procinéticos. Esto implica un ahorro de tiempo, ya que inmediatamente después del procedimiento endoscópico se puede comenzar la administración de la medicación LCIG mediante la bomba de perfusión. Además, durante la endoscopia se evalúa la posibilidad de la PEG y se previene qué dificultades pudiera entrañar el procedimiento posterior.

El paciente durante el periodo de prueba tiene la oportunidad de valorar el beneficio que le aporta el tratamiento con LCIG para decidir la realización posterior de la PEG. En el trabajo de Nyholm, el 14 % de los pacientes eligieron no continuar con la PEG; en nuestro estudio, dos pacientes rechazaron la PEG durante el periodo de prueba (Figura 16).

Algunos trabajos obvian la fase de prueba; los motivos no se detallan en los estudios (66); en otros casos, se trata de estudios doble-ciego en los que a todos los pacientes se les implanta la PEG para no romper el ciego, como en el trabajo de Olanow *et al.* (60). En el trabajo de Nyholm *et al.* (136), al grupo de pacientes a quienes se les hace el test de prueba, la SNY permanece una media de 12 días (3-30 días); lo mismo sucede en el estudio multicéntrico de Antonini *et al.* (74), en el que un subgrupo de pacientes recibe inicialmente el tratamiento a través de una SNY temporal que permanece una media de 3,8 días, aunque no se describe la forma de colocación de la SNY. HH Fernandez *et al.* (88) invierten en la fase de prueba con la SNY de 2 a 14 días. Buogiorno *et al.* (81) advierten la variabilidad del test de prueba, con una media de duración de 5 días con un rango de 3 a 10 días.

En nuestro estudio la fase de prueba tuvo una media de duración de 3 días (RIC 2-4) con un rango de 2 a 22 días; estos datos son inferiores a la mayoría de los obtenidos en la mayoría de los estudios publicados, probablemente debido al empleo de la endoscopia de forma sistemática para su colocación junto con la experiencia y el trabajo multidisciplinar en equipo. En la tabla 26 se indican los principales motivos de la demora de esta fase; se aprecian circunstancias imprevisibles como la indecisión del paciente para continuatr con la PEG, y también situaciones que deben ser previstas como es el caso de las agendas de trabajo. El tiempo transcurrido entre la colocación de la SNY y la implantación de la PEG, es

muy valorado por el paciente puesto que además de decidir el siguiente paso, la implantación rápida de la PEG libera de las molestias de la SNY y reduce el ingreso hospitalario. Este aspecto lo describe Pickut *et al* (75) mediante una escala analógica visual de valoración del paciente en la que se observa que el tiempo entre la fase de prueba y la colocación de la PEG es de los parámetros que recibe la puntuación máxima (Tabla 25).

Tabla 24. Valoración por parte del paciente del sistema de terapia con LCIG usando una escala visual analógica . En Pickut (75)

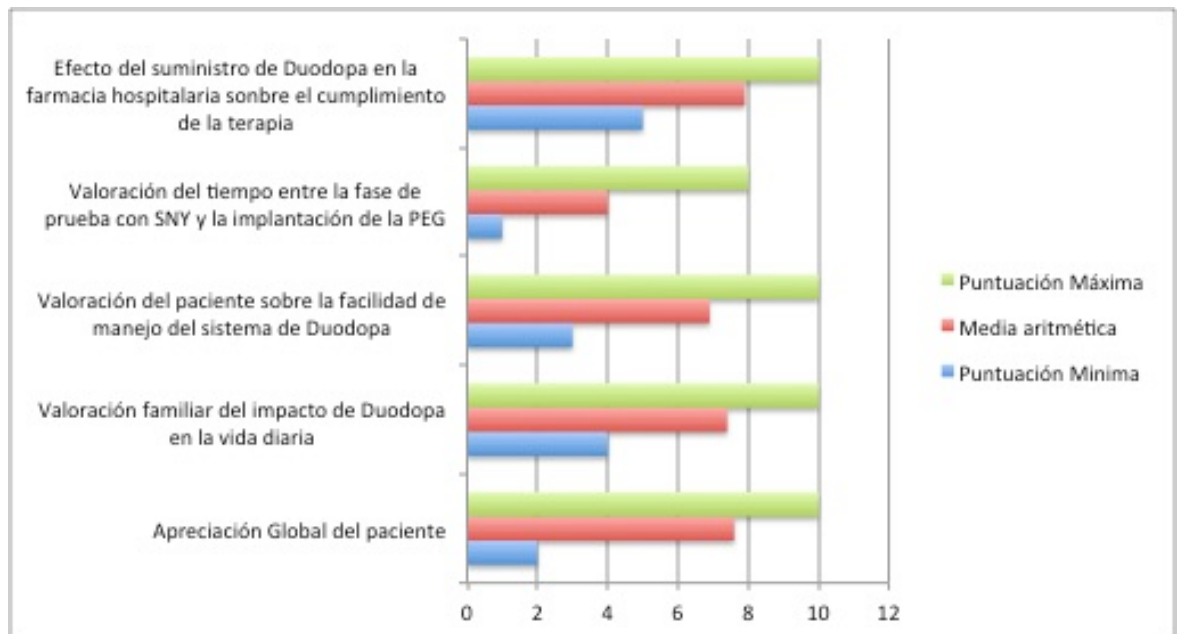


Tabla 25. Relación de los motivos y los retrasos medidos en días transcurridos desde el periodo de prueba de la LCIG con la colocación de la SNY hasta la implantación de la PEG.

Pacientes n (%)	Tiempo SNY-PEG. (días)	Motivos de prolongación de la Fase de Prueba.
1 (2,2%)	14	Salida accidental de la sonda.
1 (2,2%)	10	Cuadro psicótico.
1 (2,2%)	17	Trastorno del control de impulsos.
1 (2,2%)	11	Estreñimiento.
1 (2,2%)	18	Indecisión del paciente.
1 (2,2%)	22	Problemas familiares del paciente.
4 (8,8%)	7 – 7 - 10 -15	Problemas agenda de trabajo.

En este trabajo todas las exploraciones endoscópicas y en particular, las PEG, han sido realizadas por un único gastroenterólogo con especial dedicación a la endoscopia, y todas han sido efectuadas con sedación, administrada y monitorizada por un médico anestesiólogo con dedicación exclusiva a la endoscopia. Estas dos circunstancias han concurrido a que los procedimientos endoscópicos se hayan desarrollado con la mayor precisión y celeridad posibles, y en las mejores condiciones de seguridad y confortabilidad para el paciente. Todo ello ha influido en una menor incidencia de reacciones adversas vinculadas con el procedimiento endoscópico y también facilita una mayor accesibilidad a la Unidad de Endoscopia, con el propósito de solventar y, en la medida de lo posible, evitar y prevenir las complicaciones relacionadas con el tratamiento con LCIG.

Es importante señalar la falta de una nomenclatura estandarizada y de una definición precisa de las complicaciones y de su categorización de la gravedad de las mismas. Slevin *et al.* (92) señalan en su trabajo que los efectos adversos del tratamiento con LCIG se codificaron según el MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) (137) pero los investigadores establecen las categorías de leve, moderada y grave sin definir los parámetros o criterios para ello. Pickut *et al.*(75), definen lo que denominan Reacción Adversa a Medicamentos con la cualidad de grave si el resultado de la misma era el fallecimiento, era potencialmente mortal,

requería hospitalización o la prolongación de un ingreso ya existente o tenía como resultado una incapacidad persistente o significativa. En nuestro estudio, se ha considerado una complicación grave aquella que ha tenido repercusiones relevantes tales como el ingreso hospitalario o la suspensión del procedimiento endoscópico, en consonancia con lo que Cotton *et al.* consideran una complicación grave (130). Incluso, la denominación de complicación no parece corresponder a los fenómenos a los que nos enfrentamos en el tratamiento con LCIG, ya que muchas de ellas parecen ser manifestaciones habituales en esta enfermedad y con este tratamiento.

Por otro lado, la agrupación de las complicaciones es muy variable de unos autores a otros. Devos *et al.* (69) agrupa bajo el epígrafe de “Efectos adversos relacionados con la gastrostomía” la peritonitis y la infección e inflamación locales, sin hacer distinciones con el estoma. El mismo autor concentra en el grupo “efectos adversos relacionados con los aspectos técnicos” las complicaciones de las sondas, los problemas con los conectores y el malfuncionamiento de la bomba de perfusión. En el lado opuesto, Olanow *et al.* (60) desglosa los efectos adversos en aquellos relacionados con la sonda intestinal, la PEG, la bomba de perfusión y un último grupo que abarca las complicaciones del estoma. Buongiorno *et al.* (81) aglomeran bajo el epígrafe de “los efectos adversos relacionados con la PEG” el neumoperitoneo pero también las infecciones del estoma, y los problemas de funcionamiento de la bomba de perfusión.

Nuestro estudio ha preferido desglosar las complicaciones siguiendo la línea de Olanow porque está evaluado bajo el prisma del gastroenterólogo, enfatizando las complicaciones que precisan de un procedimiento endoscópico para su resolución.

La aparición de las complicaciones cumple una tasa según la cual se producirían 22 complicaciones leves por 100 pacientes/mes y 8 complicaciones graves por 100 pacientes/mes.

En relación al tiempo de seguimiento y la llegada de las complicaciones, el estudio revela que más de la mitad de los pacientes (66,6%) han permanecido libres de complicaciones graves durante el seguimiento, de manera que, las complicaciones graves han surgido a partir de los 9 meses de revisión, estando el 50% de los pacientes libres a los 23 meses.

El trabajo de Antonini *et al.* (79) con 172 pacientes analizados a lo largo de 12 meses, expresa los datos de seguridad del tratamiento con LCIG en porcentaje de riesgo global de presentar una complicación. Así, el riesgo de presentar una complicación grave fue del 23,3%, el de una complicación severa del 9,4%, el de presentar al menos una complicación cualquiera fue del 47,2% distinguiendo en este caso la posible o probable asociación con el tratamiento con LCIG. No consta en ese estudio la definición empleada de complicación leve, grave o severa.

En nuestra investigación el riesgo de presentar al menos una complicación grave fue del 33%, figuras próximas al trabajo de Antonini *et al.* si se realiza el sumatorio de grave y severo lo cual asciende a 32,7%.

En la misma línea , el estudio multicéntrico de H.Fernandez *et al.* un riesgo de presentar cualquier efecto adverso del 92% (88). En la investigación presentada, el riesgo de presentar al menos una complicación leve fue de 80%.

Por tanto, las complicaciones no surgen al inicio de la terapia, sino que transcurren meses hasta su aparición, pero un abordaje apropiado de las mismas permite mantener la terapia con LCIG a largo plazo

Con los resultados de nuestra investigación se puede inferir que las complicaciones graves no han derivado del procedimiento de la PEG, a diferencia de lo reportado por otros autores. Olanow *et al.* señalan que la mayoría de los eventos adversos estuvieron relacionados con el procedimiento endoscópico sucediendo durante las primeras dos semanas de tratamiento, llevando incluso al abandono de la terapia al 3% de los pacientes (60). Slevin *et al.* informan que los efectos secundarios más graves estuvieron en relación con la inserción del sistema, y en cuanto a las complicaciones globales, las más frecuentes procedían del punto de inserción de la PEG (92).

La Endoscopia Digestiva Alta (EDA) es un procedimiento indispensable para el desarrollo y el cuidado de la terapia con LCIG.

En la fase de prueba, la EDA aporta rapidez y fiabilidad en la implantación de la sonda nasoyeyunal , especialmente en lo que concierne a su liberación en el intestino delgado.

La implantación de la PEG, por definición requiere de una EDA como parte esencial del mismo.

La resolución de las complicaciones que acontecen en la fase de seguimiento, comporta la realización de una EDA en la mayoría de los casos.

Por ello, conviene recordar los riesgos intrínsecos al procedimiento endoscópico como tal.

La Endoscopia Digestiva Alta (EDA) presenta una baja incidencia de complicaciones. Los artículos publicados señalan una tasa de complicaciones desde 1 en 200 a 1 en 10000 exploraciones (0,13%), con una incidencia de mortalidad desde 0 hasta 1 en 2000 (0,004%).(138) En los casos de endoscopia terapéutica la incidencia de complicaciones puede ascender a un 1%. (139) El atribuir a un efecto adverso la categoría de grave o leve varía según qué criterio se aplique. Algunos autores consideran un efecto adverso grave cuando impide concluir la exploración

o cuando el paciente requiere ser hospitalizado. (130) Las principales complicaciones graves son cardiopulmonares, perforaciones, hemorragias, infecciones y aquellas relacionadas con la sedación. También se han descrito efectos menores y transitorios, tales como: dolor y distensión abdominal, fiebre, vómitos, disfagia y flebitis periférica. (140)

Los eventos adversos relacionados con la sedación intravenosa incluyen reacciones alérgicas (desde urticaria localizada hasta reacciones de anafilaxia), interacciones farmacológicas, depresión respiratoria, paro respiratorio e hipotensión (141).

Las complicaciones cardiopulmonares suceden desde 1 de cada 170 exploraciones, con una estimación de la mortalidad de 1 en 10 000. (142)

El espectro de presentación es muy amplio, desde hipoxemia transitoria hasta el fallecimiento, siendo las principales: hipoxemia, hipoventilación, obstrucción de la vía aérea, aspiración, hipotensión, cuadros vasovagales, arritmias e infarto de miocardio (129).

En un estudio de Gangi *et al.* estimó una prevalencia aproximada de 0.3 %, donde se describieron como factores independientes de riesgo para la aparición de incidentes cardiovasculares el sexo masculino, una puntuación alta en la escala Goldman (índices clínicos multifactoriales de riesgo cardiovascular) y el uso de propofol en la sedación. (143)(144).

La incidencia de perforación es del 0,03% pero cuando sucede se asocia de una elevada morbimortalidad.

La incidencia de hemorragia es de 0,02-0,06%.

La Gastrostomía Endoscópica Percutánea (PEG) fue descrita por vez primera en 1980 por el pediatra Gauderer. (145) Desde entonces las técnicas y el material empleado se han refinado y mejorado. Dos son los métodos para la colocación de la PEG, a saber, la “técnica de pulsión” y la “técnica de tracción”.

La PEG con una extensión yeyunal (PEG-J) se describió en 1998 y ha sido el procedimiento más habitual para fijar la sonda intestinal en su ubicación adecuada con la intención de administrar la LCIG.

Realmente, existen dos opciones que permiten mantener una sonda en la luz intestinal durante un periodo largo de tiempo. La PEG con la extensión yeyunal (PEG-J) y la yeyunostomía endoscópica percutánea (PEY). La PEG-J es un procedimiento mucho más extendido y disponible en la mayoría de los centros hospitalarios. Además, la tasa de éxito de la PEY es mucho menor, y con un porcentaje de complicaciones mucho mayor al de la PEG (133).

Por todo ello, actualmente la mayoría de los autores convienen que la PEG con la “técnica de tracción” es la variante imperante para el tratamiento con LCIG (132).

La incidencia global de efectos adversos relacionados con la implantación de una PEG varía desde 4,9% a 10,3%. Las complicaciones graves suceden en un 1,5% a 9,4% de los procedimientos, y hacen referencia a aspiración, hemorragia, lesión de órganos internos, perforación, el síndrome de enterramiento de la sonda (*Buried Bumper Syndrome*), íleo, infección de la herida, fascitis necrotizante y muerte.

Las complicaciones de la PEG están descritas en la Tabla 27; las complicaciones mayores son raras y más dependientes de la patología que justifica la implantación de la sonda. Sin embargo, estos datos hacen referencia a las PEG implantadas para alimentación, y no son extrapolables a los pacientes con EP a quienes la gastrostomía es realizada sólo para administrar medicación. El paciente con EP y con tratamiento con LCIG es desable que realice una vida normal, lo que implica someter a la sonda PEG a unas situaciones distintas a las que surgen en los pacientes con PEG para alimentación.

Tabla 26. Complicaciones de la PEG en Rahnema-Azar (124)

COMPLICACIONES PEG	
Menores	
	Infección de la herida
	Migración de la sonda a cavidad abdominal
	Fuga periestoma
	Neumoperitoneo
	Peritonitis
	Obstrucción de la salida gástrica
	Retirada accidental
Mayores	
	Neumonía por aspiración
	Hemorragia
	Síndrome Enterramiento de la Sonda
	Fascitis Necrotizante
	Siembra Metastásica

Las reacciones adversas incluidas en el el grupo de las complicaciones relacionadas con la PEG, no son directamente atribuibles a una mala técnica endoscópica. Los casos de hipoxemia mantenida están en consonancia con la complejidad de los enfermos de Parkinson al ser sometidos a una sedación profunda.

El enfermo de Parkinson padece sialorrea, disfagia, movimientos involuntarios de la musculatura laríngea y reflejos patológicos como la hiperreactividad bronquial. La EP, como patología extrapiramidal que es, se asocia a alteraciones del control central de la respiración. Hasta un tercio de los pacientes con EP tiene un patrón obstructivo crónico respiratorio. Por lo anteriormente señalado, el riesgo de broncoaspiracion es muy alto, y agravado por el enlentecimineto de vaciamiento gástrico.

Además, la medicación administrada para la sedación puede perjudicar la situación. Así, no es infrecuente que la hipoxemia surja en el momento de la inducción de la sedación sin haber si quiera introducido el endoscopio. Este escenario lejos de obviar la técnica endoscópica, lo que exige es mayor rigor y rapidez, amén de una precoz identificación de las complicaciones para su exitosa resolución.

En este sentido, una introducción delicada y precisa del endoscopio en la orofaringe, evitando las zonas reflexógenas, permite aspirar y retirar las secreciones hospedadas a este nivel con la consiguiente mejoría a la función respiratoria. De la misma manera, la correcta insuflación durante el procedimiento es la mejor prevención de las complicaciones.

En los casos de hipoxemia mantenida grave se precisó de la suspensión de la exploración endoscópica, en concreto la implantación de la PEG, no sin antes recolocar la SNY para poder mantener el tratamiento co LCIG. En ambos casos graves la endoscopia resultó exitosa en un segundo tiempo (Tabla 14).

En los otros tres casos de hipoxemia mantenida, la interrupción transitoria de la exploración endoscópica junto a las maniobras pertinentes de ventilación mecánica no invasiva (VMNI), resolvieron la complicación, finalizando el procedimiento sin incidencias. Dos casos de hipoxemia corresponden a un mismo paciente en dos procedimientos endoscópicos distintos, siendo ambos leves.

El síndrome del enterramiento de la sonda es una complicación rara que aparece a las tres semanas aproximadamente de implantada la sonda; el mecanismo de producción está relacionado con una excesiva tensión entre el tope o retenedor externo y el de la cavidad gástrica. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas: dolor abdominal, falta de eficacia del tratamiento con LCIG, fuga de contenido alrededor de la sonda. Si el diagnóstico no se hace precozmente puede tener consecuencias muy graves ya que puede producirse una perforación libre al peritoneo con la consecuente sepsis. Su prevención consiste en vigilar la distancia y la tensión del retenedor de la sonda. Esta maniobra se hace durante la higiene diaria. La única salvedad es que, a diferencia de las PEG de alimentación en las que se recomienda una torsión de 180-360°, en este caso este movimiento ha de ser mucho más sutil, evitando la rotación, y haciendo únicamente discreta presión de la sonda sobre el abdomen. En el caso del estudio, el síndrome del enterramiento se manifestó por pérdida de eficacia del tratamiento. El hecho diferencial es que la sonda PEG se había implantado 96 meses antes de la complicación. Por tanto, el mecanismo de producción del enterramiento era otro; se trataba de una incorrecta manipulación de la sonda tras una retirada accidental. La confirmación diagnóstica fue a través de una endoscopia al no identificar el retenedor interno en la cavidad gástrica, existiendo en su lugar una impronta sobre la mucosa a modo de “tienda de campaña”. En esta exploración se invirtieron 70 minutos, lo que

supone más del doble del tiempo empleado en el resto de las exploraciones. Pese a la dedicación en la Unidad de Endoscopia, hubo de realizarse un procedimiento combinado con cirugía para poder resolver la complicación. Una vez retirada la sonda del sistema de tratamiento con LCIG, se implantó una sonda PEG convencional de alimentación (Figuras 21 y 22).

En la literatura se han descrito 7 casos de enterramiento de la sonda; 5 de ellos corresponden al estudio de Antonini *et al.*(74) y dos casos al trabajo de Zibetti *et al.*(135) pero en ninguno de ellos analizan en detalle el origen ni la resolución de la complicación.



Figura 21. Tratamiento combinado endoscópico quirúrgico del Síndrome del Enterramiento de la Sonda PEG.

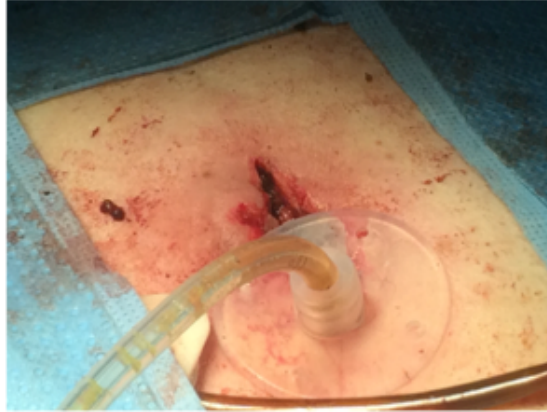
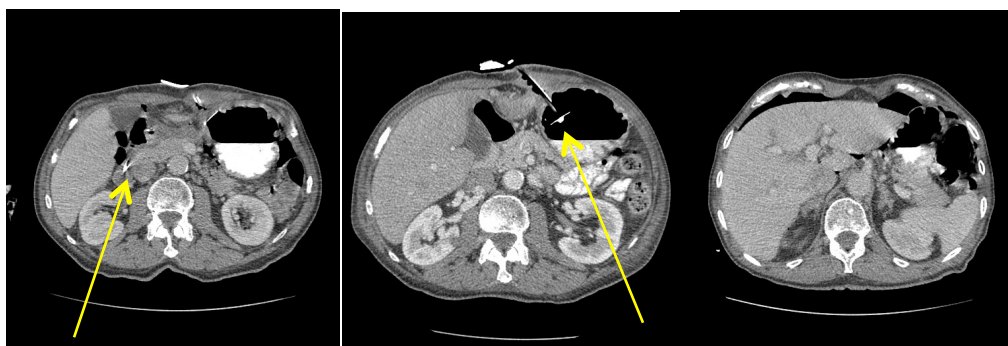


Figura 22. Manejo endoscópico-quirúrgico del Síndrome del Enterramiento de la Sonda PEG. Una vez extraída la sonda de tratamiento con LCIG, se sustituye por una PEG convencional para alimentación.

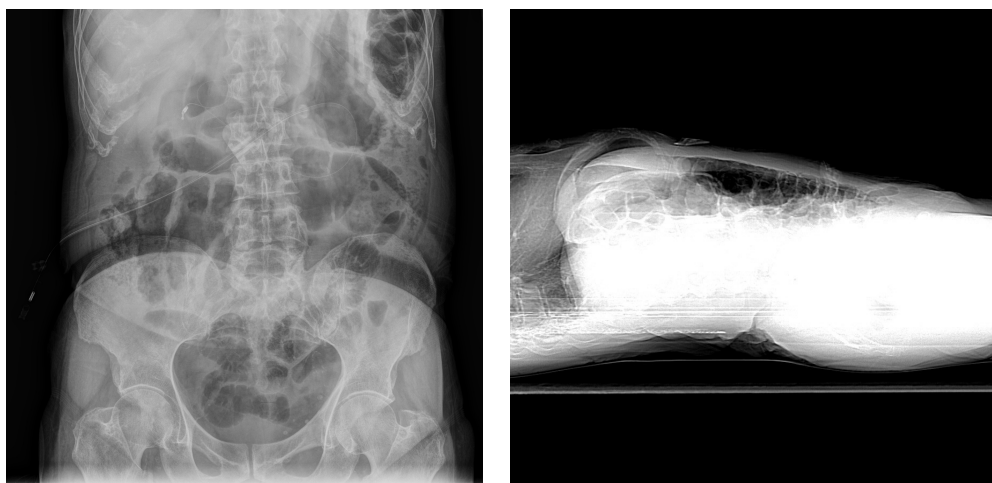
El neumoperitoneo se registró en dos pacientes, ambos resueltos con tratamiento conservador. El primero se trataba de un varón de 58 años que aquejaba de dolor abdominal difuso de cinco días de evolución desde la implantación de la PEG, confirmándose el neumoperitoneo mediante una prueba de imagen. No requirió ingreso hospitalario y resolviéndose con tratamiento conservador. El segundo caso sucedió a un varón de 81 años, que había presentado dolor abdominal a las 48 h de haber sido implantada la PEG. La TC abdominal confirmó la presencia de aire libre abdominal a la vez que descartó la existencia de otras patologías: colecciones, íleo, etc. (Figura 23).



Extremo de la sonda yeyunal.

Tope Interno de la PEG

Imágenes de una Tomografía Computarizada mostrando neumoperitoneo junto con la sonda PEG con extensión yeyunal para el tratamiento con LCIG.



Neumoperitoneo en un paciente con EP tratado con LCIG. Radiografías simples de abdomen mostrando aire libre en la cavidad peritoneal después de haber realizado una PEG -

Figura 23. Dos casos de neumoperitoneo de la cohorte de pacientes con EP en tratamiento con LCIG.

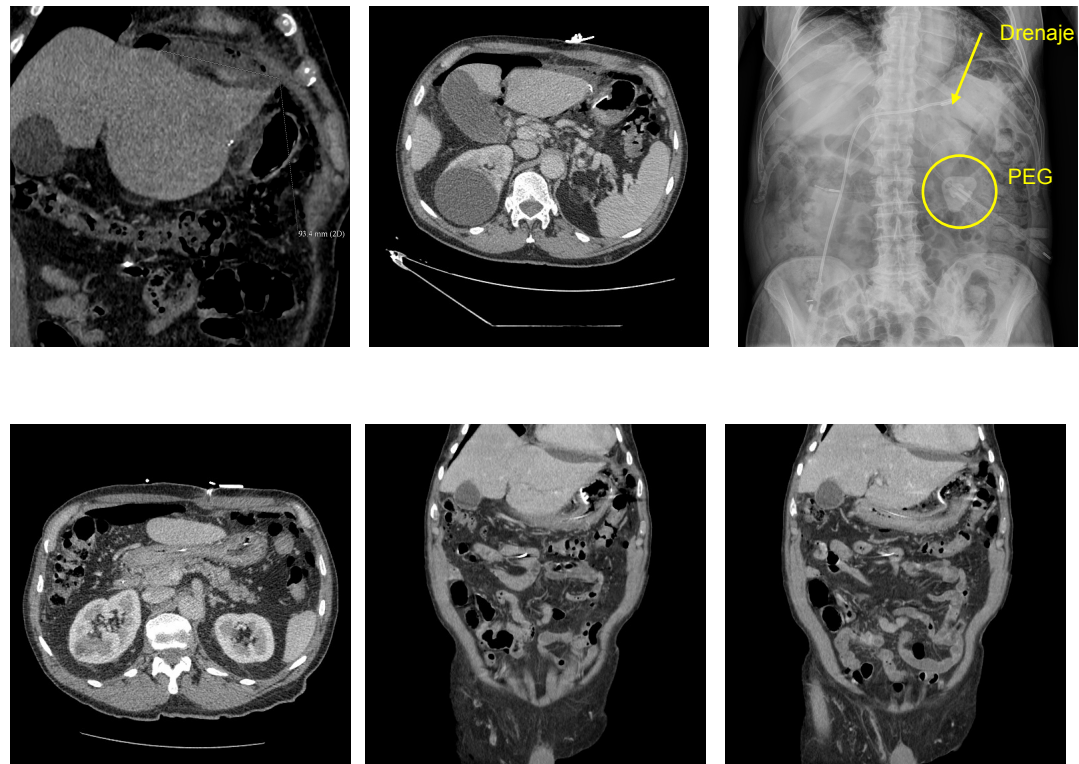
En el estudio de Fernandez *et al.* (88) se describen 8 casos de neumoperitoneo (2,5%), sin detallar las circunstancias en que suceden ni el tratamiento aplicado. Señalan que ninguna de las complicaciones recogidas en una tabla, entre las que se incluye el neumoperitoneo, manifestaron cambios clínicos, analíticos ni electrocardiográficos significativos. Zibetti *et*

al.(135) señalan que recogieron tres casos de “neumoperitoneo postoperatorio” y todos se resolvieron espontáneamente. Cáceres-Redondo *et al.* (76) anotan la presencia de 2 casos de neumoperitoneo sin aportar más detalles. Buongiorno *et al.* (81) en la tabla de efectos adversos incluyen 9 casos de neumoperitoneo. En el texto amplían que han aparecido durante la primera semana tras la PEG, y que en ningún caso supuso el abandono del tratamiento. Ahora bien, se deduce del comentario en el texto indican en el texto que el 54% de los pacientes habían presentado neumoperitoneo.

El neumoperitoneo es un hallazgo intrínseco a la realización de la PEG, de manera que si se realiza una prueba de imagen después del procedimiento, en mayor o menor medida, todos los pacientes presentan neumoperitoneo. Ahora bien, lo importante es la repercusión. Sólo el 50% de los casos presentan clínica: desde dolor abdominal hasta íleo paralítico; y el tratamiento conservador es la solución en la mayoría. De nuevo, una técnica endoscópica de calidad evita que el neumoperitoneo suponga un problema al paciente.

El absceso o colección abdominal debutó con dolor abdominal a los tres días de la implantación de la PEG, en un paciente de 74 años con una EP de 10 años de evolución. El procedimiento endoscópico de la PEG había sido realizado con normalidad, invirtiendo un tiempo total de 30 minutos

(Tabla 14). Cumpliendo con la *lex artis ad hoc*, ante un dolor abdominal y la realización de una PEG reciente, la solicitud de una TC fue inmediata mostrando una colección con burbujas en su interior. La conservación de la sonda de gastrostomía permitió la instilación de contraste radiológico y el paso de una guía para delimitar la ubicación y el tamaño de la colección. Posteriormente, con la participación de radiología intervencionista, se colocó un drenaje externo de un calibre de 8,5 French (2.8 mm) que tras una semana hospedado se resolvió la colección. Con esta actuación se mantuvo la infusión de LCIG evitando el deterioro de la EP.. El resultado del estudio microbiológico de una muestra de la colección desveló la presencia de *Staphilococcus warneri* aplicando el tratamiento acorde a su antibiograma, con evolución favorable (Figura 24).



Colección abdominal en un paciente con EP tratado con LCIG.

Imágenes Fila superior: izquierda y central muestran el absceso infraparietal, perisonda PEG de 9 x 4,3 x 2,7 cm; Imagen derecha muestra el drenaje percutáneo junto a la sonda de PEG con la extensión yeyunal para la administración de LCIG.

Imágenes Fila inferior: muestran la evolución tras nueve días con el drenaje, apreciando la reducción del tamaño de la colección.

Figura 24. Colección abdominal en paciente en tratamiento con LCIG.

Revisada la literatura, se ha descrito otro caso de absceso subdiafrágico en relación con la PEG, en el trabajo de Nyholm *et al.* (136). El paciente fue hospitalizado y tratado con drenaje y antibióticos con

el resultado de la curación del estoma y el mantenimiento del tratamiento con LCIG.

El mecanismo de producción de la colección parece que es debido a un desajuste de los retenedores o topes de la PEG. Estos topes han de mantener una tensión adecuada para favorecer la cicatrización y formación del tracto fibroso. Dicha tensión es especialmente importante durante las primeras 24-48 horas. Una laxitud de los retenedores favorece la formación de colecciones de trasudado/exudado que pueden infectarse. La tensión viene indicada por la distancia entre los topes, a su vez, condicionada por el grosor de la pared abdominal. La radiología intervencionista, en colaboración con la endoscopia, es una herramienta terapéutica crucial para este tipo de complicaciones.

EL dolor abdominal ha sido registrado en 8 ocasiones afectando a 6 pacientes, lo que supone una frecuencia del 17,8% en nuestra serie. En tres de los casos los pacientes han precisado ingreso hospitalario debido a la intensidad del dolor. Es decir, los tres casos de dolor abdominal que han precisado de hospitalización se catalogaron como complicaciones graves. El primer caso grave, sucedió en un paciente varón de 85 años, afebril, que refería un dolor de inicio súbito en fosa ilíaca derecha, modificable con los cambios posturales, habiéndosele implantado la PEG el día previo a la clínica referida. Los estudios complementarios concluyeron que se trataba de un dolor tipo cólico renal. El segundo caso grave concernió a una mujer

de 85 años, en tratamiento con LCIG desde hacía 8 meses, que había acudido al hospital por dolor abdominal difuso intenso. Las pruebas de imagen constataron la presencia de una diverticulitis aguda perforada en colon sigmoides asociado a la presencia abscesos con niveles hidroaéreos (Figura 25)



Imágenes de Tomografía Computarizada abdominal mostrando la presencia de una diverticulitis perforada en colon sigmoides con una colección en la raíz del mesenterio de un tamaño de 4x3x3 cm, en un paciente con EP tratado con LCIG. Adviértase la ubicación correcta de la sonda PEG en la cavidad gástrica y de la sonda yeyunal en intestino delgado (marcas amarillas).

Figura 25. Dolor abdominal debido a una diverticulitis en un paciente con EP en tratamiento con LCIG.

El tercer caso de dolor abdominal grave sucedió en un paciente varón de 74 años, a quien la PEG se había implantado 29 meses antes de la aparición del dolor abdominal. La evaluación clínica y los estudios complementarios convergieron al diagnóstico de una obstrucción intestinal a nivel de íleon debido a bridas quirúrgicas (Figura 26).



Imágenes radiológicas de obstrucción intestinal ileal de un paciente con EP avanzada tratado con LCIG. La imagen de la derecha muestra el sistema de infusión de LCIG con la PEG y su extensión yeyunal en localización correcta.

Figura 26. Dolor abdominal debido a obstrucción abdominal por bridas quirúrgicas en un paciente con EP en tratamiento con LCIG.

La manifestación de dolor abdominal sucede en torno al 30% de los casos, como señala el consenso internacional de expertos de *Odin et al* (16), llegando al 50% en el trabajo de *Olanow et al.* (60). La literatura consultada no especifica el motivo inicial del dolor abdominal ni el tratamiento administrado. Por tanto, lo principal del dolor abdominal es su etiología puesto que puede deberse a la manipulación de la pared abdominal

durante el procedimiento, o, como es el caso de nuestros pacientes, desenmascarar una patología ajena al tratamiento con LCIG pero de graves consecuencias.

La migración de la PEG se ha producido en cinco ocasiones, siendo dos consideradas graves ya que desencadenaron una obstrucción intestinal y el enterramiento de la sonda en la mucosa gástrica, respectivamente. La obstrucción intestinal se debió a la ocupación del píloro por el retenedor interno de la sonda PEG. En ambos casos, el diagnóstico y el tratamiento de la migración han sido mediante endoscopia, invirtiendo una media de 30 minutos en la resolución endoscópica de las migraciones, excepto en el caso del enterramiento que se ha tratado en el texto (Figura 27). El tiempo transcurrido desde la implantación de la PEG hasta la migración fue de 26 meses para el caso de la obstrucción pilórica; de 94 meses para el caso de la migración con enterramiento; mientras que el tiempo transcurrido para los restantes pacientes fue de 38, 17 y 5 meses.

La peculiaridad de esta entidad es que la migración de la sonda PEG se puede incluir bajo el título de migración o descolocación del dispositivo. En el trabajo de Antonini et al. (74) relatan 9 casos de problemas-recolocación-sustitución de la PEG, pero se limita a una anotación en la tabla de efectos adversos. Olanow *et al.*(60) registran 2 casos (5%) de descolocación de la PEG pero no describen las consecuencias ni la terapia

realizada, salvo que la severidad de los cuadros fue leve-moderada. De la misma forma, Antonini et al. (79) citan entre las complicaciones con una incidencia superior al 1.5%, la descolocación del dispositivo, sin especificar a qué parte del dispositivo atañe el problema. Fernandez *et al.* (88) agrupan en el epígrafe de “Complicaciones de la inserción del dispositivo” una variedad de signos y síntomas como el dolor abdominal, la distensión, la flatulencia y el neumoperitoneo; en este artículo afectan a 21 casos (6.5%), pero no se describe en detalle cada complicación.



Figura 27. Imágenes de Migración del tope interno de la PEG en un paciente con EP tratado con LCIG.

La obstrucción de la sonda yeyunal es la complicación más frecuente. Se han registrado 15 casos en 12 pacientes. De los 15, uno fue resuelto por los profesionales de enfermería, y los restantes mediante procedimientos endoscópicos, con un tiempo medio invertido en cada exploración de 30 minutos. No fue posible obtener el registro del tiempo invertido en uno de

los procedimientos endoscópicos que incluyó el recambio de todo el sistema de infusión intestinal (Tabla 14).

Nilsson *et al.*, en 2001, publican un estudio retrospectivo de 28 pacientes tratados con LCIG durante 5-7 años. Entre las variables analizadas en el estudio se encontraban la aparición de infección en la gastrostomía y el número de gastroscopias y radiografías requeridas, tanto para control como para la solución de los problemas que acontecieron durante los años de seguimiento de los pacientes. Las incidencias surgidas obligaron a cambios o ajustes de sondas mediante 35 gastroscopias y 162 radiografías.

Las situaciones que con mayor frecuencia requirieron un procedimiento endoscópico o radiológico fueron, en primer lugar, la dificultad para ubicar el extremo de la sonda nasoyeyunal a nivel del duodeno durante la fase de prueba de la terapia; y en segundo lugar, la migración del extremo de la sonda desde el duodeno a la cavidad gástrica durante la infusión de la medicación. También se necesitaron recambios de sonda debido al incremento en la resistencia a la infusión, según informaba la pantalla digital de la bomba portátil.

Los autores comentan que, si bien 162 radiografías parecen excesivas, debería considerarse que el total de la duración de la terapia fue de 1045 meses, y que en algunos pacientes, las incidencias fueron repetitivas. En

concreto, cuatro de los 28 pacientes precisaron más de 10 exploraciones radiológicas durante el periodo de seguimiento (44 meses de media); más de la mitad de los pacientes requirieron entre 5 y 10 radiografías.

Los investigadores señalan que siendo desconocido el por qué de las complicaciones relacionadas con la sonda, argumentan que los factores anatómicos de cada individuo o la situación concreta de la PEG en distintas zonas de la cavidad gástrica, podrían jugar un papel etiológico. (64)

El mismo grupo de Uppsala, en esta ocasión de la batuta de Nyholm, en 2008 publica un análisis retrospectivo abierto con el objetivo de evaluar la seguridad del tratamiento con LCIG en 65 pacientes que han recibido la terapia en gel durante 11 años (80).

En la descripción de la metodología ya se comenta que, durante los inicios del tratamiento, era frecuente que el extremo distal de la sonda intestinal regresara a la cavidad gástrica en lugar de permanecer en el duodeno. Y cuando esto sucedía, era frecuente la reaparición de las fluctuaciones motoras, debido a que la levodopa/carbidopa no se absorbía de forma uniforme ya que el vaciamiento gástrico en los pacientes con EP es lento y errático. En estas circunstancias, la sonda intestinal hubo de ser recolocada, bien endoscópica bien radiológicamente.

A partir de septiembre de 2001, la sonda gastrointestinal fue reemplazada por una auto-propulsiva y con un sistema de auto-posicionamiento, con la intención de solventar los problemas. Pero resultó de escasa efectividad, ya que los problemas relacionados con la migración de la sonda se siguieron produciendo.

Durante todo el periodo de seguimiento, se produjeron de media 1,8 incidencias por paciente y año (rango 0-5,9).

La complicación más frecuente fue el que la sonda intestinal perdía su correcta localización en duodeno/yeyuno, para situarse en el estómago. Lo que se observó es que, tomando como punto de partida la implantación de la PEG, se compararon los eventos adversos durante el primer año después de la PEG frente a los que sucedieron durante el segundo año, apreciando que el número de sondas migradas descendió de 2,6 a 0,7 ($P < 0,0001$). (Tabla 28)

Tabla 27. Complicaciones relacionadas con el sistema de perfusión de LCIG en pacientes tratados un mínimo de 1 año y hasta 10,7 años. En Nyholm (136)

	Bomba Perfusión	Sonda Intestinal	Estoma	Sonda PEG
Primer año				
Pacientes con complicaciones, n (%)	8 (16%)	34 (69%)	18 (37%)	3 (6%)
Nº veces/paciente con complicación	1 - 2	1 - 8	1 - 4	1 - 2
Periodo Total				
Pacientes con complicaciones, n (%)	12 (24%)	47 (96%)	29 (59%)	16 (33%)
Nº veces/paciente con complicación	1 - 3	1 - 12	1 - 3	1 - 5
<p>Bomba: problemas técnicos, alarma por presión elevada en la sonda.</p> <p>Sonda Intestinal: Migración, oclusión, acodamiento, nudo, erosión de la sonda.</p> <p>Estoma: Dolor, secreción, infección, granuloma.</p> <p>Sonda PEG: fuga perisonda, desconexión, recambio.</p>				

La obstrucción de la sonda se reconoce por la imposibilidad de administrar la medicación y por la presencia de la alarma de oclusión en la bomba de perfusión. Tras la comprobación rigurosa del correcto estado de los conectores y de la ineficacia del lavado con 10 cc de agua, la opción restante por parte de los profesionales de enfermería es la movilización de la sonda retirando la 5-10 cm. Si esto no es exitoso, lo más rentable es la valoración endoscópica, ya que el origen de la obstrucción puede ser la impactación de la medicación dentro de la luz de la sonda, pero también la

formación de bucles, codos o nudos, que sólo es visible durante la exploración endoscópica. Movilizar la sonda más de lo señalado existiendo un bucle, puede dar como resultado la formación de un nudo gordiano y una mayor tensión podría dañar la mucosa gástrica o duodenal.

La obstrucción puede no ser intraluminal, sino extraluminal, en concreto por la formación de una concreción o acumulación de material orgánico (bezoar) que no es posible extraer si no es mediante por endoscopia. Por todo ello, ante una obstrucción y tras las medidas prudentes y razonables de lavado y movilización de la sonda, la indicación de la endoscopia es clara, y la resolución de la obstrucción dependerá de los hallazgos pero se simplifica con la extracción de la sonda a modo de cuerpo extraño y la sustitución por una nueva sonda intestinal, siempre con control endoscópico.

En el trabajo de Odin *et al.* (16) se recoge que la obstrucción del dispositivo sucede en aproximadamente el 30% de los casos. No especifica a qué parte del dispositivo se refiere y no señala la causa subyacente. El estudio de Olanow *et al.* (60) la incidencia de obstrucción de la sonda intestinal del 14 %. Devos *et al.* (69), Antonini *et al.* (74) reconocen 15 casos de obstrucción de la sonda intestinal, pero no detalla el modo de resolver la complicación.

Los nudos de la sonda intestinal se han recogido en 10 ocasiones afectando a 8 pacientes. (Figura 28). Según se ha señalado, el nudo de la sonda es un hallazgo endoscópico durante la evaluación de una obstrucción de la sonda. El recambio precisó de un tiempo medio de exploración de 30 minutos, en el que una vez atrapada la sonda con una pinza de agarre en “V” o una pinza para extracción de cuerpo extraño tipo “uno contra dos dientes”, se desconecta la sonda yeyunal de la sonda PEG y se corta sólo la sonda intestinal. Seguidamente se extrae el endoscopio arrastrando la sonda tras de sí. En el siguiente paso se introduce la nueva sonda intestinal a través de la sonda PEG ya existente, y de nuevo con la pinza y el control endoscópico se guía el extremo distal de la sonda distal al píloro, liberándose la sonda y retirando su fijador para la formación de la “cola de cerdo”.

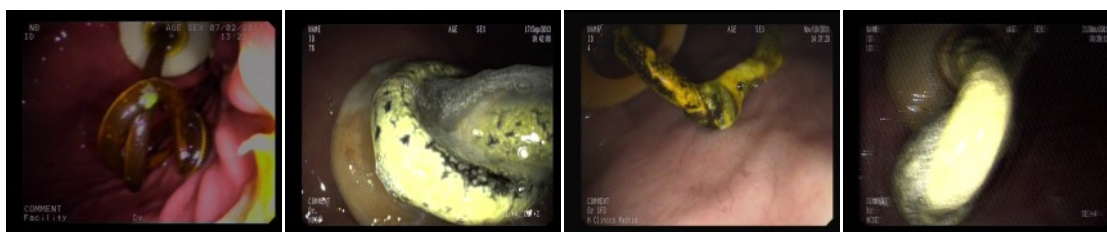


Figura 28. Imágenes de nudos de la sonda yeyunal de la serie de casos de pacientes con EP en tratamiento con LCIG.

Del Hoyo-Francisco *et al.* (146) describen la resolución endoscópica de dos casos de formación de nudos en la sonda intestinal; uno ubicado en el extremo distal de la sonda y el otro en la porción media de la sonda; la retirada endoscópica se realizó cortando la sonda PEG y sonda intestinal,

obligando así a la recolocación de todo el sistema, lo que implica mayor riesgo del procedimiento amén de las consideraciones económicas.

Negreanu *et al.*(97), describen la formación de un nudo en la sonda intestinal, pero en este caso acompañado de un bezoar. La forma de presentación fue la falta de eficacia de la medicación. Tras los intentos de reperfmeabilizacion instilando agua y con una guía, se decide realizar la endoscopia. Identificado el nudo, la sonda es ciortada en su exctyremo abdominal y extraida, en esta ocasión, con un asa de polipectomía, manteniendo como en nuestra serie, a sonda PEG intacta.

Krones *et al.*(147), informan de dos casos de sondas intestinales con nudos. En este caso uno de los nudos se consigue deshacer con ayuda de una pinza, siendo posteriormente extraído como un cuerpo extraño con una pinza durante la endoscopia. En el segundo caso el nudo se situaba en el extremo distal; se realizó un corte en la sonda intestinal , próximo a la PEG y se extrajo vía oral con el endoscopio, siendo sustituida por una nueva sonda intestinal. (Figura 29)

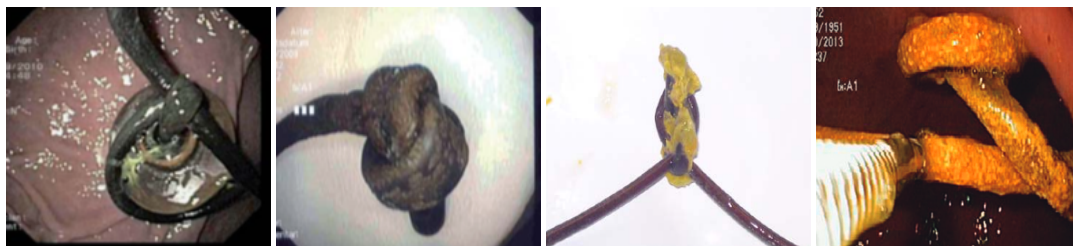


Figura 29. Formación de nudos en la sonda yeyunal y su extracción endoscópica. Imágenes izquierdas. Nudo y bezoar en la sonda yeyunal. En Negreanu (129)

Imágenes derechas: Nudo extraído endoscópicamente con pinza de agarre en “V”. En Hoyo-Francisco(116)

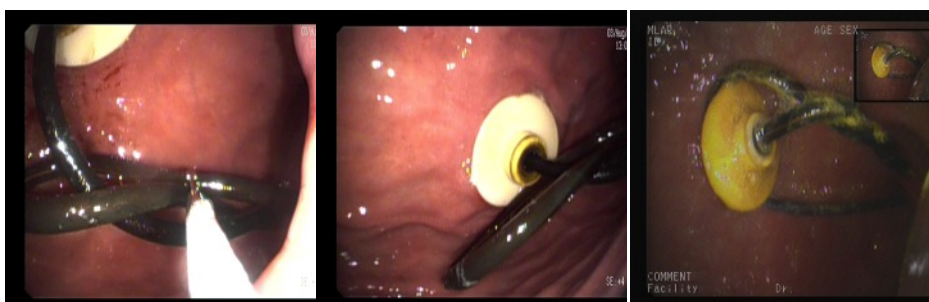


Figura 30. Imágenes de bucles de la sonda yeyunal y su extracción endoscópica en la serie de casos de pacientes con EP en tratamiento con LCIG.

El Fitobezoar se ha tratado mediante la extracción del mismo junto con la sonda yeyunal a la que se ancla, seguido del pertinente recambio del sistema de infusión, al menos de la sonda (Figura 31). En ningún caso ha sido necesaria la fragmentación del bezoar ya que el tamaño de los mismos ha permitido su extracción en bloque con ayuda de un asa de polipectomía estándar. La media de tiempo invertido en la solución endoscópica del bezoar ha sido de 38 minutos Tampoco se han aplicado

terapias para la disolución de los Fitobezoares. Una reciente revisión sistemática del bezoar defiende la eficacia de la disolución con Coca-Cola® de este tipo de conglomerados vegetales (148) En los pacientes tratados con LCIG, el bezoar se forma en la luz duodenal y no en la cavidad gástrica, de manera que el tamaño alcanzado es mucho menor. No obstante, Stathis *et al.*(149) describen la formación de un gran bezoar (7cm x 5 cm) en la cavidad gástrica y que resuelven con la administración de CocaCola® durante 4 días. Argumentan que los ácidos fosfórico y carbónico, el pH que alcanza es de 2.6 similar al ácido gástrico, favoreciendo la disolución del bezoar.

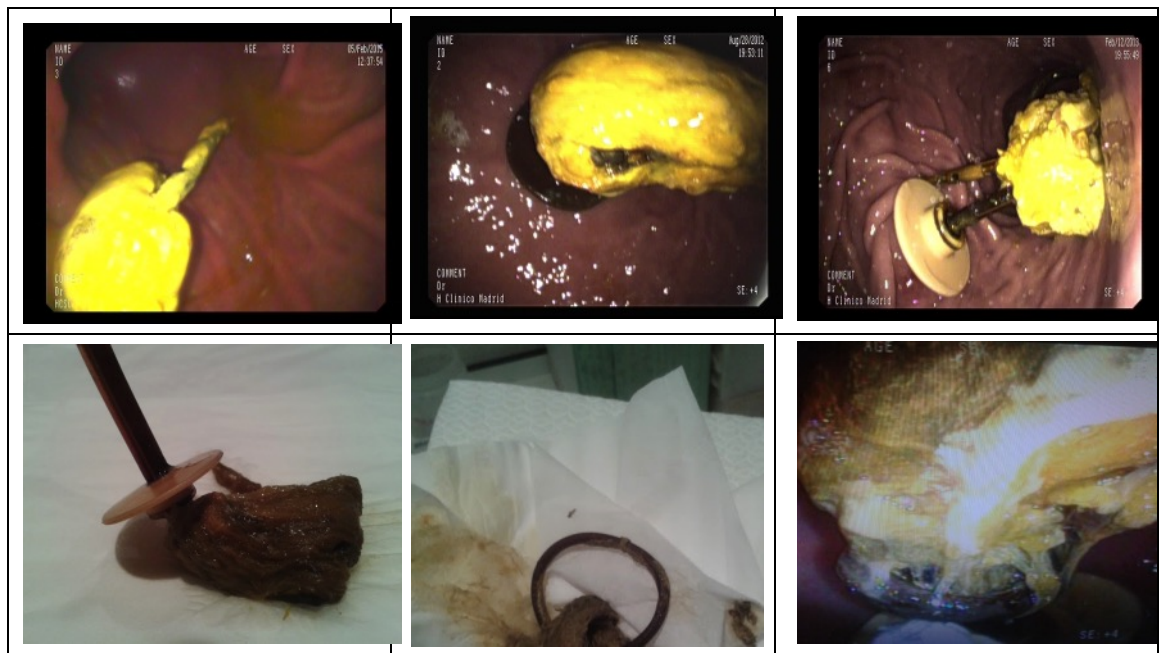
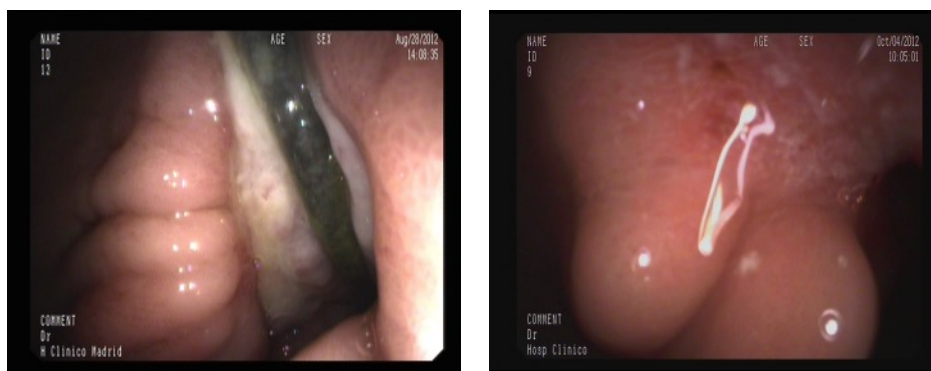


Figura 31. Fitobezoar en la sonda yeyunal del sistema de terapia con LCIG; extracción endoscópica.

Las úlceras de la mucosa gástrica o duodenal han sido catalogadas de superficiales en un caso, afectando la mucosa del cuerpo gástrico en su cara posterior, mientras que en los casos restantes las úlceras estaban ubicadas en el antro y píloro (Figura 32). La retirada transitoria de la sonda yeyunal junto a la prescripción de inhibidores de la bomba de protones a doble dosis, han sido las medidas terapéuticas empleadas y suficientes para solventar la complicación.



Úlceras de mucosa digestiva en pacientes con EP tratados con LCIG.
Imagen izquierda: Úlcera excavada ubicada en canal pilórico que se extiende al antro pre-pilórico. Sobre la úlcera asienta la sonda yeyunal del sistema de infusión continua intestinal de LCIG.
Imagen Derecha: La misma úlcera en proceso de cicatrización.

Figura 32. Úlcera de la mucosa gástrica/canal pilórico generada por la tracción y la presión de la sonda yeyunal (Imagen Izquierda). Misma úlcera en proceso de cicatrización, estando retirada la sonda transitoriamente (Imagen Derecha)

La migración de la sonda yeyunal es una de las complicaciones más frecuentes, alcanzando en nuestra serie un 20%, valores acordes con la mayoría de la literatura 22% Olanow *et al*, 20% Devos *et al* y 27%

Cáceres-Redondo *et al.*(60,69,76). Destaca una incidencia de un 3.8% Antonini *et al* y de un 4.1% en el estudio de Buongiorno *et al.* (79,81).

De nuevo la terminología de la literatura médica no es precisa en lo estudios puesto que en la enumeración de las complicaciones hacen referencia a dislocación o migración (Figura 33).



Migración de la Sonda Yeyunal en pacientes con EP tratados con LCIG. La imagen izquierda muestra el tope interno de la PEG a través del cual se aprecia el flujo de un contenido blanquecino que corresponde a la infusión de LCIG. En el ángulo inferior derecho de esta imagen se aprecia la sonda yeyunal desconectada y libre en el estómago. La imagen central muestra el extremo distal de la sonda yeyunal hospedado en la cavidad gástrica siendo su ubicación correcta la luz intestinal. La imagen derecha muestra la ausencia de la sonda yeyunal y cómo fluye libremente la medicación de LCIG.

Figura 33. Imágenes de la migración de la sonda yeyunal a cavidad gástrica y su extracción endoscópica.

La patología del estoma aparece principalmente durante el seguimiento e incluye el eritema, la supuración o exudado, la fuga de contenido gástrico y el granuloma. Salvo el granuloma, que tiene una entidad propia y de fácil identificación, las demás patologías se solapan y los estudios agrupan unas en otras. Los matices entre exudado, supuración y fuga no están

descritos en los trabajos publicados, lo cual plantea grandes dificultades a la hora de comparar los resultados. Además la fuga de contenido gástrico, a menudo se acompaña de salida del gel de medicación, de aspecto blanquecino lechoso (Figura 33) que puede confundir con supuración. El manejo de las complicaciones del estoma está en estrecha vinculación con los cuidadores y el personal de enfermería.

En las situaciones en las que la supuración/exudado comporte una infección y la respuesta al tratamiento antibiótico no sea la adecuada, la evaluación del sistema de infusión mediante una endoscopia es lo pertinente para la sustitución de las sondas si así fuere necesario.

En nuestra serie el primer caso de eritema del estoma estaba en relación con la inyección de anestésico local sobre el abdomen, en el punto de acceso a cavidad gástrica durante el procedimiento de la PEG. La reacción eritematosa fue transitoria y local, sin otra clínica acompañante, resolviéndose de forma auto-limitada. El segundo caso se dividió y trató por los profesionales de enfermería dado que el origen del eritema era la maceración cutánea.

La fuga perisonda fue registrada en dos casos. (Figura 34). El primero sucedió en una paciente de 70 años con 11 años de evolución a quien la PEG se le había implantado cuatro días antes. La revisión endoscópica no aportó anomalías. El tratamiento se realizó por parte de los profesionales de enfermería. El segundo paciente, varón de 85 años, con EP de 5 años

de evolución, manifestó la fuga 39 meses después de la implantación de la PEG y realizado un recambio del sistema 2 meses antes de la aparición de la fuga. Realizada la evaluación endoscópica, no se apreciaron anomalías. El tratamiento por parte de enfermería resultó exitoso.

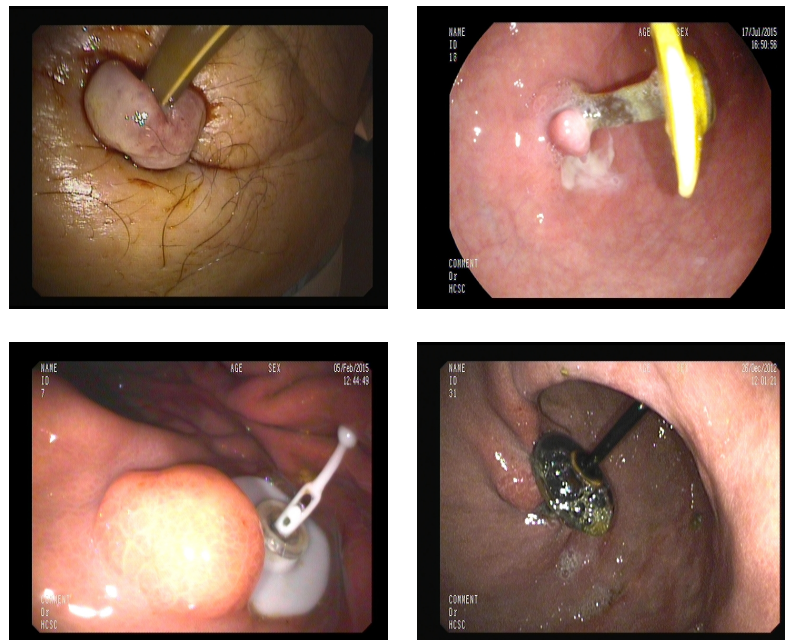


Imagen de estoma dilatado, con eritema alrededor resultado de la fuga de contenido, en un paciente de EP tratado con LCIG.

Figura 34. Imagen de un estoma con fuga perisonda en un paciente con EP tratado con LCIG.

De los dos casos registrados de supuración por el estoma, un registro corresponde a la evaluación de enfermería y el otro al estudio endoscópico en el que se sustituyó todo el sistema de perfusión, tanto PEG como su extensión yeyunal. El mismo paciente presentaría 20 meses después una fuga perisonda. Los estudios microbiológicos de las muestras del contenido supurado desvelaron la presencia de *Escherichia Coli* que fue tratada acorde al resultado del antibiograma.

El granuloma o protuberancias epidérmicas periestomales surgen por la irritación cutánea persistente. El cuidado, la higiene y la desinfección son las recomendaciones para el manejo de esta patología. Ocasionalmente, fruto de la irritación, puede presentar rezumado hemorrágico que suele ser autolimitado. Una valoración dermatológica puede ser de utilidad en los casos más severos. Nuestra incidencia fue del 17,8% en consonancia con las cifras publicadas en la literatura: 18% (Epstein *et al.*), 16% (HH Fernandez *et al.*), 13,5-18,2% (Odin *et al.*) y 20,7% (Cáceres-Redondo *et al.*) (16,76,88,150). (Figura 35)



Arriba izquierda: granuloma del estoma en la pared abdominal. Resto de imágenes: muestran granulomas en la vertiente gástrica del estoma de la PEG.

Figura 35. Imágenes de granulomas de la serie de casos de pacientes con EP en tratamiento con LCIG.

Debido a la variabilidad de la patología del estoma, a la elevada frecuencia de estas complicaciones consideradas como grupo, y debido a la participación de diferentes profesionales (neurólogos, gastroenterólogos, dermatólogos, enfermería), el disponer de un protocolo de actuación es crucial para unificar criterios de diagnóstico y tratamiento.

La aparición del Cáncer Colorrectal en un paciente de nuestra serie, como sucede con otras complicaciones descritas en la literatura como son las fracturas de cadera en los trabajos de Odin *et al.*(16) y Fernandez *et al.* (88), la colecistitis o el diagnóstico de una masa renal en el estudio de Slevin *et al.* (92), y los infartos agudos de miocardio en el trabajo de Nyholm *et al.* (80) y en Antonini *et al.* (79), no parecen correlacionarse con el tratamiento con LCIG. Aunque existen estudios que encuentran relación entre el tratamiento con levodopa y las neoplasias dermatológicas como el melanoma (151).

El mantenimiento de la terapia de LCIG tanto antes, durante como en el periodo postquirúrgico, evitó un ulterior deterioro de la EP. En el caso de la colección abdominal de nuestra serie, el poder continuar el tratamiento con el sistema de LCIG, además de ofertar la mejoría de la EP, la propia sonda sirvió de guía para la inyección de contraste radiológico consiguiendo una evaluación precisa de la ubicación y el tamaño de la colección en aras de un drenaje percutáneo eficaz.

El papel del gastroenterólogo con experiencia en endoscopia avanzada, es un pilar fundamental del tratamiento con LCIG en los pacientes con EP avanzada; desde la selección de los pacientes hasta la retirada del sistema de perfusión. Se trata de realizar procedimientos de riesgo como es la PEG, en enfermos de riesgo como es el paciente con Enfermedad de Parkinson avanzada. Esto requiere además de un gastroenterólogo experto en endoscopia, un anestesiólogo con amplia experiencia en la sedación endoscópica y familiarizado con este tipo de procedimientos en pacientes con elevado de riesgo.

El estudio de la EP permite al gastroenterólogo tener una visión conjunta de la enfermedad. Aspectos como la alteración de la motilidad del aparato digestivo, la disfagia y la sialorrea, el estreñimiento y la disfunción defecatoria; las consecuencias de la malabsorción intestinal y el interesante papel de la bacteria *Helicobacter pylori*. El abordaje de la patología digestiva del paciente con EP contribuye a mejorar su calidad de vida y evitar complicaciones.

La implicación del gastroenterólogo en el tratamiento con LCIG tiene como consecuencia una disponibilidad para evaluar las consultas de otros profesionales, y una accesibilidad a la realización de procedimientos endoscópicos que, además de diagnosticar el problema, permiten efectuar un acto terapéutico que resuelve la complicación.

Esta complicidad del gastroenterólogo queda reflejada en este trabajo en el que se han registrado 187 exploraciones endoscópicas durante el seguimiento de la cohorte de pacientes con EP en tratamiento con LCIG, con una media de tiempo invertido en cada una de ellas de 31 minutos. De las 187 exploraciones, 76 se dedicaron a la resolución de complicaciones.

Este estudio adolece de importantes limitaciones. Se trata de un análisis retrospectivo y diseñado para evaluar el tratamiento de las complicaciones del tratamiento con LCIG desde la visión del gastroenterólogo. De manera , que no se ha recogido la eficacia del tratamiento en términos neurológicos. El reducido número de pacientes es debido a que se trata de enfermos seleccionados dentro de los pacientes con EP y al hecho de ceñirse a un solo centro, a diferencia de la gran mayoría de los estudios que son multicéntricos.

Las variables analizadas han sido dirigidas y exhaustivas a la faceta gastroenterológica del tratamiento con LCIG. Además existe una limitación en relación a la definición y gradación de las complicaciones dada la ausencia de terminología única y la imposibilidad para precisar la frecuencia de cada evento.

Añade complejidad al análisis de las variables el hecho de que son interdependientes. Así, una obstrucción de la sonda está condicionada a la presencia de un nudo o un acodamiento, y la aparición de éstos se ve

favorecida en sondas que han migrado. Además, la presencia de un bucle o un nudo, ampara la formación de un bezoar alrededor del dicho bucle o nudo (Figura 30). El bezoar estimula una peristáltica de lucha generando una tracción de la sonda que culmina en la aparición de úlceras de la mucosa gastrointestinal. Y esto es extensible a la medicación y la dieta prescritas al paciente, ya que la ingesta de fibra favorece la aparición del bezoar, y la administración de dopamina y de procinéticos para la mejora del retrasado y errático vaciamiento gástrico, colabora en la activación de la peristáltica que puede beneficiar la formación de nudos.

En cuanto a las complicaciones del estoma, el ajuste de los retenedores de la sonda PEG junto a la manipulación e instrucciones de higiene y limpieza del estoma, produce una irritación que puede culminar en un granuloma. La aparición de Exudado/trasudado/fuga de contenido, a su vez, irrita la región periestomal favoreciendo la infección.

Futuros estudios y líneas de investigación debieran dirigirse a identificar parámetros predictores de las complicaciones de los pacientes en tratamiento con LCIG y factores que identifiquen a los buenos respondedores.

Es importante determinar qué nivel de experiencia se requiere para poder gestionar con éxito las complicaciones que surjan en los pacientes tratados con LCIG.

La mejora del sistema, dispositivos y sondas podría reducir el número de complicaciones, que a su vez reduciría el coste del tratamiento y mejoraría la tolerabilidad del sistema. Sondas intestinales que no migren, bombas de perfusión más ligeras, mayor concentración de medicación en los geles para aumentar las horas de tratamiento y reducir el almacenaje de la medicación. Las estimaciones de coste-efectividad del tratamiento con LCIG actualmente disponibles en Suecia y Reino Unido señalan un coste por año de vida ganado ajustado a la calidad inferior a 50 000 €, lo cual sugiere que el tratamiento es coste-efectivo (75,152,153).

Otra línea de investigación necesaria es valorar la viabilidad de administrar la medicación a través de una yeyunostomía o de los nuevos sistemas de PEG con puertos de titanio, de forma que se reducirían las complicaciones de la sonda yeyunal. Por el contrario, la accesibilidad al yeyuno es muy limitada en caso de presentarse complicaciones a ese nivel. La experiencia preliminar de yeyunostomía en casos muy seleccionados ha sido positiva (69).

La posibilidad de que aparezcan complicaciones graves subraya la importancia de una estrategia multidisciplinar en el tratamiento con LCIG ya que el correcto manejo de las complicaciones relacionadas con esta terapia demanda expertos gastroenterólogos, radiólogos y cirujanos (135).

Estos argumentos fortalecen la necesidad de guías clínicas para un apropiado cuidado de los pacientes con EP en tratamiento con LCIG (81).

Tabla 28. Frecuencia de complicaciones con el tratamiento con LCIG

	Antonini 2015	Slevin 2015	Epstein 2014	Olanow 2014	Buongiorno 2015	H.Fernandez 2015	Odin 2015	DEVOS 2009	CÁCERES 2014	S.FDZ-DIEZ
Nº pacientes	172	62	395	37/71	72	272	N/A	66	29	45
Seguimiento en meses	12	12	40	3	48	12	N/A	48	24	62
Nº centros	75	22		26	3	86	consenso expert	24		1
PROCEDENCIA	18	internacional		Internacional	España	Internacional	Internacional	Francia	España	España
Al menos una complicación	47,2%	95%		95%						
Al menos una Com posiblemte rel. con tratamiento.	41,5%									80%
Al menos una compl grave	23,3%	23%	17%	14%						33,3%
Al menos 1 compl severa	9,4%									
Al menos 1 compl que obligó a suspender LCIG	5%	4,8%								
Al menos 1 compl que obligó a interrumpir LCIG	8,8%									
RELACIONADAS CON LA MEDICACIÓN										
PSICOSIS								2,2%	3,4%	
POLINEUROPATIA					2	2,7%	9	2,8%	2,10%	13,8%
RELACIONADAS CON LA GASTROSTOMÍA - PEG		36%		30%				21,4-56,6%		6,1%
DOLOR ABDOMINAL		3%	31%	19	51%		101	31,2%	30,7-34,2%	8
HIPOXEMIA MANTENIDA										5
INFECCIÓN HERIDA PEG	2,5%	18%	20%	4	11%	5	6,9%	50	15,4%	10,4-21%
PERITONITIS			1,8%				9	2,8%		4,3%
SECRECIÓN				4	11%					2
ÚLCERA POR LA SONDA										4
PNEUMOPERITONEO				4	11%	9	12,5%	8	2,5%	7,3-10,8%
ABSCESO INTRA-ABDOMINAL										6,9%
DOLOR DURANTE EL PROCEDIMIENTO			23%	11	30%		67	20,7%	17,7-29,7%	
MIGRACIÓN PEG				2	5%					0
HEMORRAGIA DIGESTIVA								0,5%		0
ÍLEO PARALÍTICO								0,5%		0
RELACIONADAS CON LA SONDA INTESTINAL		50%		38%						13,0%
FUGA								8,9%		2
MIGRACIÓN	3,8%	13%		8	22%	3	4,1%		20,8%	27,6%
RETIRADA NO INTENCIONADA								10,6%	17,5%	3
OBSTRUCCIÓN				5	14%	2	2,7%		16,5%	3,4%
ACODAMIENTO						13	18,0%			
NUDO EN SONDA INTESTINAL										10
BUCLE SONDA INTESTINAL										1
FITO-BEZOAR						5	6,9%			8
IMPACTACIÓN Sonda Yeyunal						2	2,7%			0
RELACIONADAS CON EL ESTOMA		44,00%		41%						8,9%
ERITEMA	2,5%									2
INFECCIÓN PERIESTOMA									34,5%	-
GRANULOMA	2,5%		18%				52	16%	13,5-18,2%	20,7%
INFLAMACION / FLEMON									6,9%	-
FUGA				2	5%					2
RELACIONADAS CON LOS DISPOSITIVOS										
FALLO BOMBA MALFX		55%		5	14%	12	16,6%		5,5%	
CONEXIONES		16%				13	18%		21,3%	
ABANDONOS DEBIDOS A LAS COMPLICACIONES	5,0%	4,8%	4,3%							0%

CONCLUSIONES

El resultado de nuestro estudio recoge que los pacientes con Enfermedad de Parkinson en tratamiento con LCIG presentan una elevada frecuencia de complicaciones relacionadas con los procedimientos endoscópicos y con el sistema de infusión.

Una depurada técnica endoscópica y la accesibilidad a la realización de procedimientos endoscópicos previene, diagnostica y resuelve las complicaciones, y para ello es fundamental la implicación de un gastroenterólogo experto endoscopista.

La selección del posible candidato se realiza con la participación de un equipo multidisciplinar que incluye a neurólogos, psicólogos, gastroenterólogos expertos en endoscopia digestiva avanzada y personal especializado de enfermería.

La Guía Práctica es una referencia que pretende homogeneizar los métodos de trabajo de los centros en los que se administre este tratamiento con el fin de mejorar los resultados.

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE UNA GASTROSTOMÍA ENDOSCÓPICA PERCUTÁNEA

Nombre del paciente:

Número de historia:

Nombre del médico que le informa:

Fecha:

En qué consiste:

Es una técnica que, bajo control endoscópico (técnica de imagen), tiene como finalidad crear una fístula o comunicación, permanente o temporal, entre el estómago y la piel, con el fin de asegurar la alimentación enteral (directamente al estómago o intestino delgado) del paciente, de forma provisional o permanente, cuando no se pueda utilizar la alimentación por vía oral.

El procedimiento, siempre con indicación del médico especialista, y sobre todo en determinados pacientes, puede hacer recomendable o necesaria la sedación, la anestesia local en la zona de colocación de la ostomía (abertura), e incluso, en ocasiones, la anestesia general.

Se introduce el endoscopio por vía oral con ayuda de un abrebocas (dispositivo para evitar el cierre espontáneo de la boca) y se señala la zona del estómago donde se va a colocar la sonda de gastrostomía. Una vez localizada se desinfecta la piel y se anestesia localmente la zona, se realiza una pequeña incisión que permita el paso de un trócar y una guía que, recogida en el endoscopio, permite la posterior colocación de una sonda de gastrostomía que crea una fístula (comunicación) entre la piel y el estómago para permitir la alimentación enteral a través de ella. Esta fístula puede ser provisional o permanente, en cuyo caso puede requerir recambios de la sonda.



A través de la sonda de gastrostomía se introduce la sonda enteral cuyo extremo es recogido con un pinza de endoscopia y arrastrado a través del píloro hasta la segunda o tercera porción duodenal. Esta sonda enteral puede igualmente requerir recambios periódicos en caso de deterioro.

Riesgos Típicos:

A pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización, pueden presentarse efectos indeseables (p. ej., hemorragia, perforación, infección, aspiración, dolor, hipotensión, hematoma, obstrucción, rebosamiento, náuseas, vómitos y extracción de la sonda de ostomía) o

excepcionales (p. ej., arritmias o parada cardíaca, depresión o parada respiratoria, ACVA [accidente cerebrovascular agudo], peritonitis, impactación del retenedor y subluxación mandibular), que pueden ser graves y requerir tratamiento médico o quirúrgico, así como un mínimo riesgo de mortalidad.

Es necesario conocer del paciente la presencia de alergias medicamentosas, alteraciones de la coagulación, enfermedades cardiopulmonares, existencia de prótesis, marcapasos, medicaciones actuales o cualquier otra circunstancia que puedan aumentar los riesgos de complicaciones.

Riesgos personalizados:

Alternativas posibles:

Declaro que he sido informado por el médico de los riesgos del procedimiento, que me han explicado las posibles alternativas y que sé que, en cualquier momento, puedo revocar mi consentimiento.

Estoy **satisfecho** con la información recibida, he podido formular toda clase de preguntas que he creído convenientes y me han aclarado todas las dudas planteadas.

En consecuencia, doy mi consentimiento para la realización de una gastrostomía endoscópica percutánea.

Firma del paciente

Firma del médico

Nombre del representante legal en caso de incapacidad del paciente, con indicación del carácter con el que interviene (padre, madre, tutor, etc.):

Nombre y DNI del representante legal:

Firma del representante legal

BIBLIOGRAFÍA

1. Iacono D, Geraci-Erck M, Rabin ML, Adler CH, Serrano G, Beach TG, et al. Parkinson disease and incidental Lewy body disease: Just a question of time? *Neurology*. 14 de octubre de 2015;
2. Araki K, Sumikura H, Matsudaira T, Sugiura A, Takao M, Murayama S, et al. Progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease overlap: A clinicopathological case report. *Neuropathol Off J Jpn Soc Neuropathol*. 21 de septiembre de 2015;
3. Pahwa R, Lyons KE. Early diagnosis of Parkinson's disease: recommendations from diagnostic clinical guidelines. *Am J Manag Care*. marzo de 2010;16 Suppl Implications:S94-9.
4. Lees A. The bare essentials: Parkinson's disease. *Pract Neurol*. agosto de 2010;10(4):240-6.
5. de Lau LML, Giesbergen PCLM, de Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology*. 12 de octubre de 2004;63(7):1240-4.
6. del Barrio JL, de Pedro-Cuesta J, Boix R, Acosta J, Bergareche A, Bermejo-Pareja F, et al. Dementia, stroke and Parkinson's disease in Spanish populations: a review of door-to-door prevalence surveys. *Neuroepidemiology*. 2005;24(4):179-88.
7. Benito-León J, Louis ED, Villarejo-Galende A, Romero JP, Bermejo-Pareja F. Under-reporting of Parkinson's disease on death certificates: a population-based study (NEDICES). *J Neurol Sci*. 15 de diciembre de 2014;347(1-2):188-92.
8. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. marzo de 1992;55(3):181-4.
9. Mehndiratta M, Garg RK, Pandey S. Nonmotor symptom complex of Parkinson's disease--an under-recognized entity. *J Assoc Physicians India*. mayo de 2011;59:302-8, 313.

10. Morales-Briceño H, Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M. [Premotor diagnosis of Parkinson's disease]. *Gac Médica México*. febrero de 2011;147(1):22-32.
11. Meissner WG. When does Parkinson's disease begin? From prodromal disease to motor signs. *Rev Neurol (Paris)*. noviembre de 2012;168(11):809-14.
12. protocolo-parkinson-madrid.pdf [Internet]. [citado 16 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.amn-web.com/documentos/protocolo-parkinson-madrid.pdf>
13. Rao G, Fisch L, Srinivasan S, D'Amico F, Okada T, Eaton C, et al. Does this patient have Parkinson disease? *JAMA*. 15 de enero de 2003;289(3):347-53.
14. Rao SS, Hofmann LA, Shakil A. Parkinson's disease: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2006;74(12):2046-54.
15. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. mayo de 1967;17(5):427-42.
16. Odin P, Ray Chaudhuri K, Slevin JT, Volkman J, Dietrichs E, Martinez-Martin P, et al. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. julio de 2015 [citado 12 de septiembre de 2015]; Recuperado a partir de: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1353802015003119>
17. Caballol N, Martí MJ, Tolosa E. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Mov Disord*. 2007;22(S17):S358-66.
18. Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Fernández de Bobadilla R, Pérez J, Ribosa-Nogué R, Marín J, et al. Minor hallucinations occur in drug-naive Parkinson's disease patients, even from the premotor phase: Minor Hallucinations in Untreated PD Patients. *Mov Disord*. septiembre de 2015;n/a - n/a.
19. García Ruiz-Espiga. *Guía Oficial de práctica clínica de la Enfermedad de Parkinson*. 2009.
20. Olanow CW, Agid Y, Mizuno Y, Albanese A, Bonucelli U, Damier P, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: Current controversies. *Mov Disord*. septiembre de 2004;19(9):997-1005.
21. Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and

modification of parkinsonism. *N Engl J Med.* 16 de febrero de 1967;276(7):374-9.

22. Anderson E, Nutt J. The long-duration response to levodopa: Phenomenology, potential mechanisms and clinical implications. *Parkinsonism Relat Disord.* septiembre de 2011;17(8):587-92.

23. Brod LS, Aldred JL, Nutt JG. Are high doses of carbidopa a concern? A randomized, clinical trial in Parkinson's disease. *Mov Disord.* mayo de 2012;27(6):750-3.

24. Moore TJ, Glenmullen J, Mattison DR. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. *JAMA Intern Med.* diciembre de 2014;174(12):1930-3.

25. Pilleri M, Antonini A. Therapeutic strategies to prevent and manage dyskinesias in Parkinson's disease. *Expert Opin Drug Saf.* febrero de 2015;14(2):281-94.

26. Nutt JG, Chung KA, Holford NH. Dyskinesia and the antiparkinsonian response always temporally coincide A retrospective study. *Neurology.* 2010;74(15):1191-7.

27. Zhang Y-H, Tang B-S, Song C-Y, Xu Q, Lou M-X, Liu Z-H, et al. The relationship between the phenotype of Parkinson's disease and levodopa-induced dyskinesia. *Neurosci Lett.* 27 de noviembre de 2013;556:109-12.

28. Nyholm D, Lennernäs H, Johansson A, Estrada M, Aquilonius S-M. Circadian rhythmicity in levodopa pharmacokinetics in patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol.* julio de 2010;33(4):181-5.

29. Hardoff R, Sula M, Tamir A, Soil A, Front A, Badarna S, et al. Gastric emptying time and gastric motility in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2001;16(6):1041-7.

30. de la Fuente-Fernandez R. Levodopa-induced changes in synaptic dopamine levels increase with progression of Parkinson's disease: implications for dyskinesias. *Brain.* 10 de noviembre de 2004;127(12):2747-54.

31. Jost WH. Gastrointestinal motility problems in patients with Parkinson's disease. Effects of antiparkinsonian treatment and guidelines for management. *Drugs Aging.* abril de 1997;10(4):249-58.

32. Jost WH. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's Disease. *J Neurol Sci.*

febrero de 2010;289(1-2):69-73.

33. LeWitt PA. Levodopa therapeutics for Parkinson's disease: new developments. *Parkinsonism Relat Disord.* enero de 2009;15 Suppl 1:S31-4.
34. Nyholm D. Pharmacokinetic optimisation in the treatment of Parkinson's disease : an update. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(2):109-36.
35. Calandrella D, Antonini A. Pulsatile or continuous dopaminomimetic strategies in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* enero de 2012;18 Suppl 1:S120-2.
36. Querejeta E, Martínez-Romero B, Miranda JE-G, Delgado A. Modulation of the striato-pallidal pathway by adenosine A2a receptors depends on dopaminergic striatal input. *Brain Res.* 19 de agosto de 2010;1349:137-42.
37. Fahn S. A new look at levodopa based on the ELLDOPA study. *J Neural Transm Suppl.* 2006;(70):419-26.
38. Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol.* mayo de 2009;66(5):563-70.
39. Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, van Hilten J, Ferreira J, Hawker RJ, et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD006564.
40. Lieberman A, Olanow CW, Sethi K, Swanson P, Waters CH, Fahn S, et al. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. Ropinirole Study Group. *Neurology.* octubre de 1998;51(4):1057-62.
41. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, García Ruiz PJ, LeWitt P, Katzenschlager R, Sixel-Döring F, et al. Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease - Clinical practice recommendations. *Parkinsonism Relat Disord.* 17 de junio de 2015;
42. García Ruiz PJ, Sesar Ignacio Á, Ares Pensado B, Castro García A, Alonso Frech F, Álvarez López M, et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: A multicenter study. *Mov Disord.* 15 de junio de 2008;23(8):1130-6.
43. Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R, Antonini A, Todorova A, Odin P, et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov*

Disord Soc. abril de 2015;30(4):510-6.

44. Nyholm D, Odin P, Johansson A, Chatamra K, Locke C, Dutta S, et al. Pharmacokinetics of Levodopa, Carbidopa, and 3-O-Methyldopa Following 16-hour Jejunal Infusion of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Advanced Parkinson's Disease Patients. *AAPS J.* abril de 2013;15(2):316-23.

45. Nyholm D, Askmark H, Aquilonius S-M. Stalevo reduction in dyskinesia evaluation in Parkinson's disease results were expected from a pharmacokinetic viewpoint. *Ann Neurol.* febrero de 2011;69(2):424; author reply 425.

46. Warren Olanow C, Kieburtz K, Rascol O, Poewe W, Schapira AH, Emre M, et al. Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* julio de 2013;28(8):1064-71.

47. Pahwa R, Lyons KE, Hauser RA, Fahn S, Jankovic J, Pourcher E, et al. Randomized trial of IPX066, carbidopa/levodopa extended release, in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* febrero de 2014;20(2):142-8.

48. LeWitt PA, Huff FJ, Hauser RA, Chen D, Lissin D, Zomorodi K, et al. Double-blind study of the actively transported levodopa prodrug XP21279 in Parkinson's disease: Levodopa Prodrug XP21279 in PD. *Mov Disord.* enero de 2014;29(1):75-82.

49. Volkmann J, Albanese A, Antonini A, Chaudhuri KR, Clarke CE, de Bie RMA, et al. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. *J Neurol.* noviembre de 2013;260(11):2701-14.

50. Meiler B, Andrich J, Müller T. Rapid switch from oral antiparkinsonian combination drug therapy to duodenal levodopa infusion. *Mov Disord.* enero de 2008;23(1):145-6.

51. Valldeoriola F, Cámara A. [Intraduodenal infusion of levodopa]. *Rev Neurol.* 1 de julio de 2010;51(1):41-8.

52. Busk K, Nyholm D. Long-term 24-h levodopa/carbidopa gel infusion in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* septiembre de 2012;18(8):1000-1.

53. Zibetti M, Rizzone M, Merola A, Angrisano S, Rizzi L, Montanaro E, et al. Sleep improvement with levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in Parkinson

disease. *Acta Neurol Scand.* mayo de 2013;127(5):e28-32.

54. Shoulson I, Glaubiger GA, Chase TN. On-off response. Clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonian patients. *Neurology.* diciembre de 1975;25(12):1144-8.

55. Chase TN, Juncos J, Serrati C, Fabbrini G, Bruno G. Fluctuation in response to chronic levodopa therapy: pathogenetic and therapeutic considerations. *Adv Neurol.* 1987;45:477-80.

56. Juncos J, Serrati C, Fabbrini G, Chase TN. Fluctuating levodopa concentrations and Parkinson's disease. *Lancet Lond Engl.* 24 de agosto de 1985;2(8452):440.

57. Mouradian MM, Heuser IJ, Baronti F, Chase TN. Modification of central dopaminergic mechanisms by continuous levodopa therapy for advanced Parkinson's disease. *Ann Neurol.* enero de 1990;27(1):18-23.

58. Kurlan R, Rubin AJ, Miller C, Rivera-Calimlim L, Clarke A, Shoulson I. Duodenal delivery of levodopa for on-off fluctuations in parkinsonism: preliminary observations. *Ann Neurol.* agosto de 1986;20(2):262-5.

59. Bredberg E, Nilsson D, Johansson K, Aquilonius SM, Johnels B, Nyström C, et al. Intraduodenal infusion of a water-based levodopa dispersion for optimisation of the therapeutic effect in severe Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;45(2):117-22.

60. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol.* febrero de 2014;13(2):141-9.

61. Nilsson D, Hansson LE, Johansson K, Nyström C, Paalzow L, Aquilonius SM. Long-term intraduodenal infusion of a water based levodopa-carbidopa dispersion in very advanced Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* marzo de 1998;97(3):175-83.

62. Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, Knutson T, Lennernäs H, Nyström C, et al. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol.* junio de 2003;26(3):156-63.

63. Nyholm D, Remahl AN, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in

advanced Parkinson disease. *Neurology*. 2005;64(2):216-23.

64. Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease--long-term experience. *Acta Neurol Scand*. diciembre de 2001;104(6):343-8.
65. Eggert K, Schrader C, Hahn M, Stamelou M, Rüssmann A, Dengler R, et al. Continuous Jejunal Levodopa Infusion in Patients With Advanced Parkinson Disease: Practical Aspects and Outcome of Motor and Non-motor Complications. *Clin Neuropharmacol*. mayo de 2008;31(3):151-66.
66. Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius S-M. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease--long-term experience. *Acta Neurol Scand*. 2001;104(6):343-8.
67. Antonini A, Isaias IU, Canesi M, Zibetti M, Mancini F, Manfredi L, et al. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 15 de junio de 2007;22(8):1145-9.
68. Puente V, De Fabregues O, Oliveras C, Ribera G, Pont-Sunyer C, Vivanco R, et al. Eighteen month study of continuous intraduodenal levodopa infusion in patients with advanced Parkinson's disease: Impact on control of fluctuations and quality of life. *Parkinsonism Relat Disord*. marzo de 2010;16(3):218-21.
69. Devos D, for the French DUODOPA Study Group. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease: Duodenal Levodopa Infusion in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 15 de mayo de 2009;24(7):993-1000.
70. Santos-García D, Macías M, LLaneza M, Fuster-Sanjurjo L, Echarri-Piudo A, Belmonte S, et al. Experiencia con la infusión continua de levodopa intraduodenal (Duodopa®) en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada en un hospital de segundo nivel asistencial. *Neurología*. noviembre de 2010;25(9):536-43.
71. Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, Forgacs I, Faye GC, Fox T, et al. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 30 de julio de 2009;24(10):1468-74.
72. Salomone G, Marano M, di Biase L, Melgari J-M, Di Lazzaro V. Dopamine

dysregulation syndrome and puniding in levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG) infusion: A serious but preventable complication. *Parkinsonism Relat Disord.* septiembre de 2015;21(9):1124-5.

73. Catalán MJ, de Pablo-Fernández E, Villanueva C, Fernández-Diez S, Lapeña-Montero T, García-Ramos R, et al. Levodopa infusion improves impulsivity and dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* diciembre de 2013;28(14):2007-10.
74. Antonini A, Odin P, opiano L, Tomantschger V, Pacchetti C, Pickut B, et al. Effect and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease: a retrospective multicenter outcome assessment in patient routine care. *J Neural Transm.* noviembre de 2013;120(11):1553-8.
75. Pickut BA, van der Linden C, Dethy S, Van De Maele H, de Beyl DZ. Intestinal levodopa infusion: the Belgian experience. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* junio de 2014;35(6):861-6.
76. Cáceres-Redondo MT, Carrillo F, Lama MJ, Huertas-Fernández I, Vargas-González L, Carballo M, et al. Long-term levodopa/carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *J Neurol.* marzo de 2014;261(3):561-9.
77. Alterman RL, Tagliati M, Olanow CW. Open-label surgical trials for Parkinson disease: Time for reconsideration. *Ann Neurol.* 2011;70(1):5-8.
78. Zibetti M, Merola A, Artusi CA, Rizzi L, Angrisano S, Reggio D, et al. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: a 7-year experience. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* febrero de 2014;21(2):312-8.
79. Antonini A, Yegin A, Preda C, Bergmann L, Poewe W. Global long-term study on motor and non-motor symptoms and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients; 12-month interim outcomes. *Parkinsonism Relat Disord.* marzo de 2015;21(3):231-5.
80. Nyholm D. Duodopa® treatment for advanced Parkinson's disease: A review of efficacy and safety. *Parkinsonism Relat Disord.* septiembre de 2012;18(8):916-29.
81. Buongiorno M, Antonelli F, Cámara A, Puente V, de Fabregues-Nebot O, Hernandez-Vara J, et al. Long-term response to continuous duodenal infusion of levodopa/carbidopa gel in patients with advanced Parkinson disease: The Barcelona registry. *Parkinsonism Relat Disord.* agosto de 2015;21(8):871-6.

82. Busner J, Kaplan SL, Greco N, Sheehan DV. The use of research measures in adult clinical practice. *Innov Clin Neurosci*. abril de 2011;8(4):19-23.
83. Busner J, Targum SD, Miller DS. The Clinical Global Impressions scale: errors in understanding and use. *Compr Psychiatry*. junio de 2009;50(3):257-62.
84. Nutt JG. Continuous levodopa infusion is better-for now: CONTINUOUS LEVODOPA. *Mov Disord*. abril de 2015;30(4):443-5.
85. Nyholm D, Johansson A, Aquilonius S-M, Hellquist E, Lennernäs H, Askmark H. Complexity of motor response to different doses of duodenal levodopa infusion in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol*. febrero de 2012;35(1):6-14.
86. Hauser RA, Auinger P, on behalf of the Parkinson Study Group. Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. abril de 2011;26(5):813-8.
87. Kostić VS, Pekmezović T, Tomić A, Ječmenica-Lukić M, Stojković T, Špica V, et al. Suicide and suicidal ideation in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. febrero de 2010;289(1-2):40-3.
88. Fernandez HH, Standaert DG, Hauser RA, Lang AE, Fung VSC, Klostermann F, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: Final 12-month, open-label results. *Mov Disord*. 1 de abril de 2015;30(4):500-9.
89. Ceravolo R, Cossu G, Bandettini di Poggio M, Santoro L, Barone P, Zibetti M, et al. Neuropathy and levodopa in Parkinson's disease: evidence from a multicenter study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. septiembre de 2013;28(10):1391-7.
90. Galazky I, Schoof J, Stallforth S, Kupsch A, Heinze H-J, Kluge C. Guillain-Barre/CIDP-like neuropathy in two parkinsonian patients following intestinal levodopa/carbidopa treatment. *Parkinsonism Relat Disord*. enero de 2014;20(1):125-7.
91. Jugel C, Ehlen F, Taskin B, Marzinzik F, Müller T, Klostermann F. Neuropathy in Parkinson's Disease Patients with Intestinal Levodopa Infusion versus Oral Drugs. Heimesaat MM, editor. *PLoS ONE*. 20 de junio de 2013;8(6):e66639.
92. Slevin JT, Fernandez HH, Zadikoff C, Hall C, Eaton S, Dubow J, et al.

- Long-term safety and maintenance of efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel: an open-label extension of the double-blind pivotal study in advanced Parkinson's disease patients. *J Park Dis.* 2015;5(1):165-74.
93. Braga M, Pederzoli M, Antonini A, Beretta F, Crespi V. Reasons for hospitalization in Parkinson's disease: a case-control study. *Parkinsonism Relat Disord.* mayo de 2014;20(5):488-92; discussion 488.
94. Jafri NS, Mahid SS, Minor KS, Idstein SR, Hornung CA, Galandiuk S. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis to prevent peristomal infection following percutaneous endoscopic gastrostomy: META-ANALYSIS: ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS FOR PEG PLACEMENT. *Aliment Pharmacol Ther.* 11 de enero de 2007;25(6):647-56.
95. Blomberg J, Lagergren J, Martin L, Mattsson F, Lagergren P. Complications after percutaneous endoscopic gastrostomy in a prospective study. *Scand J Gastroenterol.* junio de 2012;47(6):737-42.
96. Kalf JG, de Swart BJM, Bloem BR, Munneke M. Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* mayo de 2012;18(4):311-5.
97. Negreanu L, Popescu BO, Babiuc RD, Ene A, Bajenaru OA, Smarandache GC. Duodopa infusion treatment: a point of view from the gastroenterologist. *J Gastrointest Liver Dis JGLD.* septiembre de 2011;20(3):325-7.
98. Salat-Foix D, Suchowersky O. The management of gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother.* febrero de 2012;12(2):239-48.
99. Takahashi T. Interdigestive migrating motor complex -its mechanism and clinical importance. *J Smooth Muscle Res Nihon Heikatsukin Gakkai Kikanshi.* 2013;49:99-111.
100. Takahashi T. Mechanism of Interdigestive Migrating Motor Complex. *J Neurogastroenterol Motil.* 31 de julio de 2012;18(3):246-57.
101. Krassioukov A, Biering-Sørensen F, Donovan W, Kennelly M, Kirshblum S, Krogh K, et al. International standards to document remaining autonomic function after spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* julio de 2012;35(4):202-11.
102. Pérez-Macho L, Borja-Andrés S. [Digestive disorders in Parkinson's disease: gastric atony, malabsorption and constipation]. *Rev Neurol.* 8 de febrero

de 2010;50 Suppl 2:S55-8.

103. Visanji NP, Marras C, Hazrati L-N, Liu LWC, Lang AE. Alimentary, my dear Watson? The challenges of enteric α -synuclein as a Parkinson's disease biomarker: Colon Biopsies Biomarker Parkinson's Disease. *Mov Disord.* abril de 2014;29(4):444-50.

104. Tan AH, Mahadeva S, Thalha AM, Gibson PR, Kiew CK, Yeat CM, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* mayo de 2014;20(5):535-40.

105. Rahne K-E, Tagesson C, Nyholm D. Motor fluctuations and *Helicobacter pylori* in Parkinson's disease. *J Neurol.* diciembre de 2013;260(12):2974-80.

106. Niehues M, Hensel A. In-vitro interaction of L-dopa with bacterial adhesins of *Helicobacter pylori*: an explanation for clinical differences in bioavailability? *J Pharm Pharmacol.* octubre de 2009;61(10):1303-7.

107. Lyte M. Microbial endocrinology as a basis for improved L-DOPA bioavailability in Parkinson's patients treated for *Helicobacter pylori*. *Med Hypotheses.* mayo de 2010;74(5):895-7.

108. Nielsen HH, Qiu J, Friis S, Wermuth L, Ritz B. Treatment for *Helicobacter pylori* infection and risk of Parkinson's disease in Denmark. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* junio de 2012;19(6):864-9.

109. Park H, Lee JY, Shin CM, Kim J-M, Kim TJ, Kim JW. Characterization of gastrointestinal disorders in patients with parkinsonian syndromes. *Parkinsonism Relat Disord.* mayo de 2015;21(5):455-60.

110. Cloud LJ, Greene JG. Gastrointestinal Features of Parkinson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* agosto de 2011;11(4):379-84.

111. Guneyssel O, Onultan O, Onur O. Parkinson's disease and the frequent reasons for emergency admission. *Neuropsychiatr Dis Treat.* agosto de 2008;4(4):711-4.

112. Marrinan S, Emmanuel AV, Burn DJ. Delayed gastric emptying in Parkinson's disease: Delayed Gastric Emptying in PD. *Mov Disord.* enero de 2014;29(1):23-32.

113. Umemoto G, Tsuboi Y, Kitashima A, Furuya H, Kikuta T. Impaired food transportation in Parkinson's disease related to lingual bradykinesia. *Dysphagia.*

septiembre de 2011;26(3):250-5.

114. Akbar U, He Y, Dai Y, Hack N, Malaty I, McFarland NR, et al. Weight loss and impact on quality of life in Parkinson's disease. *PloS One*.

2015;10(5):e0124541.

115. Rajaei A, Ashtari F, Azargoon SA, Chitsaz A, Nilforoush MH, Taheri M, et al. The association between saliva control, silent saliva penetration, aspiration, and videofluoroscopic findings in Parkinson's disease patients. *Adv Biomed Res*. 2015;4:108.

116. Nóbrega AC, Rodrigues B, Torres AC, Scarpel RD, Neves CA, Melo A. Is drooling secondary to a swallowing disorder in patients with Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14(3):243-5.

117. Arbouw MEL, Movig KLL, Koopmann M, Poels PJE, Guchelaar H-J, Egberts TCG, et al. Glycopyrrolate for sialorrhea in Parkinson disease: a randomized, double-blind, crossover trial. *Neurology*. 13 de abril de 2010;74(15):1203-7.

118. Perez-Lloret S, Rey MV, Pavy-Le Traon A, Rascol O. Emerging drugs for autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Expert Opin Emerg Drugs*. marzo de 2013;18(1):39-53.

119. Luchesi KF, Kitamura S, Mourão LF. Dysphagia progression and swallowing management in Parkinson's disease: an observational study. *Braz J Otorhinolaryngol*. enero de 2015;81(1):24-30.

120. Sung HY, Kim J-S, Lee K-S, Kim Y-I, Song I-U, Chung S-W, et al. The prevalence and patterns of pharyngoesophageal dysmotility in patients with early stage Parkinson's disease. *Mov Disord*. 30 de octubre de 2010;25(14):2361-8.

121. Masaoka T, Tack J. Gastroparesis: Current Concepts and Management. *Gut Liver*. septiembre de 2009;3(3):166-73.

122. Heetun ZS, Quigley EMM. Gastroparesis and Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. junio de 2012;18(5):433-40.

123. Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Soraluze A, García M, Ruiz-Osante B, Aguirre C. Domperidone in Parkinson's disease: a perilous arrhythmogenic or the gold standard? *Curr Drug Saf*. febrero de 2013;8(1):63-8.

124. Rahnemai-Azar AA. Percutaneous endoscopic gastrostomy: Indications, technique, complications and management. *World J Gastroenterol*.

2014;20(24):7739.

125. Gorospe EC, Oxentenko AS. Preprocedural considerations in gastrointestinal endoscopy. *Mayo Clin Proc.* septiembre de 2013;88(9):1010-6.

126. Tran H, Joseph J, Young L, McRae S, Curnow J, Nandurkar H, et al. New oral anticoagulants: a practical guide on prescription, laboratory testing and peri-procedural/bleeding management: New oral anticoagulants. *Intern Med J.* junio de 2014;44(6):525-36.

127. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 de febrero de 2013;31(6):794-810.

128. Verma N, Thaventhiran A, Gathmann B, ESID Registry Working Party, Thaventhiran J, Grimbacher B. Therapeutic management of primary immunodeficiency in older patients. *Drugs Aging.* julio de 2013;30(7):503-12.

129. Qadeer MA, Lopez AR, Dumot JA, Vargo JJ. Hypoxemia during moderate sedation for gastrointestinal endoscopy: causes and associations. *Digestion.* 2011;84(1):37-45.

130. Cotton PB, Eisen G, Romagnuolo J, Vargo J, Baron T, Tarnasky P, et al. Grading the complexity of endoscopic procedures: results of an ASGE working party. *Gastrointest Endosc.* mayo de 2011;73(5):868-74.

131. Manejo de la anticoagulación en la endoscopia terapéutica. *Gastroenterol Hepatol Contin.* mayo de 2010;9(6):302-5.

132. Dam-Larsen S, Darkahi B, Glad A, Gleditsch D, Gustavsson L, Halttunen J, et al. Best practice in placement of percutaneous endoscopic gastrostomy with jejunal extension tube for continuous infusion of levodopa carbidopa intestinal gel in the treatment of selected patients with Parkinson's disease in the Nordic region. *Scand J Gastroenterol.* 17 de junio de 2015;1-8.

133. Palmer LB, McClave SA, Bechtold ML, Nguyen DL, Martindale RG, Evans DC. Tips and Tricks for Deep Jejunal Enteral Access: Modifying Techniques to Maximize Success. *Curr Gastroenterol Rep [Internet].* octubre de 2014 [citado 20 de agosto de 2015];16(10). Recuperado a partir de: <http://link.springer.com/10.1007/s11894-014-0409-x>

-
134. Diego Santos García, Juan Carlos Martínez Castrillo, Victor Puente Périz, Agustín Seoane Urgorri, Servando Fernández Díez, Vicente Benita León, et al. Guía Práctica para el Tratamiento mediante infusión intestinal continua de levodopa/carbidopa (Duodopa®) de la Enfermedad de Parkinson avanzada. Primera. España: ContentÉd Net Communications SL; 2014. 116 p.
135. Zibetti M, Merola A, Ricchi V, Marchisio A, Artusi CA, Rizzi L, et al. Long-term duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease: a 3-year motor and cognitive follow-up study. *J Neurol.* enero de 2013;260(1):105-14.
136. Nyholm D, Lewander T, Johansson A, Lewitt PA, Lundqvist C, Aquilonius S-M. Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term exposure. *Clin Neuropharmacol.* abril de 2008;31(2):63-73.
137. Declerck G, Bousquet C, Jaulent M-C. Automatic generation of MedDRA terms groupings using an ontology. *Stud Health Technol Inform.* 2012;180:73-7.
138. Ben-Menachem T, Decker GA, Early DS, Evans J, Fanelli RD, Fisher DA, et al. Adverse events of upper GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* octubre de 2012;76(4):707-18.
139. Gauderer MWL. Percutaneous endoscopic gastrostomy and the evolution of contemporary long-term enteral access. *Clin Nutr Edinb Scotl.* abril de 2002;21(2):103-10.
140. Benjamin SB. The risks associated with GI endoscopy: how much do we really know? *Gastrointest Endosc.* julio de 2007;66(1):35-6.
141. Tardáguila-García D, López-Rosés L. [Sedation in digestive endoscopy]. *Rev Esp Enfermedades Dig Organo Of Soc Esp Patol Dig.* julio de 2015;107(8):515.
142. Sharma VK, Nguyen CC, Crowell MD, Lieberman DA, de Garmo P, Fleischer DE. A national study of cardiopulmonary unplanned events after GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* julio de 2007;66(1):27-34.
143. Gangi S, Saidi F, Patel K, Johnstone B, Jaeger J, Shine D. Cardiovascular complications after GI endoscopy: occurrence and risks in a large hospital system. *Gastrointest Endosc.* noviembre de 2004;60(5):679-85.
144. Hernandez AF, Newby LK, O'Connor CM. Preoperative evaluation for major noncardiac surgery: focusing on heart failure. *Arch Intern Med.* 13 de septiembre de 2004;164(16):1729-36.

145. Gauderer MW, Ponsky JL, Izant RJ Jr. Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique. *J Pediatr Surg.* diciembre de 1980;15(6):872-5.
146. del-Hoyo-Francisco J, Bustamante-Balén M, Martínez-Torres I, Barrios-Barrios A, Satorres-Paniagua C, Pons-Beltrán V. Knotting of Duodopa® duodenal infusion system. *Rev Esp Enfermedades Dig Organo Of Soc Esp Patol Dig.* mayo de 2015;107(5):323-4.
147. Krones E, Zollner G, Petritsch W. Knotting of percutaneous endoscopic jejunostomy feeding tubes in two patients with Parkinson's disease and continuous Duodopa® treatment. *Z Für Gastroenterol.* febrero de 2012;50(2):213-6.
148. Ladas SD, Kamberoglou D, Karamanolis G, Vlachogiannakos J, Zouboulis-Vafiadis I. Systematic review: Coca-Cola can effectively dissolve gastric phytobezoars as a first-line treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* enero de 2013;37(2):169-73.
149. Stathis P, Tzias V, Argyris P, Barla G, Maltezou M. Gastric bezoar complication of Duodopa® therapy in Parkinson's disease, treated with Coca-Cola®: Letters: Published Articles. *Mov Disord.* julio de 2014;29(8):1087-8.
150. Epstein M, Johnson D, Hawes R, Schmulewitz N, Vanagunas A, Eaton S, et al. Gastrointestinal Safety of the Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Delivery System in Treating Advanced Parkinson's Patients (P7.085). *Neurology.* 4 de agosto de 2014;82(10 Supplement):P7.085-P7.085.
151. Gao X, Ning Y. Cancer and Parkinson's disease: the odd couple. *Drugs Today Barc Spain* 1998. marzo de 2011;47(3):215-22.
152. Jost WH. Unwanted effects and interaction of intrajejunal levodopa/carbidopa administration. *Expert Opin Drug Saf.* abril de 2014;13(4):447-58.
153. Lowin J, Bergman A, Chaudhuri KR, Findley LJ, Roeder C, Schiffers M, et al. A cost-effectiveness analysis of levodopa/carbidopa intestinal gel compared to standard care in late stage Parkinson's disease in the UK. *J Med Econ.* 2011;14(5):584-93.

