



Estudio CEPA

**Informe de Evaluación por el
Comité de Expertos
de los resultados de la 1ª y 2ª oleada**

Patrocinado por

abbvie

Índice

1. Introducción	3
2. Material y métodos	4
3. Resultados	5
4. Conclusiones	5
4.1. Síntomas definidos	5
4.2. Síntomas probables	5
4.3. Síntomas posibles.....	6
4.4. Evaluación por el comité.....	6
4.4.1. Síntomas definidos	6
4.4.2. Síntomas probables	6
4.4.3. Síntomas posibles	7
4.4.4. Tabla resumen	8

1. Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es una patología progresiva para la que, a día de hoy, no existe tratamiento curativo o neuroprotector.

Hoehn y Yahr establecieron en 7 años la progresión media de la EP hasta la invalidez (1, 2). La introducción de fármacos como la levodopa, antes de la era levodopa no se ha estudiado la progresión de la EP de forma reglada, ha cambiado de forma radical el pronóstico y la evolución de la EP, de tal manera que en la actualidad ningún paciente con EP llega a una invalidez absoluta a los 7 años del diagnóstico (3). Se sabe que la progresión de la EP es más rápida durante los primeros años tras el diagnóstico; sin embargo, conforme avanza la enfermedad, aparecen síntomas motores y no motores, algunos de ellos relacionados con el tratamiento crónico con levodopa, que suponen un empeoramiento funcional importante (4 - 6).

La gran mayoría de los pacientes con EP muestra una respuesta espectacular a la terapia sustitutiva dopaminérgica, al menos durante 3-5 años. Desafortunadamente, un 50-70% de los pacientes desarrolla, al cabo de 5-7 años de tratamiento, complicaciones motoras en forma de fluctuaciones motoras y discinesias que, en muchos casos, llegan a ser tremendamente invalidantes y de difícil control con las terapias convencionales (7). No es infrecuente que en esta fase de la EP, además de las fluctuaciones motoras, existan otras manifestaciones motoras y no motoras que habitualmente no responden a las terapias sustitutivas dopaminérgicas (8). Entre las manifestaciones motoras destacan los trastornos de la marcha, caracterizados por los bloqueos y la festinación; las alteraciones de la postura y del equilibrio, la disfagia y la disartria. Aunque algunos de los síntomas no motores de la EP están ya presentes en las fases iniciales de la enfermedad, estos se agravan de forma significativa conforme avanza la enfermedad. Entre ellos destacan las alteraciones del sueño, con sueño fragmentado; la somnolencia diurna y las alteraciones del sueño REM; las alteraciones autonómicas (hipotensión ortostática, sudoración excesiva, estreñimiento) y las alteraciones cognitivas y neuropsiquiátricas, así como el dolor o la fatiga (9, 10). El sustrato patológico de estas manifestaciones no motoras no ha sido bien establecido, aunque estudios recientes indican que estaría relacionado con la degeneración y el depósito de alfa-sinucleína en estructuras extranigrales. A diferencia de los síntomas motores, la gran mayoría de los síntomas no motores tienen una respuesta leve o nula a las terapias dopaminérgicas y tampoco existen fármacos que proporcionen un alivio sintomático.

Existe unanimidad entre los especialistas en trastornos del movimiento a la hora de definir una EP inicial o *de novo*. Sin embargo, el término EP avanzada se utiliza de forma indistinta para pacientes con EP de larga evolución (independientemente de las manifestaciones clínicas), pacientes que presentan fluctuaciones motoras y discinesias graves o moderadas, alteraciones de la marcha y del equilibrio o pacientes con alteraciones cognitivas o neuropsiquiátricas (10, 11). En este estadio, se produce la pérdida de control de los síntomas con la terapia convencional y se requiere la inclusión de otras terapias, como la estimulación cerebral profunda, la infusión subcutánea de apomorfina o la infusión duodenal de levodopa (12). Es importante tener en cuenta que, en muchos casos, la EP está en un estadio tan avanzado que no es susceptible de ninguna de las terapias mencionadas. Por ello, resulta interesante conocer las características clínicas que debe presentar un paciente para que el estadio en el que se encuentra sea "EP avanzada", subsidiario o no de tratamiento con las nuevas terapias. Para ello, se ha diseñado el estudio CEPA, estudio de consenso, en el que se ha buscado establecer un acuerdo acerca de los síntomas que caracterizan a los pacientes con EPA, que nos facilite su diagnóstico y tratamiento.

1. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967 May;17(5):427-42.
2. Goetz CG, Tanner CM, Stebbins GT, Buchman AS. Risk factors for progression in Parkinson's disease. *Neurology*. 1988 Dec;38(12):1841-4.
3. Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med*. 1967 Feb 16;276(7):374-9.
4. Maetzler W, Liepelt I, Berg D. Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers. *Lancet Neurol*. 2009 Dec;8(12):1158-71.
5. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2008 Apr;15 Suppl 1:14-20.
6. Evans JR, Mason SL, Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, et al. The natural history of treated Parkinson's disease in an incident, community based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Oct;82(10):1112-8.
7. Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Mov Disord*. 2005;20 Suppl 11:S11-6.
8. Poewe W. Parkinson disease: treatment of the nonmotor symptoms of Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2010 Aug;6(8):417-8.
9. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*. 2005 Feb;20(2):190-9.
10. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. 2008 Apr 30;23(6):837-44.
11. Hinnell C, Hurt CS, Landau S, Brown RG, Samuel M. Nonmotor versus motor symptoms: how much do they matter to health status in Parkinson's disease? *Mov Disord*. 2012 Feb;27(2):236-41.
12. Poewe W. Treatments for Parkinson disease--past achievements and current clinical needs. *Neurology*. 2009 Feb 17;72(7 Suppl):S65-73.

2. Material y métodos

El estudio CEPA es un estudio ecológico, descriptivo, prospectivo y multicéntrico, no aleatorizado, siguiendo la metodología Delphi.

Dicho estudio se ha diseñado seleccionando uno de los métodos formales de consenso, los cuales ofrecen una alternativa explícita y transparente para el proceso de toma de decisiones.

Con el fin de mejorar el manejo de los pacientes con EP avanzada, se hace necesario establecer una definición consensuada de esta patología, destacando que la metodología Delphi constituye la mejor opción para lograr la misma, puesto que impide que un miembro del grupo sea influenciado por la reputación de otro de los miembros o por el peso que supone oponerse a la mayoría. Así la única influencia posible es la de la congruencia de los argumentos; permitiendo que un miembro pueda cambiar sus opiniones sin que eso suponga una pérdida de imagen. A su vez el experto puede defender sus argumentos con la tranquilidad que da saber que, en caso de que sean erróneos, su equivocación no va a ser conocida por los otros expertos; además, la respuesta escrita de los expertos obliga a reflexionar y a pensar en toda la complejidad del problema.

Mientras en la primera oleada se vio la tendencia de las opiniones de los expertos. En esta segunda oleada se persiguió encontrar un mayor consenso en la sintomatología a tener en cuenta a la hora de establecer un diagnóstico de EPA y establecer baremos en aquellas que podrían tener relevancia en virtud de su intensidad, del mismo modo se buscó identificar aquellas que por sí mismas ya

podrían establecer un diagnóstico de EPA y aquellas cuya presencia simultánea también fuera indicativa.

Fue considerado, de acuerdo a la metodología Delphi, el cuartil superior como indicativo de consenso entre los encuestados. El porcentaje establecido de referencia, 75% es el utilizado en este tipo de estudios. Así, se considera un consenso alto cuando la suma de los porcentajes de dos puntuaciones contiguas oscila en torno al setenta y cinco por ciento (Pérez-Campanero,1991).

En virtud de las respuestas se ha clasificado la sintomatología en tres niveles de relevancia:

- **Síntomas definitivos:** Aquellos síntomas que en sí mismos, con independencia de la presencia de otros pueden establecer diagnóstico de EPA; y aquéllos que han sido considerados absolutamente determinantes por del 75% de los expertos.
- **Síntomas probables:** Aquellos síntomas cuya presencia es bastante o absolutamente determinante para el establecimiento de diagnóstico de EPA; es decir, aquéllos que han sido considerados como bastante o absolutamente determinantes por más de un 75% de los expertos.
- **Síntomas posibles:** Aquellos síntomas cuya presencia no es absolutamente determinante de acuerdo a la opinión de los encuestados, pero la presencia de más de uno de ellos puede indicar EPA; se trata de aquellos síntomas que han sido clasificados como algo, bastante y absolutamente determinantes para el diagnóstico por un porcentaje de más del 75%.

3. Resultados

El resultado de este estudio queda reflejado en la tabla resumen, donde se recogen los síntomas mejor valorados por la primera y segunda oleada de expertos; clasificados según la relevancia que tienen a la hora de diagnosticar un EPA. Si bien la primera oleada ha servido para establecer una diferenciación en el nivel de importancia en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson avanzada; con la 2º oleada se confirman estos datos y se acotan en la clasificación establecida.

4. Conclusiones

4.1. Síntomas definitivos

Aplicando la definición de síntomas definitivos anteriormente descrita, los síntomas que por si solos permiten establecer el diagnóstico de enfermedad de Parkinson avanzada serían:

- Requerimiento de ayuda para las actividades de la vida diaria (88,46%)
- Presencia de fluctuaciones motoras (88,46%):
 - o *Duración del tiempo en OFF \geq 25% (100%)*
 - o *Discapacidad en OFF – Limitación para realizar actividades básicas. Sin ayuda (78,26%)*
- Discapacidad funcional por discinesias- Limitación para realizar actividades básicas. Sin ayuda (90%)
- Disfagia moderada/severa (76,92%)
- Demencia (92,31%)

4.2. Síntomas probables

Aplicando la definición de síntomas probables anteriormente descrita, los síntomas que probablemente permiten establecer el diagnóstico de enfermedad de Parkinson avanzada serían:

- Tiempo evolutivo del Parkinson igual o mayor a 10 años (92,3%)
- Caídas recurrentes (100%)
- Bloqueos de la marcha (96,15%)
- Disartria moderada/severa (76,92%)
- alucinaciones con falta de *insight* (92,31%)

4.3. Síntomas posibles

Aplicando la definición de síntomas posibles anteriormente descrita, los síntomas que posiblemente permiten establecer el diagnóstico de enfermedad de Parkinson avanzada serían:

- Hipotensión ortostática (88,4%)
- Disautonomía (83,4%)
- Presencia crónica de alucinaciones con *insight* preservado (80,8%)
- Síntomas psicóticos (92,3%)

4.4. Evaluación por el Comité de Expertos

El Comité de Expertos revisó uno por uno los síntomas incluidos en cada categoría sacando las siguientes conclusiones:

4.4.1. Síntomas definitivos

- Mantener: Requerimiento de ayuda para las actividades de la vida diaria
- Fusionar el apartado de "presencia de fluctuaciones motoras" quedando como síntoma definitivo la "presencia de fluctuaciones motoras con un tiempo de vigilia en OFF del 25% con limitación para realizar actividades básicas. Aunque no requiera ayuda"
- Eliminar: Discapacidad funcional por discinesias- Limitación para realizar actividades básicas. Sin ayuda
- Quitar moderada dejando sólo Disfagia severa
- Mantener: Demencia
- Añadir: Caídas recurrentes ya que el 87,8% de los neurólogos de la primera oleada las consideraron como bastante o absolutamente determinantes para el establecimiento de EPA, y que en la segunda oleada el 100% contestaron que si lo eran.

Por lo tanto los síntomas definitivos para el diagnóstico de EPA son:

- **Requerimiento de ayuda para las actividades de vida diaria.**
- **Presencia de fluctuaciones motoras con un tiempo de vigilia en OFF del 25% con limitación para realizar actividades básicas; aunque no requiera ayuda.**
- **Disfagia severa.**
- **Caídas recurrentes**
- **Demencia.**

4.4.2 Síntomas probables

- Mantener: Tiempo evolutivo del Parkinson igual o mayor a 10 años
- Añadir: Limitación para actividades básicas. Aunque no requiera ayuda. Ya que el 93% de los neurólogos lo consideraron bastante o absolutamente determinante para el diagnóstico de EPA en la 1ª oleada y el 73,08% lo confirmaron en la 2ª oleada.
- Añadir: Discapacidad funcional por discinesias con un tiempo de vigilia ON del 25%. El Comité decidió añadir ese síntoma combinando la duración de las discinesias con la discapacidad, debido a que el 88% de los encuestados de la 1ª oleada considera que la discapacidad producida por las discinesias es bastante o absolutamente determinante para poder establecer un diagnóstico de EPA; y en esta 2ª oleada el 77% respaldó esta opinión. A estos encuestados se les preguntó asimismo sobre qué % de tiempo de vigilia en ON con discinesias es determinante para el diagnóstico de EPA; estableciendo una mediana de 25%.
- Añadir: Disfagia moderada. El 88% de los encuestados en esta segunda oleada estuvo de acuerdo con que la existencia de disfagia moderada/severa es absolutamente determinante para el diagnóstico de EPA. El comité al quitar la disfagia moderada del apartado anterior de síntomas definitivos, consideró relevante incluir en este apartado las disfgias moderadas.
- Quitar Caídas recurrentes ya que se incluyeron en síntomas definitivos
- Mantener: Bloqueos de la marcha
- Mantener: Disartria moderada/severa
- Matizar que las alucinaciones con falta de *insight* deben ser mantenidas

Por lo tanto los síntomas probables para el diagnóstico de EPA son:

- **Tiempo de evolución del Parkinson de 10 años o más.**
- **Limitación para realizar actividades básicas; aunque no requiera ayuda.**
- **Discapacidad funcional por discinesias con un tiempo de vigilia en ON del 25%.**
- **Disfagia moderada.**
- **Bloqueos de la marcha.**
- **Existencia de disartria moderada o severa**
- **Alucinaciones con falta de *insight* mantenida.**

Estos síntomas fueron clasificados como probables a la hora de establecer el diagnóstico de EPA, si bien su única presencia no puede considerarse suficiente, el Comité consideró que de acuerdo a las valoraciones recogidas y a su experiencia clínica, la combinación de 2síntomas probablesde diferentes áreas (características generales, discapacidad, síntomas motores relacionados con el tratamiento, etc.) conllevarían el diagnóstico de EPA.

4.4.3. Síntomas posibles

- Añadir: Alteración de reflejos posturales y equilibrio. En la primera oleada ha sido considerado por el 88,7% de los encuestados como bastante o absolutamente determinantes.

- Combinar Disautonomía e Hipotensión ortostática al considerarlo el Comité como una reiteración quedando el síntoma de la siguiente manera "Disautonomía sintomática incluyendo hipotensión ortostática sintomática"
- Mantener: Presencia crónica de alucinaciones con *insight* preservado
- Mantener: Síntomas psicóticos
- Añadir: somnolencia diurna, considerada por el 73% de esta segunda oleada como algo, bastante o absolutamente determinante, y matizar con excesiva quedando la descripción del síntoma como "Somnolencia diurna excesiva".
- Añadir: Apatía moderada/severa, considerada por el 69,2% de los encuestados en la 2ª oleada como algo, bastante o absolutamente determinante para el diagnóstico de EPA.
- Añadir: deterioro cognitivo leve, considerada por el 69,2% de los encuestados en la 2ª oleada como algo, bastante o absolutamente determinante para el diagnóstico de EPA.

Por lo tanto, los síntomas posibles para el diagnóstico de EPA son:

- **Alteración de reflejos posturales y equilibrio.**
- **Disautonomía sintomática incluyendo hipotensión ortostática.**
- **Somnolencia diurna excesiva.**
- **Apatía moderada o severa.**
- **Presencia crónica de alucinaciones con *insight* preservado.**
- **Síntomas psicóticos.**
- **Deterioro cognitivo leve.**

Estos síntomas fueron clasificados como posibles a la hora de establecer el diagnóstico de EPA, como en el caso anterior, el Comité consideró que de acuerdo a las valoraciones recogidas y a su experiencia clínica, la combinación de 2 síntomas posibles de diferentes áreas (características generales, discapacidad, síntomas motores relacionados con el tratamiento, etc.) equivaldría a un síntoma probable.

4.4.4. Tabla resumen. Definición de enfermedad de Parkinson avanzada

Consenso sobre la definición de Enfermedad de Parkinson Avanzada

Nivel de relevancia	Características generales	Discapacidad	Síntomas motores relacionados con el tratamiento	Síntomas motores relacionados con la enfermedad	Síntomas no motores relacionados con la enfermedad	Trastornos neuropsiquiátricos y cognitivos
Síntomas definitivos (Un solo síntoma es determinante para el diagnóstico de EPA)		Requerimiento de ayuda para las actividades de vida diaria	Presencia de fluctuaciones motoras con un tiempo de vigilia en OFF del 25% con limitación para realizar actividades	Disfagia severa		Demencia
				Caídas recurrentes		
Síntomas probables (La asociación de dos síntomas* lo convierte en definitivo)	Tiempo de evolución del Parkinson de 10 años o más	Limitación para actividades básicas. Aunque no requiera ayuda	Discapacidad funcional por discinesia con un tiempo de vigilia ON del 25%	Disfagia moderada		Alucinaciones con falta de <i>insight mantenida</i>
				Bloqueos de la marcha		
				Disartria moderada/severa		
Síntomas posibles (La asociación de dos síntomas* lo convierte en probable)				Alteración de reflejos posturales y equilibrio	Disautonomía sintomática incluyendo hipotensión ortostática sintomática	Apatía moderada/severa
					Somnolencia diurna excesiva	Presencia crónica de alucinaciones con <i>insight</i> preservado
						Síntomas psicóticos
						Deterioro cognitivo leve

*Síntomas de diferentes áreas (características generales, discapacidad, síntomas motores relacionados con el tratamiento, etc.)