

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**Infusión intestinal continua de levodopa/carbidopa en la
enfermedad de Parkinson: factores concomitantes
digestivos que influyen en su eficacia y seguridad**

AUTORA

ANTONIA CAMPOLONGO

DIRECTORES DE TESIS

Jaime Kulisevsky Bojarski

Berta Pascual Sedano

Eva Román Abal

TUTOR

JOAN MARTÍ FÁBREGAS

BARCELONA

2024

Programa de doctorado en Medicina

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOTORAL

**Infusión intestinal continua de levodopa/carbidopa en la
enfermedad de Parkinson: factores concomitantes
digestivos que influyen en su eficacia y seguridad**

Autora

Antonia Campolongo

DIRECTORES DE TESIS

Jaime Kulisevsky Bojarski

Berta Pascual Sedano

Eva Román Abal

TUTOR

JOAN MARTÍ FÁBREGAS

A mi familia a la que quiero, cuyo amor y apoyo me ha ayudado a crecer personalmente y profesionalmente y han marcado mi camino a lo largo de mi vida.

A Francesc y Anna por ser mi refugio en los momentos de oscuridad y mi razón para esforzarme siempre cada día un poco más.

A mis amigos y compañeros de la Unidad, por su ánimo constante y su gran trabajo en el día a día.

AGRADECIMIENTOS

A Jaime Kulisevsky, te agradezco la escucha y que en todo momento me has ofrecido palabras de aliento ya que han sido una verdadera ayuda para mí en momentos difíciles. En todo momento tu capacidad para reconocer mis fortalezas y animarme a superar mis debilidades ha sido un regalo que nunca olvidaré. Gracias Jaime por confiar en mis capacidades a lo largo de toda mi carrera profesional y en especial en esta tesis. Me has desafiado como enfermera y has sabido alentarme a crecer a nivel personal y profesional.

A Berta Pascual, mi compañera y mi amiga. Quiero darte las gracias por tu excepcional apoyo y dedicación a lo largo de mi camino académico y en el desarrollo de esta tesis. Tu influencia ha sido verdaderamente valiosa, y estoy profundamente agradecida por todas las lecciones que he aprendido gracias a tu experiencia, pero más allá de nuestro trabajo académico, valoro profundamente nuestra amistad. Los momentos compartidos, las risas y lágrimas compartidas y las conversaciones sinceras. Saber que puedo contar contigo no solo como compañera y neuróloga, sino también como amiga, es lo más importante para mí.

A Eva Román, cuando empecé mi carrera como enfermera, tus enseñanzas fueron cruciales para mi desarrollo como enfermera. Tu conocimiento, experiencia y dedicación me brindaron una base sólida sobre la cual construir mi práctica clínica y mi comprensión del cuidado de los pacientes. Siempre admiré tu pasión por la enfermería y tu compromiso con el bienestar de los demás, y esas cualidades han sido una inspiración constante para mí en mi propio camino profesional. Ahora, en el proceso de desarrollar mi tesis, tu apoyo ha sido invaluable una vez más. Tu orientación experta, tus comentarios perspicaces y tu aliento constante han sido fundamentales para ayudarme a dar forma a mi investigación y superar los desafíos que he enfrentado en el camino.

Y no quiero olvidarme de todo mi equipo de la Unidad de Trastornos del Movimiento, sin ellos nunca sería la enfermera que soy ahora.

LISTADO DE ABREVIATURAS

BIC	Bomba de infusión continua
DAT	Transportador activo de dopamina
EA	Enfermedad de Alzheimer
EP	Enfermedad de Parkinson
ERGE	Enfermedad por reflujo gastroesofágico
HP	Helicobacter Pylori
IBP	Inhibidores bomba de protones
IICLC	Infusión intestinal continua de levodopa/carbidopa
LD	Levodopa
LED	Dosis equivalente de levodopa
NMSS	Escala de Síntomas No Motores de la Enfermedad de Parkinson
PEG	Gastrostomía endoscópica percutánea
PET	Tomografía por emisión de positrones
SNS	Sistema Nacional de Salud
SPECT	Tomografía computerizada por emisión de fotón único
TSL	Terapias de Segunda Línea
UBT	Prueba de Urea Breath Test

ÍNDICE

RESUMEN	15
SUMMARY	21
1.INTRODUCCIÓN	25
1.1 ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	27
1.1.1 EPIDEMIOLOGIA.....	27
1.1.2 ETIOPATOGENIA.....	28
1.1.3 FISIOPATOLOGIA.....	30
1.1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	30
1.1.5 DIAGNÓSTICO.....	32
1.1.6 TRATAMIENTO.....	34
1.1.7 LA LEVODOPA.....	38
1.1.8 IICLC.....	39
1.2 LOS TRASTORNOS DIGESTIVOS EN LA EP.....	43
1.2.1 SIALORREA.....	47
1.2.2 EL REFLEJO GASTROESOFÁGICO.....	51
1.2.3 DISFAGIA.....	55
1.2.4 GASTROPARESIA.....	58
1.2.5 ESTREÑIMIENTO.....	65

1.3 EL PAPEL DE ENFERMERIA EN PACIENTES CON EP Y TRASTORNOS DIGESTIVOS.....	72
1.4 FACTORES CONCOMITANTES DIGESTIVOS QUE PUEDEN AFECTAR LA ABSORCIÓN DE LA LEVODOPA.....	78
1.4.1 EL HELICOBACTER PILORY.....	79
1.4.2 LA MOTILIDAD INTESTINAL Y LA FORMACIÓN DE BEZOARES.....	83
1.4.3 LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES.....	90
2. HIPÓTESIS.....	95
3.OBJETIVOS.....	99
4.METODOLOGÍA.....	103
4.1 ESTUDIO 1. <i>Evaluar si la erradicación de la infección gastrointestinal por HP en pacientes con EP tratados con IICLC mejora las fluctuaciones motoras</i>	<i>106</i>
4.2 ESTUDIO 2. <i>Desarrollar y validar una guía de consejo dietético específicamente dirigida a pacientes que reciben IICLC, con el propósito de prevenir la formación de bezoares y mejorar la corbomortalidad.....</i>	<i>108</i>

4.3 ESTUDIO 3. Comparar determinados índices de eficacia del tratamiento con LD intraduodenal versus LD oral en pacientes con fluctuaciones motoras tratados con IBP y tras modificar el horario de toma de estos fármacos de la mañana a la noche, a través de la evaluación del tiempo OFF y de la calidad de vida mediante el cuestionario PDQ-39 (Parkinson's Disease Questionnaire-39).....	112
---	-----

5. RESULTADOS.....115

5.1 ESTUDIO 1. Evaluar si la erradicación de la infección gastrointestinal por HP en pacientes con EP tratados con IICLC mejora las fluctuaciones motoras	117
--	-----

5.2 ESTUDIO 2. Desarrollar y validar una guía de consejo dietético específicamente dirigida a pacientes que reciben IICLC, con el propósito de prevenir la formación de bezoares y mejorar la corbomortalidad	128
--	-----

5.3 ESTUDIO 3. Comparar determinados índices de eficacia del tratamiento con LD intraduodenal versus LD oral en pacientes con fluctuaciones motoras tratados con IBP y tras modificar el horario de toma de estos fármacos de la mañana a la noche, a través de la evaluación del tiempo OFF y de la calidad de vida mediante el cuestionario PDQ-39 (Parkinson's Disease Questionnaire-39).....	134
---	-----

6 DISCUSIÓN.....	139
6.1 ESTUDIO 1. <i>Evaluar si la erradicación de la infección gastrointestinal por HP en pacientes con EP tratados con IICLC mejora las fluctuaciones motoras.....</i>	<i>141</i>
6.2 ESTUDIO 2. <i>Desarrollar y validar una guía de consejo dietético específicamente dirigida a pacientes que reciben IICLC, con el propósito de prevenir la formación de bezoares y mejorar la morbomortalidad</i>	<i>143</i>
6.3 ESTUDIO 3. <i>Comparar determinados índices de eficacia del tratamiento con LD intraduodenal versus LD oral en pacientes con fluctuaciones motoras tratados con IBP y tras modificar el horario de toma de estos fármacos de la mañana a la noche, a través de la evaluación del tiempo OFF y de la calidad de vida mediante el cuestionario PDQ-39 (Parkinson's Disease Questionnaire-39).....</i>	<i>146</i>
 7. CONCLUSIONES.....	 151
8. LÍNEAS DE FUTURO.....	155
9. BIBLIOGRAFIA.....	159

RESUMEN

RESUMEN

La Enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo crónico con una prevalencia a nivel mundial en 2019 de 8,5 millones de personas. Se caracteriza por la degeneración progresiva de las células nerviosas *de la sustancia nigra pars compacta*, comprometiendo la función de los ganglios basales. La sintomatología clásica de la EP se ha centrado en manifestaciones motoras como *bradicinesia, temblor en reposo, rigidez y alteraciones de la marcha y del equilibrio*. No obstante, el seguimiento y estudio continuado de la enfermedad ha permitido constatar que la EP es una patología de carácter sistémico, manifestándose también con una amplia gama de síntomas no motores, entre los cuales destacan los trastornos digestivos.

Los trastornos digestivos en la EP son una preocupación importante tanto para los pacientes como para los profesionales de la salud, ya que pueden tener un impacto sustancial en la calidad de vida y el manejo clínico de la enfermedad. Estos trastornos, que van desde la disfagia y la sialorrea hasta la constipación y la gastroparesia, afectan de un 70 a un 80% de pacientes con EP en diferentes etapas de la enfermedad. Aunque tradicionalmente se han considerado como complicaciones secundarias de la EP, cada vez hay más evidencias que sugieren que los trastornos digestivos pueden estar intrínsecamente relacionados con la fisiopatología subyacente de la EP.

La comprensión de los factores concomitantes digestivos en la EP es crucial, no solo para mejorar la atención clínica y la calidad de vida de los pacientes, sino también para avanzar en nuestra comprensión de la enfermedad en su conjunto. Sin embargo, a pesar de su importancia clínica y epidemiológica, los trastornos

digestivos en la EP han recibido relativamente poca atención en comparación con los síntomas motores, tanto en la investigación como en la práctica clínica y mucho menos en aquellos pacientes que siguen tratamiento con Infusión Intestinal continua de Levodopa Carbidopa (IICLC).

Esta tesis propone abordar esta brecha del conocimiento, a través de una visión enfermera, al examinar en detalle factores concomitantes digestivos que afectan a los pacientes con EP, en especial a aquellos que siguen tratamiento con IICLC. A través de una revisión exhaustiva de la literatura científica y tres líneas de investigación independientes, se analizará el impacto de estos factores digestivos en la seguridad y eficacia en pacientes tratados con IICLC y cómo esta puede repercutir en la calidad de vida de los pacientes. Finalmente se discutirán las implicaciones para la práctica clínica y las posibles líneas de investigación futuras.

Como enfermera en una Unidad de Trastornos del Movimiento, es esencial entender cómo los factores digestivos influyen en la respuesta a los fármacos para tratar la EP y en especial en IICLC, con el fin de ofrecer un cuidado integral y personalizado a los pacientes, y esta es la finalidad de mi tesis.

Esta tesis doctoral es el resultado de sesiones de reflexión, evaluación crítica y compromiso, centradas en una temática que no sólo me ha representado un desafío a nivel intelectual, sino que también ha confirmado mi percepción acerca de cómo determinados factores gastrointestinales pueden influir en la biodisponibilidad de ciertos fármacos empleados en el manejo de la EP. Este trabajo contribuye a una comprensión más amplia de las vías mediante las cuales es posible optimizar el tratamiento farmacológico en dicha situación, incidiendo de manera positiva en la mejora de la calidad de vida de los pacientes afectados.

Para ello, se han desarrollado tres líneas principales de investigación:

- Influencia de la erradicación de la infección por *Helicobacter Pylori* (HP) en pacientes con EP con fluctuaciones motoras y tratados con IICLC.
- Impacto de una Guía de Consejo Dietético en la Prevención de la Formación de Bezoares Gástricos: Un Estudio Prospectivo en Pacientes de Alto Riesgo o con Antecedentes de Bezoares.
- Efecto de los Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) en la absorción de levodopa intraduodenal.

En el transcurso de mi trayectoria académica he estado respaldada en todo momento por mis directores de tesis, cuya experiencia y guía han sido elementos esenciales en cada etapa del proceso.

Asimismo, debo destacar que esta tesis habría sido imposible sin la colaboración y participación activa de los pacientes y profesionales de la Unidad de Trastornos del Movimiento del servicio de neurología del Hospital de Sant Pau de Barcelona. La generosidad y compromiso demostrados al formar parte de los diversos estudios han sido cruciales para configurar las conclusiones de esta investigación.

SUMMARY

SUMMARY

Parkinson's disease (PD) is a chronic neurodegenerative disorder with a global prevalence of 8.5 million people in 2019. It is characterized by the progressive degeneration of nerve cells of the substantia nigra pars compacta leading to a malfunction of the basal ganglia. The classic symptoms of PD have focused on motor manifestations such as bradykinesia, resting tremor, rigidity, and alterations in gait and balance. However, it has recently been recognized that PD is a systemic pathology, also manifesting with a wide range of non-motor symptoms, among which digestive disorders are prominent.

Digestive disorders in PD are a significant concern for both patients and healthcare professionals, as they can have a substantial impact on the quality of life and clinical management of the disease. These disorders, ranging from dysphagia and sialorrhea to constipation and gastroparesis, affect 70 to 80% of PD patients in different stages of the disease. Although traditionally considered as secondary complications of PD, there is increasing evidence suggesting that digestive disorders may be intrinsically related to the underlying pathophysiology of PD.

Understanding the concomitant digestive factors in PD is crucial not only for improving clinical care and patient quality of life but also for advancing our understanding of the disease as a whole. However, despite their clinical and epidemiological importance, digestive disorders in PD have received relatively little attention compared to motor symptoms, both in research and clinical practice, and even less so in those patients undergoing continuous intestinal infusion of levodopa-carbidopa (CIILC) treatment.

This thesis aims to address this knowledge gap through a nursing perspective by examining in detail concomitant digestive factors affecting PD patients, especially those undergoing CIILC treatment. Through a comprehensive review of the scientific literature and three lines of independent research, the impact of these digestive factors on the safety and efficacy of CIILC-treated patients will be analyzed, along with how this may affect patient quality of life. Finally, implications for clinical practice and potential future research directions will be discussed.

As a nurse in a Movement Disorders Unit, understanding how digestive factors influence the response to medications for treating PD, especially CIILC, is essential for providing comprehensive and personalized care to patients, and this is the purpose of my thesis.

This doctoral thesis is the result of reflection sessions, critical evaluation, and commitment focused on a topic that has not only posed an intellectual challenge but has also confirmed my perception of how certain gastrointestinal factors can influence the bioavailability of certain drugs used in the management of PD. This work contributes to a broader understanding of the pathways through which it is possible to optimize pharmacological treatment in such situations, positively impacting the improvement of the quality of life of affected patients.

To this end, three main lines of research have been developed:

- Influence of *Helicobacter pylori* (HP) infection eradication in PD patients with motor fluctuations treated with CIILC.

- Impact of a Dietary Counseling Guide on the Prevention of Gastric Bezoar Formation: A Prospective Study in High-Risk Patients or Those with a History of Bezoars.
- Effect of Proton Pump Inhibitors (PPIs) on the absorption of intraduodenal levodopa.

Throughout my academic journey, I have been supported at all times by my thesis supervisors, whose experience and guidance have been essential elements in every stage of the process. Likewise, I must emphasize that this thesis would have been impossible without the collaboration and active participation of patients and professionals from the Movement Disorders Unit of the Neurology Department at Hospital de Sant Pau in Barcelona. The generosity and commitment demonstrated in participating in the various studies have been crucial in shaping the conclusions of this research

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad crónica degenerativa que afecta a múltiples sistemas neuronales que aparece por una pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas, principalmente en la sustancia nigra *pars compacta* (1). Entre los síntomas motores, la presencia de inestabilidad, trastornos de la marcha, temblor, rigidez y las complicaciones motoras en forma de fluctuaciones y discinesias son los que más afectan a la calidad de vida de los pacientes (2). La pérdida neuronal, no obstante, no se limita a esta área y también ocurre en otras regiones del sistema nervioso, lo que da lugar al desarrollo de síntomas no motores como trastornos afectivos, ansiedad, disautonomía, insomnio y/o problemas digestivos, que afectan de igual o mayor modo a la calidad de vida (1).

1.1.1 EPIDEMIOLOGÍA

Entre las afecciones neurodegenerativas más prevalentes, la EP se sitúa como la segunda más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer (EA). Su prevalencia en países desarrollados alcanza el 0,3% en la población general, incrementándose al 3% en individuos mayores de 80 años (3).

Tiene una mayor incidencia en países industrializados de Europa y Estados Unidos, aunque hay estudios que consideran que su baja incidencia en países de África o Asia puede deberse al menor acceso de su población a la asistencia

médica o a sus altos índices de mortalidad (4). Es una enfermedad de comienzo tardío, presenta su pico de aparición a los 60 años y tiende a afectar más frecuentemente al sexo masculino frente al femenino, con una relación de 60% varones y 40% mujeres (5). El principal factor de riesgo en esta enfermedad es la edad, y se estima que el número de pacientes con EP se duplicará en 2050 (6).

1.1.2 ETIOPATOGENIA

La causa exacta de la EP continúa siendo desconocida. Se postula que esta afección surge de la interacción entre factores genéticos, ambientales y cambios fisiológicos asociados al envejecimiento (1). La gran mayoría de los casos de EP son idiopáticos, con apenas un pequeño porcentaje de pacientes que tienen antecedentes familiares de la enfermedad, y solo una fracción aún menor presenta una mutación genética de herencia mendeliana. Estas mutaciones, que pueden transmitirse de manera dominante o recesiva, afectan a varios genes como LRRK2, PINK1 y PRKN entre otros (3).

En cuanto a los factores ambientales, se ha observado una mayor incidencia de EP en regiones industrializadas, donde el uso de pesticidas en la agricultura y la exposición a metales como el cobre y el plomo en la industria metalúrgica son más comunes. Varios agentes neurotóxicos exógenos, como el Dicloruro de 1,1'-dimetil-4,4'-bipiridilo y la rotenona han sido vinculados al desarrollo de la EP, así como la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina (MPTP), un compuesto químico similar a la meperidina que puede dañar el complejo mitocondrial y alterar su función (7,8). Recientemente, se ha comenzado a explorar la posible relación entre agentes

infecciosos como virus y bacterias y el desarrollo de la EP, aunque los resultados aún son ambiguos.

El envejecimiento, como un proceso natural, también se considera un factor de riesgo para el desarrollo de la EP, ya que implica la pérdida gradual de neuronas y hace que las personas mayores sean más susceptibles a esta enfermedad. Sin embargo, algunos estudios han identificado ciertos factores que podrían tener un efecto protector contra la EP, como el consumo de café, alcohol, tabaco y antiinflamatorios no esteroideos (9). Estos hallazgos resaltan la complejidad de los factores que contribuyen al desarrollo de la EP y la necesidad de una comprensión más completa de su etiopatogenia.

El pronóstico de la EP presenta una amplia variabilidad, aunque desde una perspectiva general, la senectud en el momento del diagnóstico y un fenotipo inicial rígido-acinético se correlacionan con una progresión más acelerada de la patología. Sin embargo, las manifestaciones iniciales de tipo tremórico se asocian con un pronóstico más favorable. A pesar de que el arsenal terapéutico actual ha logrado una mejora significativa en la comorbilidad asociada a la EP y ha incrementado la supervivencia de los afectados, la mortalidad en este grupo de pacientes aún supera levemente la registrada en la población general (10).

1.1.3 FISIOPATOLOGÍA

La EP se distingue por una disminución progresiva de las neuronas que producen dopamina en la parte de la sustancia nigra conocida como *pars compacta*, junto con la aparición de acumulaciones intracelulares denominadas cuerpos de Lewy. Estas acumulaciones consisten en agregados de alfa-sinucleína, una proteína que se pliega de manera anormal. Las neuronas afectadas son responsables de la producción de dopamina, esencial para la regulación adecuada de los movimientos corporales. Para cuando se manifiestan los síntomas iniciales de la enfermedad en un paciente, cerca del 60% de estas neuronas específicas en la sustancia nigra ya han desaparecido (1). En los primeros estadios de la patología, la pérdida se produce en la región ventrolateral de la sustancia nigra, que proyecta al putamen dorsal y, a medida que avanza, se va extendiendo a otras áreas del sistema nervioso como el *locus coeruleus*, *núcleo basal de Meynert* o el *núcleo motor dorsal del vago* entre otros (11).

1.1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La EP suele tener una fase premotora o prodrómica que precede a la aparición de los síntomas motores característicos. Durante esta fase, los pacientes pueden experimentar una variedad de síntomas no motores, como la hiposmia gradual, el estreñimiento y trastornos afectivos. Estos síntomas pueden ser sutiles y pueden pasar desapercibidos durante años antes de que se manifiesten los síntomas motores evidentes de la EP (12).

La EP se distingue por alteraciones de la motricidad. Los síntomas motores cardinales incluyen el temblor de reposo, observado en aproximadamente el 70% de los pacientes, que se caracteriza por ser marcado y de gran amplitud, con una frecuencia oscilante entre 4 y 6 Hz; la rigidez o aumento de tono, notable por su patrón en rueda dentada; y la acinesia, evidente tanto en movimientos espontáneos como voluntarios, y que se manifiesta típicamente por una fatiga precoz y una reducción progresiva en la amplitud durante la ejecución de movimientos repetitivos (13). Al inicio de la enfermedad, la sintomatología suele ser de predominio unilateral, pero con la progresión, los síntomas motores pueden volverse más visibles y pueden afectar a otras áreas del cuerpo. Por ejemplo, la sintomatología puede ser bilateral, el temblor puede extenderse a otros miembros del cuerpo y la bradicinesia puede manifestarse como una disminución en la expresión facial, y la capacidad de movimiento general puede verse más afectada (14).

Además de los síntomas motores, la EP también puede manifestarse con una serie de síntomas no motores. Estos incluyen trastornos del sueño, como alteraciones en el sueño REM, así como problemas neuropsiquiátricos, como la depresión y la ansiedad. También puede afectar a otros sistemas del cuerpo, causando trastornos autonómicos, digestivos y nociceptivos (15).

Como ya se ha comentado, a medida que progresa la EP, las manifestaciones motoras cardinales, que típicamente se inician en un hemicuerpo, tienden a generalizarse, involucrando el lado contralateral, aunque suele persistir un cierto grado de asimetría durante la evolución de la enfermedad. Este proceso se acompaña de una mayor denervación dopaminérgica, deteriorando la capacidad del sistema nervioso para almacenar, capturar y liberar dopamina derivada de la levodopa exógena. Esto conduce a una concentración cerebral de dopamina cada

vez más fluctuante, lo que da lugar a complicaciones características asociadas con el tratamiento dopaminérgico. Entre éstas se encuentran las fluctuaciones motoras, como deterioro al final de la dosis o *wearing-off* -cuando el efecto de la dopamina exógena no perdura hasta la siguiente administración-, el fallo en el efecto de una dosis específica (“no-on”) o los bloqueos motores repentinos. Asimismo, se observan fluctuaciones no motoras, destacando ansiedad, sudoración profusa, bradipsiquia, fatiga y acatisia. Las discinesias o movimientos anormales también son complicaciones relevantes, incluyendo la distonía dolorosa matutina, las discinesias de pico de dosis -cuando la concentración de dopamina alcanza su nivel máximo- y las discinesias bifásicas, que ocurren durante la transición del estado OFF al estado ON o viceversa, cuando los niveles de dopamina experimentan variaciones significativas (16).

En conclusión, la EP es una enfermedad compleja que se manifiesta con una variedad de síntomas motores y no motores que pueden afectar significativamente la calidad de vida de los pacientes. El reconocimiento temprano de estos síntomas y un enfoque integral en el manejo de la enfermedad son fundamentales para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de estos pacientes.

1.1.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EP es clínico, y a veces se presenta como un desafío, ya que existen varias enfermedades con las que hacer un diagnóstico diferencial (1).

La tríada clásica utilizada para diagnosticar la EP comprende el temblor en reposo, la bradicinesia y la rigidez. Sin embargo, estos síntomas motores también pueden estar presentes en otras formas de parkinsonismos atípicos, como la parálisis supranuclear progresiva, la degeneración corticobasal y la atrofia multisistémica.

Para distinguir la EP de estas otras enfermedades, se consideran varios criterios, incluida la respuesta favorable al tratamiento con levodopa, la presencia de temblor en reposo, el inicio unilateral de los síntomas y la asimetría en la afectación motora, entre otros (17).

Aunque no constituye un requisito indispensable para el establecimiento del diagnóstico, se recomienda realizar un perfil analítico básico, incluyendo la medición de hormonas tiroideas, a todo paciente en el que se sospeche la EP para descartar casos de hipotiroidismo.

Las guías del National Institute for Health and *Care Excellence* (NICE) del Reino Unido, especificadas por el *Royal College of Physicians* de UK en 2006, desaconsejan la realización de pruebas complementarias de manera rutinaria. No obstante, la realización de una resonancia magnética (RM) cerebral puede ser útil para excluir la presencia de lesiones isquémicas crónicas en casos de sospecha de parkinsonismo vascular o ante la presunción de un parkinsonismo atípico. Esto se debe a que existen hallazgos radiológicos distintivos para cada condición, los cuáles pueden contribuir significativamente a la orientación diagnóstica. Cuando el diagnóstico resulta ambiguo o se necesitan pruebas adicionales, las neuroimágenes son herramientas útiles. Entre ellas, destacan el DAT-SPECT y el PET con fluorodopa, que proporcionan información sobre la integridad de los terminales dopaminérgicos en la sustancia nigra *pars compacta* (18,19). Además, en casos específicos como el Parkinson de inicio precoz (antes de los 50 años), antecedentes familiares significativos de la EP o la pertenencia a grupos familiares con mutaciones genéticas conocidas, las pruebas genéticas pueden ser útiles para confirmar el diagnóstico (18).

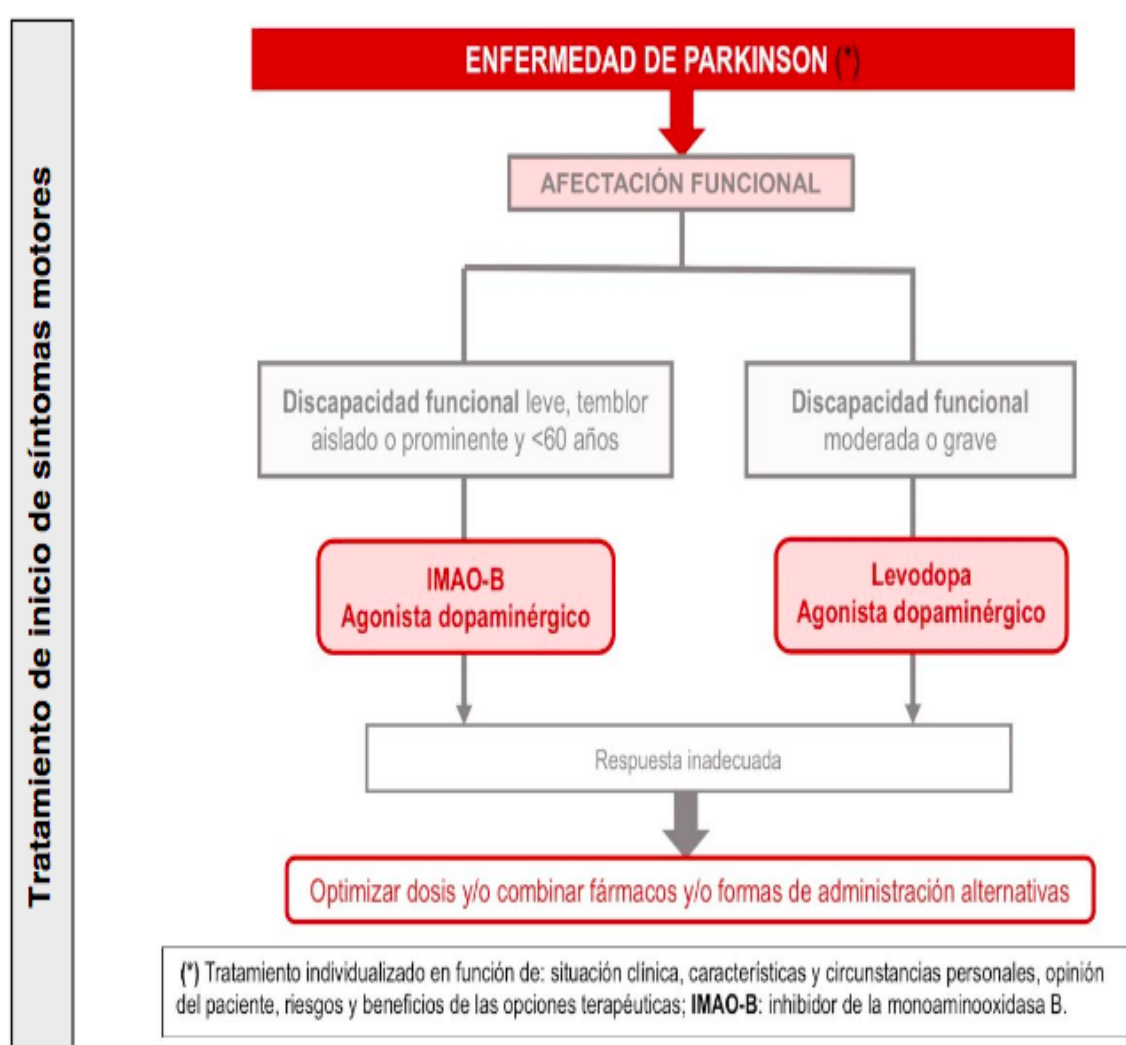
1.1.6 TRATAMIENTO

Al ser un proceso neurodegenerativo crónico y progresivo, la EP requiere un tratamiento a largo plazo, cuyos objetivos son promover el bienestar psicosocial del paciente y preservar su calidad de vida, autonomía e independencia el mayor tiempo posible, mediante el control de los síntomas; así como retrasar -en la medida de lo posible- el deterioro cognitivo. No hay un tratamiento estándar aplicable a todos los pacientes con EP, ni terapias curativas, modificadoras de la enfermedad o neuroprotectoras. Dada la complejidad, heterogeneidad y variabilidad individual de la EP, es poco probable que una única intervención se muestre eficaz en todas sus formas y subtipos.

El tratamiento farmacológico para la EP busca restaurar los niveles de actividad dopaminérgica en el cerebro con el fin de reducir los síntomas motores y mejorar los síntomas no motores asociados a la enfermedad y se basa principalmente en la terapia dopaminérgica, que incluye varios medicamentos según su potencia. La levodopa (LD), ya sea sola o combinada con Inhibidores de la Catecol-O-Metil-Transferasa (ICOMT), se considera el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes, especialmente aquellos mayores de 65 años o con una afectación funcional moderada a grave. Sin embargo, en pacientes más jóvenes, con afectación funcional leve o en etapas tempranas de la enfermedad, pueden iniciarse rasagilina (Inhibidor de la Monoaminoxidasa tipo B, (IMAO-B) y/o agonistas dopaminérgicos orales (pramipexol, ropinirol) o en forma de parche (rotigotina), aunque muchos de ellos eventualmente requerirán tratamiento con levodopa a medida que la enfermedad progrese (20,21).

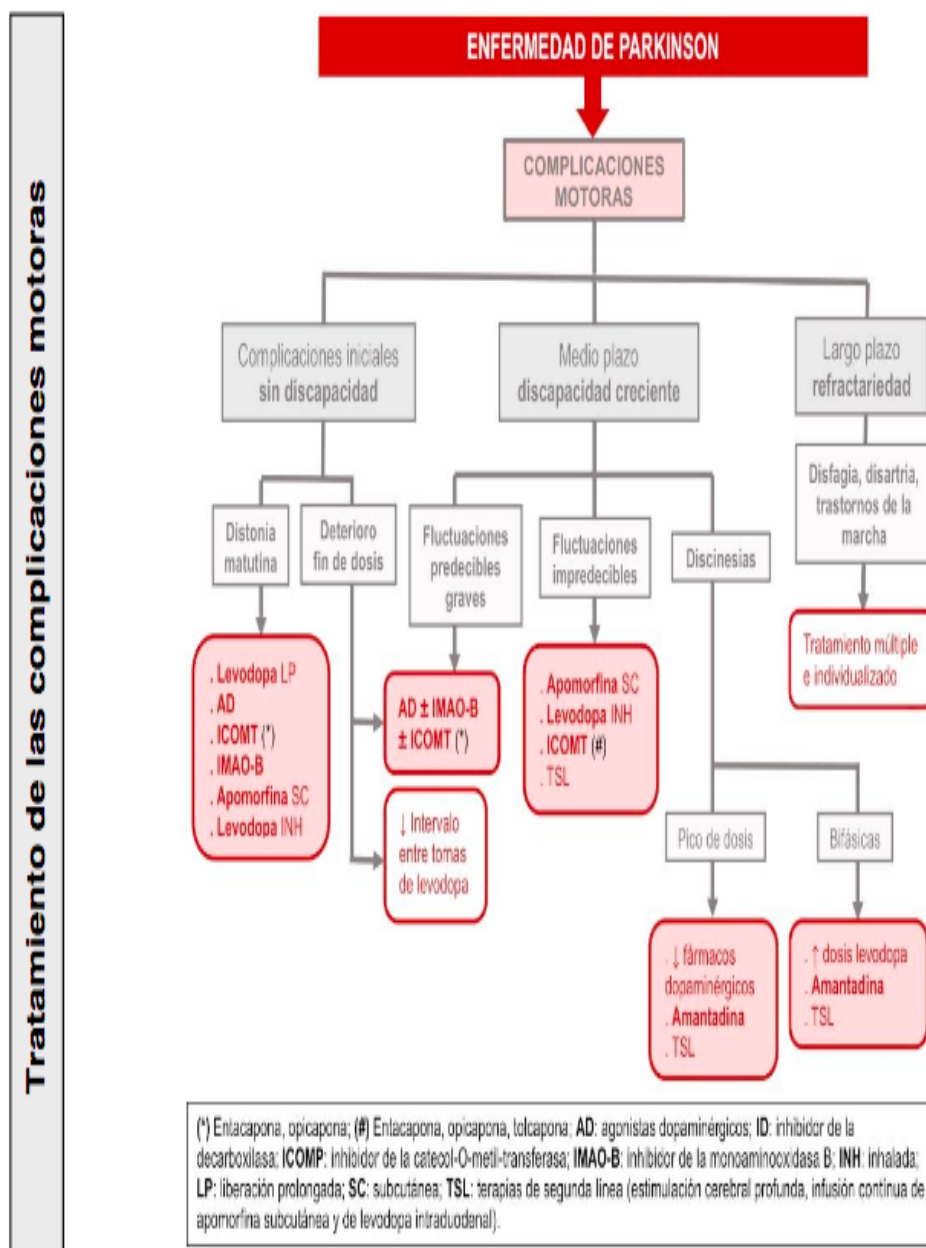
Cuando la respuesta al tratamiento inicial no es suficiente, se debe ajustar la dosis, considerar la combinación con otros medicamentos y/o explorar formas alternativas de administración (22). Este enfoque terapéutico individualizado se guía por algoritmos específicos, que ayudan a los especialistas en neurología en la toma de decisiones sobre el manejo de la enfermedad en cada paciente.

Figura 1: Recomendaciones de práctica clínica en la Enfermedad de Parkinson.



Nota: Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Recomendaciones de práctica clínica en la Enfermedad de Parkinson. Sociedad Andaluza de Neurología. 202

Figura 2: Recomendaciones de práctica clínica en la Enfermedad de Parkinson con complicaciones motoras



Nota: Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM). Recomendaciones de práctica clínica en la Enfermedad de Parkinson. Sociedad Andaluza de Neurología. 2022

El tratamiento de la EP requiere un enfoque integral que aborde las necesidades específicas de cada paciente. Este enfoque se caracteriza por ser multidisciplinario, involucrando a diversos profesionales de la salud y del ámbito sociosanitario, así como el apoyo emocional y psicológico necesario. Se basa en una combinación de terapias farmacológicas, terapias complementarias y, en algunos casos, tratamiento quirúrgico u otras intervenciones invasivas o no invasivas consideradas terapias de segunda línea (TSL) (23).

Es fundamental que el tratamiento sea individualizado, teniendo en cuenta la situación clínica de cada paciente, incluyendo la gravedad de los síntomas, la presencia de comorbilidades, los tratamientos concomitantes y el riesgo de interacciones medicamentosas. También se consideran las características y circunstancias personales de cada individuo, como la edad, la calidad de vida, el grado de discapacidad, la funcionalidad en la vida diaria y la interferencia de los síntomas en las actividades laborales y sociales. Además, se debe valorar la opinión del propio paciente, sus necesidades, preferencias y perspectivas en el tratamiento de la enfermedad.

La toma de decisiones debería ser en todo momento compartida y consensuada entre el paciente y el equipo médico, y basarse en una evaluación exhaustiva de los riesgos y beneficios potenciales de cada opción terapéutica, así como el riesgo de complicaciones motoras y neuropsiquiátricas. Este enfoque permite que el tratamiento se adapte de manera óptima a las necesidades y circunstancias de cada persona, mejorando así la eficacia y la calidad de vida en el manejo de la enfermedad de Parkinson.

1.1.7 LA LEVODOPA (LD)

La LD destaca como el fármaco de mayor potencia en el tratamiento de los síntomas motores asociados a la EP (20). Funciona como un precursor de la dopamina, atravesando la barrera hematoencefálica para convertirse en dopamina por acción de la DOPA-decarboxilasa tanto a nivel central como periférico. Esta conversión es esencial para su eficacia terapéutica, proporcionando una respuesta rápida.

Para optimizar su efectividad y minimizar los efectos adversos periféricos, la LD se administra siempre en combinación con un inhibidor de la decarboxilasa, (*carbidopa o benserazida*). Esta asociación permite reducir la dosis necesaria y controlar mejor los síntomas, comenzando con dosis bajas que se ajustan gradualmente hasta alcanzar la dosis mínima efectiva, generalmente en el rango de 300-400 mg diarios (24).

La administración de LD puede verse afectada por la ingesta de alimentos, especialmente aquellos ricos en proteínas, que pueden reducir su absorción. Aunque idealmente se recomienda administrar con el estómago vacío, en algunos casos se puede tomar junto con alimentos para mitigar los efectos adversos gastrointestinales, especialmente al inicio del tratamiento (22).

A medida que progresa la enfermedad y se prolonga el uso de LD, su eficacia puede disminuir y su efecto puede volverse errático, lo que puede llevar a un empeoramiento o reaparición de los síntomas motores. Además, con el tiempo, pueden surgir complicaciones motoras que limitan su efectividad a largo plazo.

Es por este motivo, a medida que avanza la enfermedad, la ventana terapéutica para lograr un control sintomático óptimo, minimizando los efectos adversos y las complicaciones derivadas del tratamiento farmacológico, se estrecha. Inicialmente, se pueden emplear estrategias como el uso de formulaciones de liberación prolongada, la repartición de dosis de LD oral o la adición de agentes potenciadores del efecto de la LD, como ICOMT (tolcapona, entacapona, opicapona) o IMAO (selegilina, rasagilina o safinamida), para reducir las fluctuaciones motoras y mitigar los episodios de "on" con discinesias o trastornos conductuales, así como los periodos de "off" al finalizar la dosis (23).

En situaciones de bloqueos, particularmente cuando son impredecibles o súbitos, la administración subcutánea de rescate de apomorfina, un agonista dopaminérgico de acción rápida y corta duración, así como la LD inhalada, pueden proporcionar beneficios terapéuticos (11,25).

No obstante, esta mejoría suele ser transitoria y, después de algunos meses, puede ser necesario adoptar un enfoque terapéutico más avanzado y proponer al paciente las conocidas TSL (20).

1.1.8 INFUSIÓN INTESTINAL CONTINUA DE LEVODOPA/CARBIDOPA

La infusión continua de levodopa intraduodenal (IICLC) constituye una TSL y una alternativa a la infusión subcutánea de apomorfina, de LD y a la estimulación cerebral profunda en pacientes con EP avanzada.

El tratamiento con IICLC es una combinación de levodopa/carbidopa (4:1) en forma de gel, que se administra en bomba de infusión continua (BIC) intraduodenal.

Constituye una terapia establecida de segunda línea para las fluctuaciones de los pacientes con EP avanzada que no responden de forma óptima al tratamiento oral o transdérmico convencional, generalmente después de varios años de evolución de la enfermedad. Distintas publicaciones han demostrado que IICLC no sólo mejora las fluctuaciones motoras, sino también los síntomas no motores, la calidad de vida y la autonomía de los pacientes, así como el grado de estrés y la sobrecarga del cuidador. Por otra parte, su uso permite minimizar al máximo la polifarmacia, evitando o disminuyendo los efectos secundarios de ésta (26,27).

La IICLC tiene dos ventajas importantes respecto a la medicación convencional oral o en forma de parche: la administración del fármaco a través de una BIC- que consigue en mantener unos niveles constantes de levodopa en sangre- y el permitir la absorción directa del fármaco, saltándose la barrera gástrica que supone con frecuencia un retraso en la absorción de LD por no permitir su avance al intestino delgado. Sin embargo, a pesar de estas ventajas respecto a la medicación convencional, la absorción de la LD en el intestino administrada mediante infusión continua puede verse afectada en diferentes circunstancias, sobre todo por factores digestivos.

El Gel Intestinal de Levodopa-Carbidopa (LCIG) es un gel acuoso de carboximetilcelulosa que contiene 20 mg/mL de LD y 5 mg/mL de carbidopa, suministrado en *cassettes* con 100 ml cada uno. El gel se administra con una bomba de infusión portátil (*CADD-Legacy Duodopa, Smiths Medical, MN, EE. UU.*) conectada al *cassette*, del cual se extiende un pequeño tubo transabdominal; este

tubo se conecta a un tubo de gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) que se inserta más allá del píloro en el duodeno y el yeyuno proximal para la administración a largo plazo o permanente (28). (Figura 3)

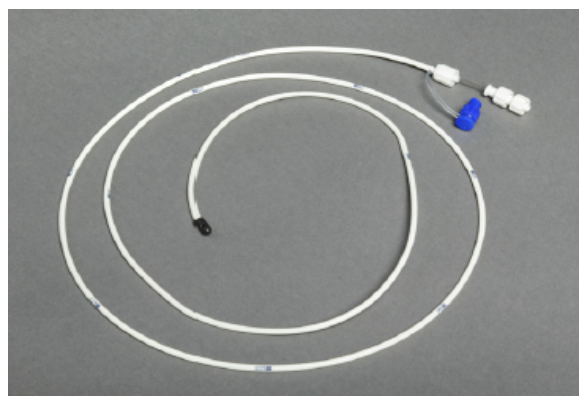
Figura 3: Sonda PEG y duodenal para IICLC



Nota: Imagen cedida por Abbvie.

Antes de realizar la PEG; se suele hacer una fase previa de test para evaluar la respuesta clínica a la LCIG en la que se utiliza una conexión temporal y no quirúrgica a través de una sonda nasoduodenal (29). (Figura 4).

Figura 4: Sonda nasoduodenal para IICLC



Nota: Imagen cedida por Abbvie.

La bomba se lleva en una bolsa o arnés alrededor de la cintura o sobre el hombro con la infusión continua durante las horas diurnas (aproximadamente 16 horas) (Figura 5). El paciente acostumbra a detener la bomba por la noche y se conecta un nuevo *cassette* con gel cada mañana. Algunos pacientes se benefician de un tratamiento de 24 horas con mejora de los síntomas de Parkinson durante la noche y del sueño.

Figura 5: BIC para IICLC

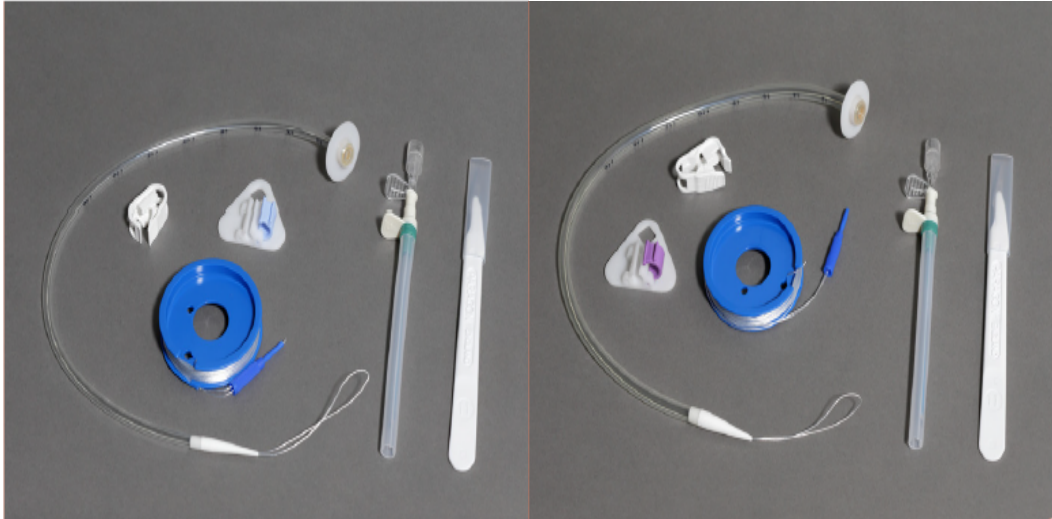


Nota: Imagen cedida por Abbvie.

La posición de la punta distal de la sonda en el yeyuno es un factor clave. Dado que la LD se absorbe principalmente en el intestino delgado proximal, la motilidad gástrica tiene un papel importante en su absorción, y un vaciamiento gástrico deficiente puede dar lugar a respuestas fluctuantes a la LD, lo que resulta en complicaciones motoras (30,31). La IICLC evita este paso gástrico y, por lo tanto, ayuda a evitar esta posible respuesta subóptima a la LD (28). (Figuras 6 y 7)

Figura 6 y 7: PEG (gastrostomía endoscópica percutánea)

Fr_ 15 y PEG Fr_ 20



Nota: Imágenes cedidas por Abbvie.

En un estudio descriptivo, unicéntrico y retrospectivo de una muestra consecutiva de 75 pacientes con EP tratados con IICLC desde principios de 2006 hasta finales de agosto de 2021 que describieron la frecuencia y las características de los efectos secundarios asociados a la IICLC, entre los que destacan infecciones del estoma, obstrucción de la sonda duodenal y úlceras duodenales (32).

1.2 LOS TRASTORNOS DIGESTIVOS EN LA EP

A pesar de su alta prevalencia, el origen de la EP sigue siendo un misterio que desafía a la comunidad científica. En los últimos tiempos, se han intensificado las investigaciones con el fin de desentrañar su etiología. Una de las hipótesis más

destacadas apunta hacia una posible conexión entre la EP y el sistema digestivo, así como la microbiota que forma parte de él (33).

El sistema nervioso entérico, localizado en el tracto gastrointestinal, ha sido denominado como el "*segundo cerebro*" debido a su densa red neuronal y su capacidad para intercambiar información con el sistema nervioso central, influyendo en una variedad de estados emocionales y sensaciones. Este sistema es capaz de detectar y responder a estímulos como la composición de los alimentos consumidos, situaciones de estrés y la sensación de saciedad. Esta íntima relación entre el tracto digestivo y el sistema nervioso central es conocida como el eje intestino-cerebro, una red compleja que implica la interacción de células nerviosas en los sistemas periférico, entérico y central, en conjunción con el eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal (HPA) (34). La microbiota, integrada por una diversidad de microorganismos que residen en el organismo humano, ejerce una influencia significativa en el comportamiento del individuo a través de diversos mecanismos, que incluyen la modulación del sistema inmunitario, la generación de metabolitos bacterianos, la comunicación con el nervio vago, la metabolización del triptófano y la síntesis de neurotransmisores por parte de las bacterias, entre otros. Este fenómeno de interacción entre sistemas ha suscitado también un gran interés en la comunidad científica, no sólo en el ámbito de las enfermedades neurodegenerativas, sino también en trastornos psiquiátricos como la depresión, el trastorno obsesivo-compulsivo y la esquizofrenia (35,36).

Se cree que existe una reactividad cruzada entre la alfa-sinucleína y proteínas producidas por diferentes bacterias entéricas, lo que podría desencadenar una

respuesta inmunitaria excesiva y facilitar así la progresión de la EP. Ante esta situación, surge la interrogante sobre si la disbiosis en el tracto digestivo es causa o consecuencia de la enfermedad. A pesar de esta incertidumbre, varios estudios en animales y humanos han explorado intervenciones quirúrgicas como la vagotomía troncular o la apendicectomía- como posibles estrategias para detener el avance de la enfermedad (37).

Además, el uso de diferentes antibióticos en el tratamiento de infecciones gastrointestinales o del sobrecrecimiento bacteriano podría aliviar los síntomas de la EP y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Por ejemplo, se ha demostrado que el tratamiento antibiótico erradicador del *Helicobacter pylori* mejora la absorción de la LD en pacientes con EP, lo que resulta en una mejoría de los síntomas motores. Por último, los cambios en la composición bacteriana en las heces de pacientes con EP en comparación con individuos sanos podrían utilizarse como biomarcadores para un diagnóstico precoz de la enfermedad (38,39).

La EP afecta al sistema digestivo en diversas formas: en las personas afectadas pueden existir problemas bucofaríngeos, como exceso de saliva (sialorrea) y dificultad para tragar tanto sólidos como líquidos (disfagia), que pueden influir en el peso corporal y aumentar el riesgo de aspiración de alimentos a los pulmones. También en la EP se presentan trastornos en otras regiones del tracto digestivo, como reflujo gastroesofágico, gastroparesia (retardo del vaciamiento gástrico) y ralentización del tránsito intestinal, lo que puede provocar un crecimiento excesivo de bacterias y, como resultado favorecer un síndrome de malabsorción. Esta disminución en la velocidad del tránsito intestinal también contribuye a la aparición de estreñimiento en diferentes grados de intensidad (40).

El impacto de los factores digestivos en la calidad de vida de los pacientes con EP es multifactorial y abarca varios aspectos físicos, emocionales y sociales. En primer lugar, los síntomas digestivos pueden afectar negativamente la ingesta de alimentos y la nutrición, lo que puede provocar pérdida de peso, malnutrición y debilidad (41–43).

La disfagia, en particular, puede aumentar el riesgo de aspiración y neumonía, lo que puede tener consecuencias graves para la salud de los pacientes.

Es importante considerar que los trastornos digestivos pueden ejercer una influencia significativa en el bienestar emocional de los individuos. La presencia de constipación crónica, por ejemplo, puede generar malestar abdominal, distensión y molestias, elementos que potencialmente inciden de manera adversa en el estado emocional y la calidad de vida de los pacientes. Por otra parte, la sialorrea, puede provocar situaciones embarazosas y afectar la autoestima y la confianza en sí mismos de las personas afectadas.

La gastroparesia, caracterizada por la disminución de la motilidad gástrica, puede provocar una sensación de plenitud temprana, saciedad y vómitos, lo que puede dificultar la participación en actividades sociales y la calidad de estas interacciones (44). Además, los problemas digestivos pueden interferir con la eficacia del tratamiento farmacológico para la EP, lo que puede empeorar los síntomas motores y aumentar la discapacidad.

El manejo de los síntomas digestivos en la EP es un desafío clínico importante para enfermería y requiere un enfoque multidisciplinario. El tratamiento puede incluir modificaciones en la dieta, cambios en la medicación, terapia de rehabilitación y procedimientos quirúrgicos en casos graves. Además, es fundamental abordar los

aspectos emocionales y sociales de los trastornos digestivos mediante el apoyo psicológico y la educación del paciente y sus cuidadores.

A continuación, se procederá a abordar los trastornos digestivos más comúnmente observados en pacientes con EP, tales como la sialorrea, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la disfagia, la gastroparesia y el estreñimiento.

1.2.1 SIALORREA

La sialorrea se debe a la incapacidad para procesar la producción de saliva, por un fallo en el mecanismo de coordinación de la musculatura orofacial, palatino lingual, o de los músculos cervicales, lo cual conduce a una acumulación excesiva de saliva en la cavidad oral. Esta falta de coordinación muscular impide la iniciación del reflejo de deglución y conlleva la pérdida de saliva no intencionada (45,46).

La posición de la cabeza, la estabilidad de la mandíbula, el cierre labial y la deglución espontánea son considerados como requisitos previos para el desarrollo de un correcto control salival (47).

La sialorrea es un síntoma que tiene un impacto negativo en la vida de las personas con EP; cerca de un 75% dice presentar una acumulación excesiva de saliva en la cavidad oral, la cual se da más por una alteración de la deglución que por la hipersecreción de la misma (48). Se ha reportado que un 46,5% de los pacientes que se queja de tener “*drooling*”, es decir, derrame de saliva, y en el 18,8% su saliva era socialmente incapacitante (49). Además, en la EP este derrame de saliva está asociado a problemas de deglución. Entre las causas

patológicas de la hipersalivación se distinguen algunas de origen bucal, como la colocación de una prótesis, dolor dental, o cualquier proceso inflamatorio o irritativo en el territorio orofaríngeo o digestivo, así como intoxicaciones (exógenas o endógenas) y el uso de determinados medicamentos, como la pilocarpina (50).

Los métodos objetivos de evaluación para la sialorrea, son herramientas clínicas fundamentales para cuantificar y calificar la severidad de este síntoma en pacientes con trastornos del movimiento u otras condiciones médicas. Estos métodos suelen incluir la medición del volumen de saliva producido en un período determinado, la frecuencia y gravedad de episodios de babeo, así como la evaluación de la calidad de vida del paciente afectado. Al proporcionar mediciones cuantitativas y objetivas, estos métodos ayudan a los profesionales de la salud a monitorizar la progresión del síntoma, ajustar el plan de tratamiento según sea necesario y evaluar la eficacia de las intervenciones terapéuticas. (Tabla 1)

Tabla 1. Métodos objetivos para la evaluación de la sialorrea. Esta tabla resume diversas técnicas y métodos para la evaluación y cuantificación de la sialorrea, desde métodos observacionales y escalas de gravedad hasta pruebas más cuantitativas que involucran la recolección y medición de la saliva. Cada uno de estos métodos tiene sus propias ventajas y limitaciones, y la elección entre ellos puede depender del contexto clínico, la edad del paciente, y los objetivos específicos de la evaluación (51).

Técnica	Método	Descripción
Técnica de Sochaniwskyj's (52)	Colección de saliva y uso de su propia fórmula para su cuantificación	Colección de saliva que sale por la boca y llega hasta el mentón, con un vaso, durante un período de 30 minutos
Escala de Thomas-Stonnel and Greenberg (53)	Observación directa del examinador cuantificada a través de una escala de gravedad	1-Seco (sin babeo) 2-Leve (labios húmedos) 3-Moderado (labios y barbilla húmedos) 4-severo (ropa húmeda) 5-Profuso (ropa mojada, manos y objetos)
Cociente de babeo (54)	Colección de saliva y uso de su propia fórmula para su cuantificación	Cada 15 segundos, en periodos de 10 minutos (40 observaciones), se observa la presencia o ausencia de sialorrea. Cociente de babeo (%) = $100 \times \frac{\text{Nº episodios de sialorrea}}{40 \text{ observaciones}}$
Prueba de Schirmer modificada (55)	Colocación de una tira de papel cerca de la glándula submandibular del paciente	Se mide la longitud de absorción de la saliva después de 5 minutos
Otros	Medición directa del peso del envase usado para la colección de saliva	Uso de unidades de colección, toallas, pañales o rollos de algodón dental.

El tratamiento de la sialorrea se basa en medidas farmacológicas (atropina, toxina botulínica) y algunas quirúrgicas (extracción de algunas glándulas salivales para reducir la producción, o estenotar los conductos liberadores de la saliva) las cuales, y en concreto las dos últimas, resultan ser muy invasivas o con efectos secundarios, situaciones que limitan su uso, además de los altos costes que representan para el Sistema Nacional de Salud (56).

La atropina (DL - Hiosciamina), utilizada en algunos pacientes con sialorrea, disminuye la producción de saliva por el bloqueo de los receptores muscarínicos M3 en las glándulas salivales. Tiene capacidad para reducir el babeo cuando se administra por vía sublingual, lo que tiene muchas ventajas con respecto a la administración parenteral. No es cara, no requiere conocimientos especiales para su administración, y su efecto es reversible (57). La inyección a nivel de las glándulas salivales de toxina botulínica A se ha usado como una alternativa a los métodos quirúrgicos (58). La toxina botulínica es una neurotoxina potente producida por la bacteria *Clostridium botulinum* que inhibe la liberación de acetilcolina en las uniones neurosecretoras presinápticas dentro de las glándulas salivales mediante la unión permanente con la proteína del canal responsable de la acetilcolina. El bloqueo, aunque irreversible, tiene sólo un efecto temporal. Alvarenga et al, informaron que la eficacia de la inyección de toxina botulínica A para el tratamiento de la sialorrea está en línea con otros estudios pediátricos y en adultos publicados anteriormente (59). La evidencia muestra que es un tratamiento eficaz y mínimamente invasivo, que se asocia con pocas complicaciones. Los resultados más favorables se producen alrededor de tres meses después de la

inyección, con un requisito para que el efecto sea evidente alrededor de los cuatro-seis meses.

A pesar de estos tratamientos, surge la necesidad de evaluar la utilidad de terapias alternativas, no invasivas, sencillas de aplicar y de menor coste que aporten al bienestar de las personas que presentan sialorrea.

Pero, después de todo, también hay que matizar que, en algunos casos, en la EP, este derrame de saliva está asociado a problemas de deglución y de postura, característicos de estos pacientes, y no a una hipersecreción salival (60).

1.2.2 EL REFLUJO GASTROESOFÁGICO

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define como la presencia de síntomas, signos y complicaciones que se generan por el contacto excesivo del contenido gástrico con la mucosa esofágica (61). Afecta a más del 20% de la población adulta y aparece cuando existe una insuficiencia del esfínter esofágico inferior, que se relaja en momentos distintos de la fase de deglución. También puede ser consecuencia de una hernia de hiato una anomalía anatómica que corresponde a la protrusión del cardias hacia el tórax a través del hiato esofágico del diafragma y que la sufre hasta un 15% de la población en general (62). En la ERGE el síntoma más característico es la pirosis. Otros síntomas asociados son regurgitación, halitosis, tos irritativa o ronquera y gingivitis. Para confirmar el diagnóstico basta con la realización de una endoscopia digestiva alta y en caso de dudas la realización de una pH-metría esofágica (63).

Los síntomas provocados por el ERGE pueden afectar a las actividades cotidianas y tener repercusiones en el ámbito laboral, en el descanso nocturno y en la calidad de vida (64,65).

Como intervención dietética recomendada por parte de enfermería se aconseja (Tabla 2):

1. **Reducir el consumo de alimentos grasos:** Las comidas grasas pueden retardar el vaciado del estómago y aumentar la presión sobre el esfínter esofágico inferior, lo que puede empeorar el reflujo. Optar por alimentos bajos en grasa o cocinados con métodos de cocción más saludables como al vapor, a la parrilla o al horno.
2. **Limitar los alimentos irritantes:** Algunos alimentos pueden irritar el revestimiento del esófago y aumentar el riesgo de reflujo. Estos incluyen alimentos picantes, cítricos, tomates y productos con cafeína, como el café y el chocolate. Reducir o evitar estos alimentos puede ayudar a controlar los síntomas del ERGE.
3. **Evitar las comidas abundantes:** Las comidas grandes pueden ejercer presión sobre el esfínter esofágico inferior y aumentar el riesgo de reflujo. Optar por comidas más pequeñas y frecuentes en lugar de tres comidas grandes al día puede reducir la sintomatología.
4. **Masticar bien y comer lentamente:** Masticar bien los alimentos y comer lentamente puede ayudar a reducir la cantidad de aire que se traga, lo que puede minimizar la presión sobre el esfínter esofágico inferior y disminuir el riesgo de reflujo.

5. **Evitar acostarse justo después de comer:** Esperar al menos dos horas después de comer antes de acostarse. Esto permite que el estómago se vacíe y reduce el riesgo de reflujo.
6. **Elevar la cabecera de la cama:** Dormir con la cabeza elevada puede ayudar a prevenir el reflujo durante la noche. Controlar el peso corporal: El exceso de peso puede aumentar la presión sobre el abdomen, lo que puede empeorar el reflujo. Mantener un peso saludable a través de una dieta balanceada y ejercicio regular puede ayudar a reducir los síntomas del ERGE.
7. **Incorporar alimentos alcalinos:** Algunos alimentos alcalinos, como el plátano y el apio, pueden ayudar a neutralizar el ácido estomacal y aliviar los síntomas del reflujo.
8. **Evitar alimentos que produzcan aerogastria y flatulencia** como el pan fresco, las legumbres y féculas, los quesos fermentados y los alimentos muy ricos en fibra dura, como la lechuga. Se recomienda evitar todas aquellas bebidas con gas y el café, el té y el alcohol se limitará al mínimo.

Tabla 2: Alimentos a evitar en el RGE.

Grupo de Alimentos a Evitar	Ejemplos
Alimentos grasos	Frituras, alimentos fritos, comidas con mucha grasa
Alimentos picantes	Chile, salsa picante, curry
Cítricos	Naranjas, limones, pomelos, limas
Tomates y productos derivados	Salsa de tomate, salsa de pizza, ketchup
Alimentos con cafeína	Café, té, bebidas energéticas, chocolate
Bebidas carbonatadas	Refrescos, soda, agua con gas
Menta	Chicles de menta, caramelos de menta, infusiones
Alcohol	Cerveza, vino, licores
Alimentos muy ácidos	Vinagre, vinagreta, aderezos ácidos
Chocolate	Chocolate en todas sus formas

Tabla de elaboración propia

Con la aparición de los inhibidores de la bomba de protones (IBP), el tratamiento dietético e higiénico ha pasado en la actualidad a un segundo plano. Los IBP se recomiendan como fármacos de primera elección en caso de esofagitis por ERGE durante un máximo de ocho semanas y si ésta no se resuelve, deben buscarse soluciones alternativas (65).

En conclusión, el ERGE se manifiesta como un aspecto clínico de suma relevancia en la atención de pacientes afectados por la EP, debido a su alta prevalencia y su impacto multifactorial en la sintomatología y calidad de vida. La elevada prevalencia de ERGE en la EP puede asociarse con la disfunción motora y la disfagia intrínsecas a la enfermedad. Además, el tratamiento del ERGE en pacientes con EP presenta desafíos terapéuticos específicos, dados los posibles efectos adversos y las interacciones farmacológicas con los medicamentos dopaminérgicos. Por tanto, la detección precoz y el abordaje terapéutico adecuado del ERGE en esta población revisten una importancia primordial para optimizar tanto el bienestar general como el curso clínico de la EP.

1.2.3 DISFAGIA

La disfagia es un trastorno que afecta la capacidad de una persona para tragar de manera segura y eficaz. Esta condición puede surgir por una variedad de causas, desde problemas mecánicos en la boca o la garganta hasta disfunciones neurológicas que afectan los músculos y los nervios involucrados en el proceso de la deglución. La disfagia puede presentarse en todas las edades, desde bebés hasta adultos mayores, y puede tener un impacto significativo en la calidad de vida y la salud general (66).

Los síntomas relacionados con la disfagia pueden variar dependiendo de la causa subyacente y la gravedad del trastorno. Éstos pueden incluir dificultad para iniciar la deglución, sensación de obstrucción en la garganta, dolor al tragar, regurgitación nasal, tos o atragantamiento durante o después de comer, pérdida de peso inexplicada y deshidratación. En los casos más graves, la disfagia puede provocar complicaciones como aspiración pulmonar, neumonía por aspiración y desnutrición (67).

El diagnóstico de la disfagia generalmente implica una evaluación multidisciplinaria que puede incluir historia clínica detallada, examen físico, y pruebas de función motora y sensorial, como la videofluoroscopia, la endoscopia digestiva o test de deglución. Una vez diagnosticada, su tratamiento se centra en abordar la causa subyacente y mejorar la función de la deglución. Esto puede implicar modificaciones dietéticas, como cambiar la textura de los alimentos para hacerlos más fáciles de tragar, terapia de deglución dirigida por un logopeda, ejercicios de rehabilitación de la deglución y, en algunos casos, intervenciones médicas o quirúrgicas (66).

Es importante abordar la disfagia de manera temprana y efectiva para prevenir complicaciones graves y mejorar la calidad de vida del paciente. El manejo exitoso de la disfagia a menudo requiere un enfoque integral que involucre a un equipo multidisciplinario de profesionales de la salud, que pueden incluir médicos, enfermeras, logopedas, dietistas y otros especialistas (68,69).

En la EP, la disfagia es un síntoma común y significativo que afecta a un 50-80% de los pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad y puede tener un impacto significativo en su calidad de vida y su salud general. Los signos o síntomas son variados y podemos catalogarlos de leves a graves. Los signos representan observaciones clínicas o cambios físicos que pueden indicar la presencia de disfagia (pérdida de peso y/o masa muscular), mientras que los síntomas reflejan las experiencias subjetivas o sensaciones que los pacientes pueden experimentar relacionadas con la disfagia (sialorrea, regurgitación, presencia de residuos en la boca después de comer, etc.). Detectar a tiempo la disfagia puede prevenir la aparición de problemas nutricionales o de deshidratación, así como infecciones respiratorias que pueden desembocar en neumonías o en los temidos atragantamientos (66).

Por ello, es muy importante observar estos signos de alerta y realizar un examen exhaustivo del paciente. Para esto, se pueden emplear exámenes instrumentalizados como la videofluoroscopia, técnica que nos permite observar que movimientos realiza el paciente a la hora de deglutir cualquier sólido o líquido. Por otra parte, también existen pruebas en las que se le administran alimentos sólidos y líquidos y se puede observar en qué consistencia muestra mayor dificultad el paciente, como sería el test del MECV-V (Método de Exploración Clínica Volumen-Viscosidad), que puede realizar un logopeda sin necesidad de pruebas invasivas (70).

Los alimentos para pacientes que presentan disfagia orofaríngea deben tener una textura adaptada que facilite su deglución. Las dietas deben cubrir las necesidades específicas o nutricionales de cada paciente, y disminuir el riesgo de aspiración. El incremento en la viscosidad del bolo alimentario mejora de forma significativa la seguridad y la eficacia de la deglución. Por ello, el uso de espesantes y suplementos nutricionales son necesarios para pacientes con EP y disfagia (71).

1.2.4 LA GASTROPARESIA

La gastroparesia constituye un trastorno crónico de la motilidad gástrica, definido por manifestaciones clínicas que sugieren una obstrucción mecánica y evidencian un retraso en el vaciamiento gástrico en ausencia de obstrucción física real. La prevalencia de la gastroparesia se desconoce actualmente, aunque hay series que estiman una prevalencia del 20-40% en pacientes diabéticos, y del 25-40% en pacientes diagnosticados de dispepsia funcional (enfermedad que afecta al 20% de la población). Por otra parte, la prevalencia es mucho más frecuente en mujeres que en los hombres, lo que se atribuye a que la progesterona reduce la contractilidad de la musculatura gástrica, aunque algunos ensayos terapéuticos realizados con progesterona, con o sin estrógenos, no demuestran cambios en la motilidad gástrica (72). Además, parece ser que la incidencia aumenta con la edad, con un pico de incidencia de 10,5 por cada 100.000 en personas con edad igual o superior a 60 años (73).

La etiología de la gastroparesia comprende un espectro de alteraciones capaces de inducir disfunción neuromuscular en el tracto gastrointestinal. Dicha disfunción refleja un compromiso en la coordinación entre distintas regiones del estómago y el

duodeno, así como en la modulación ejercida por el sistema nervioso central sobre estos procesos (Tabla 3). Este complejo mecanismo incluye la relajación del fundus gástrico para permitir la acomodación de los alimentos ingeridos, contracciones rítmicas antrales, la relajación del esfínter pilórico y la coordinación entre el antro, el píloro y duodeno para facilitar el tránsito alimenticio. La gastroparesia puede clasificarse como idiopática o secundaria, por estar asociada a etiologías específicas, incluidas neuropatías o miopatías, como se observa en casos de diabetes mellitus, post-vagotomía o esclerodermia. Entre las complicaciones asociadas se encuentran la esofagitis, los vómitos y la formación de bezoares (44).

Dentro de las causas más comunes identificadas en la literatura médica actual, la etiología idiopática de la gastroparesia representa aproximadamente el 36% de los casos, seguida por la diabetes mellitus (DM) con un 29%, intervenciones quirúrgicas gástricas con un 13%, la EP con un 7.5%, y una variedad de condiciones adicionales que incluyen enfermedades del tejido conectivo, pseudoobstrucción intestinal y efectos adversos asociados al uso de determinados fármacos. Estos datos subrayan la importancia de una comprensión detallada de los mecanismos subyacentes a la gastroparesia para el desarrollo de estrategias terapéuticas efectivas (74,75) Tabla 3.

Tabla 3. Etiología de la gastroparesia.

Idiopática

Post-quirúrgica	· Cirugía gástrica.
Farmacológica	· Narcóticos
	· Antidepresivos
	· Antipsicóticos
Alteraciones intrínsecas de la motilidad intestinal	· Miopatías y neuropatías familiares intestinales.
	· Distrofia miotónica.
	· Amiloidosis.
Alteraciones de la inervación extrínseca	· Infecciones (<i>Clostridium botulinum</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i> , VVZ, VEB, CMV...).
	· Enfermedades degenerativas del SNA (Guillain-Barré. Shy Drager).
Alteraciones neurológicas	· Enfermedad craneal o de la médula espinal.
	· Enfermedad de Parkinson.
	· Esclerosis Múltiple.
Endocrino-metabólicas	· Diabetes mellitus
	· Hipotiroidismo
	· Hipoparatiroidismo.

Nota: Etiología de la gastroparesia. Barranco D et al. Gastroparesia: novedades diagnósticas y terapéuticas. RAPD ONLINE VOL. 44. Nº2 MARZO-ABRIL 2021

El proceso diagnóstico de la gastroparesia integra una evaluación clínica detallada —incluyendo síntomas como náuseas, vómitos, distensión abdominal y saciedad precoz—, una minuciosa exploración física y el empleo de métodos diagnósticos complementarios. La gammagrafía o escintigrafía de vaciamiento gástrico de un alimento sólido radiomarcado, se considera el método más aceptado para identificar el retraso en el vaciamiento gástrico (72). Se trata de una técnica relativamente sencilla, no invasiva y precisa, que permite la valoración de alimentos sólidos y líquidos; sin embargo, tiene inconvenientes, entre los que destacan su baja disponibilidad y elevado coste, así como la exposición a dosis de radiación (75). El test del aliento con C13 también puede emplearse para medir el vaciamiento gástrico de forma indirecta, ya que ha demostrado una gran correlación con la gammagrafía (76). Se trata de una técnica no invasiva, sencilla y relativamente económica, aunque tiene limitaciones, principalmente en pacientes con sobrecrecimiento bacteriano o con enfermedades hepáticas y pulmonares, en los que se puede afectar su interpretación (77).

La autorización para la utilización de la cápsula de telemetría (Smartpill®), una metodología no invasiva, ha marcado un avance significativo en el campo de la gastroenterología. Esta innovadora tecnología facilita la evaluación indirecta del vaciamiento gástrico y la cuantificación de los tiempos de tránsito a lo largo del tracto gastrointestinal. El procedimiento implica la ingestión de una cápsula equipada con sensores capaces de registrar variaciones en el pH, la presión y la temperatura. Estos datos son posteriormente recopilados y analizados por un

dispositivo receptor externo. Se ha demostrado que la cápsula de telemetría exhibe una correlación del 73% con la gammagrafía tradicional, presentando niveles de sensibilidad y especificidad comparables. Tales hallazgos destacan su utilidad y eficacia en la evaluación clínica de alteraciones en el vaciamiento gástrico, posicionándose como una alternativa prometedora frente a técnicas diagnósticas más invasivas (78,79).

La identificación de bezoares o residuos alimentarios tras el ayuno nocturno constituyen un signo indirecto de motilidad gástrica anormal.(79)

El abordaje terapéutico de la gastroparesia se ajusta en función del impacto clínico en el paciente. En la mayoría de los casos, es posible lograr un control sintomático mediante la administración de fármacos procinéticos, la implementación de modificaciones dietéticas, la eliminación de medicamentos que interfieran con el vaciamiento gástrico, y un monitoreo riguroso de los niveles de glucemia en pacientes diabéticos (80).

Para pacientes con manifestaciones clínicas graves se requieren intervenciones nutricionales hospitalarias, que pueden incluir soporte intravenoso y/o enteral, técnicas de descompresión gástrica, y la administración intravenosa de antieméticos y agentes procinéticos. En aquellos pacientes que no responden al manejo conservador, y dependiendo de si la disfunción se limita exclusivamente a la motilidad gástrica, se pueden considerar estrategias terapéuticas más agresivas. Estas incluyen la nutrición parenteral o enteral a través de sonda nasoyeyunal, la administración intra pilórica de toxina botulínica, la implantación de dispositivos de estimulación gástrica, o la realización de procedimientos quirúrgicos como la gastrectomía, orientados a restaurar la función gástrica o aliviar los síntomas (72).

La estrategia terapéutica de la gastroparesia se dirige hacia tres objetivos esenciales: a) corregir desequilibrios hidroelectrolíticos y deficiencias nutricionales, priorizando la vía enteral cuando sea viable; b) aliviar y mejorar los síntomas mediante la administración de agentes procinéticos, antieméticos y analgésicos, considerando cuidadosamente las posibles interacciones medicamentosas, especialmente con el sistema del citocromo P450; y c) identificar y abordar de manera específica la causa subyacente, siempre que sea factible (por ejemplo, gestionar la diabetes mellitus, suspender o ajustar medicamentos que influyan negativamente en la motilidad gastrointestinal, etc.). En pacientes con diabetes, se destaca la importancia de mantener un control glucémico estricto para contrarrestar el impacto adverso de la hiperglucemia en el proceso de vaciamiento gástrico (72).

En la EP, el objetivo primordial en el tratamiento de la gastroparesia es garantizar una ingesta óptima de líquidos y nutrientes esenciales. Para lograr este propósito, se deben emplear estrategias que fomenten o, como mínimo, no interfieran con el vaciamiento gástrico. Aunque la evidencia científica sobre las intervenciones higiénico-dietéticas es limitada, su implementación en la práctica clínica habitual ha demostrado ser beneficiosa (31). Se recomienda incrementar la proporción de nutrientes en forma líquida, dado que el vaciamiento gástrico de líquidos tiende a ser más eficiente que el de sólidos y suele mantenerse relativamente intacto en pacientes con gastroparesia de gravedad moderada. Además, es prudente minimizar el consumo de grasas y fibras no digeribles, ya que ambas pueden prolongar el tiempo de vaciamiento gástrico y favorecer la formación de bezoares.

Considerando que un estómago con motilidad comprometida es incapaz de vaciar grandes volúmenes de alimento de manera eficiente, es crucial reducir el tamaño de las porciones consumidas en cada comida. Para garantizar una ingesta nutricional adecuada, se aconseja distribuir la alimentación en 4-5 comidas diarias de volumen reducido. Se debe evitar el consumo de alimentos o sustancias que puedan exacerbar la distensión gástrica (como las bebidas carbonatadas) o disminuir la contractilidad del antro gástrico (como el alcohol o el tabaco) (80). Por tanto, es aconsejable orientar a los pacientes con gastroparesia hacia un régimen alimenticio consistente en 4-5 comidas diarias, con bajo contenido en grasas y fibras no digeribles, adecuado en líquidos y carbohidratos complejos, y sin incluir bebidas carbonatadas ni alcohol. Si estas medidas resultan insuficientes, se pueden incorporar comidas homogeneizadas o líquidas enriquecidas con vitaminas, también en pequeñas cantidades pero de forma frecuente (81).

En situaciones de mayor gravedad, con dismotilidad restringida al estómago, puede ser necesaria la implementación de nutrición enteral directa al intestino delgado a través de una sonda nasoyeyunal. En circunstancias excepcionales, cuando la nutrición enteral no se puede administrar a una tasa adecuada para mantener el peso corporal del paciente o cuando la motilidad del intestino delgado se ve afectada además de la gástrica, puede requerirse la aplicación de nutrición parenteral (82,83).

A nivel farmacológico, puede ser útil la domperidona, antagonista específico del receptor D2 que se administra en dosis de 10-20 mg antes de las principales comidas. Consigue un efecto procinético y antiemético, con la ventaja de que no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, por lo que son mucho menos probables los efectos parkinsonizantes y neuropsiquiátricos, relativamente

frecuentes con metoclopramida. Por ello, la domperidona es el fármaco de elección para el tratamiento de la gastroparesia en pacientes con EP en u otras patologías que predisponen al parkinsonismo (84). Entre sus reacciones adversas destaca el riesgo de arritmias por prolongación del intervalo QT y la hiperprolactinemia, que puede llevar a galactorrea y alteraciones menstruales (85,86).

También hay que destacar el uso de algunos macrólidos, como la eritromicina, que tiene un efecto procinético al actuar sobre los receptores de motilina. A través de este mecanismo de acción, aumenta la amplitud de las contracciones gástricas, acelerando el vaciamiento gástrico en pacientes con gastroparesia diabética, idiopática y postvagotomía (87,88). El efecto procinético de la eritromicina es mucho mayor por vía intravenosa que oral, administrado a dosis de 3 mg/kg cada 8 horas. Sin embargo, sus efectos adversos incluyen dolor abdominal, náuseas y vómitos, por lo que su uso se limita a pacientes hospitalizados o con exacerbaciones clínicas que impliquen la intolerancia oral (89,90).

1.2.5 EL ESTREÑIMIENTO

El estreñimiento, también conocido como "*constipación*", es una condición caracterizada por la dificultad para evacuar regularmente las heces o la sensación de evacuación incompleta. Se define como una reducción en la frecuencia de las deposiciones, generalmente menos de tres evacuaciones intestinales por semana, acompañada de heces duras y secas que pueden ser difíciles o dolorosas de expulsar (90).

Además de la frecuencia de las deposiciones, otros criterios utilizados para diagnosticar el estreñimiento incluyen la necesidad de esfuerzo excesivo durante la defecación, la sensación de evacuación incompleta, la presencia de heces duras y la persistencia de estos síntomas durante un período prolongado de tiempo, generalmente tres meses o más (91).

El estreñimiento puede ser causado por una variedad de factores, que incluyen la falta de fibra en la dieta, la ingesta inadecuada de líquidos, el sedentarismo, ciertas condiciones médicas como el síndrome del intestino irritable, el hipotiroidismo, el embarazo, y también por la EP (92).

Es importante abordar el estreñimiento de manera adecuada para prevenir complicaciones y mejorar la calidad de vida de las personas. Esto puede incluir cambios en la dieta y el estilo de vida, el uso de laxantes bajo supervisión médica si es necesario y el tratamiento de cualquier condición médica subyacente que pueda estar contribuyendo al problema. Si el estreñimiento es crónico o persistente, es fundamental buscar la orientación de un facultativo para un diagnóstico y tratamiento adecuados.

Las medidas higiénico-dietéticas para el estreñimiento incluyen una serie de cambios en la dieta y en el estilo de vida que pueden ayudar a prevenir y aliviar el estreñimiento. Aquí se señalan algunas medidas que se pueden considerar:

1. Aumentar la ingesta de fibra: La fibra es crucial para mantener la regularidad intestinal. Es importante incrementar gradualmente la cantidad de fibra en la

dieta mediante la incorporación de alimentos ricos en fibra, como frutas frescas, verduras, legumbres, cereales integrales, frutos secos y semillas.

2. Beber suficiente agua: La fibra necesita agua para funcionar correctamente en el intestino. Es importante asegurarse de beber suficiente agua durante todo el día para ayudar a que la fibra se hinche y ablande las heces.
3. Mantener un horario regular para las comidas y las evacuaciones intestinales: intentar establecer un horario regular para las comidas y las evacuaciones intestinales para ayudar a entrenar tu cuerpo y mejorar la regularidad intestinal.
4. Realizar ejercicio regularmente: El ejercicio regular puede ayudar a estimular los movimientos intestinales y mejorar la función intestinal. Intentar incluir actividades físicas como caminar, correr, nadar o practicar yoga en la rutina diaria suele ser beneficioso para el paciente.
5. No ignorar la necesidad de evacuar: Prestar atención a las señales del cuerpo e intentar ir al baño en el momento en que uno tenga necesidad.
6. Reducir el estrés: El estrés puede afectar la función intestinal y empeorar el estreñimiento. Seguir técnicas de relajación y/o meditación suele ayudar.

7. Limitar el consumo de alimentos que pueden causar estreñimiento: Algunos alimentos pueden contribuir al estreñimiento en algunas personas. Estos incluyen alimentos procesados, alimentos bajos en fibra, productos lácteos enteros y alimentos altos en grasas (Tabla 4).

8. Evitar el uso excesivo de laxantes: Si bien los laxantes pueden ser útiles para aliviar el estreñimiento ocasional, el uso excesivo de laxantes puede empeorar el problema a largo plazo y causar dependencia.

Tabla 4: Alimentos no recomendados y permitidos en el estreñimiento (93).

Alimentos no recomendados en el estreñimiento	Alimentos permitidos en el estreñimiento
Alimentos refinados (harinas blancas, pan blanco)	Alimentos ricos en fibra (frutas frescas, verduras, legumbres, cereales integrales)
Productos lácteos enteros (queso, leche entera)	Productos lácteos bajos en grasa o sin grasa (leche desnatada, yogur bajo en grasa)
Carne roja y procesada (salchichas, embutidos)	Proteínas magras (pollo, pavo, pescado)
Alimentos altos en grasas saturadas y trans (comida rápida, frituras)	Grasas saludables (aceite de oliva, aguacate, frutos secos)
Alimentos procesados y enlatados (comida rápida, alimentos precocidos)	Alimentos frescos y naturales
Café y bebidas con cafeína	Agua, infusiones de hierbas, jugos naturales (especialmente jugo de ciruela)
Azúcares refinados (golosinas, pasteles)	Edulcorantes naturales (miel, stevia) con moderación
Plátanos verdes	Plátanos maduros
Arroz blanco	Arroz integral o arroz salvaje
Pasta blanca	Pasta integral o de trigo integral

Tabla de elaboración propia

El tratamiento farmacológico sólo se utiliza en casos en que las medidas higiénico-dietéticas no fueran efectivas y en este caso se recurrirá al uso de laxantes.

- Los mucílagos (*el psyllium y el salvado de trigo*) son un tipo de laxantes que funcionan formando un gel viscoso en el intestino que facilita el paso de las heces. Estos laxantes contienen sustancias mucilaginosas que se hinchan y retienen agua, aumentando así el volumen y la humedad de las heces. Esta acción ayuda a ablandar las heces y a promover los movimientos intestinales, lo que facilita su evacuación. Los mucílagos se pueden encontrar en forma de polvo, cápsulas o tabletas, y se toman generalmente con abundante líquido para ayudar a que se forme el gel en el intestino. Los laxantes mucílagos son considerados seguros y efectivos para el tratamiento del estreñimiento ocasional, pero es importante seguir las instrucciones de uso del fabricante para evitar efectos secundarios no deseados (94).
- Los disacáridos de síntesis (p.ej. *lactulosa, lactitol, manitol, sorbitol*) no digeribles en el intestino son laxantes osmóticos que aceleran el vaciado y modifican la consistencia de las heces. El disacárido más comúnmente utilizado es la lactulosa, un tipo de azúcar sintético que no se absorbe completamente en el intestino delgado y llega al colon en su forma original. En el colon, la lactulosa se descompone por las bacterias intestinales en ácidos orgánicos de cadena corta, como el ácido láctico y el ácido acético. Estos ácidos orgánicos atraen agua hacia el intestino, lo que aumenta el volumen de las heces y ablanda su consistencia, facilitando así la evacuación (95).

- Los laxantes emolientes (p.ej. aceite de parafina), también conocidos como laxantes lubricantes, actúan lubricando las heces y el revestimiento del intestino, lo que facilita su paso a través del colon y la evacuación. Estos laxantes suelen contener aceites minerales o vegetales que recubren las heces, haciéndolas más resbaladizas y fáciles de pasar. El aceite de parafina es uno de los componentes más comunes en los laxantes emolientes. Funciona recubriendo las heces con una capa de líquido que reduce la fricción entre las heces y las paredes intestinales, lo que facilita su paso a través del intestino grueso. Es importante tener en cuenta que los laxantes emolientes pueden interferir con la absorción de nutrientes en el intestino si se usan en exceso o de manera prolongada. Además, su uso excesivo puede causar dependencia y daño en el revestimiento del intestino (96).

- Los laxantes osmóticos (p.ej. macrogol) ejercen sus efectos gracias a la acción osmótica en el intestino que consigue aumentar el volumen de las heces, provocando el aumento de la motilidad del colon a través de las vías neuromusculares. La consecuencia fisiológica es una mejora del transporte colónico propulsivo de las heces ablandadas y una defecación más fácil. Los electrolitos combinados con macrogol 3350 se intercambian a través de la barrera intestinal (mucosa) con los electrolitos séricos y se excretan en el agua fecal sin ganancia o pérdida neta de sodio, potasio y agua. En el estreñimiento crónico, la dosis necesaria para producir unas heces formadas

precisa, a lo largo del tiempo, aumentar la dosis para obtener los mismos resultados (97,98).

La hidratación adecuada también es esencial para prevenir el estreñimiento, por lo que es importante beber suficiente agua durante todo el día.

En conclusión, el estreñimiento representa un desafío significativo en el manejo de la EP, pero con una estrategia terapéutica adecuada y personalizada, es posible mitigar sus efectos adversos y mejorar la calidad de vida de los pacientes. La colaboración continua entre neurología, gastroenterología, enfermería, y otros profesionales de la salud es esencial para avanzar en la comprensión y tratamiento de este síntoma tan prevalente en esta enfermedad.

1.3 EL PAPEL DE LA ENFERMERA EN PACIENTES CON EP Y TRASTORNOS DIGESTIVOS

La función de la enfermera en pacientes con EP que sufren de trastornos digestivos es crucial para proporcionar una atención integral y de calidad.

Los síntomas gastrointestinales asociados a la EP, que anteriormente ya han sido mencionados, pueden variar en gravedad y afectar significativamente la calidad de vida de los pacientes. Comprender, por parte de la enfermera, la fisiopatología de los trastornos digestivos en la EP es fundamental para abordar adecuadamente sus manifestaciones clínicas. Se ha comentado anteriormente que la EP no se limita al sistema nervioso central, sino que también afecta al sistema nervioso entérico, conocido como el "cerebro en el intestino". Esta conexión entre el cerebro y el intestino puede explicar la alta prevalencia de trastornos digestivos en pacientes con EP.

Uno de los trastornos digestivos más comunes en la EP y que más afecta a la calidad de vida, es la disfagia, la cual, como se ha mencionado anteriormente, puede manifestarse de muchas formas, como sensación de obstrucción en la garganta, regurgitación nasal o tos durante las comidas. Estos síntomas pueden conducir a una ingesta dietética reducida, desnutrición y aspiración pulmonar, lo que aumenta el riesgo de neumonía por aspiración en pacientes con EP.

Además de la disfagia, el estreñimiento es otro problema gastrointestinal frecuente en la EP. Se estima que hasta el 80% de los pacientes con EP experimentan estreñimiento en algún momento de su enfermedad. Este síntoma puede estar relacionado con la disfunción del sistema nervioso entérico, la disminución de la actividad motora intestinal y los efectos secundarios de la medicación dopaminérgica utilizada para tratar los síntomas motores de la EP.

La gastroparesia, caracterizada por un vaciado gástrico retrasado, también es una complicación gastrointestinal importante en la EP. Los pacientes pueden experimentar plenitud precoz, saciedad postprandial, náuseas y vómitos, lo que puede afectar su capacidad para mantener una ingesta dietética adecuada y conducir a la pérdida de peso involuntaria.

Otros trastornos digestivos menos comunes, pero igualmente significativos en la EP incluyen el síndrome del intestino irritable, la enfermedad inflamatoria intestinal y la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Estos trastornos pueden presentarse de manera independiente o como consecuencia de la disfunción gastrointestinal generalizada asociada con la EP.

El manejo clínico de los trastornos digestivos en la EP requiere un enfoque multidisciplinario que aborde tanto los síntomas motores como no motores de la enfermedad. La enfermera desempeña un papel crucial en la evaluación y el seguimiento de los síntomas gastrointestinales, así como en la educación y el apoyo a los pacientes y sus cuidadores.

En el caso del tratamiento de la disfagia puede implicar modificaciones dietéticas, ejercicios de deglución y técnicas de alimentación segura para minimizar el riesgo

de aspiración pulmonar. En casos más graves, puede ser necesaria la colocación de una sonda de alimentación para garantizar una nutrición adecuada y prevenir complicaciones asociadas con la desnutrición, siempre consensuado con el paciente.

El estreñimiento en la EP se aborda con cambios en el estilo de vida, como una dieta rica en fibra, ejercicio regular y la ingesta adecuada de líquidos. Además, se pueden prescribir laxantes y suplementos de fibra para mejorar la motilidad intestinal y aliviar el estreñimiento.

La gastroparesia se trata con una combinación de cambios en la dieta, la prescripción por parte del facultativo de medicamentos procinéticos que mejoran la motilidad gástrica y medidas para controlar los síntomas gastrointestinales, como náuseas y vómitos. En casos graves puede ser necesario el uso de terapias más invasivas, como la colocación de una sonda de alimentación.

Por otro lado, conocer los factores que afectan la absorción de los fármacos dopaminérgicos, permite a la enfermera colaborar de manera efectiva con el equipo médico para optimizar la terapia y comprender cómo estos factores pueden influir en la eficacia del tratamiento proporcionando cuidados personalizados.

Algunos alimentos o sustancias pueden afectar la absorción de los fármacos dopaminérgicos, y la enfermera debe estar alerta a posibles interacciones. Esta conciencia ayuda a prevenir situaciones en las que la absorción de un medicamento podría verse comprometida, lo que podría afectar negativamente la eficacia del tratamiento para la EP.

Algunas de las recomendaciones que puede dar la enfermera a los pacientes con EP con el objetivo de mejorar la absorción de LD sería los siguientes:

1. Es aconsejable en etapas intermedias o avanzadas de la enfermedad que la LD se tome separadas de las comidas (al menos unos 30 minutos), ya que está retardada su absorción y, por lo tanto, su efectividad. Si no fuera posible tomarla antes, se aconseja tomarla dos horas después de la comida. Si el paciente no tolera tomar la medicación en ayunas, puede hacerlo con un poco de leche o con unas cucharadas de yogur.
2. Cuando aparecen fluctuaciones motoras y se sospeche de interacción fármaco-nutriente, se puede plantear la dieta de redistribución proteica a los pacientes con EP que estén mentalmente activos, motivados y muy cooperadores, pero se deben considerar y manejar los posibles efectos secundarios (98).
3. Evitar las combinaciones de alimentos con aporte de proteínas, como cereales y legumbres o leche y cereales.
4. Seguir una dieta que cubra las necesidades en proteínas, a pesar de concentrarse en la cena. También se pueden tomar suplementos proteicos por la noche.

5. Se pueden añadir a la dieta con moderación aquellos alimentos que, de forma natural, aportan levodopa: como las habas y guisantes o bien el plátano.

En conclusión, los trastornos digestivos son una manifestación común pero subestimada de la EP que puede afectar significativamente la calidad de vida de los pacientes. Un enfoque integral que combine el manejo clínico, el apoyo multidisciplinario y la investigación continua es esencial para abordar estos síntomas y mejorar los resultados a largo plazo en pacientes con EP. Las enfermeras somos responsables de realizar evaluaciones integrales que, en lo que se refiere a los trastornos digestivos, incluyen la identificación de síntomas gastrointestinales, como dificultades para tragar (disfagia), estreñimiento, náuseas, vómitos y cambios en los hábitos intestinales. Utilizar escalas de evaluación validadas para cuantificar la gravedad de los síntomas, como la Escala de Gravedad de la Disfagia (PAS) o la Escala de Estreñimiento de Bristol entre otras, es de vital importancia.

Proporcionar educación sanitaria sobre la EP y sus efectos en el sistema digestivo, incluyendo la importancia de una alimentación saludable y la adaptación de la dieta para prevenir complicaciones digestivas, así como enseñar técnicas de alimentación segura y promover una hidratación adecuada es fundamental para empoderar a los pacientes y sus cuidadores en el manejo efectivo de la enfermedad y en la adopción de hábitos de vida saludables que contribuyan a mejorar su calidad de vida y reducir el impacto de los síntomas digestivos asociados. Además, la enfermera proporciona orientación sobre la relevancia del

ejercicio físico regular y la movilización para mejorar la motilidad intestinal y favorecer así el bienestar gastrointestinal del paciente. Todo ello se debe hacer fomentando un ambiente de confianza y comprensión y ofreciendo tanto al paciente como a sus cuidadores un apoyo emocional, ya que los trastornos digestivos pueden afectar significativamente la calidad de vida y generar muchas dudas en el transcurso de la EP.

En resumen, el papel de la enfermera en pacientes con EP y trastornos digestivos debe hacerse mediante una atención holística y centrada en el paciente, contribuyendo de manera significativa a mejorar la calidad de vida y el bienestar de estos pacientes.

1.4 FACTORES CONCOMITANTES DIGESTIVOS QUE PUEDEN AFECTAR A LA ABSORCIÓN DE LA LEVODOPA INTRADUODENAL

Es fundamental entender que la absorción de la levodopa intraduodenal depende en gran medida del entorno digestivo en el que se libera. Factores como el tiempo de tránsito intestinal, el pH duodenal, la presencia de alimentos y la motilidad gástrica pueden influir significativamente en la cantidad de fármaco que alcanza la circulación sistémica. Entre estos factores, la infección por *Helicobacter pylori* puede alterar la motilidad gástrica y la secreción ácida, afectando indirectamente la absorción de levodopa. Además, la inflamación crónica causada por esta bacteria puede cambiar el microambiente gástrico y duodenal, interfiriendo con el proceso normal de absorción del fármaco.

Otro aspecto importante a considerar es el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP), fármacos comúnmente prescritos para reducir la acidez gástrica. Si bien los IBP son efectivos para tratar condiciones como la enfermedad por reflujo gastroesofágico y las úlceras gástricas, su uso prolongado puede tener implicaciones en la absorción de levodopa. Al reducir la acidez gástrica, los IBP pueden alterar el pH del duodeno, afectando la solubilidad y disponibilidad de la levodopa para su absorción. Además, el uso crónico de IBP se ha asociado con cambios en la microbiota intestinal, que también puede influir en la metabolización y absorción del fármaco.

Además de estas consideraciones, la dieta del paciente es un factor crucial que puede influir en la absorción de levodopa. Específicamente, la formación de

bezoares, masas compactas de material no digerido que se acumulan en el tracto gastrointestinal, puede representar un desafío significativo. Los bezoares pueden obstruir el intestino y retrasar el vaciamiento gástrico, complicando aún más la absorción de la levodopa.

En resumen, para mejorar la eficacia de la levodopa intraduodenal en el tratamiento de la EP, es crucial desarrollar investigaciones que aborden los efectos concomitantes digestivos que pueden influir en su absorción y es este el motivo de desarrollar tres líneas de investigación: el *Helicobacter pylori*, el impacto de los inhibidores de la bomba de protones y la implementación de una dieta específica para evitar la formación de bezoares. Estos estudios no solo permitirán una mejor comprensión de los factores que afectan la absorción de la levodopa intraduodenal, sino que también pueden conducir al desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas y personalizadas. Al optimizar la administración de levodopa intraduodenal, se puede mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes con EP, proporcionándoles un control más constante y predecible de sus síntomas motores.

1.4.1 EL HELICOBACTER PYLORI

La infección por *Helicobacter pylori* (HP) es debido a una bacteria gram-negativa microaerófila que coloniza la mucosa gástrica humana. Se caracteriza por su capacidad para sobrevivir en un ambiente extremadamente ácido, lo cual le permite habitar en el estómago humano. Su presencia en la mucosa gástrica puede desencadenar una respuesta inflamatoria crónica, contribuyendo así al desarrollo de enfermedades gastroduodenales, y se asocia con diversas patologías, que incluyen la gastritis crónica, la úlcera péptica y el adenocarcinoma gástrico (99).

La transmisión del HP se produce principalmente a través de la vía oral-fecal, y su erradicación se logra típicamente mediante la administración de regímenes antibióticos específicos, en combinación con IBP. Su prevalencia se acerca al 50% en adultos de mediana edad, incluso en países desarrollados, aunque hay algunos datos que sugieren que en el último siglo su prevalencia ha disminuido en estas zonas. El HP generalmente provoca gastritis y úlcera péptica, pero también está vinculado a trastornos más allá del sistema digestivo (100), incluyendo enfermedades neurológicas como enfermedades cerebrovasculares (101), demencia (102,103), esclerosis múltiple (104,105) y EP (106). La erradicación de HP, por lo tanto, podría inhibir el desarrollo y retrasar la progresión de determinadas enfermedades.

Diferentes estudios afirman que los pacientes con EP tienen mayor posibilidad de sufrir úlceras pépticas secundarias a infección por HP (107). Altschuler fue el primer médico que formuló la hipótesis de un vínculo causal entre HP y la EP (108).

Varios autores han sugerido una prevalencia aumentada de la infección por HP en pacientes con EP (109–112). Además, un extenso trabajo poblacional sugirió que había un aumento en la prescripción de medicamentos anti-*Helicobacter* para la infección crónica por HP antes del diagnóstico de la EP (113). Asimismo, se ha sugerido que el rendimiento motor en pacientes con EP se ve afectado por la presencia de la infección por HP (114).

Dado que el duodeno es el principal sitio de absorción de LD, la infección duodenal por HP podría afectar la biodisponibilidad de la LD al inducir inflamación, afectar la mucosa duodenal y liberar especies reactivas de oxígeno que reducen la absorción de LD o inactivan el medicamento (111,115). Sin embargo, no hay consenso en los diferentes estudios publicados con respecto a la medida en que la erradicación de HP influye en los síntomas motores y afecta a la absorción de LD oral (116–118).

A pesar de este posible vínculo entre la infección por HP y la EP, la detección de HP no está recomendada específicamente en esta enfermedad. Un metaanálisis examinó los efectos de la infección por HP en la EP (119); sin embargo, no incluyó todos los estudios disponibles y no examinó la relación entre la infección por HP y el estado clínico en pacientes con EP, ni el efecto de la erradicación de HP en la gravedad de la enfermedad. Por lo tanto, el objetivo de esta primera línea de estudio fue evaluar la prevalencia de la infección por HP en la EP y dilucidar la relación entre la infección y el estado clínico comparando aquellos pacientes tratados con IICLC versus tratados con LD oral. También interesaba examinar la posible influencia de la erradicación de HP en la gravedad motora de la EP, expresada mediante la Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS).

El diagnóstico de HP se establece mediante la Prueba de Urea Breath Test (UBTest®), método de diagnóstico para confirmar o descartar la infección por HP basado en una prueba del aliento con urea marcada con ¹³C (urea ¹³C). Se trata de un método seguro, fácil, económico y con una sensibilidad y especificidad de entre el 90-100% (120,121).

La bacteria HP posee una ureasa muy potente que es capaz de hidrolizar la urea (^{13}C) y convertirla en amoníaco y $^{13}\text{CO}_2$. Éste último viajará en sangre del estómago a los pulmones y será expulsado con el aliento. Se utiliza ^{13}C porque es un isótopo natural, no radiactivo y que se puede utilizar tantas veces como sea necesario, a diferencia del isótopo ^{14}C (121).

Algunos fármacos pueden interferir en la Prueba UBT, lo que puede llevar a resultados falsamente negativos. Aquellos que comúnmente se consideran que pueden influir en las pruebas de diagnóstico de HP incluyen (122,123):

- A. *Antibióticos*: Tienen el potencial de erradicar o disminuir significativamente la carga bacteriana de HP en el estómago, interfiriendo con la detección de la bacteria. Se aconseja interrumpir su administración de 4 a 6 semanas antes de realizarse la prueba.
- B. *Inhibidores de la bomba de protones (IBP)*: disminuyen la producción de ácido gástrico, lo que puede modificar la viabilidad y densidad de HP. Se recomienda suspender los IBP de una a dos semanas antes de la prueba.
- C. *Antiácidos y bloqueadores de los receptores H_2* : Aunque el impacto de estos medicamentos en los resultados de las pruebas no es tan marcado como el de los IBP, pueden alterar los resultados, especialmente si se utilizan en dosis altas o por períodos prolongados antes de la prueba. Se sugiere interrumpir su uso de 1 a 2 semanas antes de la evaluación diagnóstica.

Por este motivo, la supresión de HP puede dar lugar a resultados falsos negativos. Por ello, no debe realizarse la UBT hasta transcurridas cuatro semanas sin tratamiento antibacteriano sistémico y dos semanas desde la última dosis de agentes antisecretorios ácidos (124–126).

En resumen, el HP es una bacteria que se aloja en el estómago o en el intestino perjudicando la barrera protectora y estimulando la inflamación, pudiendo provocar síntomas como pirosis y dolor abdominal. El tratamiento de la infección gastrointestinal por HP puede mejorar la absorción de la LD oral en los pacientes con EP y mejorar de este modo los síntomas motores. Esto se debe a que el HP puede afectar la biodisponibilidad de la LD alterando su absorción primaria en la mucosa duodenal -lugar donde primariamente se absorbe la LD-, o por producción local de oxígeno reactivo, el cual podría inactivar la droga (109–111). Otra hipótesis es que, en pacientes sin úlcera, la infección por HP provoca un vaciado gástrico retrasado que afecta a la absorción de la LD (111). Por el momento no se ha estudiado si la infección por HP puede afectar a la absorción de la IICLC.

1.4.2 LA MOTILIDAD INTESTINAL Y LA FORMACIÓN DE BEZOARES

Desde 2006, los pacientes del estado español afectados de EP pueden beneficiarse de la IICLC, desarrollada por Abbvie bajo el nombre de Duodopa® y que se comenzó a usar en 2004 en Suecia. Esta terapia se ofrece habitualmente en Servicios de Neurología con unidades especializadas en el tratamiento de la EP. En España, el Hospital de la Sant Creu i Sant Pau fue uno de los primeros centros españoles en instaurarlo, y fue el primer centro donde se instauró el inicio y optimización de este tratamiento en Hospital de Día en lugar de hospitalizar a los pacientes.

La IICLC es un gel intestinal compuesto por 20 mg de levodopa y 5 mg de carbidopa por ml. Consiste en la administración continua de este gel directamente al intestino (segunda porción duodenal o yeyunal), a través de una sonda muy fina introducida en el abdomen mediante una PEG (gastrostomía endoscópica percutánea) y sirviéndose para su administración de una bomba de perfusión continua (127) (Figura 8).

Figura 8: Imagen correcta colocación de la sonda duodenal en un paciente con IICLC



Imagen cedida por Abbvie

Gracias a su administración enteral, evita el paso gástrico (absorción menos errática) y por otra parte, el sistema de infusión permite dosificar individualmente la levodopa y conseguir niveles continuos y estables de esta medicación en plasma.

Figura 9: Imagen paciente portadora de sonda para levodopa intraduodenal.



Fotografía propia

El tratamiento mediante IICLC tiene una serie de ventajas sobre las terapias orales convencionales. Contribuye a mantener niveles plasmáticos de LD más estables, lo que resulta en una reducción significativa de las fluctuaciones motoras y discinesias, es decir, de los movimientos involuntarios anormales. Además, posibilita la personalización de la dosis de acuerdo a las necesidades específicas de cada paciente, lo que permite un manejo terapéutico más preciso y eficaz. Como consecuencia de estos beneficios, se observa una mejora sustancial en la calidad de vida de los pacientes que padecen EP (128).

Las complicaciones que pueden presentar los pacientes con EP tratados con IICLC se pueden dividir en tres grupos:

- 1) Relacionadas con la propia medicación*
- 2) Relacionadas con la PEG*
- 3) Relacionadas con el propio dispositivo*

En general, los efectos secundarios graves y con mayor incidencia que se han descrito en la literatura científica en pacientes portadores de IICLC son úlceras gástricas o duodenales, perforaciones intestinales y peritonitis, entre otros (Tabla 5)

Tabla 5: Complicaciones de la IICLC

Relacionadas con el estoma (infección, granuloma, etc.)

Relacionadas con PEG (síndrome del tapón enterrado, dolor abdominal, neumoperitoneo)

Relacionadas con el tubo interno (migración, nudo, obstrucción, yeyunitis, úlcera duodenal, bezoar)

Otras complicaciones relacionadas con el procedimiento (hemorragia, perforación, broncoaspiración, fascitis, muerte)

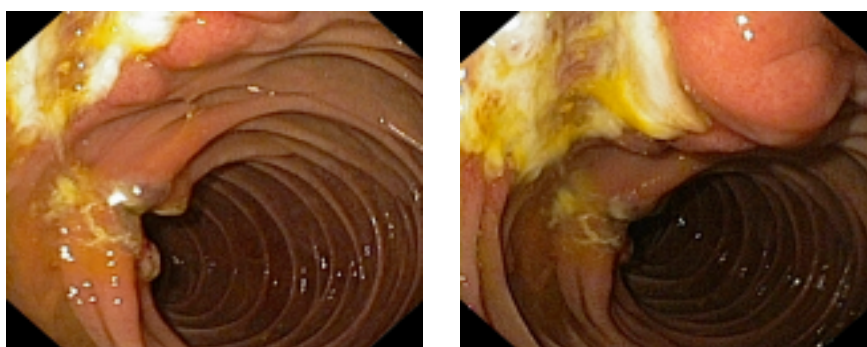
Elaboración propia

En dos estudios publicados por Santos García et al., se llegó a la conclusión de que generalmente los pacientes tratados con IICLC al menos durante un año, un 69% habían presentado problemas con la sonda interna y un 37% con el estoma. Más a largo plazo (seguimiento de 12 meses a 10.7 años) hasta el 96% presentaron problemas relacionados con la sonda interna, el 59% con el estoma, el 24% con la bomba y el 33% con la sonda externa PEG (129,130).

En nuestra experiencia, con este tratamiento hemos tenido una alta incidencia de problemas técnicos, sobre todo con la sonda duodenal, destacando el alto porcentaje de granulomas, siendo en tres casos de gran tamaño, por lo que precisaron consulta con dermatología, con mejoría después de la aplicación de cremas tópicas con corticoides y nitrato de plata.

También hemos tenido en nuestro centro dos casos de úlceras duodenales importantes (2013-2014) que llevaron a la retirada durante dos meses del dispositivo duodenal a la espera que las úlceras mejoraran. (Figura 10)

Figura 10: Imagen propia: Úlceras duodenales



Después de varios años de ejercicio como enfermera de referencia en este tratamiento para pacientes con EP, llamó la atención la alta incidencia de nudos en la zona distal de la sonda duodenal y la posterior formación de bezoares de origen alimenticio (fitobezoares) que hallábamos durante las gastroscopias, indicadas por pérdida de permeabilidad de la sonda duodenal o por ser necesario un recambio de la sonda por protocolo. Se analizó el compuesto de los diferentes bezoares extraídos, y en la totalidad de los informes de anatomía patológica se confirmó su

origen alimenticio (fibra alimentaria). (Figura 11).

Figura 11: Bezoares. Imágenes propias



Al extraer el bezoar se llegó a la conclusión de que, previo a su formación, se generaba un nudo en la sonda duodenal que posteriormente favorecía la acumulación de comida y la consecuente formación del fitobezoar. (Figuras 12 y 13)

Figura 12: Tomada de Negreanu MN et al. Cutting the Gordian knot: the blockage of the jejunal tube, a rare complication of Duodopa infusion treatment. J Med Life. 2010 May 15; 3(2): 191–192

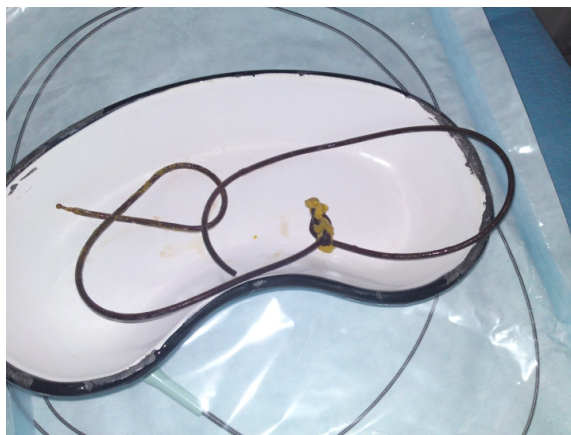


Figura 13: Visualización del nudo después de retirar el bezoar en anatomía patológica. Fotografía propia.



Debido a la gran incidencia de nudos y bezoares, y teniendo en cuenta que su formación podía afectar a la morbimortalidad de los pacientes, provocando úlceras duodenales, oclusiones intestinales e incluso la muerte, se decidió generar un material educativo escrito de consejo dietético con el propósito de ayudar a disminuir la formación de estos bezoares de origen alimenticio y también de los nudos distales.

En el Servicio de Neurología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, donde actualmente y desde 1999 soy la enfermera Gestora de Casos de la Unidad de Trastornos del Movimiento, hemos instaurado IICLC en 67 pacientes desde enero de 2007 hasta diciembre de 2023 (38 varones y 29 mujeres); con una edad media 66.5 años (42-78). El tiempo medio de seguimiento fue de 6 a 113 meses, con un total de 149 meses de experiencia acumulada en IICLC. En general, la experiencia fue positiva, observando mejoría motora, no motora y sobre todo en la calidad de vida de los pacientes y de sus cuidadores, mejorando el grado de autonomía de ambos.

1.4.3 LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Los Inhibidores de la bomba de protones (IBP) se introdujeron en la práctica clínica a finales de la década de 1990 y tienen un profundo impacto positivo en pacientes con enfermedad péptica. Dentro de los antiulcerosos son el subgrupo farmacológico más prescrito de nuestro Sistema Nacional de Salud. El consumo de antiulcerosos en España ha pasado del 2000 al 2012, a un incremento del 310,4%, aunque hay una tendencia a la baja en estos últimos años, debido a los efectos adversos graves que se descrito debido a su uso prolongado (131).

Los IBP están indicados sobre todo en enfermedades relacionadas con la secreción ácida gástrica, en la que han demostrado ser más eficaces que otros antiulcerosos, como los antagonistas de los receptores H2 de la histamina (anti-H2), así como para la prevención de la úlcera gastroduodenal inducida por antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en pacientes de riesgo (132). Aunque también se ha descrito a lo largo de la literatura una serie de fármacos gastrolesivos que pueden irritar la mucosa gástrica, causando daño que puede llevar a síntomas como dolor, ardor, e incluso a condiciones más graves como gastritis o úlceras gastrointestinales (tabla 6).

Tabla 6. Clases de fármacos y potencial grado de agresividad de la mucosa gástrica.

	Clase de fármaco	Grado de gastrolesividad
1	AINES (ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, meloxicam, etc)	Alto
2	Corticosteroides	Moderado a alto
3	Anticoagulantes (Warfarina, rivaroxaban, apixaban, dabigatran)	Moderado
4	SSRIs (fluoxetina, sertralina, paroxetina,etc)	Bajo a moderado
5	Antiagregantes plaquetarios (AAS,clopidogrel, Prasugrel, ticagrelor, etc)	Bajo a moderado
6	Bisfosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato, etc)	Bajo a moderado
7	Antidiabéticos (metformina,pioglitazona, etc)	Bajo a moderado
8	Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina, etc)	Bajo
9	Antipsicóticos (clozapina, olanzapina, etc)	Bajo
10	Paracetamol	No gastrolesivo

Los IBP son fármacos seguros en tratamientos a corto plazo (4-8 semanas); no obstante, su consumo puede entrañar algunos riesgos (133).

En los últimos años se han descrito efectos secundarios potencialmente graves que se han relacionado con la administración continuada y a largo plazo de los IBP, entre los que destacan: hipomagnesemia sintomática, mayor riesgo de fracturas óseas, mayor riesgo de infecciones (entéricas o neumonías), déficit en la absorción de vitaminas, riesgo de interacciones potencialmente graves (clopidogrel), complicaciones, fundamentalmente infecciosas, en los pacientes cirróticos y la posibilidad de desarrollar enfermedad renal crónica, como se destaca en un estudio observacional (134,135).

La asociación del uso de IBP con la aparición de una neumonía, una fractura ósea o un evento cardiovascular no se debe subestimar porque puede conllevar una morbilidad no despreciable. Es preciso tener en cuenta este hecho y considerarlo atentamente en la práctica clínica.

La prescripción inadecuada de IBP es un problema común y afecta a todos los niveles asistenciales. En concreto, la hospitalización y la atención primaria se consideran como un factor de riesgo, pues alrededor de los 2/3 de las prescripciones incorrectas se iniciaron en estos ámbitos (136,137),

Por otra parte, no hay estudios que relacionen de forma directa la polimedicación con toxicidad gastrointestinal, por lo que, actualmente, la polimedicación no constituye por sí un criterio para indicar gastroprotección.

Considerar a los IBP como un simple -protector- gástrico sin prácticamente efectos adversos ha disparado su utilización en muchos casos sin existir una indicación clara o por síntomas no asociados a una hipersecreción ácida. Además, el bajo coste actual de estos medicamentos y la facilidad para obtenerlos sin receta ha favorecido su consumo y la automedicación.

En cuanto a la asociación del consumo crónico de IBP con afectaciones a nivel del sistema nervioso central, los resultados de un estudio demuestran que el uso crónico de IBP está asociado con la progresión de las lesiones en la sustancia blanca profunda del cerebro, aunque no con la progresión de las microhemorragias cerebrales (137).

También, en un estudio realizado por investigadores de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Minnesota en Minneapolis (EE.UU.) y publicado en *Neurology* establecieron una asociación entre personas que usaron más de cuatro años IBP, con un mayor riesgo de demencia (138).

Los IBP actúan reduciendo la secreción de ácido gástrico en el estómago. Si bien su principal efecto se centra en la producción de ácido, también puede tener efectos secundarios sobre otras funciones gástricas, incluido el vaciamiento gástrico. Al reducir la acidez del estómago, los IBP pueden alterar el proceso natural de vaciamiento gástrico. Esto puede manifestarse como una demora en la velocidad con la que los alimentos y líquidos abandonan el estómago y pasan al intestino delgado. Este retraso en el vaciamiento gástrico puede provocar síntomas como sensación de plenitud, distensión abdominal y malestar estomacal, dificultar la digestión adecuada de los alimentos en el estómago o bien influir en la motilidad gástrica, es decir, la capacidad del estómago para contraerse y mover el contenido hacia el intestino delgado (139,140).

Se aconseja tomar los IBP 30 minutos antes del desayuno, para que ejerza así su acción completa. Si existe es preferible tomarlos 30 minutos antes de la cena. Lo que es poco aconsejable es tomarlo con el estómago lleno, porque no ejerce su función máxima hasta la siguiente ingesta de comida, y el efecto no será óptimo .

La absorción de la LD se produce principalmente en el intestino delgado, específicamente en el yeyuno. Una vez que la LD se ingiere por vía oral, pasa del estómago al intestino y atravesando el revestimiento del intestino delgado entra en la circulación sanguínea a través del transporte activo y la difusión pasiva.

Hasta la fecha, no hay evidencia científica de una interacción significativa entre los IBP y la LD, el medicamento principal utilizado en el tratamiento de la EP. Sin embargo, esta tercera línea de investigación quiere valorar la mejoría clínica en aquellos pacientes que toman los IBP por la noche.

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS DE LA TESIS

Las hipótesis de este trabajo se resumen en los siguientes apartados:

1. La erradicación de la infección gastrointestinal por *HP* permitirá una mejora de la absorción de la IICLC en pacientes con EP y, por consiguiente, se traducirá en una mejora de las fluctuaciones motoras y de la calidad de vida
2. El desarrollo y la validación de una guía de consejo dietético, específicamente diseñada para pacientes que reciben IICLC, conducirá a una reducción significativa en la formación de bezoares.
3. La modificación de la pauta de administración de los IBP, cambiándola de la mañana a la noche, en pacientes con fluctuaciones motoras, resultará en una mejora significativa en la eficacia del tratamiento con levodopa oral en comparación con la IICLC. Se espera que este cambio en la pauta de administración reduzca la interferencia de los IBP en la absorción de LD, optimizando así la respuesta terapéutica y la calidad de vida de los pacientes.

OBJETIVOS

3.OBJETIVOS DE LA TESIS

Objetivo principal de la tesis

Identificar posibles factores digestivos que pueden influir en la eficacia y seguridad del tratamiento con IICLC con especial atención en variables como la composición dietética, la función gastrointestinal, la presencia de infección por HP y el uso concomitante de otros fármacos.

Objetivos secundarios:

- 1.** Evaluar si la erradicación de la infección gastrointestinal por HP en pacientes con EP tratados con IICLC mejora las fluctuaciones motoras.
- 2.** Desarrollar y validar una guía de consejo dietético específicamente dirigida a pacientes con EP que reciben IICLC, con el propósito de prevenir la formación de bezoares. Se pretende identificar y evaluar los alimentos y hábitos alimenticios que puedan influir en la aparición de bezoares en este grupo de pacientes, así como proporcionar recomendaciones prácticas y basadas en la evidencia para optimizar la tolerancia gastrointestinal y la eficacia terapéutica de la levodopa intraduodenal.

3. Comparar, entre pacientes con fluctuaciones motoras tratados con IBP, las posibles diferencias en la apreciación de su calidad de vida relacionada con la salud mediante evaluación con el cuestionario validado Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39), entre aquellos tratados con IICLC versus LD oral.

METODOLOGÍA

4. METODOLOGÍA

4.1 ESTUDIO 1. Evaluar si la erradicación de la infección gastrointestinal por HP en pacientes con EP tratados con ICLC mejora las fluctuaciones motoras.

Estudio prospectivo unicéntrico en pacientes con EP y tratados con ICLC seguidos en la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital de la Santa Creu I Sant Pau.

El estudio incluyó a un total de 27 pacientes diagnosticados con EP, de los cuales 12 fueron asignados al grupo de terapia con ICLC, y 15 al grupo control que recibió LD oral. Todos los participantes eran mayores de 18 años y presentaban estadios I-IV según la escala de Hoehn & Yahr para la EP. Se requería que los pacientes hubieran estado bajo terapia con LD durante al menos 10 años para ser elegibles para el estudio. El diagnóstico de EP fue confirmado por un neurólogo especializado en trastornos del movimiento.

Se establecieron unos criterios de exclusión para garantizar la homogeneidad del grupo de estudio. Los criterios de exclusión incluyeron el diagnóstico de parkinsonismo secundario o síndrome de Parkinson plus, así como antecedentes recientes de uso de (IBP) o antagonistas de la histamina (H2) durante al menos cuatro semanas antes de la realización de la prueba UBT. Además, se excluyeron aquellos pacientes con un historial reciente de uso de antibióticos (menos de seis meses) y aquellos que presentaban alguna incapacidad para realizar la Prueba de Urea Breath Test (UBTest).

Estos criterios de inclusión y exclusión se aplicaron rigurosamente para garantizar la validez y la homogeneidad de la muestra, así como para minimizar posibles variables que pudieran afectar los resultados del estudio.

Los datos clínicos, así como la demografía, el perfil clínico y los detalles de la medicación, se obtuvieron mediante una entrevista presencial y se registraron en una hoja de información estructurada.

Las evaluaciones clínicas durante el estudio se realizaron en la visita basal (*Visita 1*) y después de la erradicación a las 6 semanas (*Visita 2*) y 12 semanas (*Visita 3*). Fueron realizadas por un único examinador para reducir la variabilidad entre observadores.

La gravedad motora fue evaluada mediante la Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) y la clasificación de Hoehn y Yahr, mientras el paciente estaba en el estado ON. La calidad de vida se midió utilizando la Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39). Los síntomas no motores fueron evaluados mediante la NMSS (Escala de síntomas no motores de la Enfermedad de Parkinson). Todas las evaluaciones fueron realizadas por un único examinador para reducir la variabilidad entre observadores.

A los pacientes con un UBTest positivo se les administró la terapia de erradicación recomendada por nuestro hospital en un protocolo de diseño de brazo único y fase abierta por un único investigador. La terapia de erradicación consistió en una semana de tratamiento con esomeprazol oral 40 mg diarios, claritromicina oral 500 mg dos veces al día y amoxicilina oral 1000 mg dos veces al día. Se comprobó la adherencia mediante una llamada telefónica de seguimiento.

Se realizó una repetición de la UBT a los tres meses después de la terapia de erradicación para confirmar el éxito de esta.

4.2 ESTUDIO 2. Desarrollar y validar una guía de consejo dietético específicamente dirigida a pacientes que reciben IICLC, con el propósito de prevenir la formación de bezoares y mejorar la morbimortalidad.

Se realizó un estudio piloto analítico observacional longitudinal en el mismo grupo de pacientes tratados con IICLC antes y después de consejo dietético con el objetivo de buscar la asociación causal o correlación entre variables demográficas (edad, año de diagnóstico de la EP, años con fluctuaciones motoras, meses con IICLC) y la formación de nudos distales en la sonda duodenal y la posterior formación de fitobezoares.

El estudio se realizó en las consultas externas del Servicio de Neurología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Para la recogida de datos se utilizaron las historias clínicas de los pacientes que aceptaron participar en la investigación.

Desde mayo de 2017 hasta mayo de 2019 se incluyeron 19 pacientes portadores de IICLC y se analizó de manera retrospectiva la incidencia de nudos y fitobezoares que desarrollaron en este periodo de tiempo. De igual modo, y hasta mayo de 2021 se analizó de nuevo de modo prospectivo en los mismos 19 pacientes la incidencia de formación de nudos distales y fitobezoares.

Tras finalizar el reclutamiento inicial, durante los meses de mayo y junio de 2019 todos los participantes recibieron una visita educativa por parte de la enfermera de práctica avanzada en Trastornos del Movimiento, de una duración aproximada de

unos 20-30 minutos (dependiendo de las necesidades individuales de cada paciente y su cuidador principal). En esta visita se hizo énfasis en los dos siguientes puntos:

1.- La importancia de seguir una dieta mediterránea para las enfermedades neurodegenerativas (141). La adhesión a una dieta mediterránea en el contexto de enfermedades neurodegenerativas reviste una importancia destacable por sus propiedades neuroprotectoras y por la mejoría en la salud cardiovascular en general (142,143).

2.- Consejos específicos para pacientes portadores de IICLC

La importancia de proporcionar consejos dietéticos específicos a pacientes con EP y portadores de IICLC radicó en varios aspectos clave:

Durante los primeros tres o cuatro días posteriores a la realización de la PEG, se proporcionaron instrucciones al paciente y a su familia para seguir una dieta de fácil digestión. Esta dieta se caracterizaba por el consumo de alimentos suaves para el sistema digestivo, que no requerían un esfuerzo para masticar y digerir, como purés, sopas cremosas, yogur, pudines, compotas de frutas y puré de manzana, entre otros. Además, se recomendó limitar la ingesta de alimentos grasos, los cuales suelen ser más difíciles de digerir. Se sugirió realizar pequeñas comidas con mayor frecuencia en lugar de ingerir grandes cantidades de alimentos, con el objetivo de evitar la sobrecarga del sistema digestivo y facilitar la digestión.

Se incidió en la importancia de cuidar adecuadamente la dentadura pues a pesar de llevar una PEG para el tratamiento, la gran mayoría de pacientes comían por

boca; masticar bien los alimentos antes de tragarlos puede facilitar la digestión, debido a que se reduce la cantidad de trabajo que debe hacer el estómago para descomponer los alimentos.

En el consejo dietético también se incluyó un listado de frutas y verduras con filamentos fibrosos que se deberían comer de manera triturada (Tabla 7).

Tabla 7. Listado de frutas y verduras filamentosas para tomar de manera triturada

Verduras	Frutas
Espárragos	Piña
Apio	Mango
Brócoli	Papaya
Acelgas	Kiwi
Alcachofas	Fresas
Calçots	Mandarinas
Hojas de col rizada	Naranjas
Col de Bruselas	Melocotones (sin pelar)

Por último, se aconsejó a pacientes y a familiares utilizar agua embotellada para limpiar la sonda, lo cual podría ofrecer ventajas en términos de reducción del riesgo de contaminación, menor irritación al ser generalmente de PH más suaves, y prevención de obstrucciones, ya que el agua embotellada suele estar libre de minerales disueltos y sedimentos que pueden acumularse en la sonda y obstruir con el tiempo.

Todos estos consejos se proporcionaron con el objetivo de mejorar la eficacia y seguridad de los pacientes tratados con IICLC y de reducir los síntomas digestivos habituales en la EP, como el estreñimiento, para contribuir a una mayor comodidad y bienestar general., y formaron parte de un enfoque integral para el manejo de la enfermedad de Parkinson en pacientes tratados con IICLC.

Por último, los recambios de la sonda interna se llevaron a cabo siguiendo un protocolo estandarizado realizándose cada 12 meses.

4.3 ESTUDIO 3. Comparar determinados índices de eficacia del tratamiento con LD intraduodenal versus LD oral en pacientes con fluctuaciones motoras tratados con IBP y tras modificar el horario de toma de estos fármacos de la mañana a la noche, a través de la evaluación del tiempo OFF y de la calidad de vida mediante el cuestionario PDQ-39 (Parkinson's Disease Questionnaire-39).

Se incluyeron durante un periodo de un año 14 pacientes [71,42% varones, edad media 70 ± 6.5 (63-76) años]. De ellos, siete seguían tratamiento con IICLC y siete con LD oral, y todos llevaban IBP en una única dosis por la mañana. En el momento de ser incluidos en el estudio se modificó la toma del IBP de la mañana a la noche. Las variables analizadas fueron el tiempo off basal y tras 6 meses del cambio de horario (medido con los diarios de Hauser) y el cuestionario PDQ-39 basal, 3 y 6 meses posterior al cambio de horario.

En las Tabla 8 y 9 se exponen las características basales de los pacientes. El tiempo medio de evolución de la EP en años fue de 10.71 ± 1.47 (8-13) en los pacientes con IICLC y de 9.43 ± 1.6 (7-12) en pacientes con LD oral. El tiempo en años con LD en los pacientes con IICLC fue de 10.2 ± 1.8 (7-13) y 8.93 ± 1.5 (7-12) en aquellos que tomaban LD oral.

Tabla 8. Características basales de los pacientes (pre-modificación horario IBP) con EP tratados con IICLC

	Sexo	Edad	Años de evolución	Años con levodopa	Dosis equivalente de levodopa (mg)
Caso 1	Varón	63	10	10	1320
Caso 2	Mujer	71	12	11	1425
Caso 3	Varón	67	11	11	1340
Caso 4	Varón	68	12	12	1680
Caso 5	Mujer	72	9	8	1540
Caso 6	Varón	73	8	7	1380
Caso 7	Varón	76	13	13	845

Tabla 9. Características basales de los pacientes (pre-modificación horario IBP) con EP tratados con levodopa oral

	Sexo	Edad	Años de evolución	Años con levodopa	Dosis equivalente de levodopa (mg)
Caso 8	Mujer	73	10	9	1350
Caso 9	Mujer	69	10	10	1150
Caso 10	Varón	65	9	9	1150
Caso 11	Varón	68	11	11	1250
Caso 12	Varón	71	9	8	1300
Caso 13	Varón	73	7	7	1200
Caso 14	Varón	66	12	11	1450

RESULTADOS

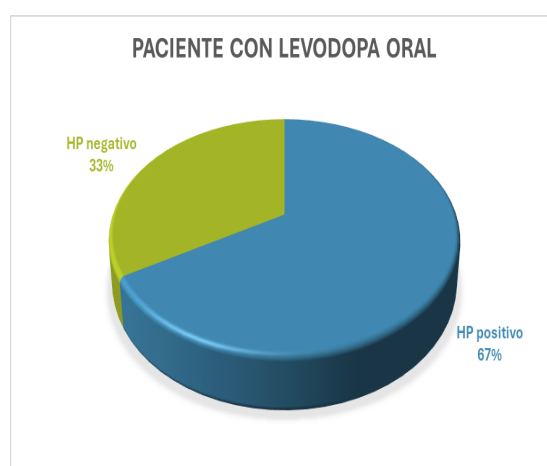
5.RESULTADOS

5.1 ESTUDIO 1. Evaluar si la erradicación de la infección gastrointestinal por HP en pacientes con EP tratados con ICLC mejora las fluctuaciones motoras.

La tasa de infección por HP en la muestra con ICLC fue de siete pacientes positivos (58.3%) y cinco negativos (41.7%) para HP. Tras el tratamiento con antibioticoterapia en los positivos, el HP se erradicó en el 85,7%.

Por otra parte, la tasa de infección por HP en la muestra de pacientes en tratamiento con LD oral fue de diez pacientes positivos (66.6%) y cinco negativos (33.3%) para HP. Tras el tratamiento con antibioticoterapia en aquellos positivos, el HP se erradicó en el 80 %.

Graficos 1-2: Pacientes positivos y negativos para Helicobacter pylori con ICLC y levodopa oral



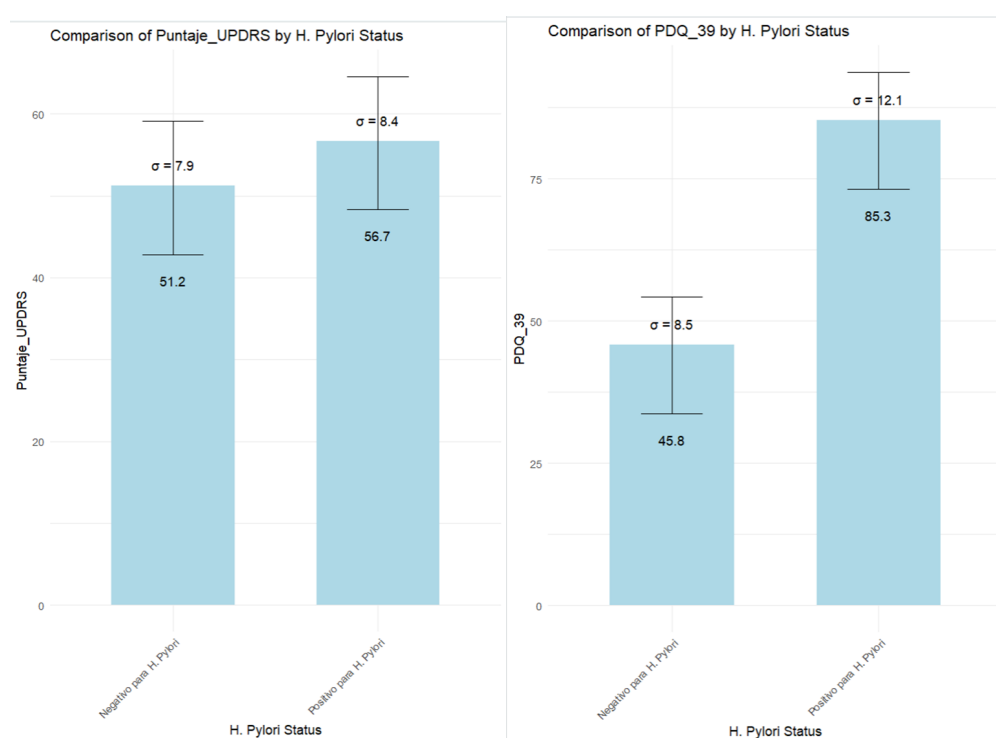
Los datos demográficos y el análisis comparativo entre pacientes positivos y negativos para HP tratados con IICLC se muestran en la Tabla 10. Las puntuaciones de la UPDRS total en ON fueron significativamente más altas en los pacientes positivos para HP en comparación con los pacientes negativos ($p = 0.005$).

Tabla 10: Descripción de los pacientes en tratamiento con IICLC: positivos y negativos para HP

<i>Variable</i>	<i>Positivo para H. pylori</i>	<i>Negativo para H. pylori</i>	<i>Valor de p</i>
Edad promedio (años)	67.5 ± 5.3	68.1 ± 4.9	0.672
Edad de inicio (años)	62.3 ± 6.1	61.8 ± 5.7	0.725
Género (M/F)	9/6	8/7	0.840
Años de la EP	10.2 ± 2.3	10.3 ± 2.1	0.589
Hoehn & Yahr en OFF	2.4 ± 0.5	2.5 ± 0.6	0.852
Dosis diaria total de levodopa (mg) LED	800 ± 200	780 ± 220	0.605
Puntuación total de UPDRS en ON	56.7 ± 8.4	51.2 ± 7.9	0.005 **
PDQ39	85.3 ± 12.1	45.8 ± 8.5	<0.0001 ***
Puntuación PD NMSS	87.6 ± 10.3	86.2 ± 11.5	0.886

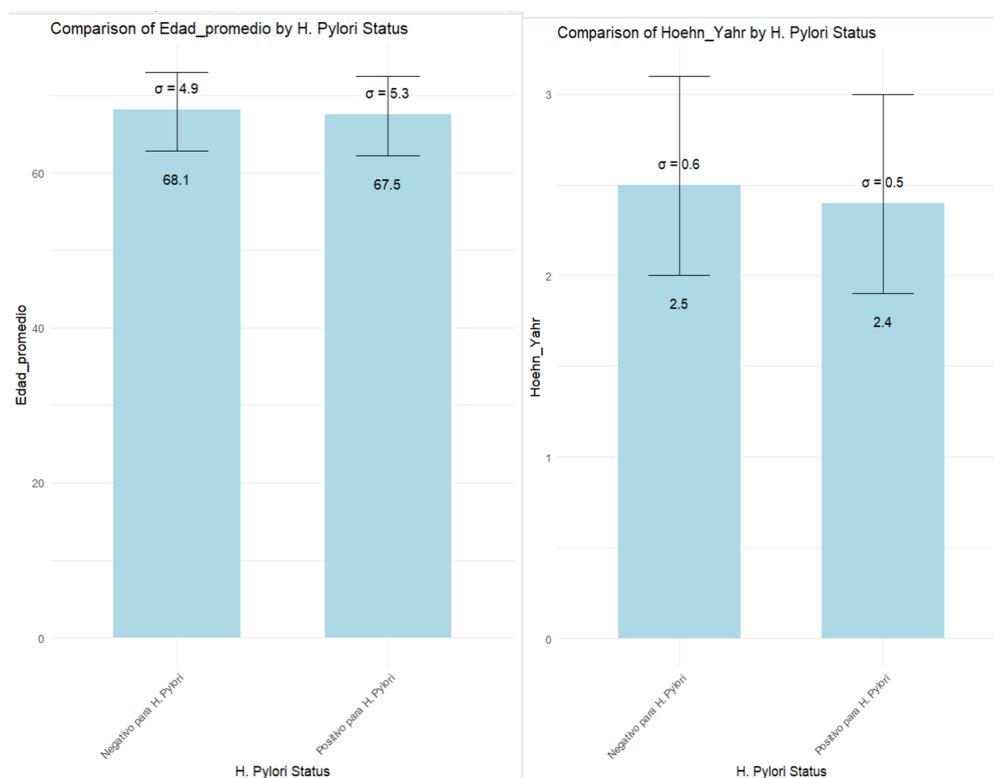
****De manera similar, los resultados de calidad de vida relacionada con la salud en el cuestionario PDQ-39 en la visita basal, fueron 40 puntos más altos (peor calidad de vida) en los pacientes positivos para HP en comparación con los pacientes negativos ($p < 0.0001$) (Gráficos 3-4).**

Gráfico 3-4: Comparación UPDRS Total en ON y PDQ-39 entre pacientes con HP(+) y HP(-) con IICLC



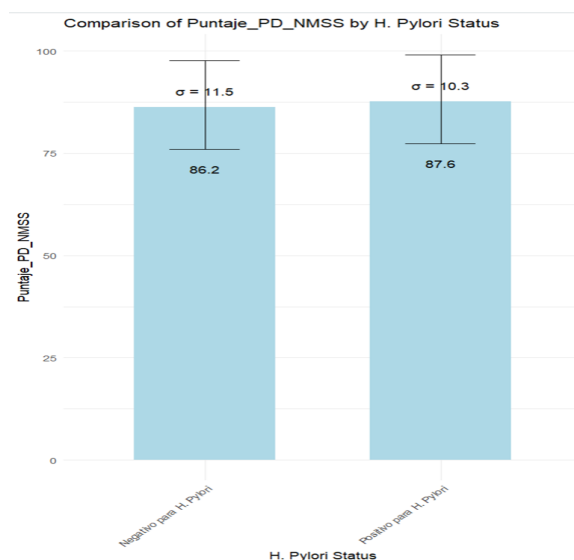
Sin embargo, no se apreciaron diferencias significativas entre los dos grupos en los estadios Hoehn & Yahr en OFF ($p = 0.852$), la dosis diaria total de LD (LED) ($p = 0.605$) y la puntuación total de la escala NMSS ($p = 0.886$). Tampoco hubo diferencias significativas entre la edad promedio, edad de inicio de la enfermedad, género ni duración de la EP entre los grupos positivos y negativos para HP (Gráficos 5-6).

Gráfico 5-6: Comparación edad de promedio y Hoehn y Yahr entre pacientes con HP(+) y HP(-) con IICLC



Según la escala NMSS, los síntomas no motores más comunes fueron disfunción autonómica, seguida de síntomas neuropsiquiátricos y gastrointestinales. Estos síntomas no motores estaban presentes en más del 50% de nuestra población de estudio. Sin embargo, no hubo diferencias en las frecuencias de ningún síntoma no motor ni en la gravedad de los mismos entre los grupos positivos y negativos para HP (Gráfico 7).

Gráfico 7: Comparación NMSS entre pacientes con HP(+) y HP(-) con IICLC



Efectos de la erradicación de *H. pylori* en la acción de la IICLC y la levodopa oral

Según el análisis de varianza (ANOVA) tras 12 semanas de la erradicación de HP, el tiempo de inicio del efecto de la LD intraduodenal se redujo aproximadamente en 14 minutos en comparación con la visita basal (43.10 ± 20.52 vs. 29.52 ± 8.65 ; $p = 0.011$). Los análisis realizados revelaron mejoras significativas entre la visita 1 y la visita 3 (12 semanas) (43.10 ± 20.52 vs. 29.52 ± 8.65 ; $p = 0.011$) y entre las visitas 2 y 3 (36.90 ± 14.35 vs. 29.52 ± 8.65 ; $p = 0.019$), pero no entre las visitas 1 y 2 ($p = 0.269$).

En cuanto al tiempo de duración en el estado ON con la IICLC, se observó un aumento aproximado de 56 minutos en la visita 2 (6 semanas) y de 38 minutos en

la visita 3 (12 semanas) respecto a la visita basal después de la erradicación, aunque estos cambios no alcanzaron significación estadística según el ANOVA ($p = 0.06$). Análisis adicionales demostraron una mejora significativa en el tiempo medio de duración en el estado ON al comparar las visitas 1 y 2 (234.29 ± 75.07 vs. 290.00 ± 142.09 ; $p = 0.041$) y las visitas 1 y 3 (234.29 ± 75.07 vs. 272.87 ± 100.36 ; $p = 0.035$), pero no entre las visitas 2 y 3 ($p = 0.467$) (Tabla 11).

Tabla 11. Cambio del tiempo de inicio del efecto de la levodopa y tiempo de duración en estado en ON en pacientes tratados con IICLC a los que se les erradicó el HP

Visita	Tiempo de inicio del efecto de la levodopa (minutos)	Tiempo de duración en estado ON de levodopa (minutos)
Basal (Visita 1)	43.10 ± 20.52	234.29 ± 75.07
Semana 6 (Visita 2)	36.90 ± 14.35	290.00 ± 142.09
Semana 12 (Visita 3)	29.52 ± 8.64	272.87 ± 100.36

Según el análisis de varianza (ANOVA), a las 12 semanas en pacientes tratados con LD oral después de la erradicación de HP, el tiempo de inicio del efecto de la LD se redujo en 17 minutos en comparación con la visita basal (44.10 ± 19.20 vs. 27.61 ± 7.65 ; $p = 0.009$). Los análisis realizados revelaron, del mismo modo, mejoras significativas entre la visita 1 y la 3 (44.10 ± 19.20 vs. 27.61 ± 7.65 ; $p =$

0.035) y entre las visitas 2 y 3 (32.06 ± 12.35 vs. 27.61 ± 8.65 ; $p = 0.030$), pero no entre las visitas 1 y 2 ($p = 0.07$).

En cuanto al tiempo de duración en el estado ON de la LD, se observó un aumento aproximado de 30 minutos en la semana 6 (visita 2) y de 50 minutos en la semana 12 (visita 3) siendo ésta clínicamente significativa ($p = 0.03$). También se pudo demostrar una mejora significativa en el tiempo medio de duración en el estado ON al comparar las visitas 1 y 2 (180.26 ± 64.01 vs. 210.00 ± 63.02 ; $p = 0.04$) y las visitas 1 y 3 (180.26 ± 64.01 vs. 230.06 ± 43.02 ; $p = 0.03$), y también entre las visitas 2 y 3 ($p = 0.04$) (Tabla 12).

Tabla 12. Cambio del tiempo de inicio del efecto de la levodopa y tiempo de duración en estado en ON en pacientes tratados con levodopa oral a los que se les erradicó el HP.

Visita	Inicio del efecto de la levodopa (minutos)	Duración en estado ON de levodopa (minutos)
Basal (Visita 1)	44.10 ± 19.20	180.26 ± 64.01
Semana 6 (Visita 2)	32.06 ± 12.36	210.00 ± 63.02
Semana 12 (Visita 3)	27.61 ± 8.65	230.06 ± 43.02

Efectos de la erradicación de HP en la gravedad motora, los síntomas no motores y calidad de vida de los pacientes con IICLC y con levodopa oral

Después de la erradicación del HP, en seis de los siete pacientes en tratamiento con IICLC, la puntuación total de la UPDRS mejoró significativamente en 13 puntos en la semana 6 (72.05 ± 0.99) y 20 puntos (66.71 ± 27.04) en la semana 12 en comparación con la visita basal (85.05 ± 25.48 ; $p < 0.0001$). Excepto en la Parte 1, todas las subescalas de la UPDRS mejoraron significativamente en la semana 12. La UPDRS-II mejoró aproximadamente en 3 puntos en comparación con la visita basal (21.67 ± 9.46 vs. 18.43 ± 8.10 ; $p = 0.009$). Las puntuaciones de la UPDRS-III mejoraron aproximadamente en 13 puntos en la semana 12 (50.63 ± 13.62 vs. 37.06 ± 15.56 ; $p < 0.0001$). En la UPDRS-Parte IV se observó una mejoría significativa de 1.5 puntos ($p = 0.005$).

Según el cuestionario PD NMS, hubo una tendencia a la mejora en la gravedad de los síntomas gastrointestinales tras la erradicación, aunque no alcanzó significación estadística.

Las puntuaciones totales del cuestionario PDQ-39 también mejoraron significativamente en 19 puntos después de la erradicación a las 12 semanas en comparación con la visita basal (79.52 ± 28.21 vs. 60.71 ± 25.49 ; $p = 0.001$). Las

áreas específicas del PDQ-39 que mejoraron significativamente fueron la movilidad (27.38 ± 9.70 vs. 21.16 ± 10.33 ; $p = 0.002$), las actividades de la vida diaria (15.10 ± 4.93 vs. 11.05 ± 5.76 ; $p < 0.001$), el bienestar emocional (9.67 ± 6.39 vs. 7.76 ± 5.59 ; $p = 0.026$) y el estigma (6.14 ± 4.64 vs. 4.00 ± 3.45 ; $p = 0.034$) (Tabla 13).

Tabla 13. Puntuación de escalas semana Basal y semana 12 en pacientes en tratamiento con IICLC que erradicaron el HP

	Visita Basal	Semana 12	Valor de p
UPDRS Total	85.05 ± 25.48	66.71 ± 27.04	$< 0.0001^{**}$
UPDRS-Parte I	13.00 ± 5.00	12.00 ± 4.90	0.500
UPDRS-Parte II	21.67 ± 9.46	18.43 ± 8.10	0.009^{**}
UPDRS-Parte III	50.63 ± 13.62	37.06 ± 15.56	$< 0.0001^{**}$
PDQ-39 Total	79.52 ± 28.21	60.71 ± 25.49	0.001^{**}
Movilidad (PDQ-39)	27.38 ± 9.70	21.16 ± 10.33	0.002^{**}
Actividades de la vida diaria (PDQ-39)	15.10 ± 4.93	11.05 ± 5.76	$< 0.001^{**}$
Bienestar emocional (PDQ-39)	9.67 ± 6.39	7.76 ± 5.59	0.026^{**}
Estigma (PDQ-39)	6.14 ± 4.64	4.0 ± 3.45	0.034^{**}

Por otro lado, en comparación con los pacientes que seguían tratamiento con LD oral y que erradicaron el HP, la puntuación total de la UPDRS mostró una mejoría significativa, disminuyendo de un promedio de 72.20 ± 24.56 en la visita basal a 44.10 ± 26.38 a las 12 semanas, con un valor de $p < 0.0001$, lo que indica una reducción notable en la gravedad de los síntomas de la EP.

En el desglose por subescalas de la UPDRS, se observaron mejoras significativas en todas las áreas. La Parte I, que evalúa el comportamiento mental, la actividad del estado de ánimo y la motivación, mejoró de 11.67 ± 4.82 a 8.54 ± 4.37 ($p = 0.003$). La Parte II, que mide las actividades de la vida diaria, mostró una mejora de 20.54 ± 8.93 a 16.39 ± 7.85 ($p = 0.001$). La Parte III, centrada en la evaluación motora, reflejó una mejora significativa de 49.99 ± 14.07 a 36.17 ± 14.92 ($p < 0.0001$).

En cuanto a la calidad de vida relacionada con la salud y medida a través del PDQ-39, se evidenció también una mejora significativa. La puntuación total del PDQ-39 disminuyó de 75.33 ± 26.88 a 57.64 ± 24.75 ($p = 0.0005$), reflejando una mejor calidad de vida. Las subescalas del PDQ-39 también mostraron mejoras significativas. La movilidad mejoró de 26.43 ± 8.89 a 19.78 ± 9.42 ($p = 0.0009$); las actividades de la vida diaria pasaron de 14.58 ± 5.01 a 10.92 ± 4.88 ($p < 0.001$); el bienestar emocional mejoró de 9.03 ± 5.76 a 6.81 ± 4.67 ($p = 0.010$); y el estigma disminuyó de 5.89 ± 4.55 a 3.87 ± 3.22 ($p = 0.005$) (Tabla 14).

Tabla 14. Comparación de la puntuación de escalas (Basal vs. semana 12) en pacientes en tratamiento con levodopa oral que erradicaron el HP.

Medida	Visita Basal	Semana 12	Valor de p
UPDRS Total	72.20 ± 24.56	44.10 ± 26.38	< 0.0001**
UPDRS-Parte I	11.67 ± 4.82	8.54 ± 4.37	0.003
UPDRS-Parte II	20.54 ± 8.93	16.39 ± 7.85	0.001
UPDRS-Parte III	49.99 ± 14.07	36.17 ± 14.92	< 0.0001
PDQ-39 Total	75.33 ± 26.88	57.64 ± 24.75	0.0005**
Movilidad (PDQ-39)	26.43 ± 8.89	19.78 ± 9.42	0.0009
Actividades de la vida diaria (PDQ-39)	14.58 ± 5.01	10.92 ± 4.88	< 0.001
Bienestar emocional (PDQ-39)	9.03 ± 5.76	6.81 ± 4.67	0.010
Estigma (PDQ-39)	5.89 ± 4.55	3.87 ± 3.22	0.005

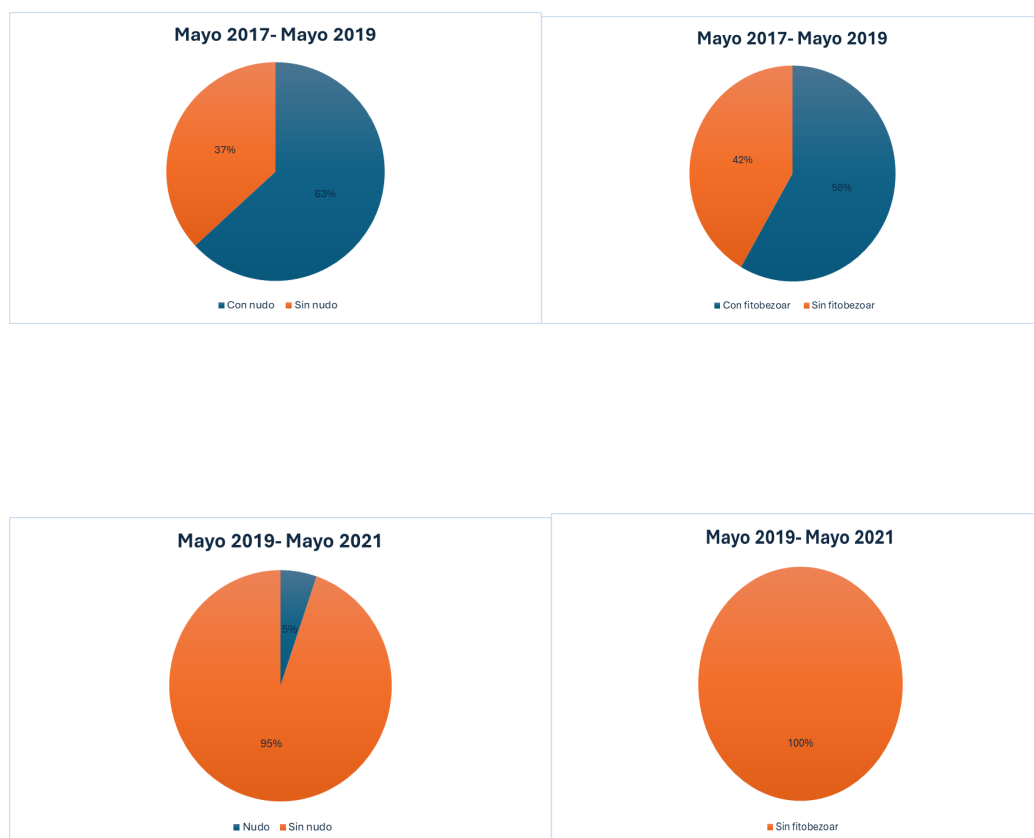
5.2 ESTUDIO 2. Desarrollar y validar una guía de consejo dietético específicamente dirigida a pacientes que reciben IICLC, con el propósito de prevenir la formación de bezoares y mejorar la corbomortalidad.

Se incluyeron 19 pacientes portadores de IICLC. Durante el periodo de mayo del 2017 hasta mayo de 2019, un 63% (doce pacientes) de los tratados con IICLC sufrieron un nudo distal, de los cuáles un 36,84% (siete pacientes) evolucionaron a un fitobezoar.

Los recambios de la sonda interna se llevaron a cabo siguiendo un protocolo estandarizado, realizándose cada 12 meses.

Durante el período comprendido entre junio de 2019 y mayo de 2021, posterior a la implementación del consejo dietético, solo una paciente de los 19 incluidos en la muestra experimentó un nudo distal, y no se registró la formación de ningún bezoar. (Gráfico 8)

Gráfico 8: Formación de nudos y bezoares entre los periodos pre-consejo (mayo 2017-mayo 2019) y post-consejo (mayo 2019-mayo 2021)



Tras verificar estos resultados, se llevó a cabo un análisis de la muestra de pacientes anterior a la implementación del consejo dietético (mayo de 2017 a mayo de 2019) para determinar si existían otras variables que pudieran influir en la formación de nudos distales y fitobezoares, independientemente de nuestras intervenciones.

La media de edad de los siete pacientes que desarrollaron un fitobezoar fue de 69,37 años (rango: 57-81), con una edad de inicio de la EP de 50,58 años (rango: 36-71), y una duración media como portadores de levodopa intraduodenal de 37,60 meses (rango: 4-80).

Se realizó un test no paramétrico de comparación de muestras independientes (Mann-Whitney U test) para valorar la existencia de diferencias significativas entre los pacientes que sufrieron un nudo y aquellos que no lo experimentaron previo al consejo dietético, respecto a la edad del paciente, años de evolución de la EP, y la edad de inicio de la EP; no se observó ninguna diferencia significativa.

De la muestra que sufrió un bezoar los dos años previos al consejo dietético su media de edad fue de 69,29 años (57-81), con una edad de inicio de la EP de 50,29 años (36-71) y una media siendo portadores de LD intraduodenal de 35,29 meses (4-68 meses). No hubo diferencias significativas en los perfiles de los pacientes que no sufrieron bezoar con los que lo sufrieron, ni entre los que formaron o no nudos distales.

Tabla 15: Características de la población que sufrió un bezoar previo al consejo dietético

	N (7)	Mínimo	Máximo	Media	Desviación standard
Edad del paciente		57	81	69,29	9,032
Año diagnóstico de la EP		1989	2005	1996,00	5,416
Edad inicio de la EP		36	71	50,29	12,867
Años de fluctuaciones hasta iniciar IICLC		2	12	6,00	3,317
Dosis equivalentes de levodopa oral pre IICLC		609	2312	1252,00	543,524
Meses en tratamiento con IICLC		4	68	35,29	23,514

En la Tabla 16 se puede ver que un 50% de las mujeres tuvieron un fitobezoar en comparación con un 22,2% de los hombres, y en la Tabla 17 se observa que un 80% de las mujeres presentaron un nudo, en comparación con un 44,4% de los hombres. Al examinar si el hecho de ser mujer influyó en la formación de bezoares o nudos, no se pudieron comprobar diferencias estadísticamente significativas (Chi cuadrado $p=0,210$ bezoares) y (Chi cuadrado $p=0,109$ nudos).

La n de la muestra podría ser uno de los motivos por los que no se obtiene significación.

Tabla 16.Género de los pacientes y formación de bezoares

	Bezoar	Sin Bezoar
Mujer	5	5
%	50%	50%
Varón	2	7
% sexo	22,2%	77,8%

Tabla 17: Género de los pacientes y formación de nudo previo a la formación del bezoar

	Con nudo	Sin nudo
Mujer	8	2
%	80%	20%
Varón	4	5
% sexo	44.4%	56.6%

En el análisis de las medicaciones y su posible relación con la formación de nudos y fitobezoares, no se demostró que el hecho de tomar antidepresivos influyera en la formación de nudos en la zona distal de la sonda duodenal ($p=0,27$) (Tabla 18).

Tabla 18. Tratamiento antidepresivo y nudo previo a la formación del bezoar

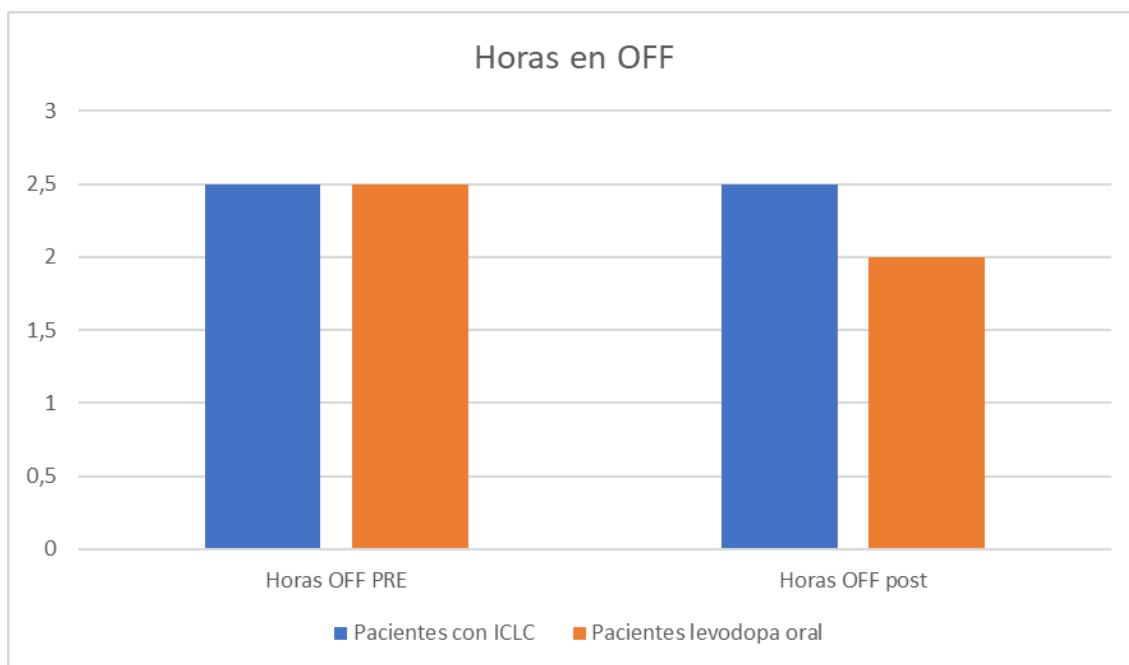
	Con nudo	Sin nudo
Pacientes con tto antidepresivo	4	6
%	40%	60%
Pacientes sin tto antidepresivo	8	1
% sexo	88.9%	11.1%

5.3 ESTUDIO 3. Comparar determinados índices de eficacia del tratamiento con LD intraduodenal versus LD oral en pacientes con fluctuaciones motoras tratados con IBP y tras modificar el horario de toma de estos fármacos de la mañana a la noche, a través de la evaluación del tiempo OFF y de la calidad de vida mediante el cuestionario PDQ-39 (Parkinson's Disease Questionnaire-39).

Debido al pequeño número de pacientes reclutados para esta tercera línea de investigación, se ha realizado una descripción de los resultados, sin análisis estadístico.

Con respecto a las características epidemiológicas de la muestra, varios datos resultan interesantes. Todos los pacientes presentaban fluctuaciones motoras que no se habían podido controlar con la incorporación de nuevos fármacos orales ni con otras estrategias de enfermería (dieta de distribución proteica, etc.) En relación con la respuesta a la modificación del horario de los IBP, solo en aquellos pacientes tratados con LD oral hubo mejoría significativa en la percepción de la calidad de vida de los pacientes, IICLC y en la reducción del tiempo off (30-60 min) (Gráfico 9). Sin embargo, en el grupo tratado con IICLC no hubo diferencias.

Gráfico 9: Horas OFF pre y post (6 meses) modificación horaria de IBP



En relación a los cambios del cuestionario PDQ-39 en los pacientes tratados con ICLC tras modificar el horario de los IBP, las puntuaciones a los 3 y 6 meses muestran poca variabilidad, tal como se refleja en la Tabla 19.

Tabla 19: Pacientes tratados con IICLC: PDQ-39 y modificación de la dosis de IBP de la mañana a la noche: basal , post 3 meses y post 6 meses

	Sexo	Edad	Años de evolución de la EP	Años con levodopa	Dosis equivalente de levodopa (mg) LEDD	PDQ-39 Basal	PDQ-39 Post 3 m	PDQ-39 Post 6 m	IBP
Caso 1	Varón	63	10	10	1320	64	60	66	Omeprazol
Caso 2	Mujer	71	12	11	1425	73	76	71	Omeprazol
Caso 3	Varón	67	11	11	1340	48	42	50	Omeprazol
Caso 4	Varón	68	12	12	1680	57	58	56	Omeprazol
Caso 5	Mujer	72	9	8	1540	82	89	79	Pantoprazol
Caso 6	Varón	73	8	7	1380	74	72	75	Omeprazol
Caso 7	Varón	76	13	13	1845	76	71	76	Omeprazol

En el caso de los siete pacientes tratados con levodopa oral a los que se les modificó el horario de IBP, la mayoría mostraron una estabilidad o mejora de las puntuaciones totales en el cuestionario PDQ-39, aunque un paciente mostró un empeoramiento temporal antes de mejorar (caso 10). (Tabla 20)

Tabla 20: Pacientes tratados con LD: PDQ-39 y modificación de la dosis de IBP de la mañana a la noche) basal, post 3 meses y post 6 meses.

	Sexo	Edad	Años de evolución	Años con levodopa	Dosis equivalente de levodopa (mg) LEDD	PDQ-39 Basal	PDQ-39 Post 3 m	PDQ-39 Post 6 m	IBP
Caso 8	Mujer	73	10	9	1350	58	50	52	Omeprazol
Caso 9	Mujer	69	10	10	1150	64	58	56	Omeprazol
Caso 10	Varón	65	9	9	1150	62	64	58	Pantoprazol
Caso 11	Varón	68	11	11	1250	58	57	49	Omeprazol
Caso 12	Varón	71	9	8	1300	79	73	71	Omeprazol
Caso 13	Varón	73	7	7	1200	76	72	73	Esomeprazol
Caso 14	Varón	66	12	11	1450	74	69	62	Omeprazol

DISCUSIÓN

6.1 ESTUDIO 1. Evaluar si la erradicación de la infección gastrointestinal por *HP* en pacientes con *EP* tratados con IICLC mejora las fluctuaciones motoras.

Los principales resultados de esta primera línea de investigación apoyan la hipótesis planteada, pues se ha evidenciado una mejora significativa en los síntomas motores y no motores y en la calidad de vida de los pacientes con *EP* tratados tanto con LD oral como con IICLC tras 12 semanas de erradicar el *HP*. Adicionalmente, se ha observado que el grupo de LD oral se beneficia de su erradicación en mayor grado en comparación con el grupo de IICLC.

La relación entre *HP* y la *EP* ha sido objeto de investigación en los últimos años. Varios estudios epidemiológicos han encontrado una prevalencia significativamente mayor de *HP* en pacientes con *EP* en comparación con controles sanos, lo que, ha generado interés por explorar la posible asociación entre la infección por *HP* y la patogénesis de la *EP*, así como los posibles mecanismos subyacentes de esta relación.

Por otra parte, se ha sugerido que la infección por *HP* puede alterar el pH gástrico y el vaciamiento gástrico, lo que afecta la disolución y el paso de la LD oral al intestino delgado. Además, *HP* podría interactuar con enzimas gástricas e intestinales involucradas en el metabolismo y la absorción de la LD, lo que podría influir en su biodisponibilidad y eficacia terapéutica.

Como se ha demostrado en varios trabajos citados anteriormente, en este

estudio, los pacientes con HP y EP también tienden a mostrar un peor control motor en comparación con aquellos sin infección, y la erradicación de la infección por HP se ha asociado con una mejora en la respuesta a la LD en algunos casos, lo que respalda la hipótesis de que la infección por HP podría ser un factor importante a considerar en el manejo terapéutico de la EP.

Este estudio ha arrojado algo de luz pero también algunas sombras sobre la relación compleja entre la infección por *HP* y la eficacia terapéutica de la LD oral y la LD intraduodenal en pacientes con EP. Los hallazgos respaldan la hipótesis de que la presencia gástrica de HP puede afectar significativamente la absorción de LD oral pero en menor medida a la IICLC, lo que se traduce en un peor control motor en los pacientes con presencia de HP tratados con este fármaco. La erradicación de la infección por *HP* emerge como una intervención terapéutica prometedora para mejorar la respuesta a la LD en pacientes con EP. Sin embargo, se requieren más investigaciones para comprender con mayor profundidad los mecanismos subyacentes y optimizar las estrategias de tratamiento dirigidas a esta interacción entre HP y las dos formas de administración de la LD.

Estos hallazgos tienen implicaciones importantes para el seguimiento y tratamiento de pacientes con EP, y destacan la necesidad valorar el abordaje adecuado de la infección por HP como parte integral del manejo terapéutico de esta enfermedad neurodegenerativa.

6.2 ESTUDIO 2. Desarrollar y validar una guía de consejo dietético específicamente dirigida a pacientes que reciben IICLC, con el propósito de prevenir la formación de bezoares y mejorar la corbomortalidad.

El hallazgo más significativo de esta segunda investigación es que, tras la implementación del consejo dietético, solo una paciente de los 19 incluidos en la muestra experimentó un nudo distal, y no se registró la formación de ningún bezoar. Este dato demuestra que la aplicación de un consejo dietético específico puede contribuir a prevenir la formación de nudos y bezoares, lo que respalda la hipótesis inicialmente planteada.

La IICLC ha demostrado ser un tratamiento muy eficaz en el manejo de los síntomas motores y no motores en pacientes con EP y fluctuaciones. Sin embargo, su efectividad está estrechamente ligada a la colaboración activa, tanto del paciente como de sus familiares, y la implicación decidida del equipo multidisciplinario de profesionales de la salud involucrados en su administración, entre ellos el personal de enfermería. La complejidad técnica inherente al procedimiento de infusión requiere una atención cuidadosa y constante para prevenir posibles complicaciones, entre ellos los bezoares.

Tras la instauración de la terapia con IICLC, las enfermeras desempeñan un papel crucial en la educación tanto del paciente como del cuidador sobre el mantenimiento adecuado de la permeabilidad de la sonda duodenal. Esto implica proporcionar herramientas educativas y capacitación práctica para garantizar que la infusión de LD intraduodenal sea efectiva en todo momento. Es esencial destacar que la inserción de una sonda duodenal a través de una gastrostomía percutánea endoscópica (PEG) en pacientes con EP candidatos

a IICLC no tiene como objetivo principal proporcionar nutrición enteral, sino facilitar la administración del fármaco. Esta distinción es crucial ya que los pacientes continúan ingiriendo alimentos por vía oral con consistencias normales, lo que puede predisponer a la formación de bezoares en la porción distal de la sonda duodenal.

Por lo tanto, es imperativo que el equipo brinde un seguimiento continuo y una educación integral para prevenir posibles complicaciones asociadas con la terapia con IICLC, incluida la formación de bezoares. La colaboración estrecha entre pacientes, cuidadores y profesionales de la salud es fundamental para optimizar los resultados terapéuticos y mejorar la calidad de vida de los pacientes con EP tratados con este enfoque innovador.

Por otra parte, el tratamiento con antidepresivos puede disminuir la motilidad intestinal, hecho descrito en la literatura y en la ficha técnica de muchos de ellos; esta reducción de la motilidad minimizaría en cierto grado el movimiento de la punta de la sonda pudiendo dificultar la formación de nudos. Nuestro estudio apoya esta sugerencia, pues los pacientes que no recibían antidepresivos exhibieron una mayor incidencia de formación de nudos en la región distal de la sonda duodenal. Sin embargo, el análisis estadístico no ha mostrad relación entre la toma de antidepresivos y un menos riesgo de formación de nudos o bezoares,

Por otro lado, se sugiere que la formación de fitobezoares está intrínsecamente vinculada a la previa aparición de nudos en el trayecto de la sonda. Este hallazgo subraya la importancia de considerar la interacción entre diversos

factores en el contexto de la formación de complicaciones gastrointestinales en pacientes tratados con IICLC.

.

6.3 ESTUDIO 3. Comparar determinados índices de eficacia del tratamiento con LD intraduodenal versus LD oral en pacientes con fluctuaciones motoras tratados con IBP y tras modificar el horario de toma de estos fármacos de la mañana a la noche, a través de la evaluación del tiempo OFF y de la calidad de vida mediante el cuestionario PDQ-39 (Parkinson's Disease Questionnaire-39).

En esta tercera línea de investigación se realizó un análisis prospectivo sobre el manejo de los IBP en una serie de 14 pacientes con EP con fluctuaciones motoras, algunos tratados con levodopa oral y otros con IICLC, a los cuales se les cambió la hora de administración del IBP de la mañana a la noche, Dicho análisis sugiere que modificar el horario de los IBP de la mañana a la noche con el objetivo que el enlentecimiento gástrico no afecte a la absorción de la levodopa puede ser beneficiosa para mejorar las fluctuaciones y la calidad de vida (o capacidad para desempeñar las actividades de la vida diaria) en los pacientes tratados con levodopa oral, pero no en aquellos tratados con ILCL. Sin embargo, al tratarse de una muestra pequeña de pacientes, estos resultados deben ser interpretados en el contexto de las limitaciones metodológicas correspondientes. Por otra parte, este efecto puede variar en magnitud y temporalidad entre individuos.

En conclusión, y en relación con los resultados obtenidos, consideramos que la modificación en el horario de los IBP a la noche benefició a los pacientes tratados con levodopa oral y no así a los que estaban en tratamiento con IICLC. Algunas de las posibles causas por los que los pacientes con IICLC no

se benefician de la modificación del horario de los IBP sería que al administrar LD directamente en el duodeno, se evita el paso por el estómago, donde la LD puede degradarse debido al ácido gástrico y a las enzimas digestivas y donde los IBP actúan. Esto puede aumentar la cantidad de levodopa disponible para su absorción en el intestino delgado. La levodopa administrada directamente en el duodeno puede ser absorbida más eficientemente que la levodopa oral. Estas diferencias en la absorción intestinal pueden estar relacionadas con el transporte activo de levodopa a través de la mucosa intestinal, cuya capacidad de absorción de la levodopa oral, también puede verse afectada por la presencia de alimentos en el estómago, sobre todo por aquellos ricos en proteínas. Al administrar levodopa intraduodenal, esta interacción con los alimentos puede reducirse, lo que podría mejorar la absorción de levodopa evitando así cambios significativos que empeoren su biodisponibilidad.

Se podría considerar modificar el horario de los IBP en pacientes con EP tratados con levodopa oral, pues es igual de eficaz, seguro, y bien tolerado, y añadirlo como una estrategia más para mejorar las fluctuaciones motoras y/o la absorción de la levodopa oral. En cualquier caso, un estudio con más escalas neurológicas, como un mayor tiempo de seguimiento y un mayor número de pacientes se antojan necesarios para poder sacar conclusiones más definitivas y ampliar la comprensión sobre el impacto de esta intervención en el manejo terapéutico de la enfermedad de Parkinson.

La conclusión de una tesis doctoral es un momento crucial para reflexionar sobre los hallazgos obtenidos durante el proceso de investigación y

contextualizar su importancia dentro del campo de estudio. En el caso de esta tesis, centrada en los factores digestivos que pueden afectar la absorción de la IICLC, es fundamental reconocer tanto los logros alcanzados como las limitaciones encontradas.

A lo largo de esta investigación, se han obtenido resultados significativos que contribuyen al entendimiento de cómo los factores digestivos pueden influir en la eficacia de la IICLC en pacientes con EP. Estos hallazgos tienen el potencial de impactar positivamente en el manejo clínico de esta enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, como en toda investigación científica, también se han identificado áreas de incertidumbre que plantean nuevas preguntas y desafíos.

Es crucial reconocer que el tamaño reducido de la muestra es una limitación inherente en este estudio y en muchas otras líneas de investigación. Esta limitación puede comprometer la generalización de los resultados y la robustez de las conclusiones. Por tanto, es imperativo abordar esta limitación mediante la realización de estudios complementarios con muestras más grandes y preferiblemente multicéntricos.

La inclusión de más participantes en futuras investigaciones permitirá aumentar el poder estadístico del estudio, lo que facilitará la detección de efectos reales y minimizará la posibilidad de resultados sesgados o espurios. Además, una muestra más grande ofrecerá una visión más completa y representativa de la población de pacientes con EP que reciben tratamiento con IICLC, lo que permitirá una generalización más confiable de los resultados.

Al adoptar esta estrategia, no solo se fortalecerá la validez y la aplicabilidad de los hallazgos de esta tesis, sino que también sentará las bases para futuras investigaciones que profundicen en este tema y aborden nuevas preguntas emergentes. En última instancia, este enfoque contribuirá al progreso continuo del conocimiento científico en el campo de la EP y mejorará las prácticas clínicas relacionadas con el tratamiento de esta enfermedad neurodegenerativa.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES FINALES DE LA TESIS

Las principales conclusiones de esta tesis doctoral son:

1. En los pacientes con EP tratados tanto con LD oral como con IICLC existe una mejora significativa tanto en los síntomas motores como no motores y también en la calidad de vida tras 12 semanas de erradicar el HP. El grupo de LD oral se beneficia de su erradicación en mayor grado en comparación con el grupo de IICLC.
2. La aplicación de un consejo dietético específico para los pacientes portadores de IICLC puede contribuir a prevenir la formación de nudos y bezoares.
3. Los pacientes tratados con levodopa oral, y sin embargo no aquellos tratados con IICLC, pueden obtener un beneficio si se modifica la toma de IBP de la mañana a la noche. Este hecho se debería a una menor interferencia con la absorción de la levodopa durante el día, y se traduciría en una mejora de las fluctuaciones y de su calidad de vida.

LÍNEAS DE FUTURO

8. LÍNEAS DE FUTURO

Los resultados de esta tesis doctoral demuestran que la erradicación del HP en pacientes con EP tratados con LD o con IICLC mejora significativamente tanto los síntomas motores como no motores, además de la calidad de vida. El grupo tratado con LD oral muestra un mayor beneficio comparado con el grupo tratado con IICLC. En este contexto, las futuras líneas de investigación podrían centrarse en varios aspectos clave.

En primer lugar, es fundamental realizar estudios longitudinales para evaluar si los beneficios observados a las 12 semanas de la erradicación de HP persisten a largo plazo. Además, sería valioso comparar diferentes métodos de erradicación de HP para identificar el tratamiento más efectivo para los pacientes con EP. También es importante explorar los mecanismos biológicos mediante los cuales la erradicación de HP mejora los síntomas de EP, ya que esto podría abrir nuevas vías terapéuticas y proporcionar un entendimiento más profundo de la relación entre HP y EP.

En cuanto a las intervenciones dietéticas, la prevención de la formación de nudos y bezoares en pacientes con IICLC a través de un consejo dietético específico es una área prometedora. Futuras investigaciones deberían centrarse en el desarrollo y validación de protocolos dietéticos específicos que minimicen la formación de nudos y bezoares, mejorando así la tolerancia y eficacia del tratamiento. Implementar estudios de cohorte multicéntricos permitiría evaluar la eficacia y aplicabilidad de las recomendaciones dietéticas en diversas poblaciones, aumentando la validez externa de los hallazgos.

Además, investigar cómo diferentes componentes de la dieta influyen en la absorción y eficacia del tratamiento con IICLC podría proporcionar información valiosa para optimizar las recomendaciones dietéticas.

Por otro lado, el hallazgo de que los pacientes tratados con levodopa oral pueden beneficiarse de cambiar la toma de inhibidores de la bomba de protones (IBP) de la mañana a la noche sugiere nuevas áreas de investigación. Realizar ensayos controlados aleatorizados para confirmar estos hallazgos y determinar las pautas óptimas de administración de IBP en combinación con levodopa oral es esencial. Investigar cómo esta modificación en la administración de IBP afecta las fluctuaciones motoras y la calidad de vida de los pacientes a largo plazo también es crucial para mejorar el manejo de la EP. Además, estudiar las interacciones farmacocinéticas entre levodopa y IBP podría revelar los mecanismos detrás de la mejora observada, permitiendo optimizar los regímenes de tratamiento y minimizar las interacciones adversas.

En conclusión, las líneas de investigación propuestas tienen el potencial de mejorar la eficacia del tratamiento y en consecuencia mejorar la calidad de vida de los pacientes con EP y contribuir a un mayor entendimiento de la enfermedad y sus tratamientos. Implementar estos estudios futuros podría proporcionar una base sólida para la personalización de las terapias y la optimización de los resultados clínicos en pacientes con EP.

BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez-Esteban J, Mínguez-Castellanos A, Berganzo K, Tijero B, Luquin R, Zarranz JJ. Enfermedades caracterizadas por los trastornos del movimiento. . 6th ed. Madrid: Elsevier; 2018. 413–466 p.
2. Gómez-Esteban JC, Zarranz JJ, Lezcano E, Tijero B, Luna A, Velasco F, et al. Influence of Motor Symptoms upon the Quality of Life of Patients with Parkinson's Disease. *Eur Neurol*. 2007;57(3):161–5.
3. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol*. 2020 Jan 27;27(1):27–42.
4. Benito León J. Epidemiología de la enfermedad de Parkinson en España y su contextualización mundial. *Rev Neurol*. 2018;66(04):125.
5. Zesiewicz TA. Parkinson Disease. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2019 Aug;25(4):896–918.
6. Cófreces P, Ofman SD, Estay JA, Hermida PD. Enfermedad de Parkinson: una actualización bibliográfica de los aspectos psicosociales. *Rev Fac Cienc Med Cordoba*. 2022 Jun 6;79(2):181–7.
7. Marras C, Canning CG, Goldman SM. Environment, lifestyle, and Parkinson's disease: Implications for prevention in the next decade. *Movement Disorders*. 2019 Jun 15;34(6):801–11.
8. McKnight S, Hack N. Toxin-Induced Parkinsonism. *Neurol Clin*. 2020 Nov;38(4):853–65.

9. Scheperjans F, Pekkonen E, Kaakkola S, Auvinen P. Linking Smoking, Coffee, Urate, and Parkinson's Disease – A Role for Gut Microbiota? *J Parkinsons Dis.* 2015 Jun 1;5(2):255–62.
10. Driver JA, Kurth T, Buring JE, Gaziano JM, Logroscino G. Parkinson disease and risk of mortality. *Neurology.* 2008 Apr 15;70(16_part_2):1423–30.
11. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Mar 23;3(1):17013.
12. Postuma RB, Berg D. Prodromal Parkinson's Disease: The Decade Past, the Decade to Come. *Movement Disorders.* 2019 May 28;34(5):665–75.
13. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol.* 2009 Dec;8(12):1128–39.
14. Kulisevsky J, Oliveira L, Fox SH. Update in therapeutic strategies for Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2018 Aug;31(4):439–47.
15. Csoti I, Jost WH, Reichmann H. Parkinson's disease between internal medicine and neurology. *J Neural Transm.* 2016 Jan 23;123(1):3–17.
16. Djaldetti R, Ziv I, Melamed E. The mystery of motor asymmetry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006 Sep;5(9):796–802.
17. Williams DR, Litvan I. Parkinsonian Syndromes. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology.* 2013 Oct;19:1189–212.

18. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease. JAMA. 2020 Feb 11;323(6):548.
19. Cubo E, Alonso A, Arbizu J. Diagnóstico por neuroimagen estructural. Neurosonografía. Neuroimagen funcional. 4th ed. Arbelo González JM, editor. Madrid; 2019. 49–66 p.
20. Jost WH, Kulisevsky J, LeWitt PA. Inhaled levodopa for threatening impending OFF episodes in managing Parkinson's disease. J Neural Transm. 2023 Jun 23;130(6):821–6.
21. Yan R, Cai H, Cui Y, Su D, Cai G, Lin F, et al. Comparative efficacy and safety of monoamine oxidase type B inhibitors plus channel blockers and monoamine oxidase type B inhibitors as adjuvant therapy to levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Neurol. 2023 Apr 11;30(4):1118–34.
22. Leta V, Klingelhoefer L, Longardner K, Campagnolo M, Levent HÇ, Aureli F, et al. Gastrointestinal barriers to levodopa transport and absorption in Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2023 May 7;30(5):1465–80.
23. Wang R, Shih LC. Parkinson's disease – current treatment. Curr Opin Neurol. 2023 Aug;36(4):302–8.
24. Leyden E, Tadi P. Carbidopa. 2024.
25. Jost ST, Kaldenbach M, Antonini A, Martinez-Martin P, Timmermann L, Odin P, et al. Levodopa Dose Equivalency in Parkinson's Disease: Updated Systematic Review and Proposals. Movement Disorders. 2023 Jul 5;38(7):1236–52.

26. 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. *Movement Disorders*. 2007 Jun 15;22(8):1145–9.
27. 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. *Movement Disorders*. 2009 Jul 30;24(10):1468–74.
28. Antonini A, Odin P. Pros and cons of apomorphine and l-dopa continuous infusion in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Dec;15:S97–100.
29. Lundqvist C. Continuous levodopa for advanced Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007 Jun;3(3):335–48.
30. Nutt JG, Woodward WR, Hammerstad JP, Carter JH, Anderson JL. The "On–Off" Phenomenon in Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*. 1984 Feb 23;310(8):483–8.
31. Kurlan R, Rothfield KP, Woodward WR, Nutt JG, Miller C, Lichter D, et al. Erratic gastric emptying of levodopa may cause "random" fluctuations of parkinsonian mobility. *Neurology*. 1988 Mar;38(3):419–419.
32. Campins Romeu M, Sastre Bataller I, Pons Beltrán V, Baviera Muñoz R, Losada López M, Morata Martínez C, et al. Efectos adversos y complicaciones de la infusión intestinal continua de levodopa-carbidopa en una cohorte de pacientes con enfermedad de Parkinson de un hospital terciario. *Rev Neurol*. 2022;74(05):143.

33. Ilie OD, Ciobica A, McKenna J, Doroftei B, Mavroudis I. Minireview on the Relations between Gut Microflora and Parkinson's Disease: Further Biochemical (Oxidative Stress), Inflammatory, and Neurological Particularities. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Feb 5;2020:1–15.
34. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu K V., Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 2019 Oct 1;99(4):1877–2013.
35. Mittal R, Debs LH, Patel AP, Nguyen D, Patel K, O'Connor G, et al. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut–Brain Axis. *J Cell Physiol*. 2017 Sep 10;232(9):2359–72.
36. Fields CT, Sampson TR, Bruce-Keller AJ, Kiraly DD, Hsiao EY, de Vries GJ. Defining Dysbiosis in Disorders of Movement and Motivation. *The Journal of Neuroscience*. 2018 Oct 31;38(44):9414–22.
37. Miraglia F, Colla E. Microbiome, Parkinson's Disease and Molecular Mimicry. *Cells*. 2019 Mar 7;8(3):222.
38. Elfil M, Kamel S, Kandil M, Koo BB, Schaefer SM. Implications of the Gut Microbiome in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. 2020 Jun 24;35(6):921–33.
39. Perez-Pardo P, Hartog M, Garssen J, Kraneveld AD. Microbes Tickling Your Tummy: the Importance of the Gut-Brain Axis in Parkinson's Disease. *Curr Behav Neurosci Rep*. 2017 Dec 8;4(4):361–8.

40. Edwards L, Quigley EMM, Hofman R, Pfeiffer RF. Gastrointestinal symptoms in parkinson disease: 18-month follow-up study. *Movement Disorders*. 1993 Jan 12;8(1):83–6.
41. Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction. *F1000Res*. 2019 Oct 28;8:1800.
42. Perry SE, Borders JC, Dakin AE, Troche MS. Characterizing Quality of Life in Caregivers of People with Parkinson’s Disease and Dysphagia. *Dysphagia*. 2022 Jun 15;37(3):523–32.
43. Chung KA, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in the synucleinopathies. *Clinical Autonomic Research*. 2021 Feb 27;31(1):77–99.
44. Soliman H, Coffin B, Gourcerol G. Gastroparesis in Parkinson Disease: Pathophysiology, and Clinical Management. *Brain Sci*. 2021 Jun 23;11(7):831.
45. González Fernández J, Prieto Tedejo R, Velasco Palacios L, Jorge Roldán S, Cubo Delgado E. Trastornos digestivos en la enfermedad de Parkinson: disfagia y sialorrea. *Rev Neurol*. 2010;50(S02):51.
46. Silvestre-Rangil J, Silvestre FJ, Puente-Sandoval A, Requeni-Bernal J, Simo-Ruiz JM. Clinical-therapeutic management of drooling: Review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;e763–6.
47. Douglas CR. Fisiología de la secreción salivar. *Tratado de fisiología aplicado a fonoaudiología*. . São Paulo: Robe: Robe; 2002. 326–336 p.

48. Proulx M, De Courval FP, Wiseman MA, Panisset M. Salivary production in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2005 Feb 10;20(2):204–7.
49. Hyson HC, Johnson AM, Jog MS. Sublingual Atropine for sialorrhea secondary to parkinsonism: A pilot study. *Movement Disorders*. 2002 Nov 24;17(6):1318–20.
50. Isaacson J, Patel S, Torres-Yaghi Y, Pagán F. Sialorrhea in Parkinson's Disease. *Toxins (Basel)*. 2020 Oct 31;12(11):691.
51. D^a María Lorca Larrosa. Tratamiento de la Sialorrea y Análisis de los Elementos Traza en Saliva en Pacientes con Discapacidad Psíquica. [Murcia]: Universidad de Murcia; 2017.
52. Sochaniwskyj AE. Drool quantification: noninvasive technique. *Arch Phys Med Rehabil*. 1982 Dec;63(12):605–7.
53. Thomas-Stonell N, Greenberg J. Three treatment approaches and clinical factors in the reduction of drooling. *Dysphagia*. 1988 Jun;3(2):73–8.
54. ERASMUS CE, VAN HULST K, VAN DEN HOOGEN FJ, VAN LIMBEEK J, ROELEVELD N, VEERMAN EC, et al. Thickened saliva after effective management of drooling with botulinum toxin A. *Dev Med Child Neurol*. 2010 Jun 10;52(6).
55. Ko SH, Shin YB, Min JH, Shin MJ, Chang JH, Shin YI, et al. Botulinum Toxin in the Treatment of Drooling in Tetraplegic Patients With Brain Injury. *Ann Rehabil Med*. 2013;37(6):796.

56. Aguilar Rebolledo F. Tratamiento de sialorrea en enfermedades neurológicas más frecuentes del adulto. *Plast & Rest Neurol.* 2006;5(2):123–8.
57. Yellepeddi VK, Race JA, McFarland MM, Constance JE, Fanaeian E, Murphy NA. Effectiveness of atropine in managing sialorrhea: A systematic review and meta-analysis. *Int Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2024 Apr 5;
58. Hidalgo S. J, Delucchi W. P, Sepúlveda A. I, Alarcón G. R. Cirugía de desfuncionalización de glándulas salivales mayores en sialorrea masiva. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello.* 2023 Jun;83(2):141–9.
59. Alvarenga A, Campos M, Dias M, Melão L, Estevão-Costa J. BOTOX-A injection of salivary glands for drooling. *J Pediatr Surg.* 2017 Aug;52(8):1283–6.
60. Yilmaz Kusbeci O, Koken T, Demirbas H, Koca B. P1.014 Sialorrhea and salivary composition in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 Dec;15:S32.
61. Serra Pueyo J. Puesta al día en el reflujo gastroesofágico. *Gastroenterol Hepatol.* 2014 Feb;37(2):73–82.
62. Bonfiglio F, Hysi PG, Ek W, Karhunen V, Rivera N V., Männikkö M, et al. A meta-analysis of reflux genome-wide association studies in 6750 Northern Europeans from the general population. *Neurogastroenterology & Motility.* 2017 Feb 3;29(2).

63. Katzka DA, Kahrilas PJ. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *BMJ* [Internet]. 2020 Nov 23;m3786. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.m3786>
64. Dután Ortiz FG, Lema Tixi CE, Vélez Vinueza VV, Padilla Manzano EP. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. *RECIAMUC* [Internet]. 2019 Apr 30;3(1):572–96. Available from: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/354>
65. Schnoll-Sussman F, Niec R, Katz PO. Proton Pump Inhibitors. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020 Apr;30(2):239–51.
66. McIntosh E. Dysphagia. *Home Healthc Now*. 2023 Jan;41(1):36–41.
67. Koomson D, Freeth H, Goodwin A, Srivastava V. Hard to swallow? A review into dysphagia care in patients with Parkinson's disease. *Br J Hosp Med*. 2023 Feb 2;84(2):1–4.
68. Perry SE, Borders JC, Dakin AE, Troche MS. Characterizing Quality of Life in Caregivers of People with Parkinson's Disease and Dysphagia. *Dysphagia*. 2022 Jun 15;37(3):523–32.
69. Arboleda-Montealegre GY, Cano-de-la-Cuerda R, Fernández-de-las-Peñas C, Sanchez-Camarero C, Ortega-Santiago R. Drooling, Swallowing Difficulties and Health Related Quality of Life in Parkinson's Disease Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jul 31;18(15):8138.
70. Sánchez-Sánchez E, Avellaneda-López Y, García-Marín E, Ramírez-Vargas G, Díaz-Jimenez J, Ordonez FJ. Knowledge and Practice of

Health Professionals in the Management of Dysphagia. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb 22;18(4):2139.

71. Triggs J, Pandolfino J. Recent advances in dysphagia management. *F1000Res*. 2019 Aug 29;8:1527.
72. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association medical position statement: Diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5):1589–91.
73. Jung H, Choung RS, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Szarka LA, et al. The Incidence, Prevalence, and Outcomes of Patients With Gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, From 1996 to 2006. *Gastroenterology*. 2009 Apr;136(4):1225–33.
74. Camilleri M, Bharucha AE, Farrugia G. Epidemiology, Mechanisms, and Management of Diabetic Gastroparesis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011 Jan;9(1):5–12.
75. Grover M, Farrugia G, Stanghellini V. Gastroparesis: a turning point in understanding and treatment. *Gut*. 2019 Dec;68(12):2238–50.
76. Viramontes BE, Kim D, Camilleri M, Lee JS, Stephens D, Burton DD, et al. Validation of a stable isotope gastric emptying test for normal, accelerated or delayed gastric emptying. *Neurogastroenterology & Motility*. 2001 Dec 9;13(6):567–74.
77. Hawkey C, Avery A, Coupland CAC, Crooks C, Dumbleton J, Hobbs FDR, et al. Helicobacter pylori eradication for primary prevention of peptic ulcer bleeding in older patients prescribed aspirin in primary care (HEAT):

- a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2022 Nov;400(10363):1597–606.
78. Elias K, Hellström PM, Webb DL, Sundbom M. Gastrointestinal Physiology Before and After Duodenal Switch with Comparisons to Unoperated Lean Controls: Novel Use of the SmartPill Wireless Motility Capsule. *Obes Surg*. 2021 Aug 8;31(8):3483–9.
 79. Preda V, Khoo SSY, Preda T, Lord R V. Gastroparesis with bezoar formation in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: potential relevance for bariatric and other gastric surgery. *BJS Open*. 2023 Jan 6;7(1).
 80. Sullivan A, Temperley L, Ruban A. Pathophysiology, Aetiology and Treatment of Gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 2020 Jun 30;65(6):1615–31.
 81. Egboh S maris C, Abere S. Gastroparesis: A Multidisciplinary Approach to Management. *Cureus*. 2022 Jan 16;
 82. Limketkai BN, LeBrett W, Lin L, Shah ND. Nutritional approaches for gastroparesis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov;5(11):1017–26.
 83. Parkman HP, Blackford AL, Murray HB, Yates KP, Grover M, Malik Z, et al. Characteristics and outcomes of patients with gastroparesis using enteral and/or exclusive parenteral nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2023 May 22;47(4):541–9.
 84. Patterson D, Abell T, Rothstein R, Koch K, Barnett J. A Double-Blind Multicenter Comparison of Domperidone and Metoclopramide in The

Treatment of Diabetic Patients With Symptoms of Gastroparesis Fig. 1.
American Journal of Gastroenterology. 1999 May;94(5):1230–4.

85. Junqueira DR, Bennett D, Huh SY, Fahrbach K, Neupane B, Betts M. Risk of Adverse Events Associated with Domperidone and Metoclopramide in Gastroparesis: Systematic Review and Meta-analysis. *Drugs R D*. 2023 Mar 7;23(1):1–20.
86. Yedla D, Sharmila V. Atypical presentation of domperidone-induced galactorrhea. *Indian J Pharmacol*. 2022;54(5):381–2.
87. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, Tack J, Urbain JL, De Roo M, et al. Improvement of Gastric Emptying in Diabetic Gastroparesis by Erythromycin. *New England Journal of Medicine*. 1990 Apr 12;322(15):1028–31.
88. Ramirez B, Eaker EY, Drane WE, Hocking MP, Sninsky CA. Erythromycin enhances gastric emptying in patients with gastroparesis after vagotomy and antrectomy. *Dig Dis Sci*. 1994 Nov;39(11):2295–300.
89. Richards RD, Davenport K, McCallum RW. The treatment of idiopathic and diabetic gastroparesis with acute intravenous and chronic oral erythromycin. *Am J Gastroenterol*. 1993 Feb;88(2):203–7.
90. Quigley EMM. Constipation in Parkinson's Disease. *Semin Neurol*. 2023 Aug 14;43(04):562–71.
91. Bharucha AE, Lacy BE. Mechanisms, Evaluation, and Management of Chronic Constipation. *Gastroenterology*. 2020 Apr;158(5):1232-1249.e3.

92. Bharucha AE, Wald A. Chronic Constipation. Mayo Clin Proc. 2019 Nov;94(11):2340–57.
93. Sharma A, Rao SSC, Kearns K, Orleck KD, Waldman SA. Review article: diagnosis, management and patient perspectives of the spectrum of constipation disorders. Aliment Pharmacol Ther. 2021 Jun;53(12):1250–67.
94. Lucak S, Lunsford TN, Harris LA. Evaluation and Treatment of Constipation in the Geriatric Population. Clin Geriatr Med. 2021 Feb;37(1):85–102.
95. Mukherjee S, John S. Lactulose. 2024.
96. Piche T, Dapoigny M. Comparative efficacy and safety of lactulose plus paraffin vs polyethylene glycol in functional constipation: a randomised clinical study. United European Gastroenterol J. 2020 Oct;8(8):923–32.
97. Ichijima R, Suzuki S, Esaki M, Sugita T, Ogura K, Kusano C, et al. Efficacy of macrogol 4000 plus electrolytes in bowel preparation for colonoscopy in patients with chronic constipation. BMC Gastroenterol. 2021 Dec 19;21(1):387.
98. Cereda E, Barichella M, Pedrolli C, Pezzoli G. Low-protein and protein-redistribution diets for Parkinson's disease patients with motor fluctuations: A systematic review. Movement Disorders. 2010 Oct 15;25(13):2021–34.
99. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet. 1983 Jun 4;1(8336):1273–5.

100. Mentis A, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2015 Sep 15;20(S1):1–7.
101. Kountouras J, Polyzos SA, Katsinelos P, Zeglinas C, Artemaki F, Tzivras D, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent cardio-cerebrovascular disease: Are current data useful for clinical practice? *Int J Cardiol*. 2017 Apr;233:92.
102. Huang WS, Yang TY, Shen WC, Lin CL, Lin MC, Kao CH. Association between *Helicobacter pylori* infection and dementia. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2014 Aug;21(8):1355–8.
103. Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, Zavos C, Deretzi G, Chatzigeorgiou S, et al. Five-year Survival After *Helicobacter pylori* Eradication in Alzheimer Disease Patients. *Cognitive and Behavioral Neurology*. 2010 Sep;23(3):199–204.
104. Efthymiou G, Dardiotis E, Liaskos C, Marou E, Tsimourtou V, Rigopoulou EI, et al. Immune responses against *Helicobacter pylori*-specific antigens differentiate relapsing remitting from secondary progressive multiple sclerosis. *Sci Rep*. 2017 Aug 11;7(1):7929.
105. Gavalas E, Kountouras J, Boziki M, Zavos C, Polyzos SA, Vlachaki E, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and multiple sclerosis. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(3):353–6.

106. Franceschi F, Gasbarrini A, Polyzos SA, Kountouras J. Extragastric Diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2015 Sep 15;20(S1):40–6.
107. Strang RR. THE ASSOCIATION OF GASTRO-DUODENAL ULCERATION AND PARKINSON'S DISEASE. *Medical Journal of Australia*. 1965 Jun;1(23):842–3.
108. Altschuler E. Gastric *Helicobacter pylori* infection as a cause of idiopathic parkinson disease and non-arteric anterior optic ischemic neuropathy. *Med Hypotheses*. 1996 Nov;47(5):413–4.
109. Pierantozzi M, Pietroiusti A, Brusa L, Galati S, Stefani A, Lunardi G, et al. *Helicobacter pylori* eradication and l-dopa absorption in patients with PD and motor fluctuations. *Neurology*. 2006 Jun 27;66(12):1824–9.
110. Charlett A, Dobbs RJ, Dobbs SM, Weller C, Brady P, Peterson DW. Parkinsonism: siblings share *Helicobacter pylori* seropositivity and facets of syndrome. *Acta Neurol Scand*. 2009 Jan 29;99(1):26–35.
111. Lee WY, Yoon WT, Shin HY, Jeon SH, Rhee P. *Helicobacter pylori* infection and motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2008 Sep 15;23(12):1696–700.
112. Nafisah WY, Mohamed Ibrahim N, Najman Achok H, Hamizah R, Azmin S, Remli R, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Malaysian Parkinson's disease patients. *Journal of Parkinsonism and Restless Legs Syndrome*. 2013 Nov;63.

113. 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. 2012 Jun 17;19(6):864–9.
114. Hashim H, Azmin S, Razlan H, Yahya NW, Tan HJ, Manaf MRA, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* Infection Improves Levodopa Action, Clinical Symptoms and Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease. PLoS One. 2014 Nov 20;9(11):e112330.
115. Hamlet A, Thoreson AC, Nilsson O, Svennerholm AM, Olbe L. Duodenal *Helicobacter pylori* infection differs in cagA genotype between asymptomatic subjects and patients with duodenal ulcers. Gastroenterology. 1999 Feb;116(2):259–68.
116. Pierantozzi M, Pietroiusti A, Sancesario G, Lunardi G, Fedele E, Giacomini P, et al. Reduced L -dopa absorption and increased clinical fluctuations in *Helicobacter pylori* -infected Parkinson's disease patients. Neurological Sciences. 2001 Feb 1;22(1):89–91.
117. Narożańska E, Białecka M, Adamiak-Giera U, Gawrońska-Szklarz B, Sołtan W, Schinwelski M, et al. Pharmacokinetics of Levodopa in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations Depending on the Presence of *Helicobacter pylori* Infection. Clin Neuropharmacol. 2014 Jul;37(4):96–9.
118. Mridula KR, Borgohain R, Chandrasekhar Reddy V, Srinivasarao Bandaru VC, Suryaprabha T. Association of *Helicobacter pylori* with Parkinson's Disease. Journal of Clinical Neurology. 2017;13(2):181.

119. Shen X, Yang H, Wu Y, Zhang D, Jiang H. Meta-analysis: Association of *Helicobacter pylori* infection with Parkinson's diseases. *Helicobacter*. 2017 Oct 9;22(5).
120. Peng NJ. Capsule ¹³ C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2005;11(9):1361.
121. Gisbert JP, -Lama G. Pruebas de aliento en el diagnóstico de enfermedades digestivas. *Gastroenterol Hepatol*. 2005 Sep;28(7):407–16.
122. ZAGARI RM, FRAZZONI L, MARASCO G, FUCCIO L, BAZZOLI F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: a clinical practice update. *Minerva Med*. 2021 Apr;112(2).
123. Roszczenko-Jasińska P, Wojtyś MI, Jagusztyn-Krynicka EK. *Helicobacter pylori* treatment in the post-antibiotics era—searching for new drug targets. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020 Dec 14;104(23):9891–905.
124. Nyholm D, Hellström PM. Effects of *Helicobacter pylori* on Levodopa Pharmacokinetics. *J Parkinsons Dis*. 2021 Feb 2;11(1):61–9.
125. Wei B rong, Zhao Y jia, Cheng Y feng, Huang C, Zhang F. *Helicobacter pylori* infection and Parkinson's Disease: etiology, pathogenesis and levodopa bioavailability. *Immunity & Ageing*. 2024 Jan 2;21(1):1.
126. Zhong R, Chen Q, Zhang X, Li M, Lin W. *Helicobacter pylori* infection is associated with a poor response to levodopa in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2022 Feb 22;269(2):703–11.

127. Ficha técnica de Duodopa. [Internet]. Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/66547/FT_66547.pdf
128. Reddy P, Martinez-Martin P, Rizos A, Martin A, Faye GC, Forgacs I, et al. Intrajejunal Levodopa Versus Conventional Therapy in Parkinson Disease. *Clin Neuropharmacol*. 2012 Sep;35(5):205–7.
129. 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*. 2010 Nov;25(9):536–43.
130. Santos-García D, Añón MJ, Fuster-Sanjurjo L, de la Fuente-Fernández R. Duodenal levodopa/carbidopa infusion therapy in patients with advanced Parkinson's disease leads to improvement in caregivers' stress and burden. *Eur J Neurol*. 2012 Sep 17;19(9):1261–5.
131. Martínez Gorostiaga J, Echevarría Orella E, Calvo Hernández B. [Analysis of proton pump inhibitors anti-ulcer drugs use in the Araba district primary care area]. *Rev Esp Salud Publica*. 2018 Aug 16;92.
132. <https://ics.gencat.cat/ca/assistencia/coneixement-assistencial/medicaments/comissio-farmacoterapeutica/monografics/es-poden-retirar-els-inhibidors-de-la-bomba-de-protons/> [Internet]. Es poden retirar els inhibidors de la bomba de protons? Available from: [https://ics.gencat.cat/ca/assistencia/coneixement-](https://ics.gencat.cat/ca/assistencia/coneixement-assistencial/medicaments/comissio-farmacoterapeutica/monografics/es-poden-retirar-els-inhibidors-de-la-bomba-de-protons/)

assistencial/medicaments/comissio-farmacoterapeutica/monografics/es-poden-retirar-els-inhibidors-de-la-bomba-de-protons/

133. Sánchez LJ, Nombela AM, Velázquez CB, Hernández SH, Carretón M^a JA. Efectos adversos del consumo crónico de omeprazol. FMC [Internet]. 2016 Aug;23(7):416–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1134207216302432>
134. Coba, Cristóbal de la; Argüelles-Arias, Federico; Martín de Argila, Carlos; Júdez, Javier; Linares, Antonio; Ortega-Alonso, Aída; Rodríguez, Enrique; Rodríguez-Téllez, Manuel; Vera, Isabel; Aguilera, Lara; Álvarez, Ángel; Andrade, Raúl J; Bao, Fidencio; C Froilán. Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones: revisión de evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva / Proton-pump inhibitors adverse effects: a review of the evidence and position statement by the Sociedad. Rev esp enferm dig v. 2016;108(4).
135. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. JAMA Intern Med [Internet]. 2016 Feb 1;176(2):238. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2015.7193>
136. Ahrens D, Behrens G, Himmel W, Kochen MM, Chenot JF. Appropriateness of proton pump inhibitor recommendations at hospital discharge and continuation in primary care. Int J Clin Pract [Internet]. 2012 Aug;66(8):767–73. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-1241.2012.02973.x>

137. Kang MK, Shin JH, Kim TJ, Lee JS, Yoon BW, Ko SB. Use of proton pump inhibitor may be associated with progression of cerebral small vessel disease. Mogi M, editor. PLoS One [Internet]. 2022 Dec 21;17(12):e0279257. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0279257>
138. Northuis CA, Bell EJ, Lutsey PL, George KM, Gottesman RF, Mosley TH, et al. Cumulative Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Dementia. Neurology [Internet]. 2023 Oct 31;101(18). Available from: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000207747>
139. Patel J, Wong N, Mehta K, Patel A. Gastroesophageal Reflux Disease. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2023 Sep;50(3):339–50.
140. Laine L, Barkun AN, Saltzman JR, Martel M, Leontiadis GI. ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding. American Journal of Gastroenterology. 2021 May;116(5):899–917.
141. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. BMJ. 2008 Sep 11;337(sep11 2):a1344–a1344.
142. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. New England Journal of Medicine. 2013 Apr 4;368(14):1279–90.
143. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvadó J, San Julián B, et al. Mediterranean diet improves cognition: the

PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
2013 Dec;84(12):1318–25.

