

¹Amin Cervantes-Arriaga, ^{1,2}Mayela Rodríguez-Violante,
³Petra Yescas, ⁴Elisa Alonso-Vilatela

¹Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas
²Clínica de Movimientos Anormales
³Departamento de Neurología
⁴Departamento de Neurogenética y Biología Molecular

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía,
Secretaría de Salud, Distrito Federal, México

Fluctuaciones motoras en enfermedad de Parkinson

Comunicación con: Mayela Rodríguez-Violante
Tel: (55) 5606 3822, extensión 5018. Fax: (55) 5171 6456
Correo electrónico: mrodriguez@innn.edu.mx

Resumen

Introducción: las fluctuaciones motoras son de las principales complicaciones de la terapia de reemplazo dopaminérgico en pacientes con enfermedad de Parkinson. El objetivo de esta investigación fue determinar su incidencia en una cohorte retrospectiva de pacientes mexicanos con enfermedad de Parkinson.

Métodos: se revisaron 584 expedientes de pacientes con enfermedad de Parkinson atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, entre enero de 1990 y junio de 2010.

Resultados: el tiempo de seguimiento de la muestra fue de 4736 personas-año; 33.9 % de los pacientes ($n = 198$) presentó fluctuaciones motoras. La tasa de incidencia persona-tiempo fue de 43 casos por cada 1000 personas-año. La dosis diaria mayor de 600 mg de equivalentes de levodopa y el uso de levodopa fueron los principales factores de riesgo para el desarrollo temprano de fluctuaciones motoras (Hazard ratio de 1.40 [IC 95 % = 1.07-1.83, $p < 0.001$] y de 1.61 [IC 95 % = 1.17-2.23, $p = 0.004$], respectivamente).

Conclusiones: la presentación temprana de fluctuaciones motoras tiene como principales determinantes la dosis de equivalentes de levodopa y el uso de levodopa.

Palabras clave

enfermedad de Parkinson
antiparkinsonianos
levodopa

Summary

Background: motor fluctuations induced by dopamine replacement therapy are among the main complications of the treatment of patients with Parkinson's disease. Our objective was to determine the incidence of motor fluctuations in a retrospective cohort of Mexican patients with Parkinson's disease.

Methods: we reviewed the files of 584 cases of Parkinson's disease patients treated at the National Institute of Neurology and Neurosurgery between 1990 and 2010. We registered the demographic and clinical data to analyze the disease course.

Results: the follow-up was of 4736 person-years. 33.9% of patients ($n = 198$) had motor fluctuations at some point in the evolution of the disease. The rate of person-time incidence was 43 cases per 1000 person-years. The daily dose of levodopa equivalents greater than 600 mg/d and the use of levodopa were the main risk factors for early development of motor fluctuations (HR 1.40 [95 % CI = 1.07 to 1.83, $p < 0.001$] and HR 1.61 [95 % CI = 1.17 to 2.23, $p = 0.004$], respectively).

Conclusions: the main determinants of early development of motor fluctuations are the levodopa equivalent daily dose and the quantity and early use of levodopa.

Key words

parkinson's disease
antiparkinson agents
levodopa

Introducción

La enfermedad de Parkinson constituye la segunda enfermedad neurodegenerativa en frecuencia después de la demencia de Alzheimer. Se ha estimado que en Estados Unidos la incidencia de esta enfermedad en personas mayores de 60 años es de 13.4 por 100 000 habitantes al año.¹

Actualmente el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se basa principalmente en la administración de precursores de dopamina (levodopa) o de agonistas dopaminérgicos. Se sabe que aproximadamente 80 % de los pacientes responde adecuadamente de forma inicial, pero el control de los síntomas motores disminuye gradualmente en los siguientes dos a cinco años y hasta 50 % presentará efectos secundarios

incapacitantes entre los que destacan fluctuaciones motoras, discinesias de pico de dosis y síndrome de disregulación dopaminérgica.²

Las complicaciones o fluctuaciones motoras de la terapia de reemplazo dopaminérgico incluyen acortamiento de la duración del efecto de la levodopa, denominado deterioro de fin de dosis o *wearing off*; pérdida súbita e impredecible del efecto con recurrencia de los síntomas de la enfermedad de Parkinson, denominada “*on-off* impredecible”; y la demora del inicio del efecto tras la administración de la levodopa, denominada retraso del inicio de efecto o *delayed on*. En ocasiones puede presentarse falla de dosis (*dose-failure* o *no-on*). Finalmente, existen otras fluctuaciones menos frecuentes como el empeoramiento al inicio de la dosis (transitorio al inicio de dosis) o el rebote de fin de dosis (exacerbación al final de dosis).

Se estima que las fluctuaciones motoras se presentan en 30 % de los pacientes tratados con levodopa durante tres años, en 50 % a los cinco años y en 70 a 80 % a los 10 años.³ Por otra parte, se ha demostrado que el uso inicial de agonistas dopaminérgicos retrasa el tiempo de presentación de discinesias y reduce el riesgo de desarrollo de complicaciones motoras.^{4,5} Tras dos años de tratamiento, 28 % de los pacientes en tratamiento con pramipexol desarrolla complicaciones dopaminérgicas comparado con 51 % de los pacientes tratados con levodopa.⁶

El objetivo de la presente investigación fue determinar la incidencia de las fluctuaciones motoras en una cohorte retrospectiva de pacientes mexicanos con enfermedad de Parkinson atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Secretaría de Salud, entre enero de 1990 y junio de 2010. Asimismo se analizaron los factores asociados con el desarrollo de estas complicaciones motoras.

Métodos

Se obtuvieron los expedientes correspondientes al diagnóstico de enfermedad de Parkinson (código G20 de la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima versión, CIE-10) de los registros del Departamento de Neurogenética y de la consulta externa del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Secretaría de Salud, atendidos entre enero de 1990 y junio de 2010. Posteriormente se corroboró el cumplimiento de los criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de Reino Unido;⁷ lo anterior fue realizado por al menos uno de los autores y de ser necesario se llegó a una decisión consensuada con al menos dos evaluadores, requiriéndose que uno fuese la especialista en movimientos anormales.

Se incluyeron en el estudio los pacientes con por lo menos dos visitas a la consulta externa en un lapso de 12 meses. Se consideró como paciente activo aquel que hubiera acudido a su última cita programada y quien faltó a su última cita pero acudió a la cita anterior inmediata. Se consideró como

paciente inactivo a quien acumulará dos ausencias consecutivas, incluyendo la última cita programada. Se registraron datos demográficos.

En cuanto a los datos de la enfermedad se registró el año de inicio de la sintomatología motora, el año de diagnóstico de la enfermedad de Parkinson, el hemicuerpo afectado inicialmente y el tipo de inicio (rígido-bradicinético, tremorígeno o inestabilidad postural o de la marcha). Otras variables fueron el tratamiento farmacológico y la dosis indicada en la última cita. Finalmente se registró la presencia de fluctuaciones motoras (deterioro de fin de dosis, retraso en el inicio, *on-off* impredecible) y el año de inicio.

La dosis diaria de equivalentes de levodopa se calculó con la siguiente fórmula:

$$[\text{levodopa (mg)} \times 1 \text{ o levopa} \times 1.25 \text{ si recibía un inhibidor de la COMT}] + [\text{bromocriptina (mg)} \times 10] + [\text{pramipexol (mg)} \times 89] + [\text{rotigotina (mg)} \times 30] + [\text{bromocriptina (mg)} \times 30] + [\text{pergolida (mg)} \times 100] + [\text{lisurida (mg)} \times 100] + [\text{ropinirol (mg)} \times 21.3]$$

El estadio de la enfermedad se registró de acuerdo con la clasificación de Hoehn y Yahr⁸ durante la última cita de los pacientes, y al momento de desarrollar fluctuaciones motoras o congelamiento de la marcha. Cuando el estadio de la clasificación de Hoehn y Yahr no estuviera consignado explícitamente en la nota clínica, se valoró la posibilidad de determinarlo a través de la descripción de la exploración física en la misma nota.

Todos los participantes otorgaron su consentimiento informado, obtenido por el Departamento de Neurogenética o por la Clínica de Movimientos Anormales.

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación y por el Comité de Ética.

Análisis estadístico

Se realizó análisis univariado para evaluar la calidad de los datos recolectados, así como estadística descriptiva y análisis bivariado comparativo mediante *t* de Mann-Whitney y χ^2 , según correspondiera. La comparación entre grupos se efectuó mediante análisis de la varianza. El análisis inicial de las funciones de riesgo de tiempo al evento se llevó a cabo mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. El tiempo de seguimiento se calculó desde el año de ingreso al hospital hasta el año en que se realizó la última visita. El tiempo al evento correspondió a los años transcurridos entre el inicio del tratamiento antiparkinsoniano (levodopa o agonista dopaminérgico) y el desarrollo de fluctuaciones motoras, es decir, la probabilidad acumulada de supervivencia libre de fluctuaciones. La comparación entre dos factores se llevó a cabo mediante prueba de log-rank.

El efecto de las covariables fue analizado mediante modelo de regresión de Cox. Las covariables introducidas al mode-

lo se seleccionaron con base en el análisis bivariado; el criterio para considerar una variable independiente en la construcción del modelo de Cox consistió en obtener una $p < 0.05$ en las pruebas de Mann-Whitney y en Kaplan-Meier. La codificación del evento fue 1 para fluctuaciones motoras y 0 para casos censurados. La probabilidad para el método de pasos se fijó en 0.05 para la entrada y de 0.1 para la salida del modelo.

Se calculó la *Hazard ratio* (HR) con su intervalo de confianza de 95 %. El HR se interpretó como el número de veces que se incrementa el riesgo o la probabilidad de un evento (fluctuaciones) en función de la unidad de cambio de la variable independiente ajustada al resto de covariables del modelo.

La bondad del ajuste del modelo se evaluó mediante -2 log de la verosimilitud ($-2LL$); se consideró que las variables predictoras incluidas en el modelo eran relevantes si la diferencia entre el $-2LL$ previo y posterior a la introducción de las mismas al modelo era estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Resultados

Se revisaron 662 casos cuyo diagnóstico de ingreso al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía correspondió a enfermedad de Parkinson. Posterior a verificar el cumplimiento de los criterios diagnósticos se descartaron 39 que correspondieron a un parkinsonismo atípico y nueve con información insuficiente en el expediente para confirmar el diagnóstico. Se obtuvo un total de 614 casos; de ellos, 584 recibían tratamiento con levodopa (levodopa/carbidopa o levodopa/benserazida) o un agonista dopaminérgico (bromocriptina, pramipexol, rotigotina). Los restantes 30 pacientes se encontraban recibiendo tratamiento solo con un inhibidor de la monoaminooxidasa; 67.6 % ($n = 395$) de la muestra final estuvo conformado por pacientes activos.

El tiempo de seguimiento de la muestra fue equivalente a 4736 personas-año. La media de seguimiento fue de 8.1 ± 5.1 años (rango 1 a 20, mediana 7). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre el tiempo de seguimiento aportado por los pacientes activos e inactivos (7.9 ± 5.2 *adversus* 8.4 ± 4.8 , $p = 0.22$).

El 57.5 % ($n = 336$) de los pacientes tuvo un inicio de la sintomatología motora en el hemisferio derecho. En cuanto al tipo de inicio de la enfermedad de Parkinson, 69.3 % ($n = 405$) comenzó con temblor, 26.1 % ($n = 152$) con rigidez y bradicinesia, mientras que solo 4.6 % ($n = 27$) debutó con inestabilidad de la marcha o postural.

Dado que todos los sujetos recibieron tratamiento farmacológico al momento del diagnóstico, el periodo durante el que recibieron tratamiento correspondió al tiempo transcurrido desde el diagnóstico a la última cita (5.6 ± 0.2 años). A 83.5 % ($n = 488$) se le prescribió alguna formulación con levodopa, de éstos 52.4 % ($n = 256$) la tomaba como monoterapia. Un total de 220 pacientes tomaba levodopa en conjunto con agonistas dopaminérgicos; solo 13 tomaban levodopa

y un iMAO. De los 256 pacientes que solo tomaban levodopa, 39 lo hacían junto con entacapona. La monoterapia con agonistas dopaminérgicos, en su mayoría pramipexol, se prescribió en 12.2 % ($n = 68$) de la muestra y la monoterapia con iMAO en 2.3 % ($n = 13$).

El 33.9 % de los pacientes ($n = 198$) presentó fluctuaciones motoras durante la evolución de la enfermedad de Parkinson. El deterioro de fin de dosis fue la fluctuación más frecuente en 66.5 % de los pacientes con fluctuaciones motoras. El retraso en el inicio del efecto se presentó en 13.7 % ($n = 27$) y el *on/off* impredecible en 6.5 % ($n = 13$) de los pacientes con fluctuaciones.

La tasa de incidencia persona-tiempo fue de 43 casos por cada 1000 personas-año. En los pacientes con fluctuaciones, el tiempo medio transcurrido entre la aparición de éstas y el inicio de los síntomas motores fue de 7.3 ± 3.7 años. El tiempo medio transcurrido entre el diagnóstico-inicio de tratamiento de la enfermedad de Parkinson y la aparición de fluctuaciones fue de 4.6 ± 3.1 años. Finalmente, el tiempo medio entre el inicio de la levodopa y la aparición de las fluctuaciones fue de 3.7 ± 2.9 años.

En el cuadro I se comparan las características principales de los pacientes con y sin fluctuaciones motoras.

El 98.5 % de los pacientes con fluctuaciones motoras utilizaba levodopa, mientras que en el grupo sin fluctuaciones solo 75.9 % recibía levodopa ($p < 0.001$). El 25.3 % de los pacientes con fluctuaciones recibía amantadina, en comparación con 13.7 % en el otro grupo ($p = 0.001$). En la figura 1 se muestra la curva de Kaplan-Meier al comparar a los pacientes con monoterapia con un agonista dopaminérgico con los que recibían un esquema basado en levodopa.

Cuadro I Comparación de las características clínicas de los pacientes sin y con fluctuaciones

	Sin fluctuaciones <i>n</i> (%)	Con fluctuaciones <i>n</i> (%)	<i>p</i>
Sexo femenino	171 (44.3 %)	85 (42.9 %)	0.75
Años de seguimiento	7.3 ± 5.1	9.7 ± 4.5	$< 0.001^*$
Edad al inicio			
de síntomas motores	55.5 ± 13.8	54.1 ± 11.4	0.42
Edad al diagnóstico	58 ± 13.5	56.8 ± 11	0.27
Edad a la última visita	62.9 ± 13.4	63.7 ± 10.6	0.20
Duración de la enfermedad	7.5 ± 5.2	9.9 ± 4.8	$< 0.001^*$
Dosis diaria de equivalentes			
de levodopa	545.6 ± 395.6	875.5 ± 401.6	$< 0.001^*$
Inicio rígido-bradicinético	93 (24.1 %)	59 (29.8 %)	0.16
Inicio tremorígeno	277 (71.8 %)	128 (64.6 %)	0.09
Estadio de HY			
a la última visita	2.3 ± 0.9	2.8 ± 0.9	0.01*

* Estadísticamente significativo, HY = clasificación de Hoehn y Yahr

No hubo diferencias entre la frecuencia de uso ni dosis de agonistas dopaminérgicos (pramipexol, rotigotina, bromocriptina), inhibidores de la monoaminooxidasa (selegilina, rasagilina) e inhibidores de la catecol-O-metil-transferasa (entacapone).

Al comparar los pacientes de acuerdo con el uso de levodopa se observó que 36.2 % de quienes solo recibían levodopa presentaba fluctuaciones motoras tras un tiempo medio de evolución de 9.3 ± 5.6 años. Por otra parte, 44.7 % de los pacientes que recibía levodopa junto con un agonista dopaminérgico presentó fluctuaciones tras un tiempo medio de evolución de 9.1 ± 4.5 años.

Al analizar el tiempo de recibir levodopa antes de la presentación de fluctuaciones motoras, la media fue de 3 ± 0.22 años. No hubo diferencias en el tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas o de diagnóstico y el inicio de manejo con levodopa entre los grupos con y sin fluctuaciones. Sin embargo, existió una diferencia en la dosis diaria de levodopa al momento de iniciar con fluctuaciones; el grupo con fluctuaciones motoras recibía una dosis diaria media de 741.5 ± 323.3 mg, mientras que los que no fluctuaban recibían 571.6 ± 313.4 mg ($p < 0.0001$).

El 3.1 % de los pacientes que únicamente recibían un agonista dopaminérgico presentó fluctuaciones motoras; en este grupo el tiempo medio de evolución fue de 4.2 ± 3.4

años. Estos pacientes con monoterapia con agonistas dopaminérgicos y fluctuaciones recibían pramipexol y la dosis diaria era mayor que en aquellos con pramipexol pero sin fluctuaciones (1.3 ± 1 *adversus* 3.3 ± 0.6 mg).

Respecto a la dosis diaria de equivalentes de levodopa, los pacientes con fluctuaciones motoras recibían una mayor dosis (875.5 ± 401.6 *adversus* 545.6 ± 395.6 , $p < 0.001$).

El análisis de las curvas de Kaplan-Meier al dicotomizar por edad de inicio (≥ 50 *adversus* 51 o más años de edad) no mostró diferencias (log-rank 0.99). En la dosis diaria de equivalentes de levodopa existió una diferencia estadísticamente significativa (log-rank < 0.001): la aparición de fluctuaciones fue más temprana en los pacientes que recibían más de 600 mg al día (figura 2).

Las covariables introducidas al modelo de riesgo proporcional de Cox fueron la duración de la enfermedad de Parkinson mayor de cinco años, uso de levodopa, dosis diaria de equivalente de levodopa y estadio de acuerdo con la clasificación de Hoehn y Yahr.

La dosis diaria de equivalentes de levodopa mayor de 600 mg mostró un HR de 1.40 (IC 95 % = 1.07 a 1.83, $p < 0.001$), mientras que el HR del uso de levodopa fue de 1.61 (IC 95 % 1.17 a 2.23, $p = 0.004$). La bondad del modelo fue adecuada con $-2LL$ ($p < 0.001$).

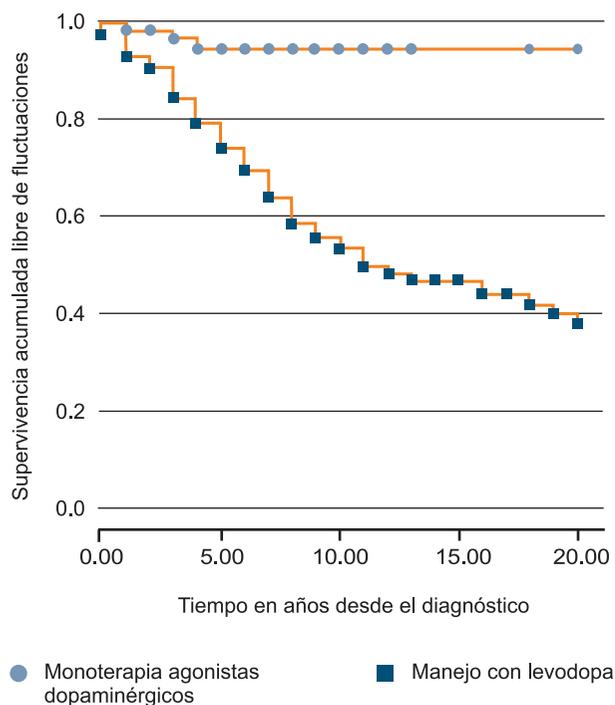


Figura 1 Curva de Kaplan-Meier al comparar los grupos de monoterapia con agonista dopaminérgico y con levodopa (monoterapia o politerapia). Log-rank < 0.001 . Supervivencia expresada como años libres de fluctuaciones

Discusión

Las fluctuaciones motoras son complicaciones frecuentes del tratamiento con reemplazo dopaminérgico, principalmente con levodopa. Los mecanismos posiblemente involucrados son periféricos, inherentes a la levodopa y centrales. Los factores periféricos incluyen vaciamiento gástrico retrasado como consecuencia de la enfermedad de Parkinson y de la activación de dopadecarboxilasa en la mucosa gástrica, que a su vez ocasiona el paso de levodopa a dopamina y la estimulación de los receptores dopaminérgicos gástricos. Los mecanismos centrales propuestos incluyen conversión a dopamina por otras células (serotoninérgicas) incapaces de reciclarla, lo que provoca una estimulación pulsátil en lugar de continua. Otras teorías involucran una regulación a la alta de receptores gabaérgicos e hiperactividad de neuronas estratiales.⁹⁻¹¹

La incidencia de fluctuaciones motoras en pacientes con enfermedad de Parkinson se ha reportado en 82.1 % a los siete años de haber iniciado el tratamiento con levodopa; en pacientes en tratamiento con agonistas dopaminérgicos la incidencia es de 35.7 % a los siete años.¹² En nuestra cohorte retrospectiva, la incidencia acumulada fue de 33.9 % durante un seguimiento medio de 8.1 años (mediana de siete años). La diferencia en el tiempo aportado por pacientes activos e inactivos no tuvo significación estadística, por lo que la probabilidad de sesgo fue baja. El grupo de pacientes que desarrollaron fluctuaciones motoras tuvo una media de seguimiento mayor que aquellos que no las

presentaron; sin embargo, en el análisis multivariado esta diferencia no alcanzó significación estadística.

Estudios iniciales reportaron como factores de riesgo para fluctuaciones motoras el inicio temprano de levodopa, tiempo prolongado de recibirla,¹³ inicio de la enfermedad de Parkinson antes de los 60 años de edad,¹⁴ duración de la enfermedad de Parkinson y dosis de levodopa.¹⁵ Por otra parte, el riesgo es menor en los sujetos en quienes predomina el temblor, con menor duración de la enfermedad de Parkinson y con inicio de levodopa a una edad mayor.¹⁶

En nuestro estudio no se encontró diferencia en el inicio temprano de levodopa (menor a tres años a partir del diagnóstico) ni en un inicio de la sintomatología previa a los 50 años de edad; sin embargo, hubo diferencia en cuanto a la duración de la enfermedad y el uso de levodopa.

Investigaciones recientes han señalado como factores de riesgo para el desarrollo de fluctuaciones motoras, la dosis acumulada de levodopa, la dosis acumulada de equivalentes de levodopa y las discinesias; se sabe también que el tratamiento inicial con pramipexol se asocia con la aparición de fluctuaciones motoras antes que discinesias.^{17,18}

El estudio CALM-PD demostró que el tratamiento inicial con pramipexol reduce significativamente el riesgo de desarrollar deterioro de fin de dosis en comparación con el tratamiento inicial con levodopa (47 % *adversus* 62.7 %), aunque el riesgo de fluctuaciones *on-off* fue el mismo.¹⁹

En el presente estudio se encontró que prácticamente la totalidad de pacientes con fluctuaciones estaba recibiendo levodopa. Por otra parte, no hubo diferencia entre la frecuencia de uso ni dosis de agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la monoaminooxidasa e inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa al comparar los grupos con y sin fluctuaciones.

Se debe destacar que el tiempo transcurrido desde el inicio de la sintomatología motora al momento de presentar fluctuaciones motoras prácticamente fue el mismo tanto para los pacientes que solo recibían levodopa como para aquellos que además recibían agonistas dopaminérgicos.

Finalmente, únicamente 3.1 % de los pacientes que recibían un agonista dopaminérgico como monoterapia presentó fluctuaciones motoras; sin embargo, en este grupo el tiempo medio de inicio de tratamiento al presentar fluctuaciones fue solo de 4.3 años. Lo anterior se debió a que estos pacientes en particular recibían en promedio una dosis de más del doble que los suje-

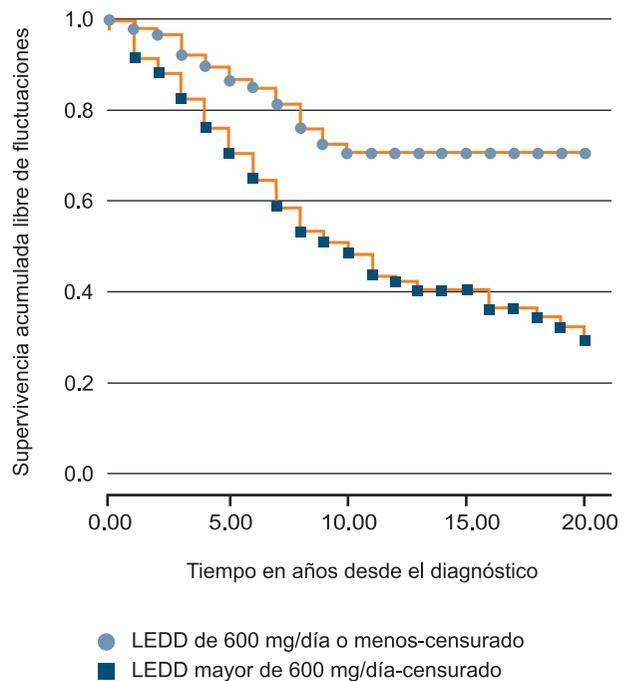


Figura 2 Curva de Kaplan-Meier al comparar los grupos con dosis diaria de levodopa menor de 600 mg y \geq 600 mg. Log-rank < 0.001. Supervivencia expresada como años libres de fluctuaciones

tos en monoterapia con agonistas dopaminérgicos pero sin fluctuaciones.

En cuanto al uso de amantandina se considera esperable una mayor frecuencia de uso en el grupo con complicaciones motoras ya que éstas son la principal indicación de este medicamento.²⁰

Adicionalmente se observó que los sujetos con mayor dosis diaria de levodopa tuvieron mayor riesgo de presentar fluctuaciones motoras. Lo mismo sucedió con los LEDD, sin embargo, debe recordarse que la mayor parte de los pacientes recibía levodopa o levodopa más un agonista dopaminérgico. La dosis media de pramipexol en la muestra fue de 1.5, es decir, 133 equivalentes de levodopa, por lo que en nuestros pacientes la mayor contribución a estos equivalentes fue la dosis de levodopa.

Referencias

- Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Dreetz Gjerstad M, Larsen JP. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neuro* 2008;255(Suppl 5):18-32.
- Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ, Trafficante R. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: non L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2002;20(2):190-99.
- Fox SH, Lang AE. Levodopa-related motor complications. *Phenomenology. Mov Disord* 2008;23(Suppl 3): S509-S515.
- Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double blind levodopa controlled trial. The PKDS009 Study Group. *Drugs* 1998;55(Suppl 1):23-30.

5. Miyasaki JM. Evidence-based initiation of dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *J Neurol* 2010;257(Suppl 2): S309- S313.
6. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284(15):1931-1938.
7. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51(6):745-752. Disponible en <http://jnnp.bmj.com/content/51/6/745.long>
8. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17(5):427-442.
9. Papaetropoulos S, Mash DC. Motor fluctuations and dyskinesias in advanced/end stage Parkinson's disease. A study from a population of brain donors. *J Neural Transm* 2007;114(3):341-345.
10. Widnell K. Pathophysiology of motor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20(Suppl 1):S17-S22.
11. Nutt JG. Motor fluctuations and dyskinesia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2001;8(2):101-108.
12. López IC, Ruiz PJ, del Pozo SV, Bernardos VS. Motor complications in Parkinson's disease: Ten year follow-up study. *Mov Disord* 2010;25(16):2735-2739.
13. Denny AP, Behari M. Motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1999;165(1):18-23.
14. Grandas P, Luquin MR, Rodríguez M, Vaamonde J, Lera G, Obeso JA. Motor fluctuations in Parkinson disease. Risk factors. *Neurologia* 1992;7(5):89-93.
15. Schrag A, Quinn N. Dyskinesia and motor fluctuations in Parkinson's disease: a community based study. *Brain* 2000; 123(Pt 11):2297-2305.
16. Caraceni T, Scigliano G, Musicco M. The occurrence of motor fluctuations in parkinsonian patients treated long term with levodopa: role of early treatment and disease progression. *Neurology* 1991;41(3):380-384.
17. Hauser RA, McDermott MP, Messing S. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006;63(12): 1756-1760.
18. Kum WF, Gao J, Durairajan SS, Man SC, Xie LX, Lu JH, et al. Risk factors in development of motor complications in Chinese patients with idiopathic Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2009;16(8):1034-1037.
19. Parkinson Study Group. A randomized controlled trial comparing pramipexole with levodopa in early Parkinson's disease: design and methods of the CALM-PD Study. *Clin Neuropharmacol* 2000;23(1):34-44.
20. Jankovic J, Stacy M. Medical management of levodopa-associated motor complications in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2007;21(8):677-692.