

Consenso de la Asociación Colombiana de Neurología sobre enfermedad de Parkinson

Tratamiento de las complicaciones motoras en la enfermedad de Parkinson

Treatment of motor complications in Parkinson's disease

Claudia Lucia Moreno López MD (1), Sonia Catalina Cerquera Cleves MD, MSc (2)

**RESUMEN**

Las fluctuaciones motoras y las discinesias hacen parte de las complicaciones motoras que invariablemente se presentarán con la progresión y avance de la enfermedad de Parkinson. Se estima que el 90% de los pacientes las padecen después de 10 años de enfermedad. El tratamiento de estas condiciones requiere entender el patrón, las características y el tipo de fluctuaciones o discinesias de cada paciente. En este capítulo se realiza una revisión detallada sobre cada una de estas complicaciones motoras y se muestran los algoritmos para su abordaje y manejo, incluyendo las indicaciones y recomendaciones de las terapias avanzadas disponibles en Colombia, como la cirugía de estimulación cerebral profunda y la apomorfina subcutánea.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad de Parkinson, complicaciones, tratamiento farmacológico, terapéutica, bombas de infusión, cirugía, estimulación cerebral profunda, consenso (DeCS).

**SUMMARY**

Motor fluctuations and dyskinesias are complications that invariably occur with the progression of Parkinson's disease, affecting about 90% of patients after ten years of disease. The treatment of these conditions requires an understanding of the pattern, features and type of motor fluctuations and dyskinesias in each patient. In this chapter, the characteristics of motor complications are reviewed and the strategies and algorithms for its management are described, including the indications and recommendations of the available advanced therapies in Colombia, such as functional neurosurgery and subcutaneous apomorphine.

**KEYWORDS:** Parkinson's disease, complications, drug therapy, therapeutics, infusion pumps, surgery, deep brain stimulation, consensus (MeSH).

En el contexto de la enfermedad de Parkinson avanzada emergen diversas situaciones clínicas que generan un desafío para el médico tratante. Dentro de estas, hay unas que no son modificables con el tratamiento farmacológico (inestabilidad postural, deformidades, síntomas axiales) y otras que se encuentran bajo el grupo de complicaciones motoras que pueden eventualmente responder al manejo terapéutico. Las complicaciones motoras se pueden dividir en dos categorías: fluctuaciones motoras (variación del estado motor "ON"/"OFF" según cambios en el efecto

de la levodopa) y discinesias asociadas a levodopa (1). Las fluctuaciones de síntomas no motores (autonómicos, neuropsiquiátricos, sensitivos/dolor) también se han descrito hasta en dos tercios de los pacientes que experimentan fluctuaciones motoras, e impactan de forma importante en la independencia y la calidad de vida (2).

La aparición de complicaciones motoras asociadas a la levodopa es casi invariable durante la progresión de la enfermedad de Parkinson; tanto así, que su ausencia puede sugerir que el paciente cursa con un síndrome parkinsoniano

- (1) Médico y neurólogo de la Universidad del Rosario; especialista en Trastornos del Movimiento, Hospital Clinic de Barcelona; neuróloga clínica, Unidad de Movimientos Anormales, Fundación Cardioinfantil, Hospital San José Centro y Grupo de Cirugía Funcional en Trastornos del Movimiento del Hospital San Ignacio. Docente de Neurología, Universidad del Rosario, pregrado y posgrado de Neurología. Neuróloga Clínica Organización Sanitas Internacional.
- (2) Neuróloga, especialista en Movimientos Anormales del Hospital Clinic de Barcelona y la Universidad de Barcelona. Unidad de Neurología, sección de Movimientos Anormales y Grupo de Cirugía Funcional en trastornos del Movimiento, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana. Sección de Movimientos Anormales, Clínica Universitaria Colombia. Neuróloga, Clínica del Country, Bogotá, Colombia

atípico y no con enfermedad de Parkinson idiopática (3). La frecuencia de las complicaciones motoras es, aproximadamente, del 40 al 50% después de 4-6 años de tratamiento con levodopa y de hasta un 90% después de 8 años (4). Entre los factores predictores descritos para la aparición más temprana de fluctuaciones motoras y discinesias, se encuentran la duración mayor de la enfermedad y el haber recibido dosis más altas de levodopa desde el inicio (mayor de 400 mg/día) (5,6).

En las fases iniciales de la enfermedad, la duración de la respuesta a la levodopa suele ser prolongada, lo que permite un adecuado control sintomático de los pacientes con solo tres tomas diarias de esta, gracias a que aun se conserva la capacidad del sistema nigroestriado de convertir la levodopa en dopamina y almacenarla en las vesículas presinápticas, para posteriormente liberarla de forma fisiológica (7). En esta etapa de la enfermedad, la respuesta clínica a una dosis de levodopa puede mantener su efecto por mucho tiempo, a pesar de que la vida media de este fármaco solo sea de 90 a 120 minutos. Este efecto se denomina respuesta de larga duración a la levodopa, que puede extenderse tanto como hasta dos a cuatro semanas después de la suspensión de esta (8). A medida que la degeneración neuronal progresa, el sistema nigroestriado también va perdiendo la habilidad de almacenamiento y liberación fisiológica de la dopamina, lo que lleva a que la respuesta clínica a la levodopa se acorte, se haga más impredecible y errática, y conduce a la aparición de fluctuaciones motoras y discinesias (7,9).

Las fluctuaciones motoras en la enfermedad de Parkinson avanzada se definen como los beneficios variables y en ocasiones no tan predecibles del tratamiento farmacológico con levodopa para combatir los síntomas cardinales de bradicinesia, rigidez y temblor. El estado "ON" se define como la mejoría de los síntomas con la terapia dopaminérgica, mientras que el estado "OFF" se define como la reaparición de síntomas parkinsonianos cuando el efecto de la medicación se disminuye o se acaba (10). La respuesta a la dosis de levodopa se puede dividir en tres etapas: primero, el beneficio inicial o de inicio de dosis, cuando el paciente apenas empieza a percibir la mejoría con el fármaco; segundo, el periodo de máximo beneficio de los síntomas parkinsonianos, que es llamado pico de dosis; y tercero, cuando el beneficio del medicamento se comienza a perder, a lo que se denomina fin de la dosis. Las fluctuaciones motoras pueden afectar cualquiera de estas tres etapas (1).

Entre las fluctuaciones motoras se encuentra el *deterioro de fin de dosis*, una de las primeras complicaciones que experimentan los pacientes a medida que la enfermedad avanza y que se manifiesta como una disminución predecible del tiempo en "ON" tras cada toma de levodopa, secundaria a la terminación más temprana del efecto del medicamento (3) (tabla 1). Esto se empieza a notar inicialmente unas cuatro o

**Tabla 1. Complicaciones motoras en la enfermedad de Parkinson**

#### Fluctuaciones motoras

- Deterioro de fin de dosis
- Acinesia matutina
- "OFF" súbitos e impredecibles
- Retraso en el inicio del efecto u "ON" retardado
- Falla de dosis o fenómeno "No ON"
- Súper "OFF"

#### Discinesias

- Pico de dosis
- Bifásicas
- De beneficio
- Distonía en "OFF"

cinco horas después de la última toma, pero con el tiempo y la progresión de la enfermedad se va acortando aun más. La acinesia matutina también es una expresión del deterioro de fin de dosis. Por otro lado, también se encuentran los "OFF" *impredecibles o súbitos*, que no tienen relación con la administración del medicamento y en muchas ocasiones son desencadenados por estrés emocional. El incremento en la latencia de la respuesta entre la toma del medicamento (más de 30 minutos) y la aparición de los efectos benéficos de la levodopa se conoce como "ON" retardado o retraso en el inicio del efecto, en tanto que la ausencia total de respuesta es la *falla de dosis o fenómeno "NO-ON"*. Las fluctuaciones "ON-OFF", que se definen como la alternancia rápida, predecible o impredecible de estado "ON" a estado "OFF" aparecen con el progreso de la enfermedad, incluso hasta generar un efecto conocido como yo-yoing, con múltiples variaciones de estado "ON" a "OFF" y viceversa (1).

Algunas de estas fluctuaciones se pueden explicar frecuentemente por factores gastrointestinales, como la variabilidad de la absorción de la levodopa secundaria a la administración conjunta de aminoácidos dietarios que compiten por receptores similares, de manera que la absorción de la levodopa disminuye, además de presentarse un retraso en el vaciamiento gástrico que está descrito en pacientes con enfermedad de Parkinson, incluso desde etapas iniciales (11). Estos pacientes tendrán entonces una respuesta de "ON" insuficiente o ausente, sobre todo al consumir comidas de alto contenido proteico. Por otra parte, es importante buscar y tratar la infección por *helicobacter pylori*, ya que se ha evidenciado que podría contribuir a este proceso.

Algunos pacientes pueden experimentar un empeoramiento transitorio de los síntomas al inicio de la dosis, con una duración corta y generalmente precediendo el inicio del

efecto benéfico. Otros pacientes pueden experimentar una exacerbación o rebote de los síntomas al final de la dosis. A este fenómeno se le conoce como *síber* “OFF”. Los bloqueos motores o episodios de congelamiento son otro problema que puede ocurrir y se definen como la dificultad transitoria para iniciar el movimiento voluntario. Estos episodios son particularmente evidentes en la deambulación; por ejemplo, al iniciar la marcha, al intentar realizar giros o al tratar de atravesar una puerta estrecha. Estos episodios de bloqueos motores pueden ocurrir durante la realización de otras actividades, como hablar o escribir, pueden ser desencadenados por estrés emocional o ansiedad, y aunque son mucho más comunes durante el estado “OFF”, también pueden aparecer en el estado “ON” (12).

Aproximadamente al mismo tiempo que emergen las primeras fluctuaciones motoras, los pacientes con enfermedad de Parkinson empiezan a experimentar discinesias, que son movimientos involuntarios hiperkinéticos inducidos por levodopa. Típicamente, aparecen como una combinación de movimientos coreiformes, balismo y posturas distónicas. Las discinesias pueden ocurrir en cualquiera de las etapas de la respuesta a la levodopa, aunque son mucho más frecuentes en el pico del beneficio de la dosis (discinesias de pico de dosis). Pueden igualmente ocurrir durante todo el estado “ON” (discinesias de beneficio) o al principio y al final de la dosis (discinesias bifásicas) (13); estas últimas relacionadas

con disminución en los niveles de dopamina y característicamente afectan las piernas, con movimientos balísticos y distonía. Las posturas distónicas también pueden ocurrir en la etapa “OFF” o como un fenómeno de deterioro de fin de dosis. En este caso, aparecen más frecuentemente posturas distónicas fijas, en ocasiones asociadas a dolor, especialmente en las horas de la mañana (distonía matutina).

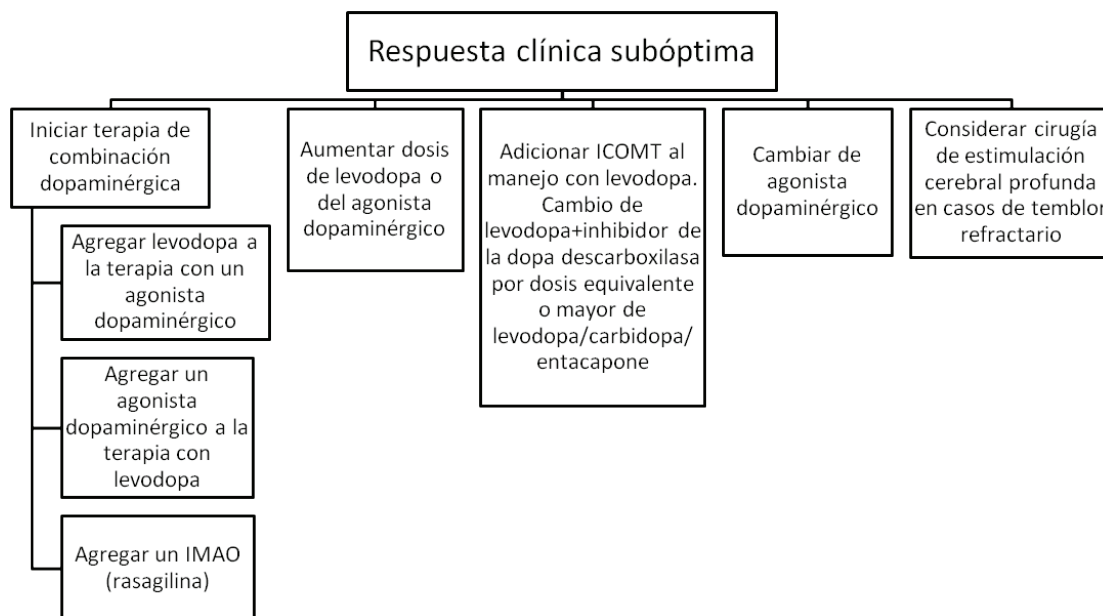
## TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES MOTORAS

Las recomendaciones actuales para el manejo de las complicaciones motoras se basan en las guías clínicas más recientes de la Sociedad Internacional de Enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento (MDS, por sus siglas en inglés) (14) y la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS) (15). A continuación presentamos algoritmos de manejo recomendados para cada una de las complicaciones motoras descritas (figuras 1-7):

## TERAPIAS AVANZADAS PARA EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

### Apomorfina subcutánea

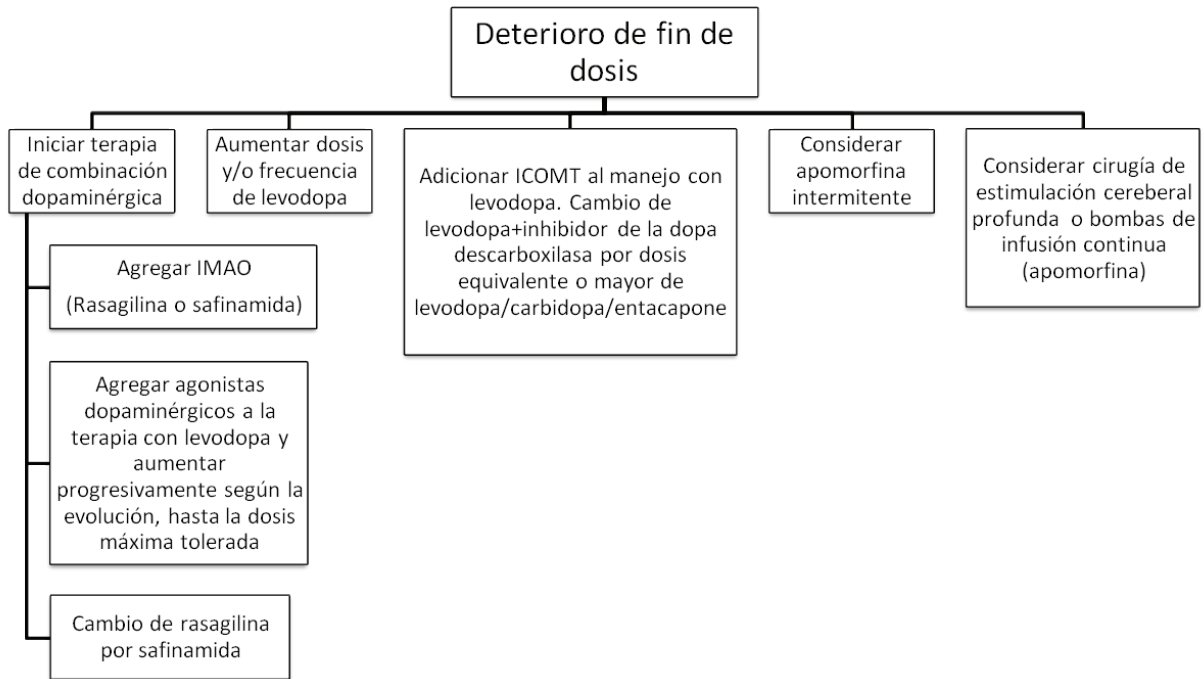
La apomorfina es un agonista dopaminérgico que se viene usando desde hace más 25 años en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson avanzada con complicaciones



IMAO= inhibidores de la monoamino oxidasa (rasagilina o safinamida).

ICOMT= inhibidores de la enzima catecol ortometil transferasa (levodopa/carbidopa/entacapone).

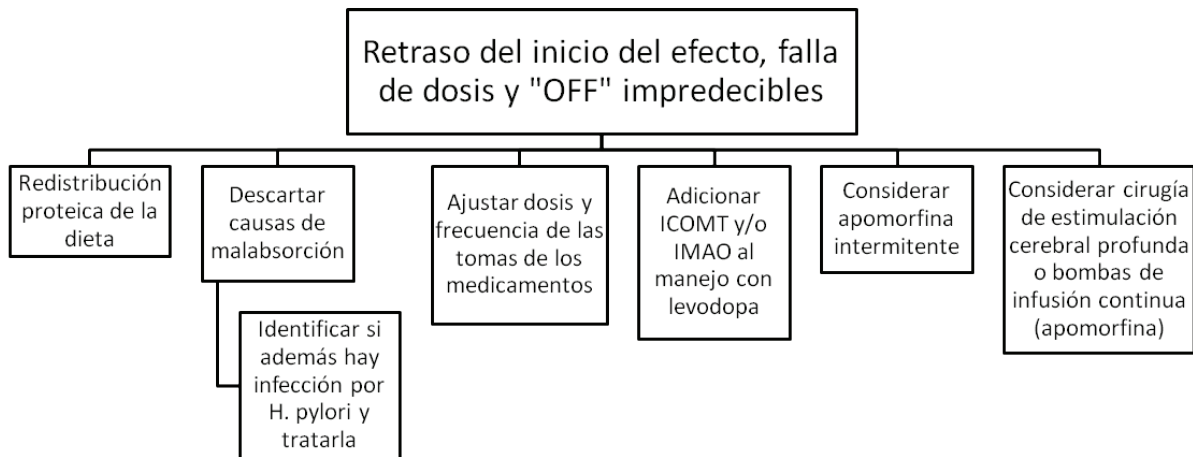
FIGURA 1. ESTRATEGIAS EN CASO DE RESPUESTA CLÍNICA SUBÓPTIMA AL TRATAMIENTO.



IMAO= inhibidores de la monoamino oxidasa (rasagilina o safinamida).

ICOMT= inhibidores de la catecol ortometil transferasa (levodopa/carbidopa/entacapone).

FIGURA 2. ESTRATEGIAS DE MANEJO PARA EL DETERIORO DE FIN DE DOSIS.



IMAO= inhibidores de la monoamino oxidasa (rasagilina o safinamida).

ICOMT= inhibidores de la catecol ortometil transferasa (levodopa/carbidopa/entacapone).

FIGURA 3. ESTRATEGIAS DE MANEJO PARA EL RETRASO DEL INICIO DEL EFECTO, LA FALLA DE DOSIS "NO-ON" Y LOS EPISODIOS DE OFF IMPREDECIBLES

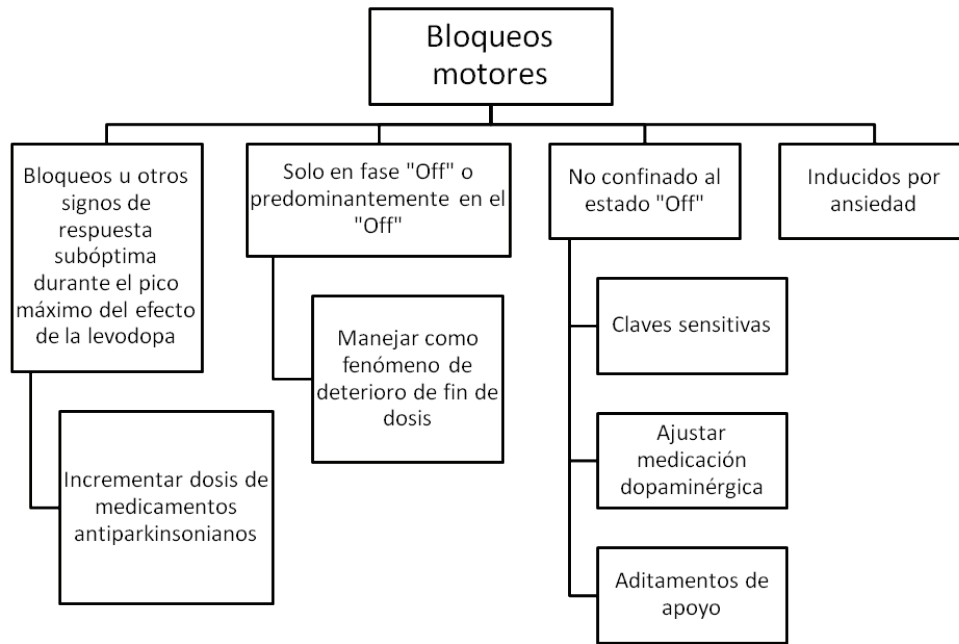
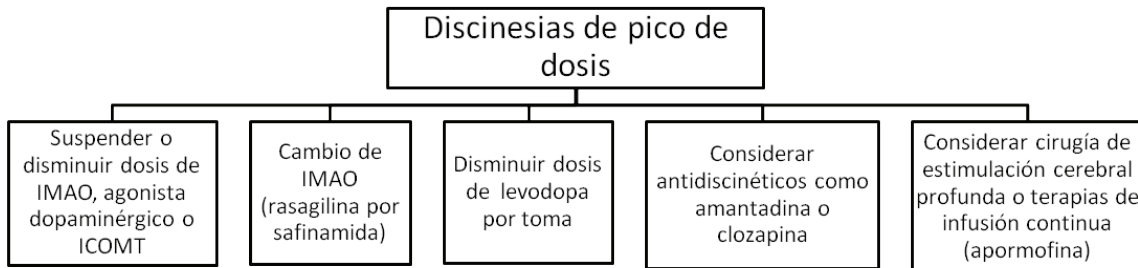


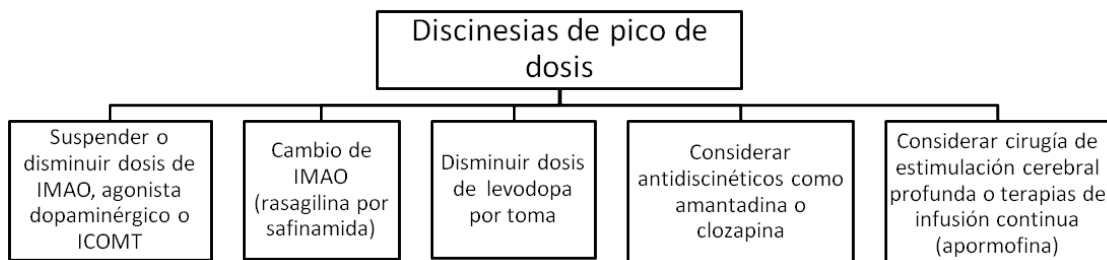
FIGURA 4. ESTRATEGIAS DE MANEJO PARA LOS BLOQUEOS MOTORES



IMAO= inhibidores de la monoamino oxidasa (rasagilina o safinamida).

ICOMT= inhibidores de la catecol ortometil transferasa (levodopa/carbidopa/entacapone).

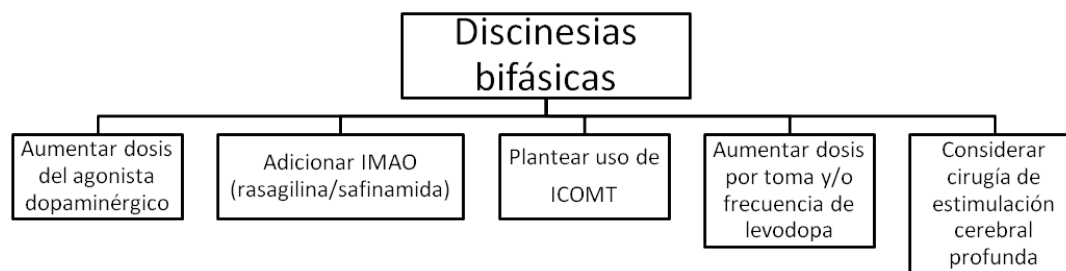
FIGURA 5. MANEJO DE LAS DISCINESIAS DE PICO DE DOSIS Y DE BENEFICIO



IMAO= inhibidores de la monoamino oxidasa (rasagilina o safinamida).

ICOMT= inhibidores de la catecol ortometil transferasa (levodopa/carbidopa/entacapone).

FIGURA 6. MANEJO DE LAS DISCINESIAS BIFÁSICAS



ICOMT= inhibidores de la enzima catecol ortometil transferasa (levodopa/carbidopa/entacapone).

FIGURA 7. MANEJO DE LOS EPISODIOS DE DISTONÍA

motoras complejas, por lo cual sigue siendo de gran importancia en el tratamiento de esta etapa de la enfermedad. A continuación se resumen las indicaciones y la forma de uso de la apomorfina subcutánea intermitente (tabla 2) y continua (tabla 3). Para detalles sobre la terapia remitirse al Consenso de la Asociación Colombiana de Neurología sobre el uso de apomorfina en la enfermedad de Parkinson (16).

### Cirugía funcional en enfermedad de Parkinson

La estimulación cerebral profunda (ECP) en la enfermedad de Parkinson se ha convertido en una terapia estándar, aprobada por las diferentes entidades regulatorias tanto en Europa como en los Estados Unidos y Colombia. Tiene unas indicaciones muy precisas y requiere un grupo multidisciplinario para asegurar una apropiada selección de los pacientes y un desenlace y seguimiento adecuados. Este grupo debe estar conformado por un neurocirujano funcional, un neurólogo con experiencia en trastornos del movimiento y cirugía de Parkinson, neuropsicología y psiquiatría. Se estima que más del 30% de los casos en los que la ECP no es exitosa se debe a una selección inapropiada de los pacientes (17).

La evidencia que respalda la cirugía de ECP es robusta en cuanto al control de las complicaciones motoras de la enfermedad de Parkinson, con un nivel de recomendación A, tanto en globo pálido interno como en núcleo subtalámico bilateral. Se ha estimado que el aumento en el tiempo en “ON” sin discinesias es en promedio de 4-5 horas diarias (18-21), asociado a una mejoría significativa en la calidad de vida, especialmente si se hace en el momento adecuado, cuando los pacientes empiezan a presentar complicaciones motoras que no mejoran a pesar del tratamiento farmacológico convencional (22).

Los mejores resultados de la cirugía se han reportado en pacientes con enfermedad de Parkinson con complicaciones motoras y las siguientes características (23):

1. Excelente respuesta a la levodopa, entendida como una mejoría del 30% en la UPDRS en el test de levodopa, sin la presencia de síntomas axiales residuales
2. Jóvenes
3. Ningún compromiso cognitivo, o compromiso cognitivo leve
4. Ausencia de compromiso psiquiátrico o compromiso psiquiátrico bien controlado

En la selección de paciente se deben evaluar los siguientes elementos:

**Diagnóstico:** pacientes que cumplan criterios de enfermedad de Parkinson con complicaciones motoras como fluctuaciones motoras y discinesias que no mejoraron con el tratamiento farmacológico convencional (24,25), o pacientes con enfermedad de Parkinson que persistan con temblor residual a pesar del manejo médico adecuado. Los parkinsonismos diferentes a la enfermedad de Parkinson (Parkinson plus o parkinsonismos secundarios) no son candidatos para estimulación cerebral profunda ya que en estos pacientes no se ha evidenciado mejoría con esta terapia (26).

**Edad:** se ha considerado como edad límite 70 años, dadas las comorbilidades inherentes a este grupo etario. No obstante, esta condición es relativa, pues evaluando riesgo-beneficio en pacientes con enfermedad de Parkinson que presentan temblor refractario, estos podrían ser candidatos en edades más avanzadas, siempre y cuando cumplan con las otras condiciones para el procedimiento y el grupo esté comprometido con el adecuado seguimiento del paciente (27).

**Duración de la enfermedad:** el estudio que ha mostrado la evidencia más contundente en pacientes con menor duración de la enfermedad incluyó pacientes con enfermedad de Parkinson de mínimo cuatro años de evolución que cursaban con fluctuaciones motoras o discinesias (22), por lo que este sería el tiempo mínimo requerido en pacientes muy cuidadosamente seleccionados por un grupo inter-

Tabla 2. Protocolo para inicio de apomorfina intermitente

**I. EVALUAR EL PACIENTE****Criterios de inclusión**

1. Buena respuesta a la levodopa
2. Periodos repetidos de episodios “OFF” a pesar de manejo optimizado con terapia convencional (seis o menos episodios al día)
3. Descartar demencia moderada a severa
4. Cuadro hemático, Coombs y electrocardiograma previos
5. Buena red de apoyo familiar y social

**II. PROGRAMAR DÍA DE TEST PARA CÁLCULO DE DOSIS****Requisitos para inicio de la terapia**

1. Iniciar domperidona 10 mg cada 8 horas 3 días antes
2. El día del test se debe administrar 20 mg de domperidona una hora antes
3. El paciente debe suspender levodopa 6 horas antes y cualquier agonista dopaminérgico de liberación extendida 24 horas antes.

**III. INICIAR EL TEST****Pasos para iniciar la terapia intermitente**

1. Evaluar el estado motor OFF con UPDRS III o MDS-UPDRS III.
2. Se puede iniciar con dosis de 1 a 1,5 mg subcutánea de apomorfina esperando respuesta motora y observar hasta por 30 minutos.
3. Se debe evaluar la función motora cada 30 minutos después de la administración con UPDRS III o MDS-UPDRS III.
4. Las inyecciones se deben administrar en la parte inferior de la pared abdominal (debajo del ombligo), región anterior de los muslos, brazos, incluso en los hombros. Estos sitios se deben rotar para evitar la formación de nódulos y dolor.
5. Titular con incrementos de 1 mg a 1,5 mg adicionales por dosis, cada 40 a 50 minutos hasta que la respuesta sea positiva.
6. Si a dosis de 7 mg no hay ningún grado de respuesta, se considera que no hay respuesta y se detiene el test. Si existe algún grado de respuesta, se puede maximizar llegando hasta 10 mg.
7. Luego de identificar dosis óptima realizar prescripción.
8. Seguimiento con diario de fluctuaciones motoras para validar el número de dosis y determinar si debe continuar con terapia intermitente o pasar a bomba de infusión.

-NOTA: Una vez se inicia la terapia intermitente no es necesario suspender otros agonistas dopaminérgicos.

disciplinario. Al incluir candidatos con menor tiempo de evolución se corre el riesgo de operar erróneamente casos de parkinsonismo atípico.

**Respuesta a levodopa:** se ha considerado que la respuesta a la levodopa es el mejor predictor de respuesta a la cirugía. Se entiende como buena respuesta una mejoría en la escala UPDRS parte 3 del 30%, como mínimo, con el test de levodopa y que no haya presencia de síntomas axiales prominentes en el estado «ON» (28).

**Deterioro cognitivo:** la demencia contraindica la cirugía. El deterioro cognitivo mínimo y los pacientes con deterioro cognitivo sin repercusión funcional podrían ser considerados para ECP después de una adecuada selección (29).

**Alteraciones psiquiátricas:** no hay una contraindicación clara; se recomienda si presenta algún desorden psiquiátrico estar compensado para optar por la cirugía. Sin embargo, se requiere que los pacientes sometidos a cirugía, especialmente en el núcleo subtalámico, tengan una vigilancia psiquiátrica especial, ya que pueden ser propensos a depresión, suicidio, y otros cambios de comportamiento como discontrol de impulsos (30).

**Conflicto de interés**

Ninguno de los autores declara conflicto de interés para la escritura del presente artículo.

**Tabla 3. Protocolo para inicio de apomorfina en infusión continua**

---

## **I. EVALUAR EL PACIENTE**

### **Criterios de inclusión**

1. Buena respuesta a la levodopa
  2. Alta frecuencia de rescates con el lápiz de apomorfina (más de 6)
  3. Periodos "OFF" prolongados e impredecibles
  4. Discinesias de pico de dosis
  5. Como alternativa a otras terapias invasivas en los casos en que hay contraindicación para alguna de ellas o por preferencia del paciente
  6. Alteración de la absorción gástrica que impida la administración de levodopa oral
  7. Descartar demencia moderada a severa
  8. Cuadro hemático, Coombs y electrocardiograma previos
  9. Buena red de apoyo familiar y social
- 

## **II. PROGRAMAR DÍA DE TEST PARA CÁLCULO DE DOSIS Y COMPROBAR RESPUESTA**

1. Procedimiento igual que para terapia intermitente (ver tabla 2)
- 

## **III. PROGRAMAR DÍA DE APLICACIÓN**

### **Requisitos para inicio de la terapia**

1. Iniciar domperidona 10 mg cada 8 horas 3 días antes y mantener por 7 días postratamiento.
  2. El día del inicio de la terapia, administrar 20 mg de domperidona 1 hora antes.
  3. El día del inicio de la terapia, administrar la mitad de la dosis habitual de levodopa.
- 

## **IV. INICIAR LA TERAPIA**

### **Pasos para iniciar la terapia**

1. El inicio se puede hacer intrahospitalariamente o de forma ambulatoria en un hospital día; para este último escenario se recomienda que el ascenso de la dosis se haga más lento.
    - Hospitalario (ingresado o en hospital día): iniciar con una dosis de 1 mg titulando cada 40 minutos según respuesta hasta encontrar la dosis efectiva, o se puede iniciar con la mitad de la dosis a la que respondió en el test de apomorfina.
    - Ambulatorio: iniciar con una dosis de infusión de 1 mg/hora con incrementos de 1 mg/día en la infusión hasta obtener respuesta.
  2. Se recomienda la duración de la infusión por el "tiempo despierto" del paciente (+/-16 horas), aunque algunos pacientes pueden requerir 24 horas.
  3. Descontinuar previamente (una semana antes) y de forma progresiva o durante la fase de titulación los agonistas dopaminérgicos.
  4. Descontinuar de manera gradual IMAO, ICOMT, amantadina y anticolinérgicos.
  5. Reducir levodopa de manera gradual. si es posible. Después de haber suspendido los otros medicamentos, en algunos casos se puede retirar definitivamente.
- 

## **V. CONTROLES DE SEGUIMIENTO**

Se recomienda realizar controles de seguimiento a la terapia los días 7, 14 y 21 posteriormente al inicio de la terapia de infusión. Después, de forma trimestral.

---



## REFERENCIAS

1. Fox SH, Lang AE. Levodopa-related motor complications-phenomenology. *Mov Disord.* 2008;23 Suppl 3:S509-14.
2. Martínez-Fernández R, Schmitt E, Martínez-Martin P, Krack P. The hidden sister of motor fluctuations in Parkinson's disease: A review on nonmotor fluctuations. *Mov Disord.* 2016;31(8):1080-94.
3. Quinn NP. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology.* 1998;51(2 Suppl 2):S25-9.
4. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord.* 2001;16(3):448-58.
5. Warren Olanow C, Kieburtz K, Rascol O, Poewe W, Schapira AH, Emre M, et al. Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28(8):1064-71.
6. Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, Cham M, Amboni M, Cereda E, et al. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain.* 2014;137(Pt 10):2731-42.
7. Schapira AH V, Emre M, Jenner P, Poewe W. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2009;16(9):982-9.
8. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Chana P, Lera G, Rodríguez M, Olanow CW. The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology.* 2000;55(11 Suppl 4):S13-20; discussion S21-3.
9. Grace AA. Physiology of the normal and dopamine-depleted basal ganglia: insights into levodopa pharmacotherapy. *Mov Disord.* 2008;23 (Suppl 3):S60-9.
10. Aquino CC, Fox SH. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Mov Disord.* 2015;30(1):80-9.
11. Lee WY, Yoon WT, Shin HY, Jeon SH, Rhee P-L. Helicobacter pylori infection and motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(12):1696-700.
12. Fahn S. The freezing phenomenon in parkinsonism. *Adv Neurol.* 1995;67:53-63.
13. Del Sorbo F, Albanese A. Levodopa-induced dyskinesias and their management. *J Neurol.* 2008;255(Suppl):32-41.
14. Fox SH, Katzenschlager R, Lim S-Y, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018;33(8):1248-66.
15. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013;20(1):5-15.
16. Moreno López CL, Bernal Pacheco O, Barrios Vincos G, Arango Uribe G, Cerquera Cleves C, Orozco Vélez JL, et al. Consenso de la Asociación Colombiana de Neurología sobre el uso de apomorfina en la enfermedad de Parkinson. *Acta Neurol Colomb.* 2018; 34:25-39.
17. Okun MS, Tagliati M, Pourfar M, Fernández HH, Rodríguez RL, Alterman RL, et al. Management of referred deep brain stimulation failures: a retrospective analysis from 2 movement disorders centers. *Arch Neurol.* 2005;62(8):1250-5.
18. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJJ, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(1):63-73.
19. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2006;355(9):896-908.
20. Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2010;9(6):581-91.
21. Weaver FM, Follett KA, Stern M, Luo P, Harris CL, Hur K, et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology.* 2012;79(1):55-65.
22. Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 2013;368(7):610-22.
23. Morgante L, Morgante F, Moro E, Epifanio A, Girlanda P, Ragonese P, et al. How many parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus? Results of a questionnaire. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13(8):528-31.
24. Moro E, Volkmann J, König IR, Winkler S, Hiller A, Hassin-Baer S, et al. Bilateral subthalamic stimulation in Parkin and PINK1 parkinsonism. *Neurology.* 2008;70(14):1186-91.
25. Lohmann E, Welter M-L, Fraix V, Krack P, Lesage S, Laine S, et al. Are parkin patients particularly suited for deep-brain stimulation? *Mov Disord.* 2008;23(5):740-3.
26. Shih LC, Tarsy D. Deep brain stimulation for the treatment of atypical parkinsonism. *Mov Disord.* 2007;22(15):2149-55.
27. Lang AE, Houeto J-L, Krack P, Kubu C, Lyons KE, Moro E, et al. Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov Disord.* 2006;21(Suppl 14):S171-96.
28. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord.* 2006;21(Suppl 14):S290-304.
29. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A, et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol.* 2011;68(2):165.
30. Voon V, Krack P, Lang AE, Lozano AM, Dujardin K, Schupbach M, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain.* 2008;131(Pt 10):2720-8.