

MONOGRAFÍAS
FARMACÉUTICAS



**COLEGIO
OFICIAL DE
FARMACÉUTICOS DE
ZARAGOZA**

*<http://www.cofzaragoza.org>
e-mail: cofzaragoza@redfarma.org*

**ENFERMEDAD DE
PARKINSON**

nº 12

Zaragoza, Junio 2007

Edita: ©Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza.
Depósito Legal: Z - 3439 - 2001
ISSN: 1578 - 8245

INDICE

INTRODUCCION.....	1
TIPOS DE PARKINSONISMOS.....	1
EPIDEMIOLOGIA.....	2
ETIOLOGIA.....	4
FISIOPATOLOGÍA.....	4
MANIFESTACIONES CLINICAS.....	5
DIAGNOSTICO.....	6
FASES DE LA ENFERMEDAD.....	7
ABORDAJE TERAPEUTICO.....	8
PRONOSTICO.....	8
TRATAMIENTO FARMACOLOGICO.....	9
FÁRMACOS USADOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	12
AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS.....	15
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	24
LA DIETA EN EL ENFERMO DE PARKINSON.....	25
TERAPIAS ADICIONALES.....	26
PAPEL DEL FARMACÉUTICO EN EL ABORDAJE DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	30
DISPENSACIÓN ACTIVA DE ANTIPARKINSONIANOS.....	30
SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO.....	32
GLOSARIO DE TÉRMINOS.....	36
BIBLIOGRAFIA.....	38
AUTORES.....	39
AGRADECIMIENTOS.....	39
ANEXOS.....	40

INTRODUCCION

La Enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurológico degenerativo, crónico y progresivo provocado por la pérdida de neuronas en la *sustancia nigra* que ocasiona un déficit de dopamina en el cerebro, que es el responsable de la alteración de los patrones normales del movimiento.

La primera descripción detallada de la enfermedad fue realizada por James Parkinson en 1817 en su "*Ensayo sobre la parálisis agitante*". Allí describía la sintomatología de una serie de pacientes que presentaban temblor continuo en estado de reposo, con rigidez muscular, adopción de posturas anormales y una notable lentitud en sus movimientos de carácter voluntario. Varias décadas después, el neuropatólogo francés Jean-Martin Charcot definió la patología y la bautizó como Enfermedad de Parkinson.

TIPOS DE PARKINSONISMOS

En ausencia de unas bases genéticas y neuroquímicas suficientes, bajo el término de *parkinsonismos* se agrupan todos aquellos procesos patológicos de clínica similar y que cursan con disfunción de las vías dopaminérgicas nigroestriadas.

1. *Enfermedad de Parkinson primaria o idiopática (EP)*

Desde el inicio los pacientes presentan los signos cardinales que caracterizan a la enfermedad: temblor, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural.

2. *Síndromes Parkinsonianos, Parkinsonismos Atípicos o Parkinson PLUS:*

Los signos y síntomas de parkinsonismo aparecen en el contexto de otras patologías degenerativas del SNC de escasa prevalencia:

- *Parálisis Supranuclear Progresiva*
- *Degeneración Corticobasal*
- *Atrofia Sistémica Múltiple*
- *Enfermedad de los cuerpos de Lewy difusos*
- *Enfermedad de Alzheimer*

Los síntomas pueden aparecer también en pacientes con otros desórdenes neurológicos hereditarios de sintomatología similar: Enfermedad de Wilson, Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Machado-Joseph, etc.

3. *Parkinsonismos secundarios:*

Son posteriores a trastornos que, generalmente no son causa de EP pero de forma ocasional afectan al mesencéfalo y a la sustancia nigra originando lesiones que dan lugar a los signos parkinsonianos:

- Traumatismos cerebrales (como en el caso de los boxeadores)
- Tumores cerebrales
- Hidrocefalia
- Enfermedad cerebrovascular
- Infecciones focales o generalizadas (tuberculosis, neurosífilis...)



- *Parkinsonismo vascular o aterosclerótico:*
Incluye daño en los vasos del cerebro debido a múltiples ataques cerebrales pequeños. La presencia de infartos ayuda al diagnóstico. De forma común aparecen demencia, pérdida de aptitudes y de capacidad mental. El temblor es un signo raro.
- *Parkinsonismos infecciosos o metabólicos*
Metabólicos: Son a menudo reversibles. Pueden estar producidos por hipo/hipertiroidismo, hipo/hiperparatiroidismo, fallo hepático.
Infecciosos: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, SIDA, Parkinson postencefalítico
- *Parkinsonismos inducidos por toxinas:*
 - *Monóxido de Carbono (CO)*
 - *Disulfuro de Carbono (CS₂)*
 - *Cianida*
 - *Metales: Manganeso, mercurio*
 - *Metanol, Etanol*
 - *MPTP:* La 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina es un derivado meperidínico. Provoca un síndrome parkinsoniano indistinguible desde el punto de vista semiológico de la EP. Los síntomas revierten con L-dopa o agonistas dopaminérgicos.
- *Parkinsonismos inducidos por medicamentos:*

Medicamentos que pueden inducir parkinsonismo (por mecanismo de antagonismo dopaminérgico)		
Grupo farmacológico	Principio activo	Especialidades Farmacéuticas
Antipsicóticos	Haloperidol	<i>Haloperidol Esteve®</i> , <i>Haloperidol Prodes®</i> , <i>Haloperidol Decan Esteve®</i>
	Clorpromazina	<i>Largactil®</i>
	Perfenazina	<i>Decentan®</i> , <i>Mutabase®</i>
	Risperidona	<i>Arketin®</i> , <i>Atornil®</i> , <i>Diaforin®</i> , <i>Risfarma®</i> , <i>Risperdal®</i> , <i>Risperidona EFG®</i>
	Olanzapina	<i>Zyprexa®</i>
Antieméticos	Metoclopramida	<i>Aeroflat®</i> , <i>Primperan®</i> , <i>Suxidina®</i>

EPIDEMIOLOGIA

La **prevalencia** del síndrome parkinsoniano en la población general es del 0,3%, pasando al 3% en las personas mayores de 65 años, y siendo la edad media de comienzo a los 55 años. Su **incidencia** es de 20 casos/100.000 habitantes/año. En España hay unos 70.000 enfermos.



La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común, por detrás de la enfermedad de Alzheimer.

Se conocen una serie de factores de riesgo asociados con la EP:

- ❖ **Edad:** es el factor de riesgo más importante.
- ❖ **Sexo:** Se ha comprobado que es algo más frecuente en varones (55-60% de los casos). Se ha sugerido que los estrógenos femeninos podrían ser un factor protector frente a la degeneración celular.
- ❖ **Raza:** El parkinsonismo aparece en todos los grupos étnicos, con menor incidencia en asiáticos y negros africanos y mayor en blancos. Se cree que la melanina cutánea es capaz de ligar toxinas del mismo modo que la melanina neuronal, ejerciendo así una función neuroprotectora. Esto podría explicar la menor frecuencia en la población negra. Aún así, la incidencia es mucho menor en negros africanos que en negros americanos, lo que sugiere que la exposición a factores de riesgo ambientales puede tener un papel desencadenante.
- ❖ **Tabaquismo:** fumar reduce a la mitad el riesgo de padecer EP, pero esta reducción se restringe sólo a pacientes que manifestaron la enfermedad a una edad temprana. Los motivos podrían estar en un hipotético papel neuroprotector o antioxidante de la nicotina.
- ❖ **Dieta:** teóricamente, las dietas pobres en antioxidantes y/o ricas en sustancias pro-oxidantes, podrían favorecer su desarrollo. El papel de la vitamina E como agente protector es controvertido, si bien en un estudio holandés se señala que la ingesta de vitamina E era significativamente más baja en pacientes con EP que en los controles.
- ❖ **Tóxicos ambientales:** La EP es algo más frecuente en profesionales que trabajan directamente con elementos potencialmente tóxicos (Mn, Cu, Co, Metanol, Pesticidas, y otros organofosforados). En EEUU, por ejemplo, está reconocida como enfermedad profesional entre los bomberos.
- ❖ **Medio rural/urbano:** Algunos estudios relacionan la aparición de EP con habitantes de áreas rurales, uso de aguas de pozo, granjas y exposición a herbicidas y pesticidas.

En algunos estudios se ha detectado que la EP es más frecuente entre bebedores de agua de pozo que de agua de río. Una posible explicación a este hecho radicaría en que el agua de pozos concentra metales y sustancias solubles tóxicas para el cerebro. También y en aparente contraposición otros estudios epidemiológicos han encontrado que la EP es más prevalente en países industriales y áreas con industrias de aleación de acero duro y molinos de pulpa de madera.

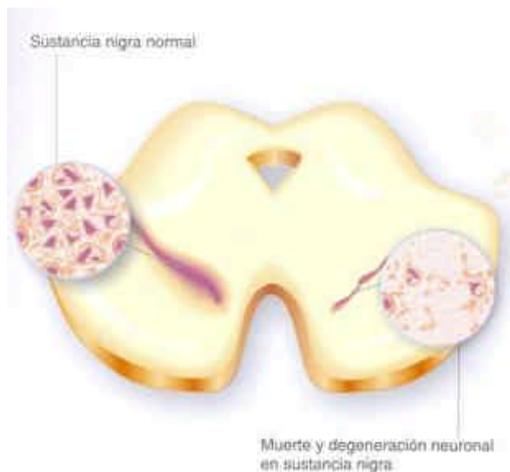


FISIOPATOLOGÍA

La sustancia nigra está situada en el mesencéfalo y forma parte de los ganglios basales. Su rasgo histológico distintivo y específico es la existencia de gránulos de pigmento (melanina) en el protoplasma de las neuronas. Se compone de dos partes:

- *pars compacta* (parte posterior): en la que se observa una gran concentración de neuronas con melanina (aparecen al microscopio como manchas oscuras).
- *pars reticulada* (parte anterior): ocupa mayor espacio, con muchas menos neuronas y mucho más clara en la observación al microscopio.

La lesión fundamental de la EP se centra en la *pars compacta* de la *sustancia nigra*. Allí se produce una desaparición progresiva de las neuronas dopaminérgicas del *sistema nigroestriado*, observándose despigmentación y gliosis. Esto explica la disminución de la dopamina en esta localización y el fallo en la transmisión dopaminérgica. En las neuronas supervivientes aparecen unas inclusiones eosinófilas denominadas *Cuerpos de Lewy*.



Esta afectación de los ganglios basales, cuya función es el mantenimiento de la postura corporal y de las extremidades, junto con la producción de movimientos espontáneos (parpadeo...) y automáticos que acompañan a los actos voluntarios (balanceo de brazos al andar...), justifica las alteraciones motrices que aparecen en esta enfermedad.

ETIOLOGIA

La causa del síndrome parkinsoniano es todavía desconocida, aunque hoy se acepta que es multifactorial. En su etiopatogenia han sido implicados factores genéticos y ambientales que, asociados al envejecimiento, actuarían como desencadenantes de posibles mecanismos patogénicos entre los que se han postulado una disfunción mitocondrial, un aumento del estrés oxidativo y excitotoxicidad o un déficit de los factores neurotróficos.

Actualmente, la teoría del estrés oxidativo como causa del parkinsonismo es la más aceptada. Se propone que durante el metabolismo de la dopamina endógena (mediada fundamentalmente por la enzima MAO-B), se generarían radicales libres que participarían en la destrucción neuronal. A esta destrucción podría contribuir la

disminución de la actividad de la enzima *superóxido dismutasa* (encargada de eliminar radicales libres). El exceso de radicales libres en la *substancia nigra*, bien por exceso de producción o por deficiente eliminación, podría conducir a la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La enfermedad de Parkinson se caracteriza por la aparición lenta y asimétrica de cuatro signos principales: temblor, bradicinesia, rigidez y alteración de los reflejos posturales.

1. Temblor: es el primer síntoma en el 75% de los casos. Se caracteriza por ser un movimiento rítmico (de 4-8 Hz) e involuntario (aparece en reposo). Es menos activo durante el movimiento y el sueño y empeora en situaciones de estrés. Afecta más frecuentemente a manos y pies, pero también a la cara, la mandíbula y los músculos de la lengua.

2. Bradicinesia: enlentecimiento de los movimientos automáticos y voluntarios. Se manifiesta por inexpresividad facial, disminución del parpadeo, reducción de los movimientos de balanceo de los brazos durante la marcha y afecta a la voz, la deglución y la masticación. Es el componente más incapacitante de la enfermedad ya que dificulta la realización de actividades cotidianas como afeitarse, vestirse, comer y caminar. La última expresión de este síntoma es el llamado “bloqueo o congelación”, el paciente se queda paralizado repentinamente y es incapaz de dar un paso adelante.

3. Rigidez: provocada por el aumento del tono muscular. Esa contracción muscular mantenida puede provocar dolor. La resistencia a realizar movimientos con la extremidad afectada hace que ésta se mueva con movimientos cortos y abruptos, lo que se conoce como “*rigidez en rueda dentada*”. Afecta con frecuencia a los músculos del cuello desde el inicio de la enfermedad.

4. Alteración de reflejos posturales: debido a la inestabilidad en el equilibrio y la descoordinación motora, los pacientes adquieren una inclinación hacia delante o hacia atrás y tienen tendencia a caerse con facilidad. Suelen presentar los hombros caídos y la cabeza inclinada hacia abajo. A medida que avanza la enfermedad puede verse afectada la forma de andar que se caracteriza por pasos rápidos y cortos, que se conocen como “*marcha festinante*”. El inicio de la marcha resulta difícil y los cambios de dirección son complejos y se realizan “en bloque”.

Otras manifestaciones motoras:

- Trastornos del habla y de la deglución: el lenguaje es hipotónico y rápido, sin las variaciones normales de tonos, pausas y expresiones emocionales. Puede aparecer cierto grado de tartamudeo o repetición de sílabas o palabras.
- Alteraciones del sistema nervioso autónomo: hipotensión ortostática, impotencia, estreñimiento, alteraciones urinarias, dermatitis seborreica,



alteraciones de la termorregulación, olfato y sudor, dolor (neuropatías periféricas) y blefaritis.

Otras manifestaciones no motoras son:

- Trastornos cognitivos y neuropsiquiátricos:
 - Depresión (20-40%): puede presentarse al inicio o precediendo a la enfermedad.
 - Deterioro cognitivo y demencia (16-32%): cursa con pérdida de memoria, defectos o pérdida del lenguaje, incapacidad para conocer personas, objetos o sonidos. La incidencia es mayor entre los pacientes que comienzan a padecer la enfermedad a edades avanzadas.
- Trastornos del sueño: El paciente presenta dificultad para permanecer dormido durante la noche. El sueño es interrumpido por pesadillas y sueños emocionales, apareciendo somnolencia durante el día.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico es exclusivamente clínico.

- No existe ningún marcador bioquímico que oriente al diagnóstico.
- La determinación de test genéticos sólo está indicada en las formas familiares de EP.
- Las técnicas de neuroimagen solo sirven para descartar los parkinsonismos secundarios.

Diagnosticar una EP es tan complejo que algunos autores recomiendan definirlo como “confirmado”, “probable” o “posible” en función de la evolución de varios aspectos neurocognitivos que se obtienen de diferentes escalas.

Podríamos considerar una “probable” EP si se cumplen los siguientes criterios:

1. Se trata de una enfermedad progresiva.
2. Presencia de al menos dos de los siguientes hechos:
 - Respuesta adecuada a la L-dopa
 - Sintomatología asimétrica
 - Comienzo asimétrico
3. Ausencia de síntomas clínicos que sugieran un diagnóstico alternativo
4. Ausencia de etiología que cause hechos clínicos similares (drogas, trastornos metabólicos...)

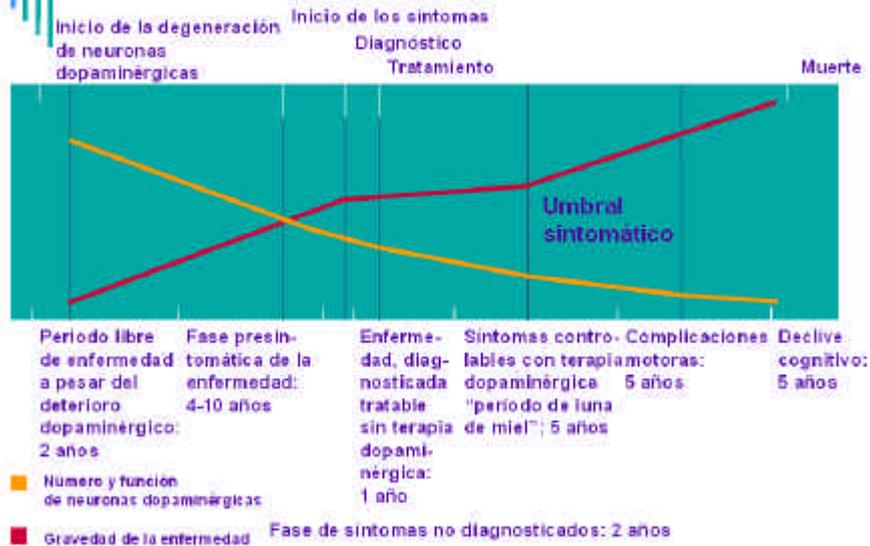
Estos criterios sólo proporcionan una sensibilidad del 80% y una especificidad del 30%. El diagnóstico definitivo sólo puede realizarse mediante autopsia. De hecho, las necropsias practicadas a enfermos de Parkinson mostraron que, al menos un 25% de estos pacientes, en realidad padecieron algún otro tipo de síndrome parkinsoniano.

Uno de los primeros hechos a buscar en un diagnóstico diferencial es el historial farmacoterapéutico.





Fases y curso de la EP



Adaptado de Jankovic J. Current concepts 1997

FASES DE LA ENFERMEDAD

Con fines prácticos la enfermedad de Parkinson puede dividirse:

1. Fase presintomática.

Existe pérdida de neuronas en la sustancia negra pero el paciente no muestra evidencia clínica de la enfermedad. Es necesaria la pérdida del 50-60% de las neuronas dopaminérgicas lo que supone la desaparición del 80% de la dopamina en esa zona, para que aparezcan los primeros síntomas clínicos.

2. Fase sintomática

Aparecen los signos principales de la enfermedad y se inicia el tratamiento farmacológico.

3. Periodo tardío evolutivo de la enfermedad

La respuesta a los tratamientos farmacológicos se reduce y aparecen complicaciones tanto de la evolución natural de la enfermedad como de los propios tratamientos. Se produce el fenómeno llamado "on-off"

- *Periodos "on"*: el paciente responde al tratamiento y se encuentra bien.
- *Periodos "off"*: aparecen bruscamente todos los síntomas de la enfermedad. En esta fase avanzada puede aparecer demencia.



Para valorar la progresión y severidad de la EP se utiliza la siguiente escala.

Estadios evolutivos de la EP: Escala de Hoehn y Yahr

Estadio 0: no hay signos de enfermedad

Estadio 1: síntomas unilaterales.

Estadio 2: síntomas bilaterales, sin alteración del equilibrio.

Estadio 3: síntomas bilaterales con inestabilidad postural). El paciente es independiente para realizar sus tareas cotidianas.

Estadio 4: incapacidad grave. El paciente requiere ayuda para realizar sus actividades diarias aunque es capaz de caminar o permanecer de pie sin ayuda.

Estadio 5: el paciente es totalmente dependiente. Permanece encamado o en silla de ruedas.

PRONOSTICO

La evolución de la EP es variable de unos enfermos a otros: el curso es progresivo (salvo en los casos de etiología vascular y los inducidos por fármacos), aunque no es lineal debido a las fluctuaciones.

En 5-10 años sin tratamiento, la EP lleva al paciente a un estado de rigidez que le impide valerse por sí mismo. La supervivencia media desde el comienzo es de 10-15 años.

Los síntomas, la calidad de vida y la supervivencia mejoran con el tratamiento farmacológico. Las complicaciones más frecuentes, relacionadas con la inmovilidad del paciente, y que pueden ser causa de mortalidad, son:

- Tromboembolismos (embolismo pulmonar, tromboflebitis en miembros inferiores)
- Infecciones pulmonares
- Aspiraciones del contenido gástrico
- Úlceras por presión
- Infecciones del tracto urinario
- Incontinencia urinaria/fecal e impactación fecal
- Complicaciones derivadas de caídas y fracturas
- Complicaciones relacionadas con los tratamientos farmacológicos
- Del 10-40% de los pacientes desarrollarán demencia en el curso de la enfermedad. El pronóstico es mejor en los casos sin demencia.

ABORDAJE TERAPEUTICO

Una vez realizado el diagnóstico de EP, la estrategia terapéutica se puede clasificar en 4 categorías:

1. Preventiva o neuroprotectora:



Interfiere con la causa que origina la muerte neuronal, con objeto de evitar o enlentecer la progresión de la enfermedad. Ningún fármaco ha demostrado, hasta ahora, tener propiedades neuroprotectoras y ser capaz de detener la progresión de la enfermedad.

2. Sintomática:

Una vez manifestada clínicamente la enfermedad derivada del déficit de dopamina en el cuerpo estriado, el objetivo del tratamiento será restaurar la función dopaminérgica.

3. Cirugía:

Actúa sobre el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad, mediante distintas técnicas.

4. Restauradora:

Se trata de aportar nuevas células funcionales o de estimular las que están muertas o funcionan mal para que produzcan más dopamina. Está en fase de experimentación.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Objetivos de la terapia farmacológica

Dependen de la fase de la enfermedad en la que se encuentre el paciente:

- Fase inicial EP: mantener la autonomía e independencia del paciente el mayor tiempo posible mediante el control de los síntomas (temblor, bradicinesia, rigidez)
- Fase Avanzada EP: controlar las complicaciones derivadas del uso de fármacos, especialmente las disquinesias, las fluctuaciones motoras y las complicaciones psiquiátricas.

La base bioquímica de la terapia es la restauración del equilibrio entre los sistemas dopaminérgico y colinérgico, que tienen funciones contrarias en la regulación de los movimientos voluntarios. Como la EP está fundamentada en un déficit de dopamina y los síntomas en la sobreexpresión colinérgica, las dianas de los fármacos buscarán incrementar la actividad dopaminérgica o reducir la actividad colinérgica, pero exclusivamente a nivel del SNC.

No existe un consenso aceptado sobre cuándo es el mejor momento para iniciar el tratamiento ni sobre cuál es el mejor fármaco para hacerlo.

Se prefiere esperar a disponer de un diagnóstico concreto y un plan de cuidados diseñado por un especialista. Generalmente no hay urgencia en iniciar el uso de fármacos y se recomienda hacerlo cuando el paciente comience a percibir que los síntomas dificultan sus actividades diarias y afectan notablemente a su calidad de vida. La tendencia suele ser comenzar con Levodopa o agonistas dopaminérgicos.



Farmacología de la Enfermedad de Parkinson: Biosíntesis de la Dopamina

La síntesis de dopamina se realiza en el interior de la neurona a partir de dos aminoácidos aromáticos: la tirosina de la dieta o por hidroxilación de la fenilalanina. Los dos aminoácidos atraviesan la BHE por un mecanismo de transporte activo.

Cuando la tirosina entra en la célula se convierte en L-dopa por la acción de la enzima *tirosina-hidroxilasa* (TH). Posteriormente, es transformada en dopamina por otra enzima, la *dopa-descarboxilasa* o *L-aminoácido descarboxilasa* (LAAD). La dopamina se acumula en el citoplasma neuronal en el interior de gránulos de secreción.

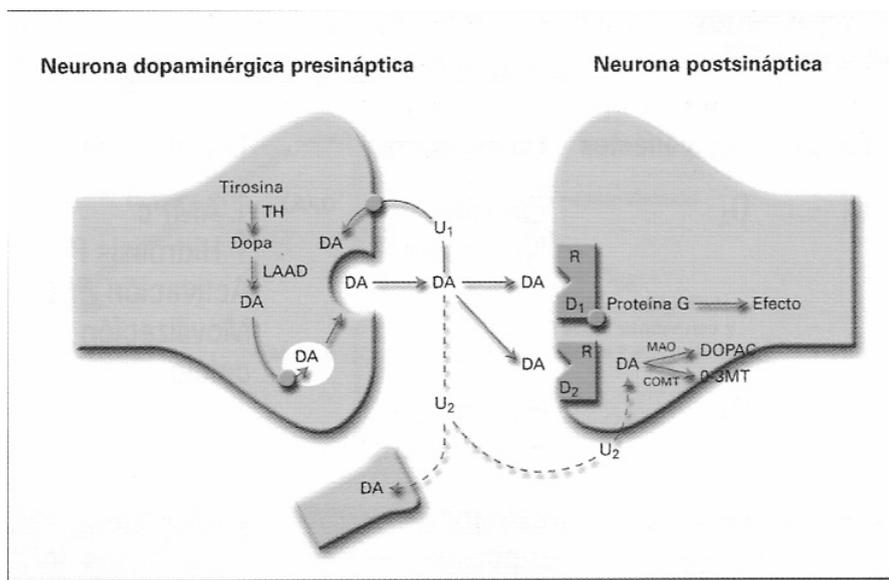
La llegada de un impulso nervioso a la neurona hace que se despolarice la membrana, se abran los canales de calcio y se libere la dopamina a la hendidura sináptica por un proceso de exocitosis. Allí se une a receptores específicos en las membranas pre y postsinápticas. Se han descrito 5 tipos de receptores dopaminérgicos (D₁-D₅).

La finalización de sus efectos viene determinada por la recaptación del neurotransmisor que está mediada por proteínas transportadoras específicas:

- *a nivel presináptico* ? Sistema U₁ o *uptake 1*
- *a nivel postsináptico* ? Sistema U₂ o *uptake 2* (sistema extraneuronal, ya que parte de la dopamina liberada puede difundir fuera de la hendidura sináptica).

Una vez recaptada, la dopamina es metabolizada por la acción de dos enzimas dando lugar a los siguientes metabolitos:

- **MAO (monoamino oxidasa)** ? Ácido 3,4 – dihidroxifenilacético (DOPAC)
- **COMT (catecol-orto-metilt-transferasa)** ? Ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilacético (HVA). Este es el principal metabolito procedente de la degradación de dopamina en humanos.



Clasificación de fármacos antiparkinsonianos

Si atendemos a su mecanismo de acción podemos clasificar estos fármacos en:

Fármacos que - Actividad Dopaminérgica

- **Precusores de Dopamina**
 - Levodopa (sola o asociada con inhibidores de dopa-descarboxilasa – *Benserazida* o *Carbidopa*-)
- **Agonista dopaminérgicos**
 - Derivados ergóticos (Bromocriptina, Pergolida, Lisurida, Cabergolina)
 - Derivados no ergóticos (Apomorfina, Ropirinol, Pramipexol, Rotigotina)
- **Inhibidores del metabolismo de la dopamina**
 - Inhibidores de la MAO-B (Selegilina, Rasagilina)
 - Inhibidores de la COMT (Entacapona, Tolcapona)
- **Facilitadores de la liberación e inhibidores de la recaptación de dopamina** (Amantadina)

Fármacos que - Actividad Colinérgica

- **Anticolinérgicos de acción central** (Biperideno, Triexifenidilo, Prociclidina, Metixeno)

Generalidades sobre el tratamiento farmacológico

- El tratamiento será siempre individualizado.
- Si la prioridad es mejorar la disfunción motora, es preferible la Levodopa; si el objetivo es retrasar la aparición e complicaciones motrices, son preferibles los agonistas dopaminérgicos.
- Iniciar tratamientos con dosis bajas e ir aumentando dosis progresivamente (intervalos semanales)
- Tan pronto como los síntomas comiencen a mermar la calidad de vida del paciente, comenzar con combinación de Levodopa y agonista dopaminérgico con ajuste cuidadoso de la dosis.
- Al ir evolucionando la enfermedad, los tratamientos iniciales van perdiendo efectividad. Esto se resuelve aumentando las dosis o bien espaciando la misma dosis de Levodopa en más tomas diarias.
- Un aumento de dosis supone mayor riesgo de sufrir efectos adversos. Si aparecen, disminuir la dosis del medicamento que los origine a la inmediatamente anterior y aumentar la dosis del otro.
- Nunca suspender los tratamientos bruscamente.



FÁRMACOS USADOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Precusores de dopamina:

LEVODOPA (SINEMET[®], MADOPAR[®] 250)

Es 1-3,4-dihidroxi-fenil-alanina, un precursor de la dopamina que atraviesa la BHE.

Farmacocinética

a- Absorción

La levodopa se absorbe muy poco en el estómago y rápidamente en el intestino delgado. Alcanza un pico plasmático entre los 30 minutos y las 2 horas tras su administración. La cantidad de fármaco absorbido varía mucho de unos individuos a otros en función de varios factores:

- pH gástrico
- velocidad de vaciamiento gástrico
 - tiempo de exposición a la LAAD de la mucosa gástrica e intestinal
 - bacterias intestinales

No se une a proteínas plasmáticas.

b- Metabolización

Más el 95% de la dosis de levodopa administrada es descarboxilada a dopamina y catecolaminas en tejidos periféricos (principalmente, intestino, hígado, riñón y capilares). La dopamina que pasa al torrente circulatorio es la responsable de efectos adversos como las náuseas, vómitos, e hipotensión ortostática.

Menos del 1% de la dosis penetra en el SNC. La dopamina producida por descarboxilación en el interior de las neuronas es la responsable de los efectos terapéuticos. Sin embargo, algunos autores sugieren que los metabolitos generados podrían producir a la larga, radicales tóxicos que agravarían el curso de la enfermedad.

Por este motivo, se asocia a un inhibidor periférico de la LAAD (Carbidopa o Benserazida), que no atraviesa la BHE, lo que permite reducir dosis de levodopa y minimizar los efectos secundarios gastrointestinales y cardiovasculares.

Indicaciones:

Está considerado el fármaco de elección en el tratamiento de la EP, asociado a un inhibidor de LAAD. Mejora casi completamente la bradicinesia y la rigidez, pero no tanto, el temblor.

Posología y forma de administración

- Iniciar con dosis bajas (50 mg, 3 veces/día) junto con alimentos.
- Aumentar dosis de forma progresiva hasta 100-200 mg 3 veces/día, para evitar efectos secundarios.



- En fases avanzadas tomar separado de los alimentos (30-60 minutos antes o 1-2 horas después de las comidas).
- La dosis medias oscilan entre 300-600 mg/día y es poco común superar los 1.000 mg/día.
- La respuesta al tratamiento es rápida y característica, por lo que si con dosis de 1.000 mg/día, no se observa mejoría, podríamos pensar que no estemos ante una EP idopática.
- Individualizar dosis ya que la respuesta no se correlaciona ni con la gravedad de los síntomas ni con el tiempo de evolución de la enfermedad.

Contraindicaciones

- Melanoma maligno
- Glaucoma de ángulo cerrado
- Cardiopatía grave o arritmias severas
- Demencia y psicosis activa

Interacciones:

Fármacos que ↓ efectos terapéuticos de la Levodopa

- Fármacos que retrasan el vaciamiento gástrico, por ↓ absorción.
- **Piridoxina**: por estimular la descarboxilación de levodopa. Esta interacción es evitable si se asocia con inhibidores de la LAAD.
- **Reserpina y Tetrabenazina**: interfieren en la liberación de DA.
- **Presencia de proteínas en la dieta**
- **Bloqueantes dopaminérgicos (Fenotiazinas, Butirofenonas y Benzamidas)** interfieren gravemente en la acción farmacológica.
- **Preparados con hierro** (especialmente en forma ferrosa) por oxidación de hasta el 50% de la levodopa ingerida a nivel gástrico.

Fármacos que ↑ efectos terapéuticos de la Levodopa

- Fármacos que aceleran el vaciamiento gástrico, por ↑ absorción
- **α-Metildopa**: por inhibición de la descarboxilación de Levodopa.

Fármacos cuya administración conjunta producen nuevos efectos no deseados

- Levodopa + **IMAO no selectivos** (como la tranilcipromina, Parnate®): pueden originar crisis hipertensivas e hiperpirexia. Para evitarlo, discontinuar al menos 14 días antes la administración de levodopa. Sin embargo, los **IMAO-B selectivos** (Selegilina) pueden administrarse con levodopa de forma segura.

La retirada brusca del tratamiento de levodopa u otros agonistas dopaminérgicos puede producir el llamado **Síndrome Neuroléptico Maligno**, conjunto de síntomas observado frecuentemente tras la administración de antagonistas dopaminérgicos.



Efectos secundarios a verificar por el fármaco:

Efectos Periféricos

- Digestivos: anorexia, náuseas, vómitos.
Son debidos a la acción de la DA en la zona quimiorreceptora.
- Cardiovasculares: hipotensión ortostática, arritmias y cuadros de sudoración.
Debidos a la acción de la DA liberada periféricamente sobre receptores vasculares (α y β -adrenérgicos).

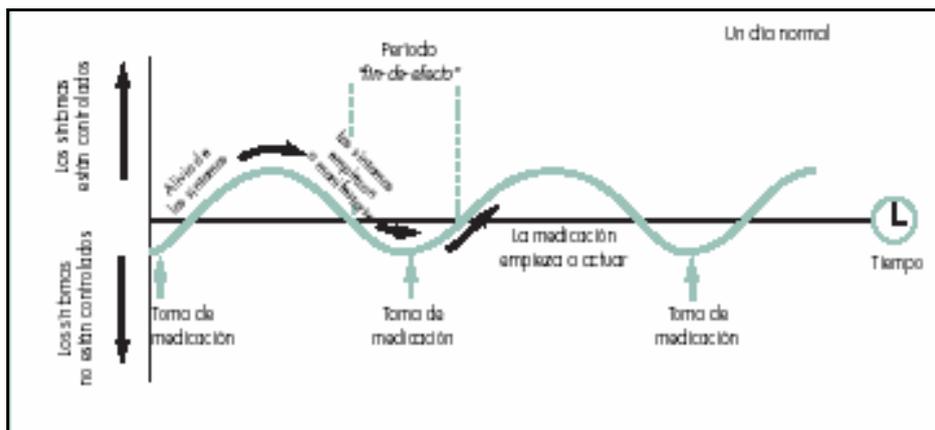
Efectos Centrales

- Discinesias y distonías: a medida que la enfermedad avanza aparecen con dosis que antes no las producían y se agravan con el tiempo.
 - *Jóvenes*: se aprecian movimientos coreicos y distónicos del tronco y extremidades
 - *Ancianos*: Se localizan en la musculatura orofacial.Si se reduce la dosis de levodopa para disminuir las discinesias, se agrava la sintomatología parkinsoniana, por lo que el enfermo prefiere mantener un cierto estado discinético.
- Psiquiátricos: alucinaciones, confusión, psicosis y manía.
Aparecen con mayor frecuencia en ancianos con disfunción cognitiva previa.
Se han descrito también: ansiedad-acatisia, sedación, pesadillas, depresión e hipersexualidad.
- Fluctuaciones motoras: la reducción de la eficacia del fármaco se manifiesta en fenómenos de fluctuación de respuesta a los 2-3 años de inicio del tratamiento. A los 5 años se presentan en más del 50% de los pacientes alcanzando al 70% al cabo de 15 años. Son más frecuentes en pacientes que hincaron la enfermedad en edades relativamente tempranas. Finalmente es muy frecuente observar una pérdida progresiva de la eficacia de la Levodopa.

Se pueden manifestar de varias formas:

- Fenómeno de Wearing "off" (o *esfumación de respuesta*): el efecto de una dosis desaparece antes de lo previsto. Coincide con el descenso en los niveles de fármaco. Es relativamente predecible y ocurre a las 2-4 horas de la administración de Levodopa.





- **Fenómeno “on-off”**: cambios bruscos e impredecibles del estado motor del paciente en los que se pasa de un estado motor aceptable a una situación de acinesia y bloqueo motor total. No está relacionado con la pauta de administración de Levodopa ni con sus niveles plasmáticos. Los periodos ‘off’ pueden durar desde minutos hasta horas.
- **Otros:**
 - *Discinesias (fenómeno de pico de dosis)*: son movimientos involuntarios que coinciden con las concentraciones plasmáticas máximas de Levodopa. Son susceptibles de producirse con cualquier fármaco antiparkinsoniano.
 - *Congelación o “freezing”*: Son bloqueos motrices que impiden durante unos segundos la iniciación o continuación de un movimiento. Este efecto (al igual que el temblor inducido por estrés) son componentes de la propia enfermedad y ocurren igualmente en ausencia de tratamiento.
 - *Distonía matutina (fase off)*: aparece al levantarse en pacientes severos.
 - *Mioclónías nocturnas*: ocurre en pacientes moderados o severos. Se manifiesta con una necesidad frecuente de orinar, dificultad para girarse en la cama o molestias musculares. Son típicamente un fenómeno de sobredosis o indicativo de un síndrome parkinsoniano.

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Acciones Farmacológicas e Indicaciones

Presentan una estructura química parecida a la DA; estimulan directamente los receptores dopaminérgicos postsinápticos por lo que su eficacia no depende de la capacidad funcional de las neuronas supervivientes.



Son eficaces contra los síntomas principales de la EP, incluyendo temblor, bradicinesia y rigidez, aunque en menor proporción que Levodopa.

Entre las ventajas con respecto al fármaco de elección tenemos:

- vida media y por tanto > duración efecto
- < riesgo de discinesias que Levodopa.
- No compiten con los alimentos ni con los aminoácidos de la dieta por la absorción.

Se pueden utilizar en monoterapia en estadios iniciales de la enfermedad o combinados con Levodopa (en estadios más avanzados), lo que permitiría una reducción de dosis y por tanto de efectos secundarios del primero. Algunas ventajas de la asociación son:

- ↓ 10-30% los periodos “off”
- ↑ 30-60% los periodos “on”
- ↓ 10-30 % de dosis diaria de Levodopa

Atendiendo a su estructura química se pueden dividir en:

- **Derivados ergóticos**: Bromocriptina, Pergolida, Lisurida y Cabergolina.
(derivados del alcaloide natural ergocriptina)
- **Derivados no ergóticos**: Apomorfina, Ropirinol, Pramipexol y Rotigotina.

La principal diferencia entre ambos grupos es su perfil de tolerabilidad y rapidez para el ajuste de dosis. Los efectos adversos que suelen aparecer con los derivados ergóticos, recomiendan iniciar con dosis bajas e ir aumentando lentamente en un periodo de semanas o meses; en cambio, la dosis adecuada en el caso de los derivados no ergóticos puede ajustarse en una semana. Parece ser que producen menos alteraciones gastrointestinales aunque son frecuentes las náuseas y la fatiga.

Los pacientes pueden tener respuestas diferentes a los fármacos de este grupo. Si no se obtienen los efectos deseados, se recomienda cambiar por otro. Los cambios serán graduales manteniendo los dos fármacos una o dos semanas.

Efectos secundarios más comunes:

- *Compartidos con Levodopa*: náuseas, vómitos, hipotensión ortostática, edema, debilidad, discinesias, alteraciones psiquiátricas (confusión, alucinaciones, sobre todo en ancianos con déficit cognitivo), somnolencia.
- *Derivados ergóticos pueden producir eritromelalgia y fenómeno de Raynaud.*
- *Derivados no ergóticos (ropirinol y pramipexol) pueden producir ataques súbitos de sueño durante las actividades diurnas. Si aparece este efecto cambiar a otro tratamiento*

La somnolencia, alucinaciones y edema son más acusados en los AD.



En nuestro país están comercializados los siguientes:

Derivados ergóticos :

Bromocriptina (Parlodel®)

Acciones farmacológicas e Indicaciones:

- Potente agonista de los receptores dopaminérgicos D2 y leve antagonista D1.
- Su vida media plasmática es de 3 a 6h.
- Su asociación al tratamiento permite reducir la dosis de levodopa en pacientes con tratamiento prolongado con levodopa y fluctuaciones de final de dosis.

Efectos secundarios más frecuentes: náuseas, hipotensión, discinesias, confusión y alucinaciones.

Pergolida (Pharken®)

Acciones farmacológicas e Indicaciones:

- Potente agonista de receptores D2, más débil D1 y afinidad D3.
- Vida media entre 15-42 h y una potencia diez veces mayor que la bromocriptina.
- Se utiliza en las fases iniciales de la EP o asociado a la levodopa en fases avanzadas.

La pergolida, únicamente deberá de utilizarse como tratamiento de segunda línea en el caso de que el paciente no tolere o no responda a agonistas no ergóticos y con control mediante ecocardiograma por riesgo de valvulopatías asociadas a dicho fármaco. En ningún caso la dosis deberá exceder los 5 mg diarios.

Efectos secundarios: náuseas, vómitos, hipotensión, somnolencia, insomnio alucinaciones, estreñimiento, diarrea y discinesias.

Lisurida (Dopergin®)

Acciones farmacológicas e Indicaciones:

- Agonista de receptores D2 y antagonista D1. También estimula los receptores de serotonina.
- Vida media corta (2-3 h) lo que limita mucho su eficacia.



Cabergolida (Dostinex®)

Acciones farmacológicas e Indicaciones:

- Agonista de receptores D2.
- Vida media muy larga (65h)
- Se usa en administración única diaria, mejorando la calidad de vida del paciente.
- Útil en el trastorno del sueño y de 1ª hora de la mañana (*distonía matutina*). También en hiperprolactinemia.

Efectos secundarios: náuseas, vómitos, alucinaciones, edema.

Derivados NO Ergóticos:

Apomorfina (Apo-Go-Pen®, Apokinon®)

Acciones farmacológicas e Indicaciones:

- Agonista D1 y D2 con gran potencia antiparkinsoniana pero con una vida media corta (30 minutos).
- Se puede administrar por diferentes vías pero la más utilizada es la subcutánea en periodos “off” graves debido a su rápido efecto.

Efectos secundarios: náuseas, vómitos, hipotensión; alteraciones psiquiátricas, menos frecuentes.

Pramipexol (Mirapexin®)

Acciones farmacológicas e Indicaciones:

- Agonista dopaminérgico selectivo D2 y D3.
- Vida plasmática media de 13h.
- Utilizado tanto en las fases iniciales como en estadios avanzados asociado a levodopa, con excelentes resultados.

Efectos secundarios: náuseas, hipotensión, reacciones psiquiátricas, aumento de discinesias. Pueden aparecer ataques súbitos de sueño (precaución en conductores).

Interacciones:

- *Alcohol o sedantes:* por posibles efectos adicionales.
- *Cimetidina:* ↑ la semivida del fármaco, ↑ su toxicidad.



Ropirinol (Requip®)

Acciones farmacológicas e Indicaciones:

- Agonista dopaminérgico selectivo D2 y D
- Vida plasmática media de 6 horas.
- Efectivo en monoterapia así como en el tratamiento de las fluctuaciones motoras no controladas con levodopa.

Efectos secundarios: náuseas, vómitos, hipotensión, confusión, alucinaciones, ataques súbitos de sueño, discinesias.

Interacciones:

- *Estrógenos:* producen un ↑ concentración plasmática de ropirinol, siendo necesario un ajuste de dosis.
- *Fármacos que se metabolizan por el CYP2D6 hepático (Teofilina, Ciprofloxacino, Cimetidina, Fluvoxamina y otros):* modifican los niveles plasmáticos de ropirinol.

Debe evitarse la suspensión brusca del tratamiento, especialmente en los tratamientos prolongados. Se aconseja una reducción gradual del número de dosis diarias a lo largo de una semana.

Rotigotina (Neupro®)

Acciones farmacológicas e Indicaciones:

- Presenta enorme afinidad por receptores dopaminérgicos D1, luego por receptores D3 y en menor medida por D2, D4 y D5. También interactúa con receptores adrenérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos y opioides.
- A dosis terapéuticas tiene una significativa acción hipoprolactinémica, reduciendo los niveles de prolactina en un 50% de forma permanente.
- Indicado en el tratamiento de los signos y síntomas de la EP en su etapa inicial en monoterapia o en combinación con Levodopa, en estadios avanzados, cuando se producen las fluctuaciones motoras por reducción del efecto de Levodopa.
- La biodisponibilidad oral es prácticamente nula (< 1%). Esto es debido a un intenso efecto metabólico de primer paso, por la alta lipofilia de la molécula. Para minimizar esta pérdida de fármaco, se administra en forma de parches transdérmicos con lo que la biodisponibilidad alcanza el 50%.

Efectos secundarios:

- Náuseas, vómitos, trastornos del sueño.
- Reacciones dermatológicas locales (en el lugar de administración del parche)



Inhibidores de la MAO-B **Selegilina (Plurimen®)**

Acciones farmacológicas e Indicaciones:

- Inhibe el metabolismo de la dopamina en el estriado
- Se postula que podría tener propiedades neuroprotectoras, ya que disminuye la producción de radicales libres, pero no hay evidencias clínicas de este efecto.
- Hay estudios que sugieren que no sólo retrasa la aparición de los síntomas parkinsonianos, sino que preserva mejor las neuronas dopaminérgicas en pacientes tratados con el fármaco que los no tratados.
- Utilizada en monoterapia en fases iniciales, puede retrasar unos meses el inicio de la Levodopa y potenciar su efecto clínico. No es útil a medio plazo en monoterapia.
- El efecto terapéutico se mantiene durante meses (no > 1 año) aunque se interrumpa el fármaco.
- En fases avanzadas asociadas a la levodopa puede reducir las fluctuaciones motoras y aumentar los periodos “on”, ahorrando Levodopa.

Efectos secundarios:

A dosis elevadas, se pierde la selectividad por la MAO-B

- Náuseas, estreñimiento, vértigo, cefaleas, insomnio.
- Raramente, confusión y alucinaciones.

En pacientes severos o con trastornos cognitivos, puede intensificar los efectos adversos motores y cognitivos de la Levodopa.

Interacciones:

- *Fluoxetina*: se potencia la toxicidad del antidepresivo por posible incremento de la actividad serotoninérgica a nivel del SNC.
- *Meperidina* (sedante y analgésico): potenciación mutua de la toxicidad y aparición de alteraciones del SNC.

Rasagilina (Azilect®)

Acciones farmacológicas e Indicaciones:

- Inhibidor irreversible y selectivo de la MAO-B, que es la responsable de aproximadamente el 80% de la degradación neuronal de DA.
- Estrechamente relacionada con la Selegilina, tanto química como farmacológicamente.
- Es eficaz en las fluctuaciones motoras reduciendo en una media de 1 hora/día los periodos “off” en más del 50% de los pacientes y aumentando la duración de los periodos “on”.



- Indicada tanto en monoterapia como en combinación con Levodopa en pacientes que presentan fluctuaciones al final de las dosis.

Efectos secundarios:

En monoterapia:

- Cefalea
- Síndrome gripal (malestar, fiebre, dolor articular)
- Dispepsia
- Cuadros depresivos

En combinación con Levodopa (EA propios del grupo farmacológico:

- Náuseas, vómitos
- Hipotensión
- Discinesias
- **Pérdida de peso** (aproximadamente un 4% de los pacientes)

Se han observado casos de melanoma en pacientes tratados con rasagilina pero no se ha establecido una relación causal con el fármaco.

Perfil de Seguridad de los IMAO

A dosis terapéuticas, **Selegilina** y **Rasagilina**, son relativamente seguras con respecto a los antiguos IMAO inespecíficos. Su capacidad de interactuar con alimentos y bebidas ricas en tiramina (con el riesgo de aparición de cuadros hipertensivos graves) es baja.

Cabe recordar, sin embargo, que a dosis mayores, pueden perder la selectividad por la MAO-B y producir EA indeseables.

Inhibidores de la COMT

Entacapona (Comtan®)

Acciones farmacológicas e Indicaciones:

- Es un inhibidor selectivo y no reversible de la COMT periférica que reduce significativamente la orto-metilación de la Levodopa y la degradación de DA a nivel periférico (sobre todo en el primer paso hepático).
- Se estima que la adición de entacapona al tratamiento de levodopa/carbidopa, incrementa un 25-30% la biodisponibilidad de la levodopa a nivel encefálico, prolongando los efectos antiparkinsonianos de ésta y disminuyendo los efectos secundarios (náuseas, hipotensión o arritmias).



- Se utiliza en fases iniciales de la enfermedad en pacientes con fluctuaciones motoras de fin de dosis, asociada a la Levodopa. La entacapona es capaz de prolongar los periodos “on” y disminuir los periodos “off”.
- Se aconseja iniciar el tratamiento tan pronto como se detecten las fluctuaciones.

Efectos adversos:

- náuseas, hipotensión, confusión, alucinaciones
- puede colorear la orina de color marrón-rojizo, pero este efecto es inocuo.

*El EA más importante es el aumento de discinesias.
En muchos casos se controla con dosis de Levodopa.*

Interacciones:

- *Fármacos metabolizados por la COMT (Epinefrina, Isoprenalina):* posible potenciación de la toxicidad.
- *Sales de hierro:* pueden formarse quelatos con el hierro a nivel gastrointestinal. Deben espaciarse ambos fármacos un mínimo de 2-3 horas.

Anticolinérgicos

Triexifenidilo (Artane®), Biperidino (Akineton®), Benzotropina (Cogiten®)

Fueron los primeros fármacos utilizados en la EP.

Acciones farmacológicas e Indicaciones:

- Sus efectos se basan en la activación de los receptores muscarínicos.
- Mejoran el temblor pero no tienen efecto sobre la rigidez o la bradicinesia.
- Indicados en las fases iniciales y, sobre todo, en el tratamiento de cuadros extrapiramidales inducidos por antiparkinsonianos donde no debe usarse la levodopa.
- Utilizados, casi exclusivamente, en jóvenes.
- No se recomiendan a mayores de 65 años por la gran cantidad de efectos adversos que producen.



Efectos secundarios:

- sequedad de boca
- estreñimiento
- visión borrosa (*precaución en enfermos con glaucoma de ángulo estrecho*)
- retención urinaria (*precaución en enfermos prostáticos*)
- retención gástrica (*precaución en enfermos pilóricos*)
- pérdida de memoria, confusión, alucinaciones.

Pueden empeorar las discinesias inducidas por levodopa.

Otros Fármacos

Amantadina

Acciones farmacológicas e Indicaciones:

- Es un fármaco antiviral con propiedades antiparkinsonianas y anticolinérgicas.
- Es menos potente que los AD y con el inconveniente de perder rápidamente la eficacia (en menos de 6 meses) si se usa sola.
- No es necesario un laborioso ajuste individual de la dosis.

- Se usa en el tratamiento de las discinesias severas.
- En la actualidad es el único fármaco que ha mostrado utilidad en el tratamiento de las discinesias con un inicio de acción rápido, observándose su actividad en los primeros días de tratamiento.

Efectos secundarios:

- Alteraciones gastrointestinales (náuseas, pérdida de apetito)
- Alteraciones del SNC (dificultad para concentrarse, confusión, alucinaciones)
- Edemas
- Sequedad de boca

Pueden ser leves, transitorios y reversibles.

Precaución en pacientes con insuficiencia renal, riesgo de toxicidad.



Cuadro Resumen del Tratamiento Farmacológico

PRINCIPIOS ACTIVOS Y ASOCIACIONES EMPLEADOS COMO ANTIPARKINSONIANOS			
Fármaco	Dosis inicial típica	Dosis total a utilizar	Comentarios
Amantadina	100 mg dos veces al día	100-200 mg	
Benserazida/levodopa	25 mg benserazida/100 mg levodopa/8 h	400-800 mg levodopa	Ajustar dosis lentamente
Biperideno	1 mg/8 h	16 mg	Más eficaz para el temblor que para la bradicinesia y la rigidez
Bromocriptina	1,25 mg una vez al día	10-40 mg	Ajustar dosis lentamente
Carbidopa/levodopa	25 mg carbidopa+ 100 mg levodopa (25/100 tabletas), 2 ó 3 veces al día	200-1200 mg lev odopa	Ajuste individual
Carbidopa/levodopa liberación sostenida	50 mg carbidopa+ 200 mg levodopa (50/200 tabletas), 2 al día	200-1200 mg lev odopa	Se requiere un mínimo de 60-75 mg de CD/LV para inhibir la LAAD periférica
Entacapona	200 mg con cada una de las dosis de levodopa/carbidopa	600-2000 mg	Acción periférica
Pergolida	0,05 mg una vez al día	0,75-5 mg	Ajustar dosis lentamente
Pramipexol	0,088 mg tres veces al día	0,264-3,3 mg	
Rasagilina	1 mg/24 h	1 mg	No es necesario el ajuste lento de la dosis
Ropinirol	0,25 mg tres veces al día	1,5-24 mg	
Rotigotina	2 mg (parche) una vez al día	8 mg/24 h (máximo)	Ajustar dosis (3-4 semanas)
Selegilina	5 mg dos veces al día	2,5-10 mg	Dosis >10 mg/d pueden causar pérdida de selectividad MAO B
Tolcapona	100 mg con cada una las dosis de levodopa	300-600 mg	Hepatotoxicidad Acción central y periférica
Trihexifenidilo	1 mg dos veces al día	2-15 mg	

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Las intervenciones quirúrgicas están indicadas en casos muy concretos. Suele reservarse para los pacientes con EP idiopática menores de 50 años sin deterioro cognitivo ni otros problemas patológicos graves asociados, en los que el tratamiento farmacológico no revierte los síntomas; también pacientes con síndrome “on-off” muy grave (2-6% de los pacientes). Los procedimientos quirúrgicos más utilizados son:

Técnicas ablativas:

Consiste en la lesión permanente e irreversible de áreas específicas cerebrales. Mejora las discinesias y el resto de síntomas del lado del cuerpo opuesto a la lesión, pero no se observa mejoría en el mismo lado del cuerpo. Practicar esta técnica en ambos lados podría llevar al paciente a una situación de anartria y disfagia. En 15-25% de los casos hay complicaciones y el beneficio es inferior a dos años. Las más comunes son la *palidotomía* y la *talamotomía*.

Estimulación cerebral profunda (Deep Brain Stimulation):

Consiste en la estimulación eléctrica de áreas cerebrales implicadas en los síntomas dominantes. Se pueden estimular el globo pálido, el vim talámico y el núcleo subtalámico de Luys. La estimulación puede ser bilateral y origina pocas complicaciones. Se observa una mejoría sostenible de hasta diez años



Trasplantes:

Se han realizado trasplantes de células madre adrenales autólogas y de células fetales que pretenden reponer la pérdida de neuronas productoras de dopamina en el mesencéfalo de estos pacientes. Presentan una baja eficacia y una elevada morbilidad.

LINEAS DE INVESTIGACION EN EL TRATAMIENTO DE LA EP

La investigación y el desarrollo de nuevos tratamientos parecen ir en 2 direcciones:

- c- Incrementar la producción local de factores tróficos en la zona lesionada. Esto ralentizaría la progresión de la enfermedad pero no recuperaría las neuronas muertas.
- d- Recuperación de las lesiones, mediante la inyección de células madre embrionarias en los núcleos basales que podrían convertirse en neuronas productoras de dopamina y reemplazar a las neuronas muertas.

Por otro lado, se están estudiando nuevos métodos para la administración de dopamina en áreas específicas del cerebro mediante la implantación de:

- *Cápsulas con una membrana inerte biológicamente* que contienen células productoras de dopamina que permiten el paso de medicamento de forma controlada.
- *Bombas de Levodopa* que proporcionan un suministro continuo para ayudar a los pacientes con niveles fluctuantes de respuesta.

LA DIETA EN EL ENFERMO DE PARKINSON

Las alteraciones motoras y cognitivas que caracterizan al enfermo de Parkinson pueden causar problemas en su alimentación.

Dieta y Levodopa

La biodisponibilidad de la Levodopa, y en consecuencia sus efectos farmacológicos, pueden verse comprometidos por dos factores relacionados con la dieta:

1. Administración conjunta con alimentos ricos en proteínas.

La Levodopa se absorbe principalmente en el intestino delgado por un sistema de *transporte activo de aminoácidos aromáticos*. Las proteínas de la dieta compiten con la Levodopa por su absorción ya que utilizan el mismo transportador.

La administración conjunta de Levodopa con las comidas retrasa y disminuye tanto la absorción como el pico de concentración plasmático. La biodisponibilidad sin inhibidores de LAAD es del 30% y con ellos aumenta 2-3 veces.

En los estadios iniciales de la enfermedad se puede tomar junto con alimentos, para reducir efectos secundarios. En fases más avanzadas de la enfermedad debe tomarse 30-60 minutos antes de las comidas o 1-2 horas después de ellas.



Consejos al paciente:

- Si al tomarla con el estómago vacío provoca náuseas ? ingerir con zumo de frutas o con unas galletas de aperitivo (saladas)
- Si persisten las náuseas tenemos dos opciones:
 - Tomar con la comida
 - Asociar a **Domperidona**, un comprimido 15 minutos antes de la levodopa (por prescripción médica)
- Realizar **dietas de redistribución proteica**, que favorecen la absorción de Levodopa. Consisten en disminuir sensiblemente la ingesta de proteínas durante el día, para favorecer la movilidad del paciente durante ese periodo y trasladar la mayor parte de la ingesta proteica a la noche, eso sí, a expensas de tener una peor movilidad nocturna. Se aconseja distribuir la dosis de proteínas en un mínimo de dos ingestas nocturnas.
(Anexo I: Relación de alimentos permitidos en las ingestas diurnas y nocturnas).

2. Factores dietéticos que retrasan el vaciamiento gástrico.

- Alta densidad energética
- Alto contenido en grasa
- Alto contenido en fibra

Otros consejos nutricionales en la EP

- Comer preferentemente durante una fase “on”, en que la movilidad y coordinación motora funcionan para evitar atragantamientos.
- Facilitar la deglución (*ver Anexo II*)
- Hacer dieta baja en grasas (sobre todo saturadas).
- Consumir mínimo 25-30 cal/kg de peso y día. Se recomienda un aporte calórico total diario de 2.000 Kcal. Estas calorías deben aportarse de la siguiente forma: 55 % de hidratos de carbono, 30% de lípidos y 15% de proteínas.
- Se consideran alimentos prohibidos en la dieta del enfermo de Parkinson:
 - *Quesos curados y fermentados*: Camembert, roquefort, cabrales
 - *Alcohol*.
 - *Cacao, chocolate, trufa*, y todos aquellos productos que los contengan.

TERAPIAS ADICIONALES

Hoy se acepta que el abordaje de esta patología es **multidisciplinar**. En este sentido, el papel de otros profesionales como los terapeutas ocupacionales, los fisio terapeutas, los logopedas, los psicólogos, etc...es fundamental para mejorar la calidad de vida del paciente y conseguir una adecuada integración en el medio y en su entorno.

Un buen modo de acceder y beneficiarse de estas terapias complementarias y conseguir un asesoramiento integral para el enfermo y sus familiares es a través de las Asociaciones de enfermos de Parkinson. En Zaragoza, existe la Asociación Parkinson



Aragón, donde un equipo multidisciplinar de profesionales ofrece ayuda integral a este tipo de pacientes de toda la comunidad autónoma.

www.parkinsonaragon.com

Entre los tratamientos complementarios en esta enfermedad destacan:

Fisioterapia

Objetivos:

- Potenciar la actividad muscular y articular para prevenir dolores y deformidades a largo plazo y estimular la circulación sanguínea.
- Reeducar los patrones motores alterados o disminuidos.
- Mejorar la psicomotricidad fina, importante para las actividades diarias.
- Mantener y/o mejorar la función y volúmenes respiratorios.
- Educar la higiene postural: facilitar los cambios posturales, giros en la cama, levantarse de una silla, prevención de caídas, etc.
- Actuar sobre síntomas secundarios, derivados de la propia enfermedad o del tratamiento farmacológico (hipotensión ortostática, mareos, alteraciones del sueño, edemas, incontinencia urinaria, estreñimiento, dolor, etc.)

Es necesario advertir al paciente de la necesidad de ser constante en la práctica diaria de ejercicios.

Las **técnicas** más utilizadas son la cinesiterapia, el masaje (muscular, circulatorio y linfático) y la hidroterapia. Todas estas técnicas deben individualizarse de acuerdo a la fase de la enfermedad en la que se encuentre el paciente.

Durante la marcha o el movimiento

- a. Para superar el bloqueo debe detenerse, apoyar los talones sin inclinarse hacia atrás y empezar a andar balanceándose y sin moverse del sitio hasta que se sienta dispuesto a desplazarse hacia delante.
- b. Para evitar que ocurra la festinación, debe dejar de andar cuando note que arrastra los pies. Luego debe asegurarse de que los talones estén firmes en el suelo, tener conciencia de la postura, separar los pies entre sí unos 20 centímetros para mejorar la estabilidad y cuando dé un paso apoyar primero el talón sobre el suelo y luego los dedos.
Si anda cogido del brazo de alguien, éste debe andar a su lado y no delante o detrás ya que podría hacerle perder el equilibrio.
- c. También puede tener algún problema cuando quiera dar la media vuelta. La solución es que no gire nunca sobre un pie o cruce las piernas. Ande describiendo un semicírculo, con los pies ligeramente separados entre sí.



Logopedia

Con este tipo de terapia se pretende:

- Atenuar los déficit que afectan a la comunicación y prevenir posibles síntomas que puedan aparecer en el futuro.
- Hacer comprender al paciente y a los familiares que la capacidad de producir el habla ahora requiere un esfuerzo consciente y deliberado.
- Enseñar técnicas tanto al paciente para comunicarse, como a los familiares y cuidadores para comprenderlo.
(Ver Anexo III: Consejos para mejorar la comunicación)

A la hora de que el paciente desee hablar y/o expresarse

Pueden presentarse los siguientes problemas:

- Disminución del volumen de la voz.
- Voz monótona.
- Dificultades de pronunciación.
- Habla acelerada.
- Dificultades en encontrar la palabra adecuada.

Unos consejos prácticos que pueden ofrecerse son:

- a. Respirar antes de empezar a hablar, haciendo una pausa en cada palabra o cada pocas palabras.
- b. Exagerar la pronunciación de las palabras.
- c. Acabar diciendo la consonante final de la palabra anterior al empezar la siguiente palabra.
- d. Expresarse con frases cortas.
- e. Tomarse el tiempo necesario para planear lo que se va a decir.
- f. Mirar al interlocutor. Será mucho más fácil la comunicación para ambos.

Recomendaciones o advertencias a los familiares y/o cuidadores del paciente

- a. Decirle que exagere la pronunciación de las palabras.
- b. Dar al paciente señales afirmativas para indicar que lo entendemos (asentir con la cabeza, decir "sí"...)
- c. Animar al paciente a usar frases cortas.
- d. Si tiene problemas para comenzar a hablar darle tiempo, sin interrumpir su concentración.
- e. Incitar al paciente a que hable en voz alta.
(Decirle que se imagine que la persona con quien habla está en otra habitación y que debe gritar para ser oído)



Psicoterapia

La terapia psicológica consiste en:

- tratamiento de las afecciones neurológicas propias de la EP
- ayudar a los pacientes y a sus familiares a aceptar, entender y convivir con la enfermedad.

Se aconseja principalmente cuando los problemas emocionales tienen una base psicosocial, es decir, cuando están más relacionados con el estrés o con las dificultades para adaptarse a la situación.

Terapia grupal

Aporta una serie de beneficios adicionales:

- recursos para afrontar la enfermedad a través del intercambio de experiencias con otras personas
- romper el sentimiento de soledad y aislamiento
- ampliar los recursos de apoyo psicosocial.
- ayudar a otras personas

A veces, la psicoterapia no se reduce sólo al paciente sino que también debe dirigirse al cuidador, ya que su estado anímico es fundamental en la evolución de los trastornos del comportamiento que acompañan al enfermo de Parkinson.

Cuidados al cuidador

La buena salud del cuidador es vital para poder atender al enfermo, por lo que tiene que poner mucha atención en su propia necesidad de descanso, alimentación, diversión y relajación.

Los cuidadores de enfermos de Parkinson pueden sufrir varios tipos de estrés: fisiológico, financiero, ambiental y emocional. El problema aparece cuando el cuidador se siente sobrecargado. La sobrecarga del cuidador se ha definido como la percepción por parte de los cuidadores de efectos adversos en la salud, en la vida social, y en el estado financiero como consecuencia de cuidar al afectado.

Algunas actitudes que pueden aumentar la sobrecarga son:

- Sobreproteger al afectado, ayudándole más de lo que lo necesita.
- Dedicar todo el tiempo al enfermo
- Responsabilizarse de lo que no va bien.

Es importante recalcar que estas actitudes influyen en la manera en que el paciente maneja su enfermedad, por lo que entra en un círculo vicioso.



Terapia Ocupacional

Su labor es facilitar que el enfermo pueda llevar a cabo sus actividades cotidianas con la máxima autonomía y satisfacción de acuerdo a sus objetivos, motivaciones personales y a las demandas del entorno. Así por ejemplo:

En la alimentación

Los consejos irán dirigidos fundamentalmente a la restricción y/o redistribución de proteínas en la dieta de enfermos en fases avanzadas de la enfermedad, así como a prevenir el estreñimiento.

A la hora de comer

- a. Utilizar copas y platos irrompibles con diseño que permita sostenerlos firmemente.
- b. Usar cubiertos que pesen poco. Pueden modificarse los mangos de los cubiertos introduciéndolos en algún almohadillado de espuma tubular. A veces es mejor el uso de la cuchara que del tenedor.
- c. Mejor las papillas que los alimentos picados o troceados.
- d. Usar pajitas para beber.
- e. Sentarse correctamente en la mesa.
- f. Un sorbo de agua muy fría ayuda a tragar mejor (estimula el reflejo de la deglución)

En el aseo personal

- a. Pasamanos en el baño.
- b. Taburete o sillita en la bañera.
- c. La bañera debe tener una superficie antideslizante.
- d. Evitar alfombras en el cuarto de baño.
- e. Afeitarse con máquina eléctrica.
- f. Cepillo con el mango recubierto de espuma.
- g. Revisar áreas de roce especialmente nalgas, codos, talones y cabeza.

En la vida diaria los enfermos de Parkinson pueden presentar problemas de atención y concentración junto con enlentecimiento del pensamiento para ello es necesario ejercitar el cerebro con actividades como solucionar crucigramas, leer el periódico, cocinar, hacer la compra, llevar las cuentas, etc.

PAPEL DEL FARMACÉUTICO EN EL ABORDAJE DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

DISPENSACIÓN ACTIVA DE ANTIPARKINSONIANOS

A la hora de realizar la dispensación de los fármacos en la oficina de farmacia es importante que el farmacéutico verifique:



- I. Si estamos ante el paciente o el cuidador
- II. Si es la primera vez que va a utilizar el medicamento o se trata de un tratamiento de continuación
- III. Si el paciente conoce la indicación, la pauta y la forma de administración del medicamento.
- IV. Si el medicamento en cuestión puede presentar alguna contraindicación con otro problema de salud que presente el paciente o si puede interaccionar con otros medicamentos que esté utilizando de forma concomitante. (ver tabla).
- V. Informar activamente sobre las precauciones o advertencias y recomendaciones a seguir con el tratamiento y resolver las dudas que puedan surgir al paciente.

Es importante dar siempre una información adecuada a la idiosincrasia y características de cada paciente. Valorar la entrega de información por escrito.

En ocasiones puede ser útil advertir de la posibilidad de que aparezcan determinadas reacciones al inicio de los tratamientos, del modo de solventarlas (si existen medidas no farmacológicas) y de la necesidad de que informe a su médico de las mismas, para evitar abandonos de la medicación.

Medicamentos CONTRAINDICADOS en Enfermedad de Parkinson			
Principio Activo	Actividad Farmacológica	Especialidades Farmacéuticas	Comentario
Alimemazina	Antihistamínicos (fenotiazinas)	<i>Variargil</i> <i>Italfármaco</i> ®	Debido a los efectos antidopaminérgicos que pueden presentar los antihistamínicos fenotiazínicos, se recomienda evitar su administración en pacientes con Parkinson, ya que estos fármacos pueden dar lugar a una potenciación de los síntomas. Se recomienda sustituir estos antihistamínicos por otros más seguros.
Mequitazina		<i>Mircol</i> ®	
Prometazina		<i>Actithiol</i> <i>Antihistamínico</i> ®, <i>Fenergan</i> <i>Expectorante</i> ®, <i>Frinova</i> ®, <i>Psicosoma</i> <i>Solución</i> ®	
Tietilperazina		<i>Torecan</i> ®	
Cinarizina	Vasodilatadores periféricos y cerebrales Antagonistas receptores H1 Antiemético Antiveriginoso	<i>Cinarizina EFG</i> ®, <i>Clinadil</i> ®, <i>Diclamina</i> ®, <i>Stugeron</i> ®	Pueden producir SEP parkinsonianos que no respondan a los tratamientos habituales
Flunarizina		<i>Flerudin</i> ®, <i>Flurpax</i> ®, <i>Sibelium</i> ®	
Flufenazina	Antipsicóticos (fenotiazina)	<i>Modecate</i> ®	Tiene actividad antidopaminérgica



Entre los **consejos generales** que se pueden dar a los pacientes en tratamiento con antiparkinsonianos destacamos:

- 1) **Al comienzo de los tratamientos pueden ser frecuentes efectos adversos como náuseas, hipotensión y vómitos, por la estimulación de receptores dopaminérgicos a nivel periférico. Se suele solucionar tomándolo con las comidas excepto en el caso de levodopa en fases avanzadas de la enfermedad o con Domperidona por prescripción médica.**
- 2) **En ocasiones pueden aparecer alucinaciones. Comunicar al médico.**
- 3) **Para evitar la hipotensión ortostática, recomendar que los cambios posturales y al incorporarse de la cama se hagan de forma lenta y no bruscamente.**
- 4) **Los efectos sedantes de estos fármacos pueden verse potenciados con el consumo de bebidas alcohólicas.**
- 5) **Debido a que pueden producir somnolencia (e incluso, los AD no ergóticos, ataques súbitos de sueño), hay que advertir al paciente que no conduzca o utilice maquinaria peligrosa si ha experimentado algún episodio. Notificar al médico.**
- 6) **No interrumpa bruscamente el tratamiento. La reducción rápida de la dosis, la interrupción del tratamiento o cambios en la terapia pueden precipitar un conjunto de síntomas, similares al Síndrome Neuroléptico Maligno, que se caracterizan por fiebre, rigidez muscular, alteraciones conciencia, taquicardias, aumento de presión arterial).**
- 7) **NO modifique las dosis del medicamento por su cuenta. No se automedique.**

SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

Necesidad de los tratamientos

Una medicación es NECESARIA cuando existe un problema de salud que justifique su uso.

La evaluación última de la necesidad debe realizarla el médico especialista mediante un diagnóstico diferencial. Recordemos que

En este caso el farmacéutico podrá:

- Colaborar con el médico para, a través de la revisión del historial farmacoterapéutico del paciente, determinar una posible relación causal entre los síntomas y signos y la toma de ciertos medicamentos que pudieran estar implicados o la exposición a determinados tóxicos.
En este sentido, es importante recordar que determinados medicamentos, pueden producir como efecto adverso *parkinsonismo* o *reacciones extrapiramidales*, cuya presencia debe ser identificada y comunicada al médico para su tratamiento, evitando falsos diagnósticos. (Ver Anexo IV)



Es el caso de los fármacos que bloquean receptores dopaminérgicos (Antipsicóticos, antieméticos), Reserpina, α-metildopa, Flunarizina y Cinarizina.

Los antipsicóticos con actividad antagonista dopaminérgica, provocan la aparición de SEP precoces (en el 50% de los casos al cabo de 2 días y en el 90% de los casos al cabo de 5 días), en forma de *discinesias agudas* o de *síndrome parkinsoniano*. Es importante recordar que determinados factores favorecen la aparición de EA a los antipsicóticos, presentando una mayor incidencia en personas mayores, mujeres, tratamientos prolongados y con la administración conjunta de anticolinérgicos.

- Remitir al médico ante la detección de síntomas y signos cardinales o sospechosos en cualquier servicio protocolizado de atención farmacéutica - dispensación activa, indicación farmacéutica o seguimiento farmacoterapéutico- para un correcto diagnóstico de los mismos, y, en su caso, tratamiento.

Crterios que recomiendan la derivación al medico para que valore la necesidad de tratamiento

- ❖ **Bradicinesia** y al menos uno de los siguientes síntomas:
Rigidez muscular, temblor en reposo, inestabilidad postural.
- ❖ Crterios de apoyo: Comienzo unilateral, curso progresivo.

La valoración de la necesidad del fármaco antiparkinsoniano se hará en función de la fase de la enfermedad en la que se encuentre el paciente, los objetivos terapéuticos en esa fase y el perfil de seguridad mostrado. Este tipo de pacientes, sin embargo, suelen estar bien controlados por el neurólogo.

Efectividad de los tratamientos

Una medicación es EFECTIVA cuando alcanza los objetivos terapéuticos para los que fue prescrita o indicada

Por tanto, si a través de un seguimiento farmacoterapéutico personalizado se observa que no se están alcanzando estos objetivos, habría que determinar las posibles causas, comunicar e intervenir con:

- *el paciente* ? para descartar un posible *incumplimiento terapéutico* (se puede medir a través del Test de Morinski-Green o el recuento directo de medicamento)
- *el médico* ? para que evalúe la efectividad real de la terapia en el paciente

La medición de la efectividad se puede hacer de varias formas:

- Por impresión subjetiva de mejoría
- **Escala UPDRS** (*Unified Parkinson Disease Rating Escala*): analiza la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Útil para evaluar pacientes en ensayos clínicos.



- **Cuestionario QUICK** (accesible en www.neurosalud.com): es un cuestionario autocumplimentable por el paciente, donde se registran los síntomas que experimenta a lo largo de un día normal y si han mejorado o no tras la administración de la siguiente toma de medicación.

Generalmente, los tratamientos se inician a dosis bajas y se van aumentando progresivamente hasta el control de los síntomas intentando no superar la barrera de la dosis mínima segura y la consecuente aparición de EA. El paciente está sometido a revisiones periódicas según calendario de visitas establecido por su neurólogo.

En la EP avanzada aparecen situaciones que precisan mayor ajuste terapéutico, tanto en lo que se refiere al control de los síntomas motores como a las complicaciones ocasionadas por los diferentes fármacos.

En la EP, especialmente en pacientes tratados con Levodopa, se produce con el tiempo una reducción del control de los síntomas, debido a que disminuye la eficacia de la medicación. Al inicio del tratamiento el control de los síntomas es continuo y sostenido a lo largo del día en más del 90% de los pacientes. Sin embargo, con el tiempo, generalmente a partir de los 2-3 años, y de forma más aguda a partir de los 5 años, los pacientes experimentan altibajos en el control de sus síntomas: a esto se le denomina *fluctuaciones motoras*.

Se definen como la presencia de periodos durante los cuales el paciente tiene una buena respuesta al agente antiparkinsoniano (periodos “on”) y otros con una respuesta subóptima (periodos “off”) en la que empeoran los síntomas. Las fluctuaciones más frecuentes son el llamado fenómeno de “wearing-off” (o fin del efecto de la dosis administrada antes del tiempo habitual, que da lugar a un aumento del temblor y la rigidez) y el fenómeno “on-off”.

Tratamiento del fenómeno de “wearing-off”:

- No tomar Levodopa junto a proteínas en la dieta
- Incrementar dosis de Levodopa siempre que el paciente no haya tenido disquinesias y las dosis sean bajas, o aumentar la frecuencia de tomas con dosis más bajas
- Añadir AD. Es preferible utilizar dosis ↓ de Levodopa y AD que dosis ↑ de Levodopa sola.

En las formas más severas está indicada la apomorfina

Tratamiento del fenómeno de “on-off”:

- Ajuste de dosis de Levodopa. Si ocurre en un pico de dosis bajarla. Evitar formas retardadas.
- Comenzar con AD. Si ya lo está tomando, cambiar por otro.
- Usar inhibidores COMT
- Redistribución de las proteínas de la dieta, reservando su uso para la cena
- Manejo de formulaciones líquidas de Levodopa

Considerar cirugía



Es importante educar al paciente para que pueda reconocer estos síntomas y comunicarlo con su médico.

Seguridad de los tratamientos

Un medicamento es inseguro cuando al administrarlo produce un nuevo problema de salud o agrava alguno ya existente

El farmacéutico puede ayudar al paciente a detectar posibles efectos adversos que puedan aparecer con la medicación, y en caso necesario, a comunicar con el médico para que valore la situación creada.

A continuación presentamos un cuadro práctico con información sobre los efectos adversos de Levodopa y la forma de minimizarlos o prevenirlos.

EFFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO CON LEVODOPA EN ENFERMOS DE PARKINSON		
EFFECTO SECUNDARIO	¿CÓMO PREVENIRLOS o MINIMIZARLOS?	
	Medidas NO Farmacológicas	Medidas Farmacológicas
Náuseas vómitos	Administrar con alimentos ? proteínas. Administrar con inhibidores de LAAD.	Domperidona 10 o 20 mg, 20 minutos antes de cada dosis de levodopa.
Disfagia	Dieta blanda Comer en fase "on"	
Estreñimiento	? líquidos y fibra en dieta ? actividad física	Suspender anticolinérgicos Lactulosa, 10-20 mg/día Cisaprida, 5 mg dos veces al día Laxantes suaves y enemas Inyección de apomorfina en pacientes con estreñimiento en los periodos off
Hipotensión	? gradualmente la dosis o reduciendo la misma. ? ingesta de sal. Medias de compresión.	Mineralocorticoides (Fluorocortisona) que ? volumen extravascular. Mitodrina: ? resistencia vascular periférica. Domperidona: Útil ya que inhibe la vasodilatación renal
Nicturia	Reducción ingesta líquidos por noche (<i>evaluar función urológica</i>)	Anticolinérgicos: oxibutinina o bromuro de emeproniol
Disfunción eréctil	(evaluar función urológica y estudio hormonal)	Verificar efecto adverso por otra medicación concomitante
Arritmias y cuadros de sudoración		B-bloqueantes



Son especialmente importantes (aparte de los ya citados):

- A. **Ataques súbitos de sueño** con agonistas dopaminérgicos no ergóticos.
- B. **Riesgo de valvulopatías y fibrosis** con pergolida.

Estos pacientes deben someterse a una evaluación cardiovascular, incluyendo ecocardiograma para evaluar presencia de afección valvular asintomática. Se recomienda un seguimiento clínico para detectar posible trastorno vascular o fibrótico. Realizar ecocardiograma entre 3-6º mes del inicio de tratamiento. Continuar al menos cada 6-12 meses con la reevaluación clínica.

C. Riesgos de ludopatía y aumento de la libido

La Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) informó recientemente que:

- Se han notificado casos de tendencia patológica al juego (ludopatía) en pacientes tratados con **Bromocriptina, Cabergolina, Pergolida, Ropirinol y Pramipexol**. También se han identificado como RAM en la **Rotigotina**.
- No se han notificado casos de ludopatía en pacientes tratados con Levodopa sola, aunque sí cuando el tratamiento estaba asociado a **Benserazida, Carbidopa y Entacapona**.
- También se han notificado casos de aumento de la libido en pacientes tratados con **Levodopa, Apomorfina, Bromocriptina, Cabergolina, Pergolida, Ropirinol y Pramipexol**.
- No se han podido asociar casos de ludopatía o de incremento de la libido (hipersexualidad) con el uso de **Lisurida (Dopergin®)**.

Se ha podido demostrar una relación temporal causa-efecto con la aparición de estos efectos adversos y el uso de agentes dopaminérgicos, especialmente con dosis altas, que aparecen al inicio del tratamiento y que son normalmente reversibles con la reducción de la dosis o con la interrupción del fármaco.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Acatisia: Dificultad para mantenerse quieto y compulsión a desplazarse.

Anartria: Imposibilidad de articular distintamente los sonidos; afasia motriz subcortical.

Bradicinesia: Lentitud anormal de movimiento.

Cinesiterapia: técnica ayudara a aumentar la elasticidad y flexibilidad de músculos y a prevenir retracciones que podrían causar deformidades. Estimula también la circulación sanguínea, y así mejora la atrofia muscular.



Coreico: Semejante a la corea (movimientos bruscos, breves, rápidos, irregulares y desordenados, que afectan a uno o varios segmentos del cuerpo, sin ritmo ni propagación determinada, habitualmente se localizan en cara, lengua y parte distal de las extremidades y cursan con frecuencia sobre un fondo de hipotonía.

Disquinesia/discinesia: Trastorno, incoordinación, dificultad de los movimientos voluntarios. Término general para los movimientos anormales involuntarios (temblor, corea, tics, atetosis, mioclonos, etc.)

Distonía: Alteración de la tonicidad o tensión de un tejido u órgano. Trastorno nervioso caracterizado por alternancia de hipertonía e hipotonía.

Festinante: Tendencia involuntaria a aumentar la celeridad de la marcha, para evitar la caída hacia delante.

Gliosia: Proliferación patológica de la neuroglia.

Neuroglía: Tejido que forma la sustancia de sostén o estroma de los centros nerviosos, compuesto de un conjunto de células provistas de largas prolongaciones ramificadas, situadas entre las células y las fibras nerviosas, presentes tanto en la sustancia gris como en la blanca, y que desempeñan una función trófica.

Neuropatía: Aunque en sentido estricto incluye solamente las formas no inflamatorias, en sentido amplio se aplica a todas las formas etiológicas de afectación de los nervios periféricos.

Abreviaturas:

BHE: Barrera hematoencefálica
DA: dopamina
SNC: sistema nervioso central
EP: enfermedad de Parkinson
EA: efectos adversos
SEP: síntomas extrapiramidales
COMT: catecol-orto-metil-transferasa
MAO: mono- amino-oxidasa



BIBLIOGRAFIA

1. Gómez Ayale AE. Enfermedad de Parkinson: Abordaje terapéutico y farmacológico. *Offarm* 2007; 26(5): 71-78.
2. Fistera.com, Atención Primaria en la Red. La Coruña: Fistera.com; 1990. Grupo MBE Galicia; 2007 [acceso 2 de febrero de 2007]. De Casariego Vales E, Castiñeira Pérez MC, Costa Ribas C, González Giutián C, Lauro González A, Viana Zulaica C. Guías Clínicas 2007.
Disponible en <http://www.fistera.com/guias2/parkinson.asp>
3. Rodríguez del Álamo A. Parkinsonianos la cara oculta de la enfermedad del Parkinson. *Monografías.com* [acceso 10 de enero de 2006].
Disponible en <http://www.monografias.com/trabajos28/parkinsonianos/parkinsonianos.shtml>
4. Barba R., Valenzuela A. y Obeso J. Todo sobre el Parkinson. *Especiales El Mundo.es*. Sección Salud [acceso 5 de enero de 2006].
Disponible en <http://www.elmundo.es/elmundosalud/especiales/2005/09/parkinson/index.html>
5. Asociación Europea Pacientes Parkinson (Europark). Información Dirigida a Cuidadores. Página Web [acceso 9 de enero de 2006].
Disponible en http://www.sarenet.es/parkinson/informacion_cuidadores.htm
6. Fundación de la Sociedad Catalana de Neurología. Guía terapéutica de la Sociedad Catalana de Neurología [acceso 4 de enero de 2006]
Disponible en <http://www.scn.es/form/guias/park/Parkinson.htm>.
7. Gobernado JM, Jiménez Escrig A, Lousa M. Servicio de Neurología del Hospital Ramón y Cajal, de Madrid. *El Médico Interactivo*. Diario Electrónico de la Sanidad [acceso 5 de enero de 2006]
Disponible en <http://www.medynet.com/elmedico/aula2001/tema9/parkinson.htm>.
8. Office of Communications and Public Liaison. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. La enfermedad de Parkinson: Esperanza en la investigación. [acceso 5 de enero de 2006] Disponible en http://www.ninds.nih.gov/disorders/spanish/parkinson_disease_spanish_pr.htm.
9. Departamento Técnico del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. La enfermedad de Parkinson. *Panorama Actual Med*. 2005; 29 (289): 1170-1181.
10. Tratamiento de la enfermedad de Parkinson. *The Pharmaceutical Letter*. 2004; Lib.VI; nº 14; 105-112.
11. Jiménez Leighton O. Enfermedad de Parkinson y parkinsonismos. 2003. Cap. 17 (211-219)
12. López del Val LJ. Unidad de trastornos del movimiento. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, de Zaragoza.
13. Novartis Neuroscience-Sociedad Española de Neurología. Cuestionario Quick para pacientes con enfermedad de Parkinson.



AUTORES

Barbero Barbero, Diego. Farmacéutico del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza. Departamento Atención Farmacéutica.

Bujanda Diaz de Cerio, M^a Angeles. Farmacéutica comunitaria en Zaragoza.

Cáncer Pérez, Olga. Farmacéutica comunitaria en Zaragoza.

Castillo Lueña, Sofía. Farmacéutica comunitaria en Zaragoza.

Huarte Gil, Pedro Miguel. Farmacéutico comunitario en Alfajarín (Zaragoza).

Labat Casanova, Pilar. Farmacéutica comunitaria en Zaragoza.

Larrodé Leciñena, Encarnación. Farmacéutica comunitaria en Zaragoza.

Moix Azuara, Laura. Farmacéutica comunitaria en Zaragoza.

Pérez García, Marina. Farmacéutica comunitaria en Zaragoza.

Saralegui Ansorena, Beatriz. Farmacéutica comunitaria en Zaragoza.

Vaca Parada, Fabiola. Farmacéutica comunitaria en Zaragoza.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Luis Javier López del Val.

Unidad de Trastornos del Movimiento. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza)

Asociación Parkinson Aragón (a su presidenta y a los profesionales que trabajan en ella)

Por el material bibliográfico aportado, por la revisión de los contenidos y también por su trabajo, paciencia y apuesta firme para que este proyecto pudiera ver finalmente la luz.



Anexo I

ALIMENTOS PERMITIDOS EN LAS INGESTAS DIURNAS	
Verduras (todo tipo)	Acelga, espinaca, col, alcachofas, calabacín, rábano, setas, tomate, lechuga, puerro, apio, nabo, ajo, cebolla, berenjena.
Frutas (todas permitidas)	Manzana, naranja, limón cereza, sandía, melocotón, mandarina, piña, uva, ciruelas, dátiles, higos
Cereales y féculas	Tapioca, maizena, patata, cereales dextrinados infantiles
Azúcares	Azúcar, miel, mermeladas, jalea, membrillo, zumos de fruta
Aceites	Aceite vegetal, oliva, girasol, cacahuete, soja, margarina, mantequilla
Condimentos	Sal, hierbas aromáticas
ALIMENTOS PERMITIDOS EN LAS INGESTAS NOCTURNAS	
Leche y derivados	Leche entera, desnatada, yogur natural y saborizado, con frutas, desnatado, quesos frescos, de Burgos, mato, Petit suisse
Carnes y embutidos (todo tipo)	Cordero, pollo, buey, ternera, lomo, caballo, perdiz, jamón york, serrano, chorizo, salchichón
Pescados (todo tipo)	Blanco, azul, de mar, de río, mariscos, crustáceos, fresco y congelado
Verduras	Habas y guisantes frescos y congelados
Cereales y leguminosas	Arroz, pasta de sopa, pasta italiana, canelones, harina de trigo, maizena, guisantes secos, habas secas, lentejas, judías secas y garbanzos Pan, tostadas, biscotes, galletas, magdalenas, productos de pastelería, turrónes Frutos secos (Almendra, nuez, avellana, coco, castaña, pistacho)



Anexo II

Consejos Generales para mejorar la eficacia y la seguridad de la deglución

Medidas posturales:

- Comer bien sentado con los pies en el suelo
- Mantener la espalda todo lo recta posible
- Inclinar la cabeza hacia abajo en el momento de tragar para evitar los atragantamientos.

Medidas dentales:

- Mantener una buena higiene bucal
- Colocar adecuadamente la dentadura postiza.

Otras medidas:

- Cerrar los labios mientras se come
- Masticar exageradamente, moviendo la mandíbula y la lengua
- Hacer una pausa de 1 a 2 segundos para saborear y prepararnos para tragar
- Colocar la lengua contra el paladar
- Cerrar la boca y los labios
- Controlar la respiración en el momento de tragar
- Tragar con fuerza
- Pausa antes de poner mas comida en la boca
- No hablar mientras se come



Anexo III

CONSEJOS PARA MEJORAR LA COMUNICACIÓN
CONSEJOS AL AFECTADO
<ul style="list-style-type: none">- Organizar la información antes de hablar.- Tragar saliva.- Ser breve y conciso.- Inspirar antes de iniciar la conversación e ir haciendo pausas para respirar.- Articular exageradamente.- Evitar los ambientes ruidosos.- Si no les entiendes, cambiar de frase o buscar un sinónimo. No repetir siempre lo mismo.- Si es necesario, silabear.- Si no entienden una palabra no repetir todo el mensaje, debemos centrarnos en esa palabra incomprendida.
CONSEJOS A FAMILIARES Y/O CUIDADORES
<ul style="list-style-type: none">- Mantener la mirada.- Pedir que repitan aquello que no ha entendido.- No anticiparse al discurso (dejar que el paciente se exprese).- Respetar los turnos de conversación.- Mantener la atención hasta el final del discurso.- No gritar ni subir el volumen de voz.- Dar el tiempo necesario para que se exprese.- Pedir palabras clave, para entender el mensaje.



Anexo IV

Medicamentos que pueden producir <i>síntomas extrapiramidales</i> como reacción adversa			
<i>Se producen por antagonismo de receptores dopaminérgicos D2 en la vía nigroestriada. Los síntomas característicos son: distonía aguda, discinesia tardía, parkinsonismo y acatisia.</i>			
Grupo Farmacológico	Principio activo	Especialidad Farmacéutica	Comentario sobre efectos adversos
Antipsicóticos	Aripiprazol	<i>Abilify®</i>	Estudios controlados han demostrado que tiene un perfil de SEP superior a placebo, similar a olanzapina y la mitad que haloperidol.
	Risperidona	<i>Arketin®</i> , <i>Atornil®</i> , <i>Diaforin®</i> , <i>Risfarmal®</i> , <i>Risperdal®</i> , <i>Risperidona EFG®</i>	1-10%: SEP < 0.1%: discinesia tardía
	Ziprasidona	<i>Geodon®</i> <i>Zeldox®</i>	EA comunes: agitación, acatisia, SEP, distonía, temblor. EA poco comunes: rigidez articular, disartria, discinesia tardía
Antidepresivos (por inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina)	Bupropion	<i>Quomem®</i> <i>Zyntabac®</i>	Se han descrito casos de SEP, discinesia, distonía, descoordinación psicomotriz
	Duloxetina	<i>Cymbalta®</i> <i>Xeristar®</i>	0.1-1% SEP, acatisia., nerviosismo
	Fluoxetina	<i>Adofen®</i> , <i>Fluoxetina EFG®</i> , <i>Lecimar®</i> , <i>Luramon®</i> , <i>Nodepe®</i> , <i>Prozac®</i> , <i>Renuron®</i>	
	Paroxetina	<i>Casbol®</i> , <i>Daparox®</i> , <i>Frosinor®</i> , <i>Motivan®</i> , <i>Paratonina®</i> , <i>Paroxetina EFG®</i> , <i>Seroxat®</i> , <i>Xetin®</i>	0.1-1% SEP. En algunos casos incluyen distonía orofacial, en pacientes con trastornos del movimiento subyacente o tratados con neurolépticos
	Venlafaxina	<i>Dobupal®</i> , <i>Vandral®</i> , <i>Venlafaxina EFG®</i>	< 0.01% SEP y discinesia tardía
Procinéticos (principalmente las ortopramidas por bloqueo receptores DA)	Cinitaprida	<i>Blaston®</i> <i>Cidine®</i>	En casos puntuales, SEP, espasmos músculos de cara y cuello, distonía aguda o discinesia tardía, sobre todo en ancianos a dosis altas y durante periodos prolongados. Desaparecen al retirar el fármaco.
	Cleboprida	<i>Clanzoflat®</i> <i>Cleboril®</i> <i>Flatoril®</i>	1-9% SEP, sobre todo distonía aguda en jóvenes a dosis > 20 µg/Kg/día. Parkinsonismo en ancianos a altas dosis y tratamientos largos.
	Domperidona	<i>Motilium®</i>	La incidencia de EA a nivel SNC es mínima ya que atraviesa muy poco la BHE. Se han descrito SEP sobre todo en niños y lactantes y excepcionalmente en adultos. Puede aparecer distonía aguda en niños y adolescentes a dosis > 30



			mg y parkinsonismo y discinesia tardía en tratamientos prolongados en ancianos.
	Metoclopramida	<i>Aeroflat®</i> , <i>Anti Anorex Triple®</i> , <i>Primperan®</i> , <i>Suxidina®</i>	Es común la aparición de SEP, sobre todo distonía aguda, que suele aparecer a las 24-48 h en pacientes en tratamiento con quimioterapia, que reciben dosis de 1-2 mg/kg/día. Más rara es la aparición de parkinsonismo, con temblor, Bradicinesia y rigidez, que puede perdurar hasta varias semanas tras suspender tratamiento. En muy raras ocasiones, casos de discinesia tardía que pueden durar varios meses tras dejar tratamiento e incluso ser irreversibles.
Antihistamínicos (Fenotiazinas)	Alimemazina	<i>Variargil</i> <i>Italfármaco®</i>	A dosis altas pueden aparecer SEP que desaparecen al reducir dosis.
	Mequitazina	<i>Mircol®</i>	A dosis altas pueden aparecer SEP que desaparecen al reducir dosis.
	Prometazina	<i>Actithiol</i> <i>Antihistamínico®</i> , <i>Fenergan</i> <i>Expectorante®</i> , <i>Frinova®</i> , <i>Psicosoma</i> <i>Solución®</i>	
	Tietilperazina	<i>Torecan®</i>	A dosis altas pueden aparecer SEP que desaparecen al reducir dosis.
Antieméticos (antagonistas de receptores de serotonina - 5HT3)	Granisetron	<i>Kytril®</i> , <i>Granisetron</i> <i>EFG®</i>	Los SEP son raros.
	Ondansetrón	<i>Ondansetrón EFG®</i> , <i>Yatrox®</i> , <i>Zofran®</i>	En raras ocasiones, SEP con crisis oculogiras o distonía, sobre todo por vía intravenosa.
Otros	Ofloxacino	<i>Oflovir®</i> , <i>Ofloxacino</i> <i>EFG®</i> , <i>Surnox®</i>	
	Pergolida	<i>Pergolida EFG®</i> , <i>Pergolida</i> <i>Ratiopharm®</i> , <i>Pharken®</i>	Pueden aparecer SEP, descoordinación psicomotriz, acinesia, hipertonía muscular, y alteraciones del lenguaje.
	Rabeprazol	<i>Aciphex®</i> , <i>Pariet®</i>	<1% pueden aparecer SEP

Monografías Editadas

La Enfermedad Celíaca y la Farmacia

nº 1

Deshabitación del Tabaco

nº 2

La Enfermedad Renal y la Farmacia

nº 3

Trastornos de la Conducta Alimentaria

nº 4

Fibromialgia y Farmacia Comunitaria

nº5

Inmigración y Farmacia Comunitaria

nº 6

Dermatitis Atópica

nº 7

Hiperhidrosis

nº 8

Ictus

nº 9

Menopausia

nº 10

Actualización en Deshabitación Tabáquica

nº 11

Enfermedad de Parkinson

nº 12

www.cofzaragoza.org



Edita Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza ©