

INFORMACION TERAPEUTICA

del Sistema Nacional de Salud

Vol 28-Nº 3-2004

Dirección Internet: <http://www.msc.es/farmacialinfmedic>

SUMARIO

- Avances en el tratamiento del Parkinson.
- Utilidad de Internet en información de medicamentos en Atención Primaria.
- Nuevos principios activos: Etoricoxib, Ezetimiba.
- Informaciones de interés: Vacunas antigripales campaña 2004/2005.

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson

Arpa Gutiérrez J¹
Vivancos Matellano F²

RESUMEN

■ La enfermedad de Parkinson, representa en la actualidad un importante reto terapéutico, tanto en el ámbito de la Atención Primaria como de la Especializada. La enfermedad está unida inexorablemente al envejecimiento por lo que dado el desplazamiento de la curva poblacional, su tasa de prevalencia-incidencia va progresivamente en aumento.

En el presente trabajo se exponen de forma sucinta, algunos aspectos diagnósticos, fisiopatológicos, bioquímicos y genéticos de la enfermedad.

Básicamente la exposición se ha centrado en las posibles estrategias terapéuticas, con algoritmos terapéuticos de inicio de la sintomatología, así como se detallan las diferentes alternativas terapéuticas ante la presencia de fluctuaciones motoras, discinesias y otras complicaciones derivadas del síndrome de levoterapia crónica. Por último se comentan otras opciones terapéuticas de índole quirúrgica así como las perspectivas de futuro derivadas del uso de las "células madre".

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Parkinson. Tratamiento de la enfermedad de Parkinson y sus complicaciones.

ABSTRACT

■ Nowadays, the Parkinson disease represents an important therapeutic telling-off, both primary and specialized care. It is linked to old people and due to this the prevalence-incidence index is going increased.

In this article has made a review about of its diagnostic, physiopathologic, biochemistry and genetic aspects, mainly the treatment of its symptoms and the future alternatives.

KEY WORDS: Parkinson disease. Treatment disease and its complications.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo, crónico y progresivo caracterizado por la combinación variable de bradicinesia, rigidez y temblor, en relación a una disminución del contenido de dopamina a nivel del tracto nigroestriado.(1).

La enfermedad que lleva su nombre, fue descrita por un observador médico y geólogo inglés llamado James Parkinson en 1817.

Datos epidemiológicos.- La presencia de la EP se incrementa con la edad. La edad media de comienzo es de 62.4 años, es muy rara por debajo de los 30 años, y

solo el 4-10 % de los casos aparecen antes de los 40 años. Su incidencia es de 18-20.5 por 100.000 habitantes /año siendo esperable un incremento en los próximos años (2). En España están registrados 80.000 pacientes, pero posiblemente esta cifra se queda corta, y así la tasa de prevalencia se estima en 180-200 por 100.000 habitantes (3).

No existen diferencias por sexos, razas, entre otros factores, atribuyendo la discordancia en las cifras recogidas a cuestiones puramente metodológicas (4). Factores como traumatismos, estrés, personalidad depresiva, estreñimiento, contacto con metales, consumo de agua de pozo, residencia en ámbito rural, uso de herbicidas y otros, aumentan el riesgo de padecer la enfermedad. Por el contrario, y sin establecer claramente la relación, se ha demostrado que el consumo de café, tabaco y alcohol, reducen el riesgo de padecerla.(5)

¹ Jefe Sección. Servicio de Neurología.

² Jefe Servicio de Neurología.

Hospital Universitario La Paz. Madrid.

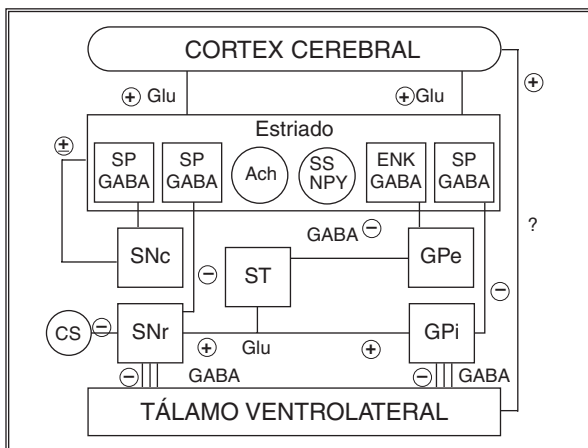
Genética.- La causa final de la EP es desconocida, aunque desde hace años sabemos que entre un 15-20 % de los pacientes tiene algún pariente de primer grado con temblor ó síndrome parkinsoniano (6). En algunas familias se ha podido establecer la existencia de EP con un patrón de herencia autosómica dominante y una mutación del gen alfa sinucleína (cromosoma 4), así como una mutación del gen parkin en pacientes con EP de incidencia familiar con herencia autosómica recesiva e inicio en edad juvenil (cromosoma 6) (7). No obstante, en la mayoría de los casos familiares de EP, no se han identificado, por el momento, anomalías genéticas, por lo que probablemente la asociación entre una predisposición genética y la exposición a una serie de factores ambientales constituya el mecanismo básico del origen de la enfermedad.

PATOLOGÍA

Fisiopatología

El elemento principal que constituye la base fisiopatológica de la enfermedad es una reducción de los impulsos dopaminérgicos desde la sustancia negra al estriado, lo que origina un incremento en la excitación del Núcleo Subtalámico y el Globus Pálido interno, provocando la inhibición del tálamo sobre la corteza cerebral (8) (Figura 1). Por lo tanto, básicamente existe una marcada depleción estriatal

FIGURA 1



En la enfermedad de Parkinson, la vía motora indirecta (EKN/GABA) supresora del movimiento, a través del GPe y del núcleo ST, está hiperactiva; mientras que la vía motora directa (SP/GABA) que mantiene el movimiento, a través de la SNr y del GPi, está hipoactiva. (Albin et al, 1989; Young AB y Penny JB, 1991).

ACh = Acetilcolina; **DA** = Dopamina; **ENK** = Enkefalina; **GABA** = Ácido g-aminobutírico; **Glu** = Glutamato; **GPe** = Globus pallidus externo; **GPi** = Globus pallidus interno; **CS** = Colliculus superior; **SNc** = Sustancia negra pars compacta; **SNr** = Sustancia negra pars reticulata; **SP** = Sustancia P; **SS** = Somatostatina; **NPY** = Neuropeptido Y; **ST** = Núcleo subtalámico.

de DA, que se correlaciona mejor con la bradicinesia que con los otros síntomas que presenta la enfermedad (9).

Neuropatología

1.-La lesión primaria en la EP, es una degeneración de las neuronas mesencefálicas que contienen *neuro-melanina*, particularmente aquellas localizadas en la sustancia negra pars compacta. Al microscopio esta zona aparece *depigmentada*, con marcada pérdida neuronal y gliosis.

2.-Los *Cuerpos de Lewy*, corresponden a inclusiones neuronales citoplasmáticas eosinófilas, constituidos por neurofilamentos que se acumulan tras su fragmentación y fosforilización anormal (10).

Patogénesis

La causa final que induce a la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra es desconocida. Se ha postulado un incremento del estrés oxidativo, excitotoxicidad, alteraciones del funcionamiento mitocondrial y apoptosis, aunque ninguno de ellos justifica por sí solo el desarrollo de la enfermedad (11).

DIAGNOSTICO

La enfermedad de Parkinson (EP) es un proceso degenerativo cerebral de etiología desconocida, que carece de un marcador biológico que permita su diagnóstico definitivo. En general, se emplean unos criterios que se exponen a continuación, cuyo valor se establece en series con verificación necróptica (ver tabla I) (12).

Pruebas complementarias.- Todas las pruebas complementarias, incluyendo analítica, neuroimagen, etc., son normales y no aportan datos de relevancia. Por lo tanto sólo se realizarán en caso de duda diagnóstica (escalón 2). Las pruebas de Medicina Nuclear SPECT-DAT SCAN pueden colaborar a establecer diagnóstico diferencial con otros parkinsonismos (13).

Diagnóstico diferencial.- Una gran variedad de procesos pueden cursar como parkinsonismo, de ellos la EP idiopática representa el 85% de todos los casos. El parkinsonismo causado por neurolepticos y otros fármacos, el 7% - 9%; la llamada Atrofia Multisistémica (MSA) que incluye el Síndrome de Shy Drager, OPCA y la Degeneración estrioniárica, el 2.5%; la PSP el 1.5%, el Parkinson vascular 3%, el Parkinsonismo debido a MPTP, CO, Mn, y por trauma

TABLA I

ESCALÓN 1. DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME PARKINSONIANO

Bradicinesia y
al menos uno de los que siguen:
 Rigidez muscular
 Temblor de reposo de 4 a 6 Hz
 Inestabilidad postural

ESCALÓN 2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Accidente cerebrovascular de repetición con progresión en escalones del síndrome parkinsoniano
 Historia de traumatismos craneoencefálicos.
 Historia de encefalitis
 Crisis oclógiras
 Tratamiento neuroléptico antes del comienzo de los síntomas
 Afectación de más de un familiar
 Remisión persistente
 Signos unilaterales estrictos después de 3 años
 Parálisis supranuclear de la mirada
 Signos cerebelosos
 Intensa afectación autonómica precoz
 Intensa afectación demencial precoz con alteración de memoria, lenguaje, praxis
 Signo de Babinski
 Hallazgo de tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en la tomografía axial computerizada
 Respuesta negativa a dosis muy elevadas de dopa (si se excluye una malabsorción)
 Exposición a MPTP

ESCALÓN 3. CRITERIOS PROSPECTIVOS DE APOYO

Comienzo unilateral
 Presencia de temblor de reposo
 Curso progresivo
 Asimetría persistente, con mayor afectación del lado por el que comenzaron las alteraciones
 Respuesta a la dopa excelente (70-100%)
 Corea producida por dopa
 Respuesta a la dopa persistente al menos 5 años
 Curso clínico prolongado por 10 años o más

cefálico recurrente es extremadamente raro. No se han descrito nuevos casos de parkinsonismo postencefalítico desde 1960 (ver tabla II) (14)

TRATAMIENTO

Las bases de los tratamientos actuales están enfocadas a obtener una mejoría sintomática (15), *Tratamiento sustitutivo/sintomático*, farmacológico ó quirúrgico. No existe ningún tratamiento preventivo definitivo capaz de interferir con los mecanismos fisiopatológicos que originan la enfermedad.

a) TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

El abordaje no farmacológico del paciente con EP, debe incluir la educación-información del mismo, medidas de soporte, con valoración de las necesidades emocionales, puesta en contacto con grupos de apoyo

(Asociación Parkinson España), consejos profesionales sobre todo de médicos y psiquiatras, así como consejos legales, financieros y laborales .

El ejercicio físico debe ser aeróbico, de bajo consumo energético, y en cuanto a la nutrición es aconsejable una dieta equilibrada incluyendo todo tipo de comida, rica en fibra y fluidos para evitar el estreñimiento, con restricción de proteínas sólo en estadios avanzados.

b) TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento es habitualmente farmacológico, y aunque todavía existen controversias con respecto a cuando y como iniciar el mismo, sigue siendo la *levodopa* el tratamiento más eficaz, especialmente en cuanto a la bradicinesia y la rigidez (16). En general se acepta iniciar la terapia antiparkinsoniana cuando los síntomas interfieren en la realización de las tareas habituales, teniendo en cuenta la edad, situación labo-

TABLA 11*
TIPOS DE PARKINSON

<p>• PARKINSON IDIOPATICO Enfermedad de Parkinson</p> <p>• PARKINSONISMOS SECUNDARIOS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Inducido por medicamentos. 2. Hemiatrofia-hemiparkinsonismo. 3. Hidrocefalia: a presión normal o hidrocefalia no comunicante. 4. Hipoxia. 5. Infecciosa: Hongos, SIDA, Enfermedad de cuerpos de inclusión hialinos, Panencefalitis esclerosante subagudo, Postencefalítica, Enfermedad de Creutzfeld-Jakob. 6. Metabólica: Parkinsonismo hipocalcémico, degeneración hepatocerebral adquirida. 7. Parkinsonismo paraneoplásico. 8. Psicogénico. 9. Siringomesencefalia. 10. Traumatismos repetidos. 11. Toxinas: Intoxicación MPTP, CO, Mn, Cianida, Disulfuro de carbono, Disulfiram. 12. Tumores. 13. Vascular. 14. Multiinfarto. 15. Enfermedad de Binswanger. <p>• SÍNDROMES PARKINSON-PLUS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Parálisis supranuclear progresiva (PSP). 2. Demencia por cuerpos de Lewy difusos. 3. Enfermedad de Alzheimer. 4. Atrofia multisistémica. 5. Degeneración corticobasal. <p>• ENFERMEDADES HEREDODEGENERATIVAS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ceroidolipofuscinosis. 2. Enfermedad de Gerstman-Straussler. 3. Hallervorden-Spatz. 4. Enfermedad de Huntington. 5. Lubag (Parkinsonismo-Filipinas). 6. Enfermedad de Machado-Joseph. 7. Citopatías mitocondriales con necrosis estriatal. 8. Neuroacantocitosis. 9. Atrofia olivopontocerebelosa familiar. 10. Síndrome de demencia talámica. 11. Enfermedad de Wilson.
--

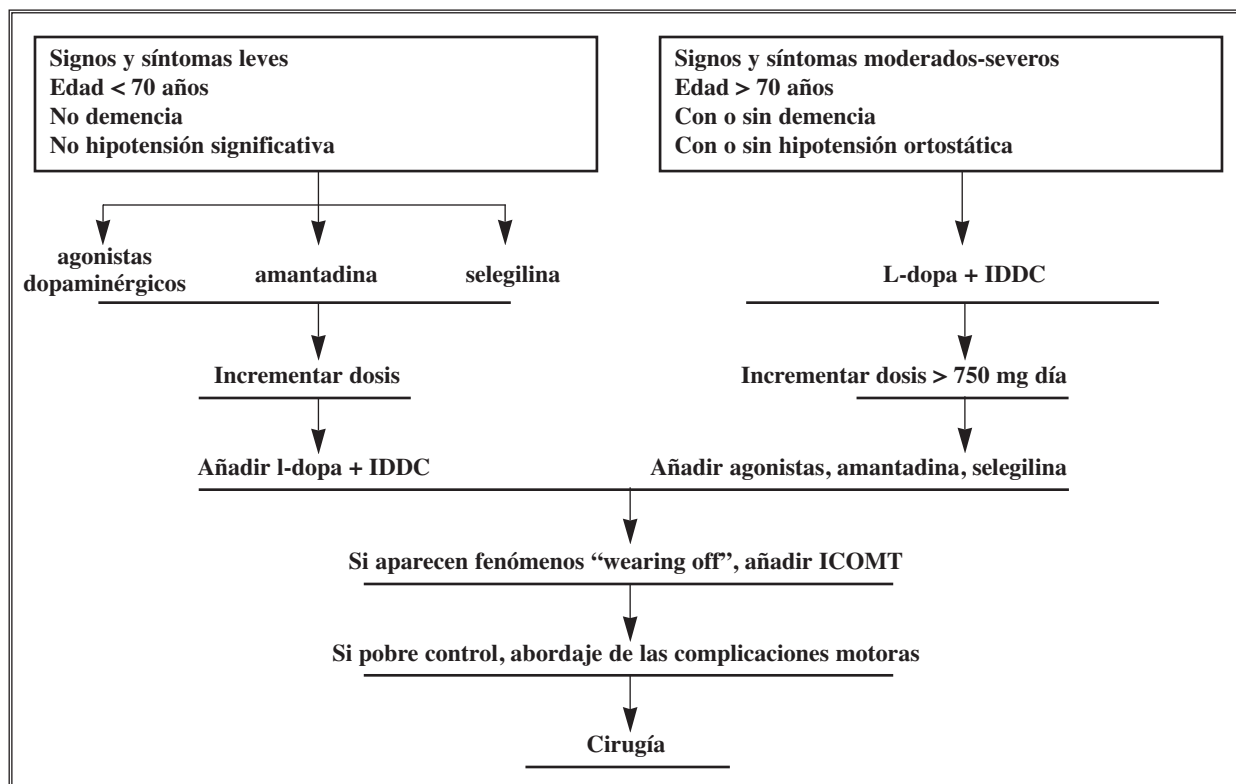
* / **Modificada de Paulson,1997.**

García Ruiz P. Fontán A. “¿Cómo se hace el diagnóstico de la Enfermedad de Parkinson en momentos precoces? (Monográfico 1). *Continua Neurológica* 2000; 3: 13-23.

ral, tipo de trabajo desarrollado por el paciente o si el lado afecto es el dominante. Habitualmente en pacientes mayores de 70 años, el tratamiento se inicia directamente con l-dopa; así la mayoría de los neurólogos sugieren que, salvo contraindicaciones, por debajo de esta edad se inicie tratamiento con *agonistas dopaminérgicos* (17) solos o con bajas dosis de l-dopa (Figura 2). Estos fármacos actúan estimulando directamente los receptores postsinápticos, obteniendo un aceptable efecto sintomático y retrasando la aparición

de complicaciones derivadas del uso de l-dopa. El primero en utilizarse fue la bromocriptina en 1970 y posteriormente han surgido otros como la pergolida, cabergolina, pramipexol y ropinirol, estos últimos son derivados no ergóticos por lo que evitan la aparición de ciertos efectos secundarios, aunque se han relacionado con episodios de sueño. El primer agonista dopaminérgico sintetizado, la apomorfina puede administrarse por vía subcutánea como pauta de rescate en los fallos de respuesta .

FIGURA 2
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON



Otro de los fármacos utilizados es la selegilina que es un *IMAO B* selectivo y provoca una mejoría sintomática así como un posible efecto neuroprotector. Más recientemente aparecieron los inhibidores de la COMT; la entacapona de acción periférica, cuyo efecto es aumentar la biodisponibilidad de la l-dopa. Un fármaco antiviral, *amantadina*, es otra opción terapéutica y actualmente se ha mostrado útil en el tratamiento de las discinesias y por el contrario, los *anticolinérgicos*, por sus efectos secundarios, son fármacos en franco desuso, relegados al tratamiento del temblor como síntoma predominante.

FÁRMACOS DISPONIBLES

• Levodopa con inhibidor de dopadecarboxilasa (IDDC)

La l-dopa con IDDC es la opción terapéutica más efectiva en el control de los síntomas parkinsonianos (18) y prácticamente todos los pacientes responden satisfactoriamente. Mejora la discapacidad originada por la enfermedad y mantiene la independencia para las actividades de la vida diaria. Desde su introducción se ha constatado que también disminuye la cifra de mortalidad derivada del proceso mórbido.

Utilizada desde 1960 (19), está compuesta por un aminoácido de cadena larga que requiere un transporte activo a través de intestino y de la barrera hematoencefálica; sufre una rápida decarboxilación periférica a dopamina si no se administra junto a un IDDC (carbidopa, ó benserazida).

Formas de presentación: Sinemet[®], cuyo (IDDC) es la carbidopa; se presenta como formulaciones estándar (Sinemet[®] 250/25 y Sinemet[®] Plus 100/25) ó formulaciones retard (Sinemet[®] Retard 200/50 y Sinemet[®] Plus Retard 100/25) ó Madopar[®], cuyo IDDC es la benserazida (Madopar[®] 200/50).

Parece apropiado iniciar el tratamiento tanto con formas estándar como con las retardadas. Si se inicia con formas estándar, se administrará media tableta 100/25 tres veces al día, con incrementos lentos y progresivos en función del efecto obtenido y de la aparición de efectos secundarios. Si optamos por la forma retardada, se administrará una tableta 100/25 dos veces al día, estas permiten un mejor cumplimiento y mayor comodidad por menor número de tomas; así mismo reducen las discinesias en “pico de dosis”, mejoran la distonía de la mañana temprano y la movilidad nocturna. No obstante se debe aclarar que al iniciar el tratamiento con levodopa, no hay diferencias en la aparición

de complicaciones motoras al utilizar la forma de liberación inmediata ó de liberación retardada (20).

El uso de levodopa está contraindicado en pacientes con melanoma maligno, glaucoma de ángulo cerrado, cardiopatía grave, arritmias severas, demencia y psicosis activa.

Una gran mayoría de los pacientes tratados desarrolla *efectos adversos* en forma de discinesias coreiformes y distonias, así como fluctuaciones motoras (21). Puede provocar también sedación, pesadillas durante el sueño y problemas neuropsiquiátricos: alucinaciones confusión, psicosis, manía e hipersexualidad. No mejora algunos síntomas como: congelación, inestabilidad postural, disfunción autonómica y demencia. No detiene la progresión de la enfermedad y probablemente los metabolitos oxidativos derivados de su catabolismo podrían acelerar la EP. Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas, vómitos, hipotensión ortostática, psicosis y discinesias.

• Agonistas dopaminérgicos

Los agonistas dopaminérgicos (AD) son fármacos que actúan directamente sobre los receptores dopaminérgicos, independientemente de la síntesis y de la capacidad de almacenamiento presináptico de la dopamina. Aunque obtienen menos beneficio sintomático que la levodopa, han mostrado su utilidad en la prevención y tratamiento de las fluctuaciones motoras y las discinesias (22). En la Tabla III se resumen las características de cada uno de ellos.

El uso precoz de l-dopa, se asocia con el desarrollo de *complicaciones motoras*. Por lo que se especula que la l-dopa es potencialmente *neurotóxica*, y contribuye a la neurodegeneración en la EP (no demostrado). Por el contrario, el uso precoz de AD, mejora la *historia natural* de la enfermedad; estos fármacos se han mostrado *equipotentes* a l-dopa en estadios precoces y provocan menos complicaciones motoras, pudiendo permanecer

en monoterapia durante años por lo que se invoca un posible efecto neuroprotector (23, 24).

Los AD han mostrado utilidad en monoterapia y como coadyuvante a l-dopa, reducen el riesgo de desarrollar complicaciones motoras, no generan metabolitos oxidativos, y ahorran necesidades de l-dopa.

En su posología requieren un inicio e incremento lento. Las dosis recomendadas son:

- bromocriptina.- 7.5-30 mg/día
- lisurida.- 1-4 mg/día.
- pergolida.- 1.5-4.5 mg/día
- pramipexol.- 1.5-4.5 mg/día
- ropinirol.- 3-24 mg/día
- cabergolina.- 1-4 mg/día.
- apomorfina.- 1-10 mg/ inyección sc.

Los AD presentan algunos *efectos adversos* que limitan su uso, así, neuropsiquiátricos: alucinaciones y psicosis.; periféricos: eritromalgia y edemas y efectos centrales sedantes. No previenen completamente el desarrollo de las complicaciones motoras, no mejoran la “congelación”, la inestabilidad postural, la disautonomía y la demencia y, además, no detienen la progresión de la EP.

• Inhibidores de la catecol-orto-metil-transferasa (COMT)

La l-dopa es catabolizada periféricamente por la acción de la dopadecarboxilasa y de la COMT, por acción de esta última, se transforma en un metabolito inerte posiblemente tóxico (3-ortometildopa). En los últimos años han surgido dos fármacos inhibidores de la COMT: a nivel periférico (entacapona) y a nivel central y periférico (tolcapona). Estos fármacos se administran junto a l-dopa, consiguiendo unos niveles más estables de la misma en plasma, reduciendo la estimulación pulsátil de los receptores dopaminérgicos (25, 26).

TABLA III
AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS
(características, semivida, dosis, administración)

	Características agonistas					
	B	Pe	L	C	R	Pr
Actividad receptor	D ₂ (D ₁)	D ₂ ,D ₁	D ₂ (D ₁)	D ₂	D ₂	D ₂ ,D ₁
Tipo	Ergot	Ergot	Ergot	Ergot	No ergot	No ergot
Semivida (horas)	3-8	16	1-7	65	6	7-9
Pico plasmático	1-2	1,5	1	0,5-4	1,5	2
Administración	oral	oral	oral, sc.	oral	oral	oral
Dosis (mg/día)	10-40	<5	<5	4	<24	<4,5

B: bromocriptina

Pe: pergolida

L: lisurida

C: cabergolina

R: ropinirol

Pr: pramipexol

Son fármacos de fácil administración, no requieren titulación y los diferentes estudios muestran que disminuye el tiempo “off”, incrementa “on” y mejora la respuesta motora en pacientes fluctuantes. Así mismo mejora las actividades de la vida diaria (ADVD) y podría reducir el riesgo de complicaciones motoras al usarlo desde el inicio de la terapia con levodopa (27).

En Europa se utiliza solo la entacapona 200 mg, puesto que la tolcapona fue retirada del mercado por haber provocado tres muertes por hepatitis fulminante. Próximamente saldrá para su uso una presentación que unirá l-dopa con ICOMT, con perspectivas muy interesantes.

Los *efectos adversos* son de tipo hiperdopaminérgico, sobre todo discinesias, alteración de la coloración de la orina y en el caso de tolcapona, toxicidad hepática y diarreas severas en el 5-10% de los pacientes.

• **Inhibidores de monoaminoxidasa (MAO-B): Selegilina**

La selegilina (l-deprenilo), es un inhibidor irreversible de la MAO-B, clínicamente activa por bloquear la recaptación de dopamina e inhibir su metabolismo a nivel cerebral, mostrando un posible efecto neuroprotector al inhibir el daño oxidativo originado por la acción de la MAO (28). Se le reconoce también un

efecto sintomático, al reducir las necesidades de l-dopa al menos durante tres años.

El estudio DATATOP que incluía 800 pacientes tomando selegilina / vitamina E o ambos, demostró que selegilina retrasa las necesidades de levodopa 9 meses (29) y junto a ella, reduce las fluctuaciones motoras e incrementa el tiempo “on”.

La dosis habitual es de 5 mg en desayuno y comida, evitando la toma nocturna por su capacidad de provocar insomnio, al metabolizarse a metanfetamina. No se debe administrar a pacientes con arritmias cardíacas, así como a los tratados con antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS).

Los *efectos secundarios* más frecuentes son: confusión, insomnio, alucinaciones, náuseas e hipotensión ortostática..

• **Amantadina**

Se trata de un fármaco antiviral que tiene efecto anticolinérgico, aumenta la liberación de dopamina e inhibe su recaptura. Recientemente, al haberse comprobado que bloquea los receptores NMDA (N-metil d-aspartato) se le atribuye un posible papel neuroprotector y antidiscinético (30).

**TABLA IV
FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA EP***

NOMBRE FARMACOLÓGICO	MARCA COMERCIAL	COMPOSICIÓN	DOSIS DIARIA (mg)
L-dopa +IDDC	Sinemet 250 Sinemet Plus Sinemet Retard Sinemet Plus Retard Madopar	L-dopa 250 mg+carbidopa 25mg L-dopa 100 mg+carbidopa 25mg L-dopa 200 mg+carbidopa 50mg L-dopa 100 mg+carbidopa 25mg L-dopa 200 mg+carbidopa 50mg	300 – 1.000
Anticolinérgicos	Artane Artane Retard Akineton Akineton Retard	Trihexifenidilo 2 y 5 mg Trihexifenidilo 2 y 5 mg Biperideno 2 mg Biperideno 4 mg	6 – 15
Amantadina	Amantadine	Cloramantadina 100 mg	200 – 300
MAO	Plurimen	Selegilina 5 mg	10
ICOMT	Comtan	Entacapona 200 mg	200 – 2.000
Agonista DA	Parlodel Pharken Requip Mirapexin Sogilen Apo-go	Bromocriptina 2.5 y 5mg Pergolida 0.05, 0.25 y 1mg Ropinirol 0.05, 0.25, 1, 2 y 5mg Pramipexol 0.18 y 0.7mg Cabergolina 1 y 2mg Apomorfina 10mg	10 – 40 1 – 3 3 – 24 0.26 – 3.3 2 – 6 2 - 5

(*) *Modificada Guía práctica clínica en la Enfermedad de Parkinson. - Grupo de Estudio de los Trastornos del movimiento: Guías de práctica clínica en la Enfermedad de Parkinson. Neurología. Vol.14; S5; Noviembre 1999: 14.*

TABLA V
MANEJO DE LOS FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA EP

<p>• L-DOPA+IDDC</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>L-dopa liberación inmediata</i>; iniciar con l-dopa 50mg+carbidopa 12.50mg , 2-3 veces al día; incrementar con l-dopa 50mg+carbidopa 12.50mg cada 4-7 días, hasta máximo de 1-1.5 g. • <i>L-dopa liberación retardada</i>; iniciar con l-dopa 200mg+carbidopa 50mg, 2 veces al día. <p>• ANTICOLINÉRGICOS</p> <p>Iniciar con trihexifenidilo ó biperideno 1 mg al día; incrementar 2 mg cada 3-5 días, hasta un máximo de 6-12 mg en tres tomas</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Amantadina</i>: 200-300 mg día; iniciar con una capsula de 100 mg. en desayuno y comida <p>• IMAO</p> <p>5 mg en comida y desayuno (10 mg al día); ocasionalmente una sola toma de 5 mg/ día puede ser suficiente.</p> <p>• ICOMT</p> <p>Entacapona 200 mg con cada toma de l-dopa, hasta un máximo de 1600 mg.</p> <p>• AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS (DA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Bromocriptina</i>: iniciar con 1/2 comprimido de 2.5mg; incrementar lentamente a 5-15 mg, hasta un máximo de 40-50mg/día. • <i>Pergolida</i>; iniciar con 0.05mg/ día durante 2 días; incrementar 0.10 ó 0.15mg desde el tercer al 12º día; incrementar 0.25mg hasta 3mg día en tres tomas. • <i>Ropinirol</i>; iniciar con 0.25mg tres veces al día; incrementar semanalmente 0.25mg hasta un máximo de 15-24mg. • <i>Pramipexol</i>; iniciar con 0.18mg en tres tomas; incrementar cada 7 dias lentamente hasta llegar a 3-4.5mg día en tres tomas. • <i>Cabergolina</i>: iniciar con 0.5mg en una sola toma; incrementar semanalmente hasta un máximo de 6mg. • <i>Apomorfina</i>: 10mg/ ml; requiere tests de apomorfina; dosis más habitual entre 2-5 mg.

Modificada de Diagnosis and Management of Parkinson's disease. Cheryl H Waters 2002.

Es útil en fases iniciales con sintomatología leve, así como asociado a l-dopa en caso de respuesta débil al final del día, acinesia postprandial y discinesias pico de dosis. Su eficacia es limitada en el tiempo, es difícil de suspender y puede desarrollar tolerancia (31).

Se presenta en cápsulas de 100 mg y la dosis habitual es de 200 a 300 mg/día. Los *efectos secundarios* más frecuentes son: edemas, livedo reticularis, nerviosismo, cefalea, insomnio, sequedad de boca, alopecia, anorexia, alucinaciones, ideas paranoides y ocasionalmente somnolencia. Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

• **Anticolinérgicos**

Este grupo farmacológico fue el primero en utilizarse en el tratamiento de la EP. Han mostrado su eficacia en pacientes con sintomatología predominantemente tremórica, sobre la hipersialorrea y en el tratamiento de la dístonia (32). Son poco eficaces sobre otros síntomas

y difíciles de suspender. Su retirada debe ser lenta para evitar un efecto rebote y algunos estudios sugieren que podrían empeorar las discinesias inducidas por l-dopa.(33).

Están contraindicados en pacientes con deterioro cognitivo, glaucoma de ángulo cerrado, psicosis aguda, obstrucción intestinal y retención urinaria.

Las reacciones adversas más graves son de tipo mental con pérdida de la memoria, confusión, delirio, ideas paranoides y alucinaciones.

e) **TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON EP COMPLICADA**

• **COMPLICACIONES MOTORAS**

Al inicio de la terapéutica, prácticamente todos los pacientes presentan una excelente respuesta a los tratamientos anteriormente comentados. No obstante el 85 %

de ellos en 5 años pueden sufrir complicaciones motoras, que incluyen: fluctuaciones, discinesias, distonía, congelación ó caídas (34).

Estas fluctuaciones pueden deberse a causas *periféricas*: enlentecimiento del vaciamiento gástrico, competitividad con las proteínas de la dieta y/o a la corta semivida de la l-dopa en plasma. También se invoca la participación de causas *centrales* como: la estimulación pulsátil de los receptores estriatales, la alteración en la capacidad de depósito de l-dopa y la alteración de los receptores dopaminérgicos (35).

• **Fluctuaciones motoras:**

- a) Falta de respuesta inicial.
- b) Respuesta subóptima.
- c) “*Wearing off*” ò fenómeno “*end of dose*”. (“extinción de respuesta”)
- d) Respuesta retrasada ò ausente.
- e) Episodios “off” impredecibles.
- f) Congelación.

a) Falta de respuesta inicial:

El paciente no experimenta mejoría alguna tras recibir tratamiento específico con fármacos dopaminérgicos.

Opciones:

- administrar tratamiento con dosis altas de l-dopa estandard, manteniéndolo al menos durante una semana hasta un máximo de 1500 mg/día.
- excluir otras causas de parkinsonismos atípicos.

b) Respuesta subóptima:

Tras la administración de los fármacos dopaminérgicos el paciente experimenta un beneficio por debajo de lo esperado.

Opciones:

- terapia dopaminérgica combinada: asociar l-dopa con agonistas dopaminérgicos (AD).
- asociar ICOMT a L-Dopa.
- incrementar dosis de l-dopa ò de AD.
- cambiar de AD.
- considerar la cirugía.

c) “Wearing off” ò fenómeno “end of dose” (extinción de respuesta).

Representa la fluctuación motora más precoz y más frecuente. Consiste en un declinar de una respuesta óptima después de 2-4 horas tras la administración de la dosis de l-dopa, por lo que el beneficio de la dosis no llega hasta la siguiente toma.

Opciones:

- iniciar terapia dopaminérgica combinada: l-dopa con AD.

- asociar ICOMT a l-dopa.
- incrementar frecuencia y/o dosis de l-dopa.
- cambiar a formas retardadas de l-dopa.
- apomorfina subcutánea.
- reducir proteínas de la dieta o administración en toma única por la noche.
- considerar cirugía.

d) Respuesta retrasada ó ausente.

No existe respuesta tras la toma de la medicación ó bien ésta se retrasa de forma llamativa.

Opciones:

- asociar ICOMT a l-dopa
- redistribuir proteínas de la dieta (toma de proteínas sólo por la noche, para evitar competitividad en la absorción de l-dopa)
- asociar domperidona, que facilita la motilidad gastrointestinal, y por lo tanto la absorción intestinal de l-dopa.

e) Episodios “off” impredecibles

Consisten en la aparición de fenómenos “off”, generalmente bruscos, no relacionados con la farmacocinética-farmacodinamia esperable de la l-dopa.

Opciones:

- redistribuir proteínas de la dieta.
- dar l-dopa 1 hora antes de las comidas.
- asociar ICOMT.
- apomorfina subcutánea.
- considerar cirugía.

f) Congelación.

Representa una forma de acinesia-“congelación”, generalmente súbita, que provoca una detención brusca de la marcha, que ocasionalmente puede provocar caídas y riesgo de fracturas.

Opciones:

- aparición durante la teórica respuesta a l-dopa: incrementar terapia dopaminérgica (ver respuesta subóptima).
- en fase “off”: revisar “*wearing off*”.
- fuera del estado “off”: recurrir a trucos sensoriales (saltar la línea del ladrillo, cantar canciones, etc.), es la situación más frecuente.
- a veces, asociado a ansiedad: manejo psiquiátrico, ansiolíticos.

• **Discinesias:**

Consisten en movimientos involuntarios de tipo coreico, que pueden aparecer en el momento de máxima concentración de l-dopa en el cerebro (*discinesias “pico de dosis”*) probablemente relacionadas con

una hipersensibilidad del receptor dopaminérgico denervado. También existen las “*discinesias difásicas*”, en las que el movimiento anormal aparece al comienzo y final del efecto esperado de una dosis de l-dopa, relacionadas con subidas y bajadas de los niveles plasmáticos de l-dopa.

Al igual que las fluctuaciones motoras, se relacionan con los cambios provocados por la estimulación pulsátil de los receptores dopaminérgicos denervados (36).

a) *Discinesias “pico de dosis”*: *IDI* (mejoría-discinesia-mejoría):

Coinciden con el teórico nivel máximo de l-dopa en plasma. Son más evidentes en el lado de comienzo de la enfermedad ó en el lado más afectado. Habitualmente no son tan discapacitantes como la acinesia ó la rigidez.

Opciones:

- reducir la dosis de l-dopa, administrándola a intervalos más frecuentes (incrementar frecuencia de dosis).
- si el paciente está tratado con forma standard, cambiar a formas retard.
- reducir dosis de l-dopa,y añadir AD, ICOMT , ó IMAO.
- introducir amantadina (agente probablemente antidiscinético) (37).
- l-dopa líquida (1 litro de agua + 1g de l-dopa con IDDC-10 comprimidos de Sinemet Plus- con 2 g de ácido ascórbico); se distribuye en 14 tomas horarias a lo largo del día, con ajustes ulteriores).
- considerar cirugía.

b) *Discinesias “difásicas”*: *DID*- (discinesia-mejoría-discinesia):

Los movimientos discinéticos aparecen al principio y al final de la toma de l-dopa, relacionándose con las subidas y bajadas de los niveles plasmáticos de la misma (38). Existe una meseta de mejoría sintomática entre ambas. Son menos frecuentes y más complicadas de manejar que las anteriores.

Opciones:

- recurrir a formas standard de l-dopa.
- dosis más frecuentes de levodopa-carbidopa; en formas muy discapacitantes se aconseja disminuir l-dopa a varias dosis entre la mañana y el mediodía, guardando intervalos apropiados.
- añadir agonistas dopaminérgicos; las formas graves pueden requerir manejo en monoterapia con AD.
- añadir amantadina.
- considerar cirugía.

• **Distonía:**

Consiste en posturas anormales mantenidas, generalmente relacionadas con periodos de falta de respuesta, cuyo máximo exponente es la distonía del periodo “off”, habitualmente por la mañana temprano (distonía matutina del pie). Pueden aparecer en cualquier momento en el que los niveles de l-dopa fluctúan y así, en otras ocasiones aparecen coincidiendo con un “beneficio pico de dosis” ó con efecto “*wearing off*” (39).

Opciones:

1. *Distonía matutina del pie*:

- introducir ó cambiar a l-dopa retard.
- dosis extra de l-dopa standard por la mañana temprano.
- apomorfina subcutánea.
- toxina botulínica.

2. *Distonía en “pico de dosis”*:

- disminuir dosis l-dopa; añadir agonistas dopaminérgicos.
- retirar selegilina.
- añadir amantadina.
- considerar técnicas quirúrgicas.

3. *Distonía “final de dosis”*:

- aumentar la dosis de l-dopa.
- aumentar la frecuencia de las dosis de l-dopa.
- añadir AD.
- asociar ICOMT.

ABORDAJE TERAPÉUTICO DE OTRAS MANIFESTACIONES QUE ACOMPAÑAN A LA EP

• **DEPRESIÓN**

Se estima que el 40-60 % de los pacientes con EP, pueden sufrir una depresión. Se especula que la causa sería una disminución de las proyecciones dopaminérgicas frontales ó bien una deficiencia de serotonina (40). Clásicamente se han utilizado los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS).

Al paciente depresivo con alteraciones del sueño, se le tratará con amitriptilina 25-200 mg/día ó con trazodona 25-200 mg/día, que tiene menos efectos anticolinérgicos relacionados con trastornos de memoria, confusión e hipotensión ortostática. Si presenta una depresión apática, se tratará con fluoxetina 10-40 mg/día ó con paroxetina 10-60 mg/día. No se pueden utilizar los IRSS junto a selegilina por alto riesgo de provocar crisis hipertensivas.

• **ANSIEDAD**

Las crisis de ansiedad aparecen con frecuencia en los pacientes con EP. Estas pueden estar relacionadas con la propia enfermedad, es decir, aparecer coincidiendo con fenómenos “off” ó bien tratarse de una ansiedad primaria. En la primera situación el tratamiento consistiría en optimizar la terapia dopaminérgica y en el segundo se aconseja el uso de ansiolíticos tipo alprazolam a dosis de 0.75 a 3 mg/día, distribuida en tres tomas.

• **DEMENCIA**

La cifra de pacientes con EP que padecen además demencia se estima en el 20%. Resulta complicado diferenciar entre la demencia que acompaña a la EP, la enfermedad de Alzheimer con EP y la demencia con cuerpos de Lewy.

El manejo implica la necesidad de una suspensión escalonada de fármacos no esenciales, por el siguiente orden: hipnóticos -sedantes -anticolinérgicos -antidepresivos tricíclicos-amantadina-selegilina-agonistas dopaminérgicos. Por último reducir levodopa, para equilibrar la agitación y el delirio con las necesidades motoras.

• **DELIRIO- AGITACIÓN-ALUCINACIONES**

Los trastornos psiquiátricos pueden aparecer en el 20-30 % de los pacientes y son más frecuentes en los que padecen demencia previa, los expuestos a altas dosis de l-dopa ó polifarmacia, los de edad avanzada ó los que tenían una personalidad premórbida (41)

Opciones:

- simplificar tratamiento médico.
- suspender fármacos no necesarios, por orden: anticolinérgicos,, amantadina, selegilina, agonistas dopamina, ICOMT.
- cambiar de formas retard a formas estandard (carbidopa/levodopa) y reducir dosis.
- utilizar agentes antipsicóticos *atípicos* (quetiapina (42), risperidona, olanzapina, clozapina).Tabla VI.
- utilizar agentes antipsicóticos *típicos* a dosis bajas (tioridazina).

• **TRASTORNOS DEL SUEÑO:**

• **Insomnio**

- Dificultad en la iniciación del sueño: antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas, difenhidramina, hidrato de cloral o zolpidem. Tratar depresión, si la hubiere.
- Trastorno del sueño REM : clonazepam

TABLA VI

FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES PSICÓTICAS EN LA EP

<ul style="list-style-type: none"> • Risperidona: dosis 0.5-2 mg/día. <ul style="list-style-type: none"> - D₃ antagonista. D₁/D₂ agonista; agrava EP a dosis > 3 mg/día. • Olanzapina: dosis 2.5-5 mg/día. <ul style="list-style-type: none"> - D₄ antagonista. D₁/D₂ inhibidor , empeora EP a dosis> 10 mg/día. • Quetiapina: dosis 12.5-25 mg/día. <ul style="list-style-type: none"> - 5-HT₁ y 5-HT₂ antagonista. • Clozapina: dosis 50- 75 mg /día. <ul style="list-style-type: none"> - D₄ antagonista; no agrava EP. - agranulocitosis en 9 pacientes; requiere controles hematológicos semanales.
--

• **Excesiva somnolencia diurna**

- Higiene del sueño, dormir por la noche, mantener actividad por el día.
- Suspender anticolinérgicos y amantadina.
- Reducir agonistas dopamina y levodopa si es posible.
- Selegilina, cafeina o metilfenidato 5-20 mg/día.

• **Disfunción en la termorregulación. Hipersudoración**

- Reducir las fluctuaciones motoras (fenómenos off y final de dosis).
- Betabloqueantes en sudoración pico de dosis.
- Evaluación médica excluir (tirotoxicosis).

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS (43)

La cirugía funcional se ha acercado en múltiples ocasiones al tratamiento de la EP. En la actualidad existen tres tipos de procedimientos, siendo la estimulación subtalámica bilateral la opción más razonable por aliviar la mayoría de los síntomas, tener menos efectos secundarios y por ser reversible.

La *terapia celular* en la EP, se basa en la idea de que la implantación de células con fenotipo neuronal productoras de dopamina en el estriado denervado podría ser capaz de sustituir a las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas que se han perdido. Se ha recurrido a medula adrenal (44), sustancia negra fetal, y células de cuerpo carotideo con diferentes resultados. Probablemente, en los próximos años, mediante el uso de células madre y la terapia génica celular nos aproximemos a la solución de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vivancos Matellano F, Barreiro Tella P. "Varón de 60 años con temblor en hemicuerpo derecho.....". En *El Paciente Anciano*. Eds. J. Ruiperez Cantera; JJ. Batzan Cortes: McGraw Hill-Interamericana. Madrid. 1998.: 95-106.
2. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of parkinsonism: incidence, classification, and mortality. *Ann Neurol* 1984; 16: 278-282.
3. Artacoz-Sanz MT, Viñes-Rueda JJ. Estimación de la prevalencia de la Enfermedad de Parkinson en Navarra. Estudio farmacoepidemiológico del consumo de antiparkinsonianos. *Rev Esp Salud Pública* 1995; 69: 479-485.
4. Jiménez-Jimenez FJ, Molina JA, Morano A. Etiología de la enfermedad de Parkinson: factores de riesgo y protectores. *Neurología* 1993; 8: 256-266.
5. Koller WC, Minagar A. Treatment strategies for the management of Parkinson's disease. En *Parkinson's: Disease Management Guide*. PDR second edition. 2002; 101-131.
6. Jankovic J, Calne DB. Parkinson's disease: etiology and treatment. En "Current Neurology", vol 7, Appel SH (eds), Year Book, Chicago, 1987: 193-234.
7. Lucking CB, Durr A, Bonifati V. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. French Parkinson's Disease Genetics Study group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1560-1567.
8. Young AB, Penny JB. Biochemical and functional organization of the basal ganglia. En *Parkinson's disease and Movement disorders*. 2ª Edición, cap.1, Jankovic J, Tolosa E. Eds. Williams-Wilkins, Baltimore, 1993; 1-11.
9. Elsworth JD, Roth RH. Dopamine synthesis, uptake, metabolism, and receptors: relevance to gene therapy of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 1997; 144: 4-9.
10. Waters CH. Pathophysiology. En *Diagnosis and Management of Parkinson's disease*. Third edition. 2002: 33-45.
11. Luquin MR, Saldise L. Sistema dopaminérgico y muerte neuronal. En *Enfermedad de Parkinson*, *Rev Neurología* 1997; 25 (S2): 129-140.
12. Hughes AJ, Be-Sholomo Y, Daniel SE, Lees A. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease. *Neurology* 1992; 42: 1142-1146.
13. Blesa R. PET y SPECT en la Enfermedad de Parkinson. En *Enfermedad de Parkinson*. *Rev Neurología* 1997; 25 (S2): 147-150.
14. Stacy M, Jankovic J. Differential diagnosis of Parkinson's disease and the parkinsonism plus syndromes. En *Parkinson's disease*. Cedarbaum JM, Gancher SR, eds. Saunders CO, Philadelphia. Neurologic clinics. 1992; vol.2: 341-359.
15. Richard I. Parkinson's disease. How to interpret all of the new clinical research trial information. Syllabus. Course 7FC-002. American Academy of Neurology Meeting. Philadelphia, Pa; 2001.
16. Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE. Parámetros de práctica clínica: inicio del tratamiento de la Enfermedad de Parkinson: una revisión basada en la evidencia. American Academy of Neurology. *Neurology* (ed. Español) 2002; 1: 4-11.
17. Jankovic J, Marsden D. Therapeutic strategies in Parkinson's disease. *Parkinson's disease and movement disorders*. 2ª edición, cap.5, Jankovic J, Tolosa E, eds. Williams and Wilkins, Baltimore, 1993; 115-144.
18. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1130-1143.
19. Cotzias GC, Van Woert, MH, Schiffer LM. Aromatic aminoacids and modification of parkinsonism. *N Eng J Med* 1967; 276: 374-379.
20. Koller WC, Hutton JT, Tolosa E. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5 year randomized multicenter study. Carbidopa/levodopa Study Group. *Neurology* 1999; 53: 1012-1019.
21. Marsden CD, Parkes JD. Success and problems of long term levodopa therapy in Parkinson's disease. *Lancet* 1977; 1: 345-349.
22. Grupo de Estudio de los Trastornos del movimiento: Guías de práctica clínica en la Enfermedad de Parkinson. *Neurología* 1999; 14 (S5): 36-46.
23. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn Ad, DeDeyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five year study of dyskinesias in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropiprole or levodopa. *N Engl J Med* 2000; 342: 1484-1491.
24. Rinne UK, Bracco F, Couza C. Early treatment of parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. *Drugs* 1998; 55(S1): 23-30.
25. Nutt JG. Effects of COMT inhibition on the pharmacokinetics of l-dopa. *Adv Neurol* 1996; 69: 493-496.
26. Rinne UK, Larsen JP, Siden A. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. Nomecont study Group. *Neurology* 1998; 51: 1309-1314.
27. Olanow CW, Obeso JA. Pulsatile stimulation of dopamine receptors and levodopa-induced motor complications in Parkinson's disease: implications for the early use of COMT inhibitors. *Neurology* 2000; 55 (S4): 72-77.
28. Olanow CW, Mytilineou C, Tatton W. Current status of selegiline as a neuroprotective agent in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 55-58.
29. Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease DATATOP subjects not requiring l-dopa. *Ann Neurol* 1996; 39: 29-36
30. Metman LV, Del Dotto P, Van der Munckhoff P, Fang J, Mouradian MM, Chase TN. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50: 1323-1326.
31. Parkes JD, Curzon G, Knott PJ et al. Treatment of Parkinson's disease with amantadine and levodopa. A one-year study. *Lancet* 1971: 1083-1087.

32. Koller WC. Pharmacologic treatment of parkinsonian tremor. *Arch Neurol* 1986; 43: 126-127.
33. Linazasoro G. Anticholinergics and dyskinesia. *Mov Disord* 1994; 9: 689.
34. Golbe LI, Sage JJ. Medical treatment of Parkinson's disease. en Kurlan R, ed. *Treatment of Movement Disorders*. Philadelphia, Pa: J B Lippincott Co; 1995. 1-56.
35. Waters CH. Complications of Parkinson's disease and its therapy. *En Diagnosis and Management of Parkinson's disease*. Ed. Cheryl C Waters.. 2002; 135-165.
36. Olanow CW, Obeso JA. Preventing levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol* 2000; 47 (S1): S167-S176.
37. Blanchet PJ, Konitsiotis S, Chase TN. Amantadine reduces levodopa-induced dyskinesias in parkinsonian monkeys. *Mov Disord* 1998; 13: 798-802.
38. Luquin MR, Scipioni O, Vaamonde J, Gershanik O, Obeso JA. Levodopa induced dyskinesias in Parkinson's disease: clinical and pharmacological classification. *Mov Disord* 1992; 7: 117-124.
39. Grupo de Estudio de los Trastornos del movimiento: Guías de práctica clínica en la Enfermedad de Parkinson. *Neurología* 1999; 14 (S5): 84.
40. Poewe W, Luginger E. Depression in Parkinson disease : impediments in recognition and treatment options. *Neurology* 1999; 52 (suppl 3): S2-S6.
41. Aguera LF, Palomo T. Depresión y psicosis: fisiopatología y nuevas posibilidades terapéuticas. *Neurología* 2003; 18 (S1): 50-61.
42. Pars MA, Bastani B. Quetiapine (Seroquel) in the treatment of psychosis in patients with PD. *J Neuropsych Clin Neurosc* 1998; 10: 216-219.
43. Warren Olanow C, Ray L, Watts L, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001; 56 (S5): S54-S60.
44. Goetz CG, Olanow CW, Koller WC, Penn RD, Cahill D. Multicenter study of autologous adrenal medullary transplantation to the corpus striatum of patients with advanced Parkinson's disease. *N Eng J Med* 1989; 320: 337-341.