



CONOCE EL

PÁRKINSON

¿QUÉ TIPOS DE TRATAMIENTO EXISTEN?

¿Cuándo se debe uno empezar a tratar?, ¿cómo?, ¿por quién?

Dr. Javier López del Val

Unidad de Trastornos del Movimiento

Servicio de Neurología

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

CEP



1 INTRODUCCIÓN





Antes de entrar de lleno en el tema del tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP), es absolutamente necesario recordar que para llegar al diagnóstico de la misma no solo se requiere la presencia de sus síntomas cardinales (temblor de reposo, rigidez, hipocinesia, etc...), sino que exista una respuesta evidente a la administración de Levodopa.

Por lo tanto, hasta que no hayamos observado dicha respuesta, no podremos informar al paciente con certeza de su diagnóstico, recordando que, **una ausencia de respuesta a fármacos dopaminérgicos nos aparta por completo de la EP.**

En la EP, la velocidad de progresión espontánea se calcula en alrededor de un 5 % al año. **El correcto tratamiento farmacológico produce un alargamiento de la esperanza de vida media** hasta cifras similares a las de la población normal, pero no se sabe si el resultado es debido al efecto neuroprotector sobre neuronas dopaminérgicas o a resultados inespecíficos de la mejoría de la movilidad.

2

¿QUÉ TIPO DE TRATAMIENTOS EXISTEN?





¿QUÉ TIPOS DE TRATAMIENTO EXISTEN? ¿CUÁNDO DEBE UNO EMPEZAR A TRATAR, CÓMO Y POR QUIÉN?

Fases de la enfermedad

La EP es una **enfermedad crónica** de alrededor de 20 años de duración media. La progresión a largo plazo de diversos estadios se mide a través de diversas escalas, la más famosa de las cuales es la de Hoehn y Yahr. Curiosamente, esta escala, diseñada para medir estadios evolutivos, se usa a veces para medir la respuesta a fármacos.

Desde el punto de vista de la evolución terapéutica, creemos que conviene dividir la evolución de la EP en **cuatro fases evolutivas**:

Fase inicial. Los síntomas y signos están presentes, pero muchas veces los pacientes no los reconocen y el impacto sobre la calidad de vida o sobre la actividad social, familiar o profesional es nulo. La mayoría de los pacientes no precisa fármacos en esta fase y pueden ser tratados con eficacia con rehabilitación y educación sanitaria.

Fase intermedia o período de respuesta terapéutica excelente. El paciente responde a cualquier fármaco que se le dé (L-dopa, agonistas, rasagilina, etc.) con respuestas de larga duración, sin fluctuaciones ni complicaciones, y con frecuencia retorna a una euforia y actividad social superiores a las correspondientes a los años anteriores al inicio de la enfermedad.

Fase avanzada o de respuesta terapéutica complicada. Es el período más prolongado y se caracteriza por la mejoría sintomática de las alteraciones del paciente, pero determinada por su insuficiencia, perfil temporal limitado, asociación a movimientos involuntarios, trastornos cognitivos u otros efectos secundarios.

Fase final. Se caracteriza por ausencia de respuesta o toxicidad medicamentosa a dosis subterapéuticas.



Los fármacos



Pocas enfermedades han tenido un desarrollo farmacológico sin respiro como el que ha tenido lugar en la EP en los últimos 40 años. En pocas también, es tan complicado el tratamiento farmacológico y tan importante la educación del paciente y de sus familiares y cuidadores, incluyendo el médico responsable.

Posiblemente en este momento, existe unanimidad ante hechos como: **la levodopa es el fármaco fundamental en el tratamiento de la EP** y es aplicable a todos los pacientes en cualquier momento evolutivo de la enfermedad, y no detiene el curso progresivo de la enfermedad, aunque no existe evidencia de que la levodopa sea la responsable única del desarrollo de las complicaciones a largo plazo (discinesias, fluctuaciones y alteraciones mentales...), ya que la progresión de la lesión neurodegenerativa y el uso crónico de la medicación, más otros factores asociados se relacionan con la aparición de dichas complicaciones.

Es necesario un tratamiento “individualizado” en función del conjunto particular de signos, síntomas, problemas sociales, profesionales y emocionales de cada paciente. **Los fármacos más utilizados en la práctica clínica diaria son:**

A_Levodopa (con inhibidor de la decarboxilasa periférica)

B_IMAO'S (Rasagilina, Selegilina, Safinamida)

C_Agonistas dopaminérgicos

D_Inhibidores de la catecol-orto-metil-transferasa (ICOMT)

E_Anticolinérgicos

F_Amantadine

G_Otros

67

¿QUÉ TIPOS DE TRATAMIENTO EXISTEN? ¿CUÁNDO DEBE UNO EMPEZAR A TRATAR, CÓMO Y POR QUIÉN?



HO

A_ Levodopa

Es el fármaco sintomáticamente más efectivo en el tratamiento de la EP, es un precursor de la dopamina (sustancia que desaparece en el cerebro del paciente parkinsoniano). Cuando se administra por vía general, más del 95% es rápidamente metabolizada antes de llegar al cerebro por la enzima decarboxilasa y por la por la catecol-orto-metil-transferasa (COMT), con lo que sólo un 1% de la levodopa administrada cruza la barrera hematoencefálica y alcanza la circulación cerebral.

Por este motivo, todos los preparados actuales de levodopa añaden un inhibidor de la decarboxilasa periférica que aumenta la fracción de levodopa no metabolizada capaz de cruzar la barrera hematoencefálica (BHE)

El transporte de la L-dopa del tubo digestivo a la sangre y de ésta al cerebro empeora si se hace con comidas ricas en proteínas, pues aumenta la concentración de aminoácidos competidores tanto en el tubo digestivo como en la sangre. La absorción mejora tras las comidas ricas en hidratos de carbono.

La L-dopa se comercializa asociada a dos inhibidores de la decarboxilasa (L-dopa + inhibidor de la decarboxilasa) y en una tercera presentación asociada a carbidopa y a un inhibidor de la COMT (Entacapona):

Levodopa asociada a Carbidopa en: **Sinemet®** (250/25), **Sinemet Plus®** (100/25), **Sinemet®Retard** (200/50) y **Sinemet® Plus Retard** (100/25).

Levodopa asociada a Benseracida en: **Madopar®** (200/50) y **Madopar Retard®** (100/50). La dosis necesaria para producir una inhibición total de la dopa decarboxilasa varía en la mayoría de los pacientes entre 75 y 150 mg/día.

Levodopa asociada a Carbidopa y Entacapona en: **Stalevo®** (50/25/200), (100/25/200), (150/25/200) y (200/25/200).

La levodopa produce una rápida mejoría inicial de los signos y síntomas de la EP. La falta de respuesta total a la levodopa, se considera una fuerte sugerencia de que el parkinsonismo que padece el paciente no se debe a una EP idiopática, y que debe buscarse un diagnóstico alternativo.

Suele ser bien tolerada, es la medicación con mayor efecto sintomático y su efectividad persiste durante todo el curso de la enfermedad. Se ha demostrado que prolonga la esperanza de vida de los pacientes parkinsonianos. Sin embargo, la levodopa no detiene la evolución de la enfermedad y algunos síntomas parkinsonianos que suelen aparecer y agravarse en el curso de



OH

NH₂

la enfermedad mejoran poco o no mejoran con levodopa (como tampoco con otros medicamentos parkinsonianos), como el bloqueo, la inestabilidad postural, la disfunción autonómica y la demencia.

Se recomienda utilizar la mínima dosis necesaria para conseguir un efecto beneficioso para el paciente, y retrasar el mayor tiempo posible la presentación de efectos derivados de un excesivo tratamiento o efectos de la levodopaterapia crónica, en los que influye también la duración de la enfermedad. La experiencia clínica sugiere que el 50 a 90% de los pacientes desarrollan fluctuaciones motoras después de 5 a 10 años de tratamiento con levodopa.

Varios estudios han demostrado la efectividad de la levodopa retardada para reducir las fluctuaciones motoras en pacientes con EP avanzada. Se prefiere la utilización de levodopa en formas de liberación retardada o continuada, ya que teóricamente conseguirían un estímulo dopaminérgico más fisiológico, que también contribuirá a retrasar la aparición de complicaciones.

Como efectos secundarios de la levodopa se han descrito:

Náuseas, vómitos, hipotensión ortostática y a lo largo del tiempo de tratamiento, efectos centrales (fluctuaciones motoras, discinesias, trastornos psiquiátricos).

Las náuseas y vómitos suelen mejorar o evitarse con la administración de domperidona (Motilium®). La administración de levodopa con preparados que contengan hierro, puede disminuir su efecto terapéutico.



89

¿QUÉ TIPOS DE TRATAMIENTO EXISTEN? ¿CUÁNDO DEBE UNO EMPEZAR A TRATAR, CÓMO Y POR QUIÉN?



B_ Imao's

El descubrimiento de sustancias capaces de inhibir selectivamente la enzima monoaminoxidasa B (MAO-B) ha permitido disponer de **farmacos que incrementen los niveles de dopamina cerebral**.

La **Selegilina o deprenilo**: Inhibidor selectivo e irreversible de la MAO-B, parece que mostró en los estudios clínicos una cierta capacidad de retrasar la evolución de la EP y se le consideró reductor de la formación de tóxicos acumulados en el cerebro de los enfermos de EP y, varios estudios clínicos prospectivos, doble ciego y controlados con placebo demuestran que el tratamiento con selegilina retarda el desarrollo de incapacidad motora en pacientes parkinsonianos "de novo", y por lo tanto, el inicio del tratamiento con L-dopa. Aunque en los años siguientes la metodología de estos estudios fue muy criticada y bastante rechazada por la comunidad científica internacional.

La **Rasagilina** es un inhibidor de la monoaminoxidasa B (MAO-B), selectivo e irreversible, no se metaboliza a derivados amfetaminicos. La utilización de rasagilina ha demostrado ser eficaz en monoterapia o en terapia combinada para mejorar los síntomas motores en pacientes con EP de inicio y fase avanzada, y también para disminuir las fluctuaciones motoras. Y dado que aunque no tenemos marcadores reales

de neuroprotección por lo menos sabemos que en pacientes con EP inicial añade a su efecto sintomático un efecto de retraso de la progresión de la enfermedad que podría considerarse neuroprotector.

En pacientes en monoterapia, el tratamiento con rasagilina se acompañó de una mejoría significativa en las puntuaciones de la UPDRS y de la escala funcional Parkinson's Disease Quality of Life (PDQUALIF).

La **Rasagilina como fármaco neuroprotector**: Estudios in vivo han demostrado que la rasagilina es capaz de potenciar la actividad de enzimas antioxidantes y potenciar la actividad antiapoptótica a través de la regulación de diferentes enzimas antioxidantes.

El estudio ADAGIO para evaluar las capacidades neuroprotectoras de la rasagilina en pacientes con EP en fases iniciales que no habían recibido ningún fármaco antiparkinsoniano fue el primero en el que se mostró la capacidad de un fármaco (rasagilina) para modificar el curso evolutivo de la EP.

Safinamida: Aunque se trata de un IMAO, y por ese motivo la incluimos en este apartado, se trata de un fármaco muy especial ya que tiene un claro mecanismo DUAL de actuación:

...Se trata de un IMAO-B, que consigue una inhibición altamente selectiva, 1000 veces





más selectiva que otros IMAO-B versus IMAO-A (100 veces mayor que Rasagilina). Siendo una inhibición reversible, de fácil manejo clínico y sin interferencia en el metabolismo de serotonina, adrenalina o noradrenalina.

_Y una acción No dopaminérgica, inhibiendo la liberación excesiva de glutamato inhibiendo los canales de sodio y modulando los canales de calcio-N. Lo que consigue un efecto glutamatérgico directo y una inhibición no selectiva de los receptores NMDA.

No se debe utilizar asociada a otros IMAO'S, y en sus estudios ha demostrado un aumento del tiempo "on" sin discinesias incapacitantes, con un control mantenido de las mismas, lo que supone no solo la mejoría de los síntomas motores y de las complicaciones motoras, sino también una mejoría en las actividades de la vida diaria. Y sobre todo, sin la presencia de efectos secundarios de interés.

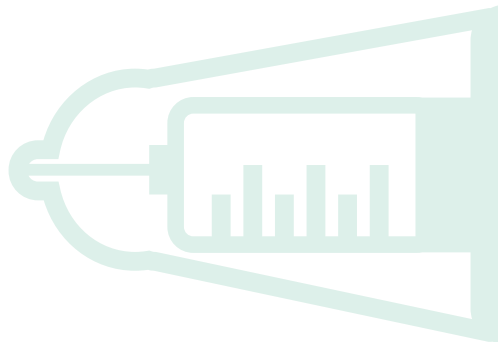
Safinamida está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Parkinson (EP) idiopática como tratamiento complementario a una dosis estable de Levodopa (L-dopa) sola o en combinación con otros medicamentos antiparkinsonianos, en pacientes en fase media o avanzada con fluctuaciones. Safinamida se podría utilizar:

_Como primera elección en pacientes con EP que no están suficientemente controlados con levodopa en monoterapia.

_Como tratamiento complementario en pacientes con levodopa y otros tratamientos dopaminérgicos concomitantes (AD, ICOMT, amantadina, anticolinérgicos).

_La dosis más alta (100 mg/día) maximiza los efectos del segundo mecanismo de acción no dopaminérgico, en particular sobre el control de las discinesias y el dolor (y consecuentemente en la calidad de vida).





C_ Agonistas dopaminérgicos

Son agentes farmacológicos con diversas propiedades físicas y químicas que comparten la **capacidad de estimular los receptores dopaminérgicos y provocar una mejoría de los síntomas** de la EP. Se utilizan en el tratamiento de la EP desde mediados de los años 70.

Son fármacos que comparten la capacidad de estimular directamente los receptores postsinápticos dopaminérgicos del sistema nigroestriado sin la necesidad de su transformación metabólica, ni de almacenamiento presináptico o de transporte activo a través de la barrera hematoencefálica.

Unos son derivados **ergolínicos** (Bromocriptina, Pergolida, Lisurida y Cabergolina) su utilización dejó de recomendarse por sus efectos secundarios, mientras que los **no ergolínicos** (Pramipexol, Ropinirol, Rotigotina, Apomorfina) son los que se utilizan en la actualidad. Tienen en general una vida media más prolongada y mayor duración de acción que la levodopa, lo que explicaría que pudieran estar asociados con una menor incidencia de fluctuaciones motoras y discinesias. Tienen un papel muy destacado en el tratamiento de los estadios avanzados de la EP y es creciente su utilización en monoterapia en los estadios iniciales.

Los agonistas dopaminérgicos pueden ser eficaces en cualquier fase de la EP y su eficacia es independiente de la pérdida progresiva de

terminales nigroestriales, lo que supondría una ventaja sobre la levodopa. Sus efectos beneficiosos se basan en la potenciación del estímulo dopaminérgico de la levodopa, y los efectos secundarios son muy semejantes en todos ellos; pudiendo causar efectos adversos gastrointestinales, cardiovasculares y neuropsiquiátricos (las molestias digestivas en general que se han minimizado desde la introducción de la Domperidona [Motilium®]). En todos aquellos que son derivados ergólicos, se han comunicado casos de fibrosis pleuropulmonares y retroperitoneales y el riesgo de aparición de edemas es más alto que el de los pacientes tratados con levodopa.

TIPOS DE AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS NO ERGOLÍNICOS.

En todos ellos se recomienda su utilización como formas de liberación prolongada para conseguir un estímulo continuado y no pulsátil que es garantía de mayores complicaciones y efectos secundarios.

APOMORFINA Su uso más generalizado es por vía subcutánea (jeringa o bolígrafo inyector) como agente de rescate en los períodos “off” graves debido a su rápido efecto aunque de corta duración; otra forma de administración (como bomba de infusión continua), mejora las fluctuaciones complejas del paciente.

PRAMIPEXOLE Agonista dopaminérgico de





naturaleza no ergótica, selectivo D2 y D3 (con mucha mayor afinidad D3). Su vida media plasmática es de 13 horas. Se ha estudiado su eficacia tanto en monoterapia en la fase inicial de la EP, como en estadios avanzados en combinación con la levodopa, con excelentes resultados.

La dosis media se sitúa en torno a 2,1 mg/día. Mejora de los síntomas motores y las actividades de la vida diaria en pacientes con enfermedad de Parkinson inicial que requieren tratamiento dopaminérgico (grado de recomendación A), asociándose a un menor porcentaje de complicaciones motoras (fluctuaciones y discinesias), si bien la levodopa es más eficaz en el control de los síntomas motores (grado de recomendación A). Y en pacientes con EP avanzada con fluctuaciones motoras, reduciendo el tiempo off así como la dosis de levodopa y mejorando la realización de las actividades de la vida diaria (grado de recomendación A). Los efectos secundarios relacionados con pramiprexol fueron similares a los de los otros agonistas dopaminérgicos. Se recomienda su utilización como forma de liberación prolongada.

ROPINIROLE Agonista dopaminérgico no ergótico, que estimula selectivamente la familia de los receptores cerebrales D2, mostrando una predominancia por los

receptores de los subtipos D2 y D3. Tiene una vida media plasmática de unas 6 horas. Se ha mostrado efectivo tanto en monoterapia como en el tratamiento de las fluctuaciones motoras no controladas con levodopa.

Los esquemas de titulación pueden ser más lentos o más rápidos en función de la situación de cada paciente. La dosis media recomendada, tanto en monoterapia como en combinación con levodopa, debe de situarse entre los 12-24 mg./día. El perfil de sus efectos adversos no difiere de otros fármacos dopaminérgicos no ergóticos.

El ropinirol es eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson avanzada asociada a fluctuaciones motoras (grado de recomendación A).

ROTIGOTINA El único agonista dopaminérgico de uso transdérmico aprobado por la FDA (2007), para los estadios iniciales de la enfermedad de Parkinson (EP) idiopática. Posee una alta afinidad por los receptores D3 y, en menor medida, por los receptores D2, D4, D5, aunque por estos últimos presenta una afinidad 15 veces mayor que por los D1.

En su administración subcutánea es eficaz en monoterapia tanto en pacientes parkinsonianos de reciente comienzo como en enfermedad de Parkinson avanzada en combinación con levodopa (grado de recomendación A). Y es una alternativa terapéutica en pacientes con disfagia, con necesidad de dieta absoluta o con alteraciones de la motilidad intestinal y en el pre- y el posoperatorio (grado de recomendación C) o en aquellos pacientes con trastornos del sueño, off nocturnos o problemas en general derivados del deterioro de fin de dosis nocturno (Estudio RECOVER).



COMT 3-O

D_Inhibidores de la catecol-o-metil transferasa (comt)

La levodopa tiene dos principales vías metabólicas: la descarboxilación (responsable de un 70% de su degradación), y la O-metilación (responsable de otro 10%). Como la administramos junto a inhibidores de la metabolización de la dopa decarboxilasa (Carbidopa o Benserazida) evitamos la conversión periférica excesiva de levodopa en dopamina, aumentando la biodisponibilidad de la misma y disminuimos los efectos secundarios (náuseas, vómitos, hipotensión o arritmias cardíacas). Al inhibir la DDC periférica, se desplaza más levodopa hacia la vía metabólica de la Catecol-O-metil Transferasa (COMT) que O-metila la levodopa a un metabolito inactivo llamado 3-O-metildopa (3-OMD).

La 3-OMD, aunque metabólicamente inactiva, puede afectar mediante competición el paso de levodopa a través de la barrera hematoencefálica. Comparada con la levodopa cuya vida media es aproximadamente de una hora, la vida media de la 3-OMD es sensiblemente más larga (entre 12 a 16 horas), lo que hace que sus concentraciones plasmáticas permanezcan elevadas durante la administración repetida de la combinación levodopa / IDDC.

Su acúmulo se asocia a mayor toxicidad neuronal y a la aparición de fluctuaciones

motoras, en definitiva a un incremento de la progresión de la enfermedad. Pues bien, si administráramos fármacos inhibidores de la COMT, aumentaremos la cantidad de dopamina útil, y evitaremos acúmulos tóxicos.

En la actualidad disponemos de tres inhibidores de la COMT: Tolcapona, Entacapona y Opicapona fármaco de vida media mas larga y mas sencillo de administrar ya que con la misma o mayor potencia solo precisará una toma al día.

La asociación levodopa/carbidopa/ ICOMT (tolcapona, entacapona u Opicapona) podría ser una mejor opción que la levodopa/carbidopa en la enfermedad de Parkinson inicial en la que está indicado el tratamiento con levodopa (grado de recomendación C).



DMD

IDDC

E_ Anticolinérgicos

Fueron los **primeros fármacos utilizados en la enfermedad de Parkinson**, y su acción está basada en conseguir una activación de los receptores muscarínicos. En estos momentos están comercializados los siguientes: Triexifenidilo, Biperideno y Benzotropina.

Los anticolinérgicos suelen mejorar el parkinsonismo en menos de un 20% de los casos. **Se utilizarán casi exclusivamente en pacientes jóvenes**, con una EP de predominio tremórico, en la que estén resultando ineficaces para controlar el temblor, la levodopa y los agonistas dopaminérgicos.

Tienen una **acción antiparkinsoniana discreta** y mejoran por orden decreciente: la rigidez, la postura y finalmente el temblor. Entre los efectos secundarios más importantes se incluyen: sequedad de boca, visión borrosa (dilatación pupilar), retención urinaria, pérdida de memoria, alucinaciones, confusión. Pueden empeorar las discinesias inducidas por levodopa. Tienen a utilizarse cada vez menos en la EP, recomendando su no utilización en mayores de 65 años por la gran cantidad de efectos secundarios (demencia, sícosis,...) que ocasionan.

Los fármacos anticolinérgicos son **clínicamente útiles en el tratamiento sintomático** de la EP, tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos.

Sin embargo, el balance beneficio/ efectos secundarios es generalmente desfavorable (grado de recomendación B). **En la actualidad**, los anticolinérgicos se consideran marginales en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson; **no se recomienda su uso**, salvo en casos excepcionales de temblor parkinsoniano intenso resistente a otros tratamientos (grado de recomendación C).

14 15

¿QUÉ TIPOS DE TRATAMIENTO EXISTEN? ¿CUÁNDO DEBE UNO EMPEZAR A TRATAR, CÓMO Y POR QUIÉN?



F_Amantadine

Se comporta como un **agonista dopaminérgico indirecto y suave**. Actúa aumentando la liberación de la dopamina desde sus lugares de almacenamiento y, probablemente bloqueando la recaptación de esta por las terminaciones presinápticas. Recientemente se ha sugerido que su acción está ligada al bloqueo de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y bloquea la neurotoxicidad inducida por la activación de los mismos.

Se ha descrito **mejoría sintomática tras su utilización** en la EP, mejorando también las discinesias y las fluctuaciones motoras, pero **la duración de sus efectos es pobre y corta** desde el punto de vista temporal.

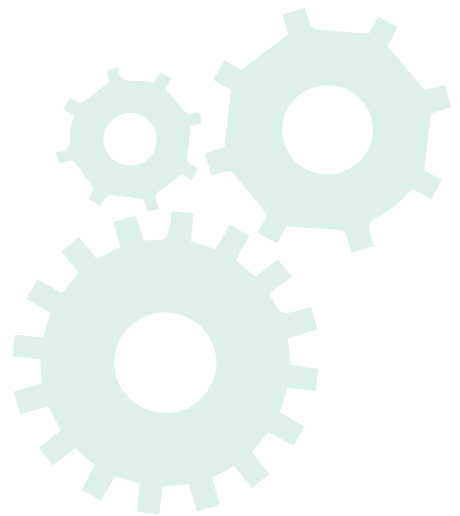
Las dosis utilizadas oscilan entre 100 y 600 mg/día repartidas en 3 dosis. La dosis media recomendada es 300 mg/día. Los principales efectos secundarios son, por orden de frecuencia: edemas, lívido reticularis, nerviosismo, cefalea, insomnio, sequedad de boca, alopecia, anorexia, alucinaciones, depresión, ideas paranoides, somnolencia.





3

¿CUÁNDO DEBE UNO EMPEZAR A TRATAR, CÓMO Y POR QUIÉN?



Las preguntas que aquí se plantean deben de ser contestadas utilizando “el sentido común”, es decir, cuando un paciente consulta a su neurólogo, sin duda es por que en él existe una anomalía que le preocupa, y la pregunta es: **¿Eso que a usted le preocupa, está interfiriendo en cualquiera de sus actividades de la vida diaria?**

Si la respuesta es **SÍ**, sin duda deberemos de iniciar tratamiento en el paciente, y si es **NO**, deberemos de preguntarnos por qué motivos ha acudido a la consulta e intentar responder a sus incertidumbres.

Clásicamente se admite una división en dos grupos de pacientes, para comenzar el tratamiento: aquellos que tienen clínica teniendo menos de 70 años y los que tienen más de 70 años. Esta opción es sólo orientativa, ya que siempre deberemos de tratar según las necesidades de cada caso.





Fase inicial de la EP (no existe discapacidad)

En esta fase **generalmente no es necesario tratamiento sintomático**. Teniendo en cuenta que todos los fármacos que actúan de forma sintomática pueden inducir efectos secundarios, en esta fase puede ser suficiente con explicarle al paciente que vamos a mantener una actitud expectante.

Hay que **iniciar un tratamiento neuroprotector**, siendo el **fármaco recomendado la Rasagilina**. Existen argumentos suficientes como para iniciar un tratamiento con Rasagilina cuando se realice el diagnóstico de EP, ya que aunque tiene un efecto sintomático modesto en los pacientes “de novo”, los resultados del estudio ADAGIO confirman que retrasa la evolución de la enfermedad

¿Cuándo se requiere tratamiento sintomático en la EP?

En un determinado momento, la enfermedad progresa y empieza afectar a las actividades de la vida diaria (domésticas, laborales, intelectuales, sexuales, etc.). La evaluación de esta interferencia debe de ser conjunta entre el médico y el paciente; y si efectivamente se está produciendo, se

tomaran las siguientes medidas:

_Continuar administrando Rasagilina u otros agentes antioxidantes.

_Añadir un agonista dopaminérgico si el paciente es menor de 70 años. Pudiendo elegir cualquiera de ellos, y en el momento que reduzca su eficacia clínica habiendo administrado las dosis máximas recomendadas.

_Añadir levodopa. Esto deberá hacerse cuando se requiera devolver al paciente a una situación funcional “aceptable”. (El término “aceptable” se refiere a una situación funcional que permita al paciente mantener su actividad habitual, por lo que dependerá de circunstancias relacionadas con el propio paciente: profesión, etc.).

Como criterio operativo podríamos decir que **se iniciará el tratamiento con levodopa cuando el paciente presente una incapacidad funcional que limite su actividad habitual**. Y en el caso de pacientes más jóvenes (<45 o 50 años) que tienden a desarrollar más rápidamente complicaciones motoras (discinesias y fluctuaciones), se iniciará el tratamiento con L-dopa cuando intentos terapéuticos previos con otros fármacos (agonistas, Rasagilina, amantadina....) no hayan conseguido mantener el mencionado nivel funcional “aceptable”.

No existe evidencia de que el retraso del inicio del tratamiento con levodopa sea beneficioso





para el paciente. **La ventaja de comenzar con levodopa es que garantiza prácticamente la respuesta al tratamiento.** Si se precisa una respuesta rápida (Ej.: para conservar el puesto de trabajo), debe elegirse sin duda la levodopa como fármaco de inicio.

Actualmente se prefiere utilizar formas de preparación de levodopa de “liberación controlada”(LDLC), para evitar los estímulos pulsátiles de dopa en el SNC, lo que reducirá el riesgo de iatrogenia añadido y retrasará la aparición de complicaciones.

Aunque esta cuestión sigue siendo muy debatida entre los neurólogos, ya que muchos autores dudan de la capacidad real de una liberación retardada en este tipo de preparados, posiblemente muchos de los que ahora las critican, las alabaron en años anteriores. Sigue sin haber ningún estudio que nos indique que las formas de liberación retardada no son útiles.

Existe evidencia de nivel I a favor de la mayor eficacia y efecto beneficioso sobre la “calidad de vida relacionada con la salud” del tratamiento con LDLC en pacientes de novo. Así mismo, dosis inicialmente bajas de levodopa asociadas desde el comienzo a un agonista retrasan la aparición y presencia de fluctuaciones y discinesias.

¿Cuándo se requiere tratamiento sintomático con levodopa?

Esta pregunta ya ha sido con toda seguridad respondida en los párrafos anteriores. **Cuando no se obtiene una respuesta satisfactoria a otros fármacos es necesario recurrir a la levodopa,** es el fármaco más potente, se convierte en dopamina en el cerebro, activando así los receptores dopaminérgicos D1 y D2. Y si se trata de un paciente de mas de 70 años, la recomendación es comenzar siempre con levodopa.

Utilizaremos la dosis mínima con la que se obtengan los máximos beneficios. Ya que existe una correlación clara entre la duración del tratamiento con levodopa, las dosis administradas, la progresión degenerativa de la enfermedad y la presencia de “síndrome de levodoterapia crónica” (fluctuaciones, discinesias, etc.).

Es necesario recordar que cualquier tipo de levodopa administrada, deberá hacerse fuera de las comidas, para evitar la competencia de los aminoácidos protéicos de la dieta con la misma y la secundaria pérdida de eficacia. Las formas de presentación “retard” no deben partirse ni masticarse, para que no se pierda la capacidad de liberación controlada.



La carbidopa no atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica para inhibir la dopadecarboxilasa central, aunque se trata de algo relativo. De hecho, si se eleva suficientemente la dosis de carbidopa, parte entra dentro del cerebro. En tal caso, la posibilidad de conversión de la dopa en dopamina dentro del cerebro disminuye. Conviene procurar que la dosis de carbidopa sea inferior a 100 mg./día, lo que se consigue utilizando formulaciones adecuadas de levodopa/carbidopa.

¿Oué ocurre cuando la respuesta al tratamiento es inadecuada?

Habitualmente se considera como dato importante para establecer el diagnóstico diferencial de las demás formas de parkinsonismo, la respuesta a la levodopa.

Ante una respuesta pobre o nula, lo más probable es que no se trate de una EP; sin embargo, una respuesta adecuada no certifica el diagnóstico de EP. De hecho, todos los trastornos presinápticos (Ej: parkinsonismo por reserpina, por MPTP...) responden a la levodopa. Pacientes con atrofias multisistémicas (Shy-Drager, OPCA, DEN...) y algunos con Steele-Richardson, responden a la levodopa; hasta que en las fases más avanzadas, con la pérdida de

los receptores dopaminérgicos, se pierde también la respuesta.

Si fuera necesario, se puede realizar un test de levodopa o un test de apomorfina.

¿Quién debe de empezar a tratar?

Esta pregunta tiene una parte de trampa, ya que evidentemente, habrá médicos de atención primaria, que conocerán la situación e iniciarán un acertado tratamiento inicial, pero en otros muchos casos eso no es así.

Por lo tanto, si existe la más mínima duda de cómo iniciar el tratamiento, **la recomendación sigue siendo acudir al neurólogo**, para que éste lo inicie.





BIBLIOGRAFÍA

- Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. *N Engl Med* 1998; 339: 1130-1143.
- Standaert DG, Young AB. Treatment of central nervous system degenerative disorders: Parkinson's disease. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff NB, Ruddon RW, Gilman AG, eds. *Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. McGraw-Hill. New York 1996; 506-513.
- Birkmayer W, Riederer P, Ambrozi L, Youdim MBH. Implications of combined treatment with 'Madopar' and L-deprenil in Parkinson's disease. A long-term study. *Lancet* 1977; 1: 439-443.
- López del Val L.J. y Linazasoro Cristóbal G. Inhibidores de la Monoaminoxidasa. *Enfermedad de Parkinson. Guías oficiales de la SEN*. N 9. García Ruiz P J; Martínez Castrillo J C y miembros del G.E.T.M.(eds.). Thomson Reuters. Barcelona 2009. Cap.13: 199-218.
- Olanow W, Mytilinieu C, Tatton W. Current status of Selegiline as a neuroprotective agent in Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 1998; 13: 55-58.
- Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, et al. A double-blind, delayed- start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 1268-1278.
- Olanow CW, Hauser RA, Jankovic J, Langston W, Lang A, Poewe W, Tolosa E, Stocchi F, Melamed E, Eyal E, Rascol O. A randomized, double-blind, placebo-controlled, delayed start study to assess rasagiline as a disease modifying therapy in Parkinson's disease (the ADAGIO study): rationale, design, and baseline characteristics. *Mov Disord* 2008; 23: 2194-201.
- J. Kulisevsky. Emerging role of Safinamide in Parkinson's Disease Therapy. *Eur. Neurol. Rev*. 2014;V9: 2: 108-113.
- Guttman M, Stewart D, Hussey D, Wilson A, Houle S, Kish S. Influence of L-dopa and pramipexole on striatal dopamine transporter in early PD. *Neurology* 2001;56:1559-64.
- Pahwa R, et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68: 1108-1115.
- Baldwin CM, Keating GM. Rotigotine transdermal patch: A review of its use in the management of Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2007; 21:1039-1055.
- Kiebertz K, Hubble J. Benefits of COMT inhibitors in levodopa-treated parkinsonian patients: Results of clinical trials. *Neurology* 200; 55 (Suppl. 4): 42-45.
- Perry EK, Kilford L, Lees AJ, Burn DJ, Perry RH. Increased Alzheimer pathology in Parkinson's disease related to antimuscarinic drugs. *Ann Neurol* 2003; 54: 235-238.
- Stoof J, Booij J, Drukarch B. Amantadine as a N-methy-D-aspartic acid receptor antagonist: New possibilities for therapeutic applications? *Clin. Neurol. Neurosurg*. 1992; 94 (Suppl.): S4-S6.



