

FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Herrera Tejedor J

Unidad de Geriatría del Hospital Ntra. Sra. del Prado de Talavera de la Reina

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson es eficaz para el control de los síntomas motores, con la levodopa como estándar tras décadas de utilización. No existen fármacos neuroprotectores en el arsenal terapéutico actual, pero las nuevas formulaciones persiguen una estimulación dopaminérgica más fisiológica, que permita evitar las complicaciones motoras.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo progresivo debido a la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la *pars compacta* de la sustancia negra. Puede ocasionar una incapacidad notable al cabo de 10-15 años de evolución, con un deterioro importante de la calidad de vida para el enfermo y sus familiares. Comienza a los 50-60 años, y progresa lentamente durante los 10-20 años siguientes¹. La incidencia aumenta exponencialmente con la edad, afectando al 1% de las personas mayores de 50 años y a más del 3% de los mayores de 75 años, con una prevalencia aproximada de 100.000 afectados en España². Los síntomas son de instauración lenta e insidiosa. Frecuentemente son síntomas vagos como fatigabilidad o pérdida de la destreza manual para abrocharse los botones. Al comienzo, los signos y síntomas suelen ser unilaterales, en las extremidades de un solo lado, pero con el tiempo se hacen bilaterales aunque asimétricos. Los síntomas comienzan cuando las concentraciones de dopamina caen por debajo del 60-80% en el estriado contralateral.

La mayoría de los casos de EP son esporádicos y de etiología desconocida, si bien la predisposición genética y ciertos factores ambientales pueden tener un papel causal. Aunque los cuerpos de Lewy están presentes en más del 90% de los pacientes diagnosticados de EP en vida, la clínica puede aparecer sin su presencia, lo que hace dudar de su papel en el proceso neurodegenerativo³. La característica común en todos los casos es la pérdida de neuronas que contienen neuromelanina en la *pars compacta* de la sustancia negra y *locus coeruleus*, con gliosis reactiva y reducción de la concentración de

dopamina en el sistema nigroestriatal³. Pero la observación reciente de una extensa patología extranigral hace que hoy en día la EP deba considerarse un proceso multisistémico⁴, con síntomas no-motores que pueden comenzar 10-20 años antes de la aparición de los síntomas motores, antes de que la pérdida neuronal se inicie. En el momento actual, la detección clínica de los signos no-motores es la única forma de identificar a los sujetos con “alto riesgo” de padecer EP⁴.

2. DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas fundamentales son: bradicinesia, temblor de reposo, rigidez y alteración de los reflejos posturales.

La **bradicinesia** consiste en dificultad en la planificación, el inicio y la ejecución del movimiento, manifestado como lentitud. Se percibe como dificultad para realizar actividades que requieren un control motor fino, como abotonarse o manejar los cubiertos. En la exploración física se puede apreciar por la reducción de movimientos espontáneos (p. ej., disminución del braceo al caminar), pobreza en la expresividad facial (hipomimia) y disminución del parpadeo y la gesticulación. La voz se vuelve monótona e hipofónica. Aparece lentitud para la deglución, con sialorrea y babeo. Se explora pidiendo al paciente que realice movimientos alternantes rápidos (como oposición y separación de los dedos índice y pulgar). En ocasiones el único signo sugestivo de bradicinesia es la fatiga temprana. Un tipo especial de acinesia es el fenómeno conocido como “congelación” o *freezing*, que consiste en una incapacidad transitoria para ejecutar un movimiento activo, quedándose los pies como

“pegados” al suelo breves instantes. La congelación aparece en situaciones típicas, como cuando el enfermo comienza a caminar, o intenta atravesar puertas. Es causa de gran discapacidad y caídas, y responde mal al tratamiento dopaminérgico. Mejora con trucos, como caminar “a la orden” o dando un puntapié al bastón.

El **temblor** es un temblor de reposo con una frecuencia de 4-6 Hz, que desaparece con la acción y el sueño. Es muy frecuente y es el síntoma de inicio en el 60-75% de los pacientes⁵. En las extremidades superiores es distal, de tipo pronosupinación (de “contar monedas”). Puede afectar también a los labios, lengua, mandíbula o mentón; sin embargo, no afecta a la cabeza, cuello ni a la voz, lo que lo diferencia del temblor esencial. Pero el 25% de los enfermos con EP tienen un temblor postural idéntico al temblor esencial, que puede preceder en años al temblor parkinsoniano, por lo que algunos autores consideran al temblor esencial un posible factor de riesgo de desarrollar EP⁶. Padenen otro temblor postural, llamado temblor reemergente, más limitante que el temblor de reposo, que mejora con tratamiento dopaminérgico, o bien una agitación “interna” difícilmente objetivable. El temblor responde peor a la terapia dopaminérgica que otros síntomas, sin una clara explicación.

La **rigidez** se caracteriza por un aumento de la resistencia al movimiento pasivo en todo el rango del movimiento articular, denominada en “tubo de plomo”. Se acompaña del fenómeno de rueda dentada cuando se asocia temblor. Se explora realizando movimientos pasivos de flexo-extensión de las articulaciones (p. ej. antebrazo sobre brazo), o se evidencia con maniobras de distracción con la extremidad contralateral (maniobras de Froment). Puede manifestarse como dolor (por ejemplo, hombro doloroso), flexión del tronco (camptocormia), escoliosis o inclinación lateral de la columna (signo de Pisa)⁵. Aparece en el 90% de los pacientes con EP.

La **alteración de los reflejos posturales** es una manifestación tardía de la EP, que provoca inestabilidad postural. Se explora mediante el test del empujón, que consiste en tirar de ambos hombros del paciente hacia atrás en bipedestación; se considera anormal si se cae o da más de dos pasos hacia atrás para corregir la postura. El tratamiento no suele mejorar la inestabilidad postural⁶. Esta alteración, junto con la flexión del tronco, produce también la festinación, por la que el paciente camina cada vez más rápido para alcanzar el centro de gravedad del cuerpo y así evitar la caída.

Algunos pacientes presentan una reaparición de reflejos primitivos. Las **manifestaciones no motoras** forman parte del cuadro clínico, como los síntomas autonómicos, que incluyen hipotensión ortostática, estreñimiento, sudoración, seborrea, nicturia e impotencia. Muchos síntomas no motores responden al tratamiento dopaminérgico⁴, pero comportan a la larga mayor discapacidad que los problemas motores. Son frecuentes las **manifestaciones neuropsiquiátricas**, como deterioro cognitivo y demencia. Los déficits cognitivos están presentes en estadios iniciales de la EP en el 20-40% de los pacientes; sin embargo, ante una demencia precoz debemos sospechar un parkinsonismo-plus (parkinsonismos no idiopáticos asociados a demencia). Se caracteriza por un síndrome disejecutivo, que puede mejorar con el tratamiento dopaminérgico.

La depresión afecta al 40-50% de los casos, aunque suele ser de carácter leve⁷. Está infradiagnosticada e infratratada, a pesar de ser un predictor de pobre calidad de vida. Los trastornos psicóticos suelen aparecer en relación con el tratamiento dopaminérgico. La clozapina ha demostrado ser eficaz a dosis menores a las utilizadas en poblaciones psiquiátricas, pero la quetiapina suele ser el neuroléptico elegido, por su menor impacto en el parkinsonismo⁷. Algunos enfermos presentan trastorno obsesivo-compulsivo y del control de impulsos, como hiperfagia, hipersexualidad, juego patológico o compras compulsivas, que se atribuyen a la medicación dopaminérgica, con mayor riesgo en personas con historia de abuso de sustancias, edad más joven y sexo masculino⁷. Otro tipo de manifestaciones no motoras que podemos encontrar en la EP son los **trastornos del sueño** (somnia diurna, ataques de sueño, insomnio y sueño fragmentado) que han respondido a melatonina (no comercializada en España), donepezilo, pramipexol y levodopa en pequeñas series de casos⁷. El trastorno de conducta del sueño REM aparece en un tercio de los enfermos con EP, y puede ser un marcador presintomático de la misma^{5,7}. También existen síntomas sensoriales, como trastornos del olfato, dolor o parestesias. La hiposmia podría ser también un marcador presintomático de la EP^{5,6}.

Para la **valoración** de la situación evolutiva la clasificación más empleada es la de Hoehn y Yahr. La edad más avanzada al inicio de la enfermedad, la rigidez e hipocinesia como síntomas de presentación, y el predominio de inestabilidad postural son factores útiles para predecir una progresión más rápida de los síntomas motores y un desarrollo más precoz del deterioro cognitivo⁸. La escala más establecida para valorar la gravedad de los síntomas es la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), que evalúa estado mental (parte I), actividades de la vida diaria (parte II), función motora (parte III) y complicaciones del tratamiento, como discinesias, periodos *off* y alteraciones del sueño (parte IV). Ahora está bajo revisión para incluir avances en el estudio de la EP⁷.

Puede resultar difícil el **diagnóstico** inicial, con un 5-20% de diagnósticos erróneos comprobados al realizar la necropsia⁸. Ante tales dificultades se han desarrollado criterios diagnósticos, entre los más utilizados están los del *UK Society Brain Bank*, aunque su validez y reproducibilidad no están bien establecidas⁶. No obstante, se ha sugerido que con la valoración clínica y con los criterios de diagnóstico clínico se puede llegar a una precisión diagnóstica del 90%. En la práctica clínica el diagnóstico se sustenta en la presencia de los síntomas cardinales de la enfermedad, la ausencia de signos atípicos y la buena respuesta al tratamiento dopaminérgico^{5,6}. Las pruebas de provocación con levodopa o apomorfina pueden ser útiles para confirmar un diagnóstico dudoso. Se podría realizar un SPECT con ¹²⁵I-FP-CIT para advertir la presencia de deficiencia de dopamina: la captación es normal en controles, temblor esencial y parkinsonismo por neurolépticos, mientras se reduce en EP, y demencias asociadas a EP y parkinsonismos⁹. Las técnicas de imagen sólo se deben emplear para excluir causas secundarias si el paciente no responde a levodopa. No deben hacerse tests genéticos rutinarios en individuos afectados o en familiares asintomáticos, porque no hay evidencia de beneficio⁹. El diagnóstico definitivo de la EP es anatomopatológico: una pérdida selectiva de

neuronas dopaminérgicas que contienen neuromelanina de la *pars compacta* de la sustancia negra^{1,5}.

3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El objetivo del tratamiento es controlar los síntomas y signos de la enfermedad durante el mayor tiempo posible, minimizando los efectos adversos. Hasta la fecha, ningún tratamiento ha demostrado de forma clara efectos modificadores del curso de la enfermedad³. El tratamiento mejora sustancialmente la calidad de vida y la capacidad funcional, durante un período de “luna de miel” que dura unos 3-5 años. La bradicinesia, rigidez e inestabilidad mejoran en los tres primeros meses de tratamiento, pero el temblor a veces sólo desaparece tras años de tratamiento. Los síntomas axiales responden peor, posiblemente por deberse a lesiones extraneurales. A medida que pasa el tiempo la respuesta a los fármacos disminuye y el paciente se incapacita. En la **tabla 1** se reflejan los medicamentos de más amplio uso, con las dosis a las que se utilizan.

3.1. Levodopa

La **levodopa** es el tratamiento sintomático más eficaz de que disponemos para reducir los síntomas motores de la EP y el mejor tolerado^{3,10,11}. Se absorbe en el duodeno proximal por un sistema de transporte de aminoácidos neutros. La dieta o suplementos con aminoácidos como leucina o fenilalanina compiten con el transportador, alterando su biodisponibilidad¹². Sólo el 1% de una dosis oral de levodopa llega al cerebro, debido al intenso efecto metabólico de primer paso y al aclaramiento por la descarboxilación de la dopamina. La administración de dosis farmacológicas de levodopa da lugar a un aumento de la síntesis de dopamina, tanto en las neuronas dopaminérgicas nigroestriales que quedan, como en las no dopaminérgicas.

La administración conjunta de un **inhibidor de la dopa-decarboxilasa (IDDC)** aumenta 10 veces la biodisponibilidad de la levodopa, por lo que la dosis requerida disminuye un 60-80%¹³. La semivida es de aproximadamente 60 minutos y aumenta tras su asociación con IDDC a 90 minutos¹⁰. Los IDDC (**carbidopa o benserazida**) no atraviesan la barrera hematoencefálica, sólo actúan en el metabolismo periférico de la levodopa. De esta forma, se asocian a ella para disminuir sus efectos secundarios más relevantes, como náuseas, vómitos, anorexia, sedación e hipotensión ortostática.

La respuesta a la levodopa al inicio del tratamiento suele ser rápida (horas), pero puede tardar semanas¹². Si no hay respuesta después de 3 semanas, podemos disminuir la dosis de forma progresiva. Nunca se suspenderá de forma brusca, dado que puede dar lugar a un síndrome parecido al neuroléptico maligno. La levodopa tiene un efecto farmacológico de “larga duración”, que se va incrementando durante semanas¹². A pesar de asociar la levodopa con IDDC algunos pacientes presentan náuseas, que mejoran al tomarla con alimentos, o al asociar 10 mg de domperidona 15 minutos antes de la levodopa; suelen declinar después de unas semanas de tratamiento. No suele tener interacciones farmacológicas y su única contraindicación formal es el glaucoma de ángulo abierto.

Las formulaciones de **levodopa/carbidopa de liberación controlada (controlled release o CR)** se

desarrollaron con la esperanza de prolongar la vida media de la levodopa y estabilizar los niveles séricos, y así disminuir las complicaciones motoras. En estudios comparativos con la combinación de liberación inmediata, la formulación CR no ha demostrado reducir las complicaciones motoras¹³. Tiene un perfil farmacocinético impredecible y absorción errática. Se han mostrado útiles para mantener un beneficio sintomático durante la noche¹¹.

3.2. Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa

En combinación con carbidopa, sólo atraviesa la barrera hematoencefálica el 5-10% de una dosis oral de levodopa¹³. Al inhibir la descarboxilación con la carbidopa el metabolismo de la levodopa pasa a realizarse por la vía de la catecol-O-metiltransferasa (COMT). El uso de **inhibidores de la COMT (ICOMT)** aumenta la vida media de la levodopa y su concentración en el cerebro, reduciendo por tanto los períodos *off* de final de dosis^{13,14,15}. Permiten mejorar la función motora del enfermo, con menor dosis diaria de levodopa. Los ICOMT aumentan el tiempo *on* en 1,3-1,8 horas al día¹⁵. La entacapona se toma en dosis de 200 mg con cada toma de levodopa. Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas, diarrea, posible aumento de discinesias y cromaturia (por el color de los metabolitos que se excretan por la orina), cuyo efecto es inocuo.

La **tolcapona** es más potente, pero debido a 3 casos de hepatitis fulminante, su administración obliga a monitorizar los enzimas hepáticos cada dos semanas, por lo que se usa sólo como alternativa a la entacapona.

La **triple combinación de levodopa, carbidopa y entacapona** en un solo fármaco simplifica el régimen terapéutico, produciendo un efecto sinérgico. La prolongación del tiempo de eliminación de levodopa produce una mejor biodisponibilidad. Esto conduce a períodos de mejor función motora en los pacientes con fluctuaciones^{10,11}. Es seguro y efectivo pasar de dosis equivalentes de levodopa/carbidopa a la triple terapia, sin necesidad de reducir la dosis total de levodopa, a menos que hubiera discinesias graves¹¹. El estudio STRIDE-PD ha demostrado que la administración de la triple terapia 4 veces al día no sólo no retrasa la aparición de discinesias comparado con levodopa/carbidopa a dosis equivalentes, sino que lo acelera, aunque el control motor es mejor¹⁶. Pero puede que la triple terapia a esas dosis no produzca niveles plasmáticos constantes, con lo cual no produciría una estimulación dopaminérgica continua. De acuerdo con este estudio, en la actualidad no puede recomendarse el uso de la triple terapia como tratamiento inicial, al menos a las dosis e intervalos de administración empleados en el mismo. Por otro lado, la FDA está realizando un metaanálisis para evaluar los datos obtenidos del estudio STRIDE-PD, que sugieren que la triple terapia podría aumentar el riesgo de sufrir un evento cardiovascular (<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm223423.htm>).

3.3. Agonistas dopaminérgicos

Los **agonistas dopaminérgicos ergóticos (bromocriptina, pergolida y cabergolina)** no suelen utilizarse por el riesgo de complicaciones fibróticas (retroperitoneales, pulmonares y de las válvulas cardíacas), que

se han relacionado con su actividad agonista 5HT-2B¹⁵. Dado que no proporcionan mayor eficacia que los no ergóticos, son considerados terapias de segunda línea^{17,18}.

Los **agonistas dopaminérgicos no ergóticos (pramipexol, ropinirol, rotigotina)** son fármacos eficaces, que no provocan fibrosis y que pueden ser usados en monoterapia con un bajo potencial de inducir discinesias y fluctuaciones motoras^{1,15,17,19}. Actúan sobre los receptores dopaminérgicos postsinápticos, por lo que resultan efectivos en fases avanzadas de la enfermedad, a pesar de la degeneración progresiva de la vía dopaminérgica presináptica¹⁸.

Los agonistas dopaminérgicos, excepto la apomorfin, son principalmente agonistas de los receptores D2. Su principal ventaja es una semivida larga y una farmacocinética predecible. Se toman por vía oral con o sin alimentos, con un ascenso lento para permitir su tolerabilidad. Pero la levodopa se hace necesaria a los 3 años del diagnóstico¹. Se pueden utilizar como terapia adjunta a la levodopa, lo que permite reducir la dosis de ésta entre el 20-30%, retrasar la aparición de complicaciones motoras y reducir el tiempo *off* en 1,1-1,5 horas al día¹⁵. Pueden causar efectos secundarios gastrointestinales precoces como la levodopa, y presentan efectos secundarios más frecuentes que ella, como edemas maleolares, episodios de sueño súbito, somnolencia, síntomas ortostáticos, alucinaciones y alteraciones del control de los impulsos, más frecuentes en ancianos y semejantes con todos ellos^{14,17,20}.

El **pramipexol** actúa selectivamente sobre los receptores D2 y, sobre todo, el D3. Por ser tan selectivo, presenta menos efectos secundarios autonómicos, cardiovasculares y digestivos. Es especialmente eficaz en el control del temblor y parece tener un potencial efecto antidepressivo¹⁸. Recientemente se ha comercializado en España una formulación de liberación retardada de pramipexol, con menores fluctuaciones de concentración plasmática, que podría mostrar una eficacia y efectos secundarios similares a la forma de liberación inmediata, con un cambio sencillo de una formulación a otra²¹.

El **ropinirol** actúa también sobre los receptores D2 y D3. Existe una formulación de acción prolongada, de reciente comercialización, que consigue mantener niveles plasmáticos durante 24 horas con una única dosis diaria, ideal para una estimulación dopaminérgica continua y mejorar la adherencia. Su eficacia y perfil de efectos secundarios son similares a los de una dosis diaria equivalente de ropinirol tres veces al día, con menor sedación e hipotensión que éste y con la posibilidad de cambio de una formulación a otra sin ajuste de dosis^{4,12}.

La **rotigotina** es el primer tratamiento de liberación transdérmica empleado en la EP. Es un agonista dopaminérgico no ergótico, con mayor afinidad por el receptor D2 que por el D1. Entre sus ventajas están la administración en dosis única diaria, ausencia de interacción con alimentos, con una estimulación dopaminérgica continua²². Produce reacciones locales en el sitio de aplicación, y debe conservarse refrigerado, para evitar la formación de cristales.

Pocos estudios han comparado directamente la eficacia de los distintos agonistas dopaminérgicos. Para la mayoría no hay diferencias sustanciales; usar uno u otro dependerá de la familiaridad del médico con el fármaco¹⁵.

3.4. Inhibidores de la monoaminoxidasa-B

Los inhibidores de la monoaminoxidasa-B (**IMAO-B**) selectivos (**selegilina y rasagilina**) bloquean el metabolismo de la dopamina en el cerebro, aumentando su tiempo de acción en la sinapsis. Son bien tolerados y pueden administrarse en dosis única diaria^{23,24,25}. Están contraindicados en hipersensibilidad e insuficiencia hepática grave, y debe evitarse el uso concomitante de IMAO, petidina, fluoxetina o fluvoxamina. Han demostrado ser eficaces en todas las fases de la EP, pero son menos potentes que levodopa o los agonistas dopaminérgicos^{1,23,24,25}. Asociados a levodopa pueden reducir el tiempo *off* de forma comparable a entacapona¹⁵. Su beneficio más destacado es la mejoría de los síntomas axiales (congelación, trastorno de la marcha e inestabilidad), habitualmente resistentes a la levodopa²³. Se ha sugerido que estos fármacos podrían tener un efecto modificador de la enfermedad.

Selegilina está aprobada en dosis de 10 mg al día en tratamiento adyuvante a levodopa, aunque ha demostrado eficacia en monoterapia. Sus efectos sintomáticos pueden explicar que se retrase la necesidad de emplear levodopa²⁶. **Rasagilina** es un IMAO-B irreversible, que no se metaboliza a derivados anfetamínicos, como la selegilina, lo que minimiza los efectos adversos cardiovasculares. Está aprobada como monoterapia y en tratamiento adyuvante a levodopa²³. Dos ensayos recientes (destaca el estudio ADAGIO) señalan que el tratamiento precoz con 1 mg/día de rasagilina comparado con el tratamiento diferido (6 meses después) produce resultados motores positivos a las 72 semanas, pero la relevancia clínica de este hallazgo no está clara^{1,27}.

La **amantadina** es otro fármaco bien tolerado, con un efecto antiparkinsoniano modesto, que puede ser utilizado como tratamiento inicial. Exige precaución en insuficiencia renal y está contraindicado en ancianos, por sus posibles efectos cognitivos^{12,15}. Puede ser efectivo en discinesias, por sus propiedades antagonistas del glutamato (bloquea a altas dosis los receptores NMDA)¹⁵.

Los **anticolinérgicos** (biperideno, prociclidina, trihexifenidilo) son discretamente eficaces en el control del temblor, pero en principio están contraindicados en ancianos¹². La guía SIGN no recomienda su uso como primera línea de tratamiento por el elevado riesgo de efectos adversos cognitivos y neuropsiquiátricos⁹. Son útiles para aliviar las distonías dolorosas en pacientes jóvenes¹.

4. ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

4.1. Momento de inicio del tratamiento

Tradicionalmente se ha considerado que el inicio del tratamiento debe hacerse cuando los síntomas interfieran en las actividades de la vida diaria (AVD) y en la calidad de vida, por la sospecha de efectos negativos de la terapia dopaminérgica sobre la progresión de la enfermedad^{7,12,26}. Sin embargo, varios estudios recientes apoyan el **inicio temprano del tratamiento dopaminérgico**, porque sugieren que iniciarlo tarde demora la mejora de síntomas o el enlentecimiento de la progresión de la enfermedad.

En primer lugar, se ha demostrado que los individuos que comienzan el tratamiento en el momento del diagnóstico presentan un mejor estado de salud que los que empiezan más tarde; éstos aumentan en 8-12 puntos la puntuación de la escala UPDRS en el primer año⁴.

En segundo lugar, el ensayo ELLDOPA no pudo confirmar el efecto neurotóxico de la levodopa, detectado *in vitro*, que llevaría a retrasar su empleo en lo posible. Este estudio comparó tres dosis de este fármaco con placebo a lo largo de un período de ocho meses en pacientes con EP de inicio reciente²⁸. Tras un período de lavado de dos semanas, no mostró ningún indicio de empeoramiento del parkinsonismo en los grupos tratados con levodopa, mientras el grupo placebo sí experimentó empeoramiento. Frente a la sospecha de neurotoxicidad de la levodopa, lo que sugiere es un efecto neuroprotector, o al menos un efecto sintomático prolongado de levodopa.

En tercer lugar, el estudio PD-LIFE indica que los pacientes tratados desde el inicio tienen mejor calidad de vida que los no tratados, a pesar de que los síntomas motores eran leves en todos ellos²⁹.

En cuarto lugar, el estudio ADAGIO²⁷ con rasagilina, como otros estudios aleatorizados de inicio retardado, hace pensar que el inicio precoz del tratamiento puede producir un efecto modificador de la enfermedad.

Se ha propuesto recientemente que el inicio del tratamiento en el momento del diagnóstico, puede proporcionar ventajas a largo plazo al normalizar la fisiología de los ganglios basales³. Pero, hasta hoy, ningún fármaco ha demostrado de modo irrefutable un efecto neuroprotector, aunque lo hayan demostrado en estudios en animales^{4,7,12,30}. Un tratamiento con efecto neuroprotector sería aquél que intente enlentecer la progresión de la enfermedad, retrasando el declive de los síntomas motores y conservando la calidad de vida³¹.

Los estudios ADAGIO y TEMPO son consistentes con un efecto modificador de la enfermedad por la rasagilina, pero puede deberse a una acción neuroprotectora, o bien a mecanismos compensadores debidos al reemplazo dopaminérgico precoz^{4,25,31}. También se ha observado una evolución clínica mejor en los pacientes tratados inicialmente con rotigotina o levodopa, en posible relación con mecanismos de compensación³⁰. No obstante, frente a las ventajas del inicio temprano del tratamiento dopaminérgico, hay que tener en cuenta el riesgo que supone exponer a un paciente sin discapacidad a efectos adversos relevantes, así como el coste de los medicamentos^{2,4,7,23}. En conclusión, sigue sin haber consenso sobre el momento en que iniciar la terapia sintomática en EP.

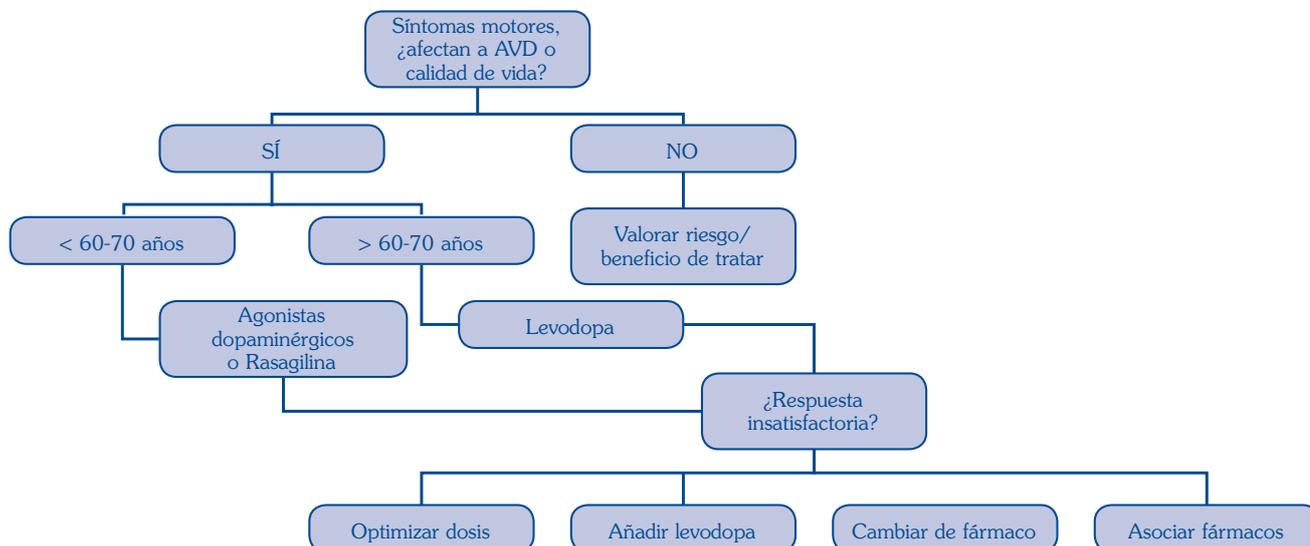
4.2. Terapia de inicio

Antes de decidir una u otra modalidad terapéutica se han de considerar la edad del paciente, la comorbilidad, la gravedad de la enfermedad, el nivel de discapacidad, el estado cognitivo, la situación social, la polifarmacia y las dificultades para la adherencia^{12,17}. La decisión, por tanto, debe individualizarse.

Persiste cierta controversia sobre si **iniciar el tratamiento con levodopa o con agonistas dopaminérgicos**. La levodopa ha demostrado ser más eficaz que cabergolina, pergolide, ropinirol y pramipexol para el tratamiento de las manifestaciones motoras y de AVD de la EP^{17,19,25,26}, con menor coste. Los agonistas dopaminérgicos pueden ser menos eficaces que la levodopa, porque ésta estimula los receptores dopaminérgicos desde D1 a D5, mientras pramipexol y ropinirol sólo estimulan D2 y D3. Pero el uso de levodopa planteaba inseguridad respecto a su posible neurotoxicidad, dudas que se disiparon con el estudio ELLDOPA²⁸. También la levodopa puede provocar fluctuaciones motoras y discinesias en breve espacio de tiempo, mientras el uso de agonistas dopaminérgicos podría retrasar las complicaciones motoras, con beneficio en la discapacidad y la calidad de vida^{25,32}. Por ello, algunas guías de práctica clínica han avalado el uso de agonistas dopaminérgicos como primera línea de tratamiento, y con ello retrasar el empleo de levodopa^{7,26}. El tratamiento de inicio con agonistas dopaminérgicos en monoterapia se asocia a una disminución del 50% en el riesgo de discinesias, debido no tanto a las propiedades de estos fármacos, como a la reducción en la dosis de levodopa que permiten. Pero la prevalencia y repercusión de las discinesias podrían no ser tan elevados como parece, sobre todo en ancianos³; además, el retraso en su aparición no implica una protección contra su posterior presencia al iniciar tratamiento con levodopa^{3,16}. En ancianos, el escaso beneficio a largo plazo con agonistas dopaminérgicos no compensa los notables efectos secundarios que provocan³. Los expertos concluyen que ambas son opciones válidas para el tratamiento inicial, con escasos datos sobre las implicaciones a largo plazo de cada uno, recomendando, por lo tanto, un planteamiento individualizado.^{7,25}

En resumen, el planteamiento actual del tratamiento sintomático podría sintetizarse así^{3,11,12} (**figura 1**):

Figura 1. Algoritmo para el tratamiento de inicio de la Enfermedad de Parkinson.



Fuente: Herrera Tejedor J.

1. Inicio del tratamiento precoz, pues los pacientes no deben sufrir discapacidad por el retraso del tratamiento.

2. Inicio del tratamiento con levodopa en los pacientes mayores de 60-70 años, más propensos a presentar efectos secundarios, y en los que es menos probable la aparición de complicaciones motoras.

3. Inicio del tratamiento con agonistas dopaminérgicos en menores de 60-70 años, con cambio o adición de levodopa si la respuesta al tratamiento es subóptima o si aparecen efectos adversos molestos.

4.3. Tratamiento de la EP avanzada

En fases avanzadas de la enfermedad aparecen **complicaciones motoras**, del tipo de discinesias (movimientos involuntarios hipercinéticos o coreiformes) o fluctuaciones motoras (sobre todo períodos *wearing off* o de disminución de la respuesta motora a la medicación). Afectan, al menos, al 90% de los pacientes con EP a los 10 años de tratamiento con levodopa. Deterioran la calidad de vida del enfermo de forma importante, al producir discapacidad significativa.

Los factores de riesgo para las complicaciones motoras incluyen una edad más joven de inicio, la gravedad de la enfermedad, dosis mayores de levodopa y mayor duración de la enfermedad^{20,28}. El buen control sintomático inicial se debe a la habilidad del sistema nigroestriatal de convertir la levodopa en dopamina y liberarla en respuesta a un estímulo fisiológico. Según la enfermedad progresa, pierde esta habilidad, lo cual lleva a una respuesta limitada e impredecible; éste sería el origen de los períodos *wearing off*.

La corta vida media de la levodopa induce una estimulación pulsátil, que favorece las discinesias. Pese al aumento y ajuste de dosis de levodopa, el paciente presenta momentos de mal control motor a lo largo del día, que pueden durar varias horas. Las “vacaciones de levodopa” están en desuso, por su pobre efecto y el riesgo de inducción de un síndrome de acinesia-hiperpirexia. Las discinesias suelen ser un marcador de buena respuesta a levodopa, por lo que sólo se deben tratar si son problemáticas para el enfermo¹⁵.

Ante la aparición de complicaciones motoras, la práctica habitual es añadir al régimen inicial con levodopa otro tratamiento antiparkinsoniano (agonistas dopaminérgicos, ICOMT o IMAO-B)³³. Un aumento en la dosis de levodopa puede aumentar el tiempo *on*, pero inducir discinesias; en cambio, una reducción de la dosis de levodopa para aliviar las discinesias puede favorecer los períodos *off*. Por tanto, la manipulación de las dosis de levodopa, no suele ser una buena solución a largo plazo. El desarrollo de complicaciones motoras se asocia a cambios fisiológicos y moleculares en las neuronas de los ganglios basales provocados por la activación pulsátil de los receptores dopaminérgicos estriatales. Estas observaciones han llevado a la hipótesis de que una estimulación más continua reduciría el riesgo de padecerlas¹⁵.

El tratamiento con fórmulas CR de levodopa no ha demostrado ser útil por su absorción errática y el desarrollo de discinesias bifásicas, pero puede que los estudios no se hicieran con la dosificación apropiada para asimilarse a una estimulación continua¹³. El cambio a triple terapia parece la modificación de formulación de levodopa más beneficiosa para reducir los períodos *off*¹¹. En la **tabla 2** se ofrecen

las recomendaciones actualizadas de adición de fármacos a la levodopa para reducir los períodos *off*, aunque se debe disminuir la dosis de ésta para evitar las discinesias.

Comparaciones indirectas entre los 3 grupos de fármacos (agonistas dopaminérgicos, ICOMT o IMAO-B) sugieren que los agonistas dopaminérgicos son más eficaces en reducir el tiempo *off* y la dosis de levodopa³³. Al añadir un agonista dopaminérgico al tratamiento con levodopa se observa una mejora significativa en la función y los síntomas motores, y una reducción en el tiempo *off*, con menor riesgo de inducir discinesias respecto a levodopa sola. Parece existir una ventaja en combinar un agonista con levodopa frente a subir dosis de levodopa, aunque habría que sopesarlo con el riesgo de desarrollar vómitos, estreñimiento y alucinaciones de los agonistas.

La amantadina podría disminuir las discinesias asociadas a levodopa, pero el efecto puede limitarse a unos pocos meses^{14,15,20}. La apomorfina subcutánea, como medicación de rescate, puede resolver los períodos *off* en 10 minutos, controlando el dolor y otros síntomas no motores³⁴. Dosis bajas de antipsicóticos atípicos, como clozapina, pueden ser efectivos en el tratamiento de las discinesias por levodopa, pero limitan su uso los efectos sedativos y el riesgo de agranulocitosis. Unos resultados similares se obtienen con risperidona, olanzapina y quetiapina¹⁵. Las guías clínicas no encuentran datos suficientes para indicar el tratamiento más eficaz en las complicaciones motoras, ni en qué orden se deben usar^{15,20}.

La apomorfina, agonista dopaminérgico no ergótico (D1 y D2), se puede administrar en perfusión continua por vía subcutánea. Sus ventajas son la reducción de los períodos *off* en un 60% (semejante a lo conseguido con la estimulación cerebral profunda), y el incremento de los períodos *on*. Su uso permite retirar la medicación antiparkinsoniana en 3-12 meses, reduciendo las discinesias en un 50%³⁴. Se suele suspender por la noche para evitar la tolerancia y los efectos psiquiátricos. Es llamativa la mejoría que produce del dolor propio de los períodos de inmovilidad de la EP. Sus mayores limitaciones son la paniculitis eosinofílica en el lugar de la inyección, la sedación y la hipotensión ortostática, así como la posibilidad de producir una anemia hemolítica autoinmune. Requiere especialización en enfermería e higiene escrupulosa. Es una alternativa a la estimulación subtalámica o en espera de la cirugía¹⁴.

Otra opción médica eficaz es la administración entérica de una formulación soluble de levodopa + carbidopa a través de una gastroyeyunostomía. Este procedimiento reduce los períodos *off* refractarios y las discinesias en más del 50%¹, y presenta menos morbimortalidad cerebral que la estimulación cerebral profunda¹³. Como contrapartida, podría empeorar trastornos psiquiátricos subyacentes, y su coste es enorme, con la molestia y cuidados que genera una gastrostomía.

4.4. Tratamientos alternativos

La **estimulación cerebral profunda bilateral** del núcleo subtalámico o del segmento interno del globo pálido consigue una mejoría sostenida en la función motora con una gran reducción de discinesias. Se beneficiarían de esta técnica pacientes con EP que responden a levodopa, con complicaciones motoras graves que no se controlan satisfactoriamente con tratamiento médico y que no presentan deterioro cognitivo²⁰. Ha desplazado a la cirugía ablativa, dado los menores riesgos que presenta.

En cuanto a los **tratamientos futuros**, destaca la búsqueda de formulaciones de liberación sostenida, profármacos o parches de liberación transdérmica de levodopa, que prolonguen su biodisponibilidad¹³. La implantación de células mesencefálicas fetales favorece una liberación más fisiológica de dopamina, existiendo hay experiencia de

pacientes que continúan bien tras 10 años del implante. Entre los fármacos más prometedores que exploran otros mecanismos de acción destacan los antagonistas de los receptores de la adenosina A2A, como istradefilina, que podrían tener un efecto neuroprotector³⁵.

Tabla 1. Fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson comercializados en España					
PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS POR UNIDAD	DOSIS INICIO	DOSIS MANTENIMIENTO	DOSIS MÁXIMA
COMBINACIONES CON LEVODOPA					
Benserazida/levodopa	<i>Madopar</i> [®]	50/200 mg	50 mg/6-8 h	400-800 mg/24 h	
Benserazida/levodopa CR	<i>Madopar Retard</i> [®]	25/100 mg	100 mg/24 h	100 mg/12 h	
Carbidopa/levodopa	<i>Sinemet</i> [®] <i>Sinemet plus</i> [®]	25/250 mg 25/100 mg	50-150 mg/24 h	300-600 mg/24 h	200/2000 mg/24 h
Carbidopa/levodopa CR	<i>Sinemet Retard</i> [®] <i>Sinemet Plus Retard</i> [®]	50/200 mg 25/100 mg	100-125 mg / 12-24 h		
Levodopa /carbidopa	<i>Duodopa</i> [®]	20/5 por ml gel intestinal cartuchos 100 ml			
Carbidopa/levodopa/ entacapona	<i>Stalevo</i> [®] 50 <i>Stalevo</i> [®] 100 <i>Stalevo</i> [®] 150 <i>Stalevo</i> [®] 200	12,5/50/200 mg 25/100/200 mg 37,5/150/200 mg 50/200/200 mg			8 comp./24 h 6 comp./24 h de <i>Stalevo</i> [®] 200
INHIBIDORES DE LA COMT					
Entacapona	<i>Comtan</i> [®]	200 mg	200 mg por dosis levodopa	200 mg por dosis levodopa	2 g/24 h
Tolcapona	<i>Tasmar</i> [®]	100 mg	100 mg/8 h	100 mg/8 h	200 mg/8 h
AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS NO ERGÓTICOS					
Pramipexol	<i>Mirapexin</i> [®]	0'18 mg, 0'7 mg	0'088 mg/8 h	0'264-3'3 mg/24 h	3'3mg/24 h
Pramipexol CR	<i>Mirapexin</i> [®] liberación prolongada	0'26 mg; 1'05 mg; 2'1 mg.	0'26 mg/24 h	a partir de 1'05 mg	3'15 mg/24 h
Ropinirol	<i>Requip</i> [®] <i>Adartrel</i> [®]	0'25, 0'5, 1, 2, 5 mg	0,25/8 h	3-9 mg/24 h	24 mg/24 h
Ropinirol CR	<i>Requip Prolib</i> [®]	2, 4, 8 mg	2 mg/24 h	8 mg/24 h	24 mg/24 h
Rotigotina	<i>Neupro</i> [®]	Inicio, 2, 4, 6, 8 mg	2 mg/24 h	Ascenso semanal	8 mg/24 h
IMAO-B SELECTIVOS					
Rasagilina	<i>Azilect</i> [®]	1 mg	1mg/24 h		1 mg/24 h
ANTICOLINÉRGICOS					
Trihexifenidilo	<i>Artane</i> [®]	2,5 mg	1-2 mg/24 h	5-10 mg/24 h	15 mg/24 h
Biperideno	<i>Akineton</i> [®]	2 mg	2 mg/6-8 h		2 mg/6-8 h
Proclidina	<i>Kemadren</i> [®]	5 mg	2'5/ 8 h		30 mg/24 h

Fuente: Herrera Tejedor J.

Tabla 2. Recomendaciones clínicas para el tratamiento asociado a levodopa en la enfermedad de Parkinson avanzada	
RECOMENDACIONES CLÍNICAS	NIVEL DE EVIDENCIA
Usar entacapona o rasagilina para reducir el tiempo <i>off</i>	A
Usar pramipexol, ropinirol o rotigotina para reducir el tiempo <i>off</i>	A ⁹ , B ²⁰
Usar apomorfina, cabergolina o selegilina para reducir el tiempo <i>off</i>	C
Los preparados de liberación sostenida de levodopa/carbidopa y la bromocriptina se pueden descartar para reducir el tiempo <i>off</i>	C
La amantadina puede reducir las discinesias	C

Niveles de evidencia: A: al menos un ensayo clínico randomizado (ECR), metaanálisis de alta calidad o revisiones sistemáticas de ECR; B: revisiones sistemáticas de estudios caso-control o de cohortes, estudios de este tipo de alta calidad; C: estudios caso-control bien diseñados; D: estudios de casos, series de casos, opiniones de expertos.

Fuente: citas 9,20.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lees AJ, Hardy H, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet*. 2009; 373: 2055-66.
2. Linazasoro G. Inicio de la terapia dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson: seis buenas razones para no retrasarlo. *Neurología*. 2008; 23(5): 299-305.
3. Marras C, Lang A. Nuevos conceptos en la enfermedad de Parkinson. Avances tras la "década del cerebro". En: AAN Parkinson (edición española). Volumen 1: Patología y fisiología. Barcelona: Medical Trends; 2009. p. 3-10.
4. Schapira AH, Agid Y, Barone P, Jenner P, Lemke MR et al. Perspectives on recent advances in the understanding and treatment of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2009; 16: 1090-99.
5. Martínez Castrillo JC, Mariscal A. Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. En: Garnica Fernández A, García Ruiz-Espiga P, coordinadores. Guía de buena práctica clínica: Enfermedad de Parkinson. Madrid: Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, Sociedad Española de Neurología. Elsevier España; 2009. p. 1-12.
6. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79: 368-76.
7. Simuni T, Lyons KE, Pahwa R, Hauser RA, Comella C, Elmer L, Weintraub D. Treatment of early Parkinson's disease. Part 2. *Eur Neurol*. 2009; 61: 206-15.
8. Suchowersky O, Reich S, Perlmuter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner WJ. Diagnóstico y pronóstico de la enfermedad de Parkinson inicial (una revisión basada en la evidencia). Informe del Subcomité de estándares de calidad de la American Academy of Neurology. En: AAN Parkinson (edición española). Volumen 2: Diagnóstico y prognosis. Barcelona: Medical Trends; 2009. p. 19-29.
9. Grosset DG, Macphree GJ, Nairn M; Guideline Development Group. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease: summary of SIGN guidelines. *BMJ*. 2010; 340: b5614.
10. Hauser RA, Panisset M, Abbruzzese G, Mancione L, Dronamraju N, Kakani A; FIRST-STEP Study Group. Double-blind trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; 24(4): 541-50.
11. Emre M. Practical guidance for the management of Parkinson's disease with levodopa. *Proceedings of the Neuronet-PD Working Group*. ACNR 2009; 9 (2): 26-29. Disponible en: http://www.acnr.co.uk/may_june_09/ACNRMJ09_practical.pdf.
12. Veiga Fernández F, Gutiérrez Duque O. Tratamiento de la enfermedad de Parkinson inicial en el anciano. En: Garnica Fernández A, García Ruiz-Espiga P, coordinadores. Guía de buena práctica clínica: Enfermedad de Parkinson. Madrid: Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, Sociedad Española de Neurología y Elsevier España; 2009. p. 13-26.
13. Hauser RA. Levodopa: past, present and future. *Eur Neurol*. 2009; 62: 1-8.
14. Sesar A, Garnica A. Tratamiento de la enfermedad de Parkinson avanzada. En: Garnica Fernández A, García Ruiz-Espiga P, coordinadores. Guía de buena práctica clínica: Enfermedad de Parkinson. Madrid: Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, Sociedad Española de Neurología. Elsevier España; 2009. p. 27-41.
15. Stocchi F, Tagliati M, Olanow CW. Treatment of levodopa-induced motor complications. *Mov Disord*. 2008; 23(Suppl 3): S599-612.
16. Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E, Barone P, Lang AE, Olanow CW. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol*. 2010; 68(1): 18-27.
17. Antonini A, Tolosa E, Mizuno Y, Yamamoto M, Poewe WH. A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 929-37.
18. Martínez-Corral M, Kulisevsky J. Pramipexol y enfermedad de Parkinson, una actualización. *Rev Neurol*. 2008; 46(1): 49-52.
19. Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, van Hilten J, Ferreira J, Hawker RJ, Shah L, Wheatley K, Gray R. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006564.
20. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, Hallett M, Miyasaki JM, Stevens J, Weiner WJ. Tratamiento de la enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras y discinesias (una revisión basada en la evidencia). Informe del Subcomité de estándares de calidad de la American Academy of Neurology. En: AAN Parkinson (edición española). Volumen 3: Evaluación y tratamiento. Barcelona: Medical Trends; 2009. p. 15-34.
21. Chwieduk CM, Curran MP. Pramipexole extended release in Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2010; 24(4): 327-36.
22. Pham DQ, Nogid A. Rotigotine transdermal system for the treatment of Parkinson's disease. *Clin Ther*. 2008; 30(5): 813-24.
23. Linazasoro G. Rasagilina en la enfermedad de Parkinson. *Neurología*. 2008; 23(4): 238-45.
24. Caslake R, Macleod A, Ives N, Stowe R, Counsell C. Monoamine oxidase B inhibitors versus other dopaminergic agents in early Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD006661.
25. Hauser RA. Early pharmacologic treatment in Parkinson's disease. *Am J Manag Care*. 2010; 16: S100-7.
26. 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. Informe del Subcomité de Normas de Calidad de la American Academy of Neurology. *Neurology*. 2002; 58(1): 11-7.
27. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A et al. ADAGIO Study Investigators. *N Engl J Med*. 2009; 361(13): 1268-78.
28. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, Olanow CW, Tanner C, Marek K; Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004; 351(24): 2498-508.
29. Grosset D, Taurah L, Burn DJ, MacMahon D, Forbes A, Turner K et al. A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78(5): 465-9.
30. Linazasoro G, Sesar A, Valdeoriola F, Compta Y, Herrero MT, Martínez Castrillo JC, et al. Neuroprotección en la enfermedad de Parkinson: análisis a través de la metodología de informadores clave. *Neurología*. 2009; 24(2): 113-24.
31. Suchowersky O, Gronseth G, Perlmuter J, Reich S, Zesiewicz T, Weiner WJ. Estrategias neuroprotectoras y terapias alternativas para la enfermedad de Parkinson (una revisión basada en la evidencia). Informe del Subcomité de estándares de calidad de la American Academy of Neurology. En: AAN Parkinson (ed. española). Volumen 3: Evaluación y tratamiento. Barcelona: Medical Trends; 2009. p. 3-13.
32. Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2009; 66(5): 563-70.
33. Stowe R, Ives N, Clarke CE, Deane K, van Hilten, Wheatley K, Gray R, Handley K, Furnston A. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No.: CD007166.
34. Stocchi F. Use of apomorphine in Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2008; 29 Suppl 5:S383-6.
35. Jenner P, Mori A, Hauser R, Morelli M, Fredholm BB, Chen JF. Adenosine, adenosine A2A antagonists, and Parkinson's disease. *Parkinsonism Rel Disord*. 2009; 15(6): 406-13.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero I, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E, Alonso Moreno FJ, Martínez García R.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Área de Salud de Puertollano, del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Hospital General de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Nacional Paraplégicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: GU-141-2000