



**CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE FARMACÉUTICOS**

Punto Farmacológico nº 104

Enfermedad de Parkinson

abril 2016

ENFERMEDAD DE PARKINSON

SUMARIO

- Introducción
 - Fisiopatología
 - Aspectos clínicos
 - Epidemiología
 - Tratamiento
 - o Terapia farmacológica
 - Levodopa
 - Agonistas dopaminérgicos
 - Inhibidores de la monoamino oxidasa tipo B (IMAO-B)
 - Inhibidores de la catecol-O-metil transferasa (COMT)
 - Anticolinérgicos
 - Enfoque general
 - Tratamiento de la fatiga
 - Tratamiento del estreñimiento
 - Complicaciones motoras
 - Complicaciones no motoras
 - o Terapia neuroprotectora
 - o Terapia quirúrgica y procedimientos físicos
 - o Terapias complementarias
 - o Terapias experimentales
 - Terapia celular somática
 - Terapia génica
 - El papel del farmacéutico
 - o Atención farmacéutica
- Recomendaciones sobre el estilo de vida

INTRODUCCIÓN

Las asociaciones de afectados (como la *Federación Española de Parkinson, FEP*) y las sociedades científicas (como la *Sociedad Española de Neurología, SEN*), entre otras, están promoviendo diversas iniciativas tanto de forma independiente como en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), para concienciar a toda la sociedad sobre la gravedad de este problema, mejorar su conocimiento y optimizar el tratamiento y los cuidados requeridos por los pacientes. Con la celebración del **Día Mundial de la enfermedad de Parkinson**, que se celebra desde 1997 el **11 de abril** – coincidiendo con el aniversario del nacimiento James Parkinson –, se pretende poner de actualidad la trascendencia y las graves consecuencias de este trastorno neurodegenerativo, que afecta al sistema nervioso en el área encargada de coordinar la actividad, el tono muscular y los movimientos. La enfermedad fue descrita por primera vez en el año 1817 por el médico inglés James Parkinson, en su “*Ensayo sobre la parálisis agitante*”, donde sistematizaba las descripciones clínicas de una serie de

pacientes, que se caracterizaban por presentar un temblor continuo en estado de reposo, con rigidez muscular, adopción de posturas anormales y una notable lentitud en sus movimientos de carácter voluntario (bradicinesia). Todos estos síntomas comenzaban a desarrollarse entre los 50 y los 60 años de edad, y no parecían afectar a los sentidos ni a la inteligencia de las personas.

FISIOPATOLOGÍA

La enfermedad de Parkinson es un trastorno degenerativo del sistema nervioso central que se caracteriza por la degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la ***pars compacta*** de la **sustancia negra (SNpc)** (Figura 1). Es característica la presencia de **cuerpos de Lewy** en los núcleos pigmentados del encéfalo. Se trata de inclusiones hialinas eosinófilas con un núcleo esférico denso, sobre el que se acumulan neurofilamentos, enzimas (como fosfatasa y cinasas) y otras proteínas citosólicas, principalmente alfa-sinucleína, de ahí que algunos autores incluyan esta enfermedad dentro del grupo de las sinucleinopatías.

Todo lo anterior se traduce en una disminución muy importante del contenido de dopamina en el **estriado** (estructura a la que proyecta de forma preferente la SNpc), lo cual es principal responsable de la aparición de los síntomas motores característicos de la enfermedad, como temblor, bradicinesia y rigidez muscular; y también de algunos no motores, como depresión, ansiedad y trastornos del sueño y autonómicos, que pueden preceder al desarrollo de la enfermedad en varios años. En estadios avanzados pueden existir también alteraciones de la postura y del equilibrio. No suele haber un deterioro cognitivo precoz y, cuando existe, generalmente se debe a otros motivos. Una manifestación clínica característica es el comienzo asimétrico de los síntomas, y esa asimetría se mantiene a lo largo de toda la evolución de la enfermedad.

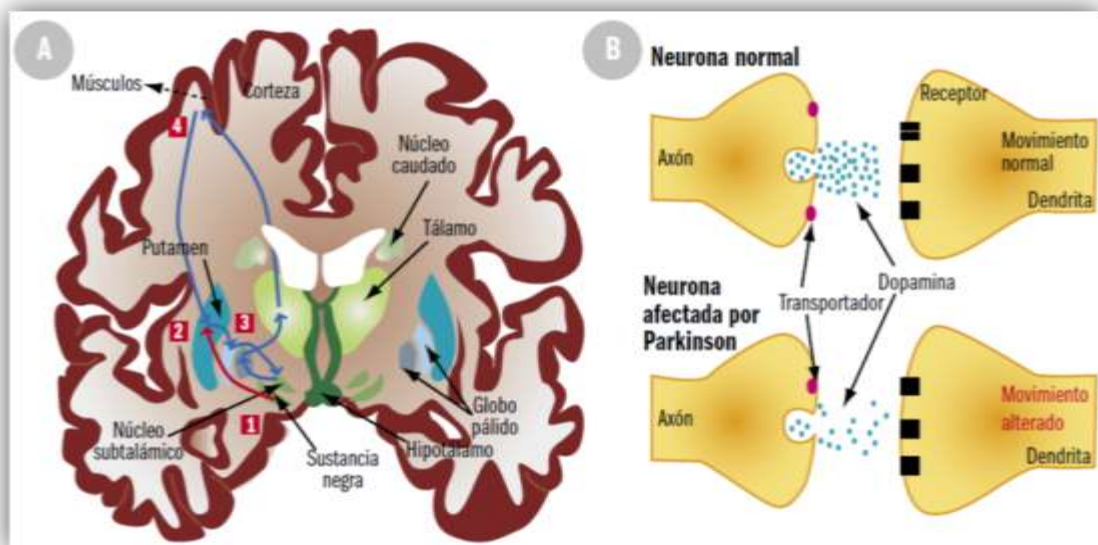


Figura 1. Bases fisiopatológicas de la enfermedad de Parkinson. A: 1: Las neuronas que forman la sustancia negra producen dopamina. 2: La dopamina se libera en el estriado actuando sobre sus neuronas. El mecanismo alterado de liberación y recaptación de dopamina produce una alteración en la concentración y acción de la dopamina en el núcleo estriado. 3: El estriado envía los impulsos al resto de los ganglios basales y de ahí al tálamo. 4: Desde el tálamo se envían a la corteza cerebral motora y, desde allí, a los músculos. B: En la enfermedad de Parkinson se produce una alteración en la concentración y acción de la dopamina en el núcleo estriado, dando lugar a movimientos alterados.

En los seres humanos, la *pars compacta* de la sustancia negra contiene, aproximadamente, 450.000 neuronas dopaminérgicas. El mecanismo último responsable de su muerte, y concretamente la causa que hace a estas neuronas especialmente vulnerables, es desconocido, pero parece que su causa directa de muerte es mediante mecanismos apoptóticos, en los que se han implicado diversos factores:

- **Neurotróficos:** la administración de GDNF (*Glial-Derived Neurotrophic Factor*) y BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) tiene potentes efectos neuroprotectores y regenerativos sobre neuronas dopaminérgicas en modelos animales de parkinsonismo, sugiriendo la posibilidad de que exista una disminución de su disponibilidad en la enfermedad de Parkinson que llevaría a la degeneración celular.
- **Inmunes:** se han hallado niveles elevados de citocinas, como interleucina-1 (IL-1) y Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α), en la *pars compacta* de la sustancia negra, lo que podría contribuir a la pérdida neuronal.
- **Excitotoxicidad,** de forma similar al mecanismo propuesto para otras enfermedades neurodegenerativas. La activación permanente de receptores glutamatérgicos tipo NMDA produciría un incremento de los niveles de calcio intracelular que activaría *proteasas*, *endonucleasas*, *fosfolipasas* y *NO sintasa*, lo que llevaría a la generación de radicales libres. En la EP existe una activación de receptores de tipo NMDA debido a que el núcleo subtalámico está hiperactivo, resultando un exceso de activación glutamatérgica y posible citotoxicidad en la sustancia negra. También se ha descrito un aumento de hierro en la *pars compacta* de la sustancia negra en la EP.
- **Disfunción mitocondrial y metabolismo oxidativo:** el parkinsonismo inducido por MPTP es debido a la inhibición del complejo I (*NADH-ubiquinona oxidoreductasa*) de la cadena transportadora de electrones mitocondrial, llevando al colapso energético y muerte celular. En circunstancias normales existe una estrecha regulación entre la producción y detoxificación de los radicales libres producidos durante el metabolismo neuronal. En la EP existe un exceso de radicales libres (que reaccionan con ácidos nucleicos, proteínas, lípidos y otras moléculas, alterando su estructura y causando daño celular) y aumento del estrés oxidativo, además de una disminución del glutatión, incluso en estadios iniciales.

El MPTP (*1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina*) es un producto secundario de la síntesis que contaminaba algunas partidas de un opiáceo (petidina) producidas

ilegalmente. El descubrimiento de que el MPTP producía en los drogadictos que consumieron estas partidas síntomas muy similares al parkinsonismo idiopático, alentó a los científicos a investigar esta vía como posible etiología de la enfermedad. La acción neurotóxica del MPTP produce numerosos cambios neuroquímicos. Específicamente, en el caso de la dopamina, se caracteriza por una reducción de su concentración y de la de sus principales metabolitos (ácido 3,4-dihidroxifenilacético y ácido homovanílico), una disminución de la actividad de la enzima tirosina hidroxilasa y la alteración de la densidad de receptores dopaminérgicos (DA); sin embargo, la depleción de dopamina no es la misma que en el parkinsonismo idiopático.

Los niveles de diferentes neuropéptidos – sustancia P, dinorfina, encefalina – en el estriado, sustancia negra y pálido están reducidos en animales tratados crónicamente con MPTP, lo cual también ha sido descrito en pacientes con enfermedad de Parkinson; aun así, está por determinar si son consecuencia de la degeneración de las neuronas que los contienen o simplemente representan cambios adaptativos.

Además de lo indicado en relación a las neuronas dopaminérgicas de la *pars compacta* de la sustancia negra, en la enfermedad de Parkinson se produce también la degeneración de otras poblaciones neuronales, entre las que destacan:

- Neuronas del bulbo olfatorio, que se correlaciona con la anosmia¹ del parkinsoniano.
- Distintas estructuras subcorticales, como neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert, catecolaminérgicas del *locus coeruleus* y áreas de la corteza entorrinal, un importante centro de la memoria.
- Neuronas simpáticas y parasimpáticas ganglionares, cuya pérdida se relaciona con las disfunciones autonómicas.
- Núcleos serotoninérgicos y noradrenérgicos, causando alteraciones del comportamiento, incluyendo depresión.

En definitiva, el origen de la enfermedad de Parkinson aún sigue siendo un misterio.

ASPECTOS CLÍNICOS

Los síntomas principales son numerosos y variados. En general, todos los movimientos de carácter voluntario son más lentos de lo normal (y de lo que desea el propio paciente), hay una marcada rigidez y la marcha (caminar) se vuelve dificultosa, con tendencia a arrastrar los pies y a bracear menos, dando la sensación de “hombre de palo”; además, son habituales los episodios de pérdida del equilibrio. El característico temblor suele acentuarse en estado de reposo y es muy común la sensación de fatiga e incluso abatimiento. También es frecuente la pérdida de

¹ Pérdida o disminución del sentido del olfato. Puede ser temporal o permanente.

expresión facial y el estreñimiento, así como el exceso de sudoración y de producción de saliva.

Los **síntomas iniciales** pueden variar en gran medida, aunque uno de los más frecuentes es la aparición de dolores de cuello, espalda o extremidades, secundarios a la rigidez. También es frecuente la fatigabilidad excesiva, el temblor, caídas inexplicables o la pérdida de destreza manual. En general, la enfermedad de Parkinson se caracteriza por la lenta aparición de modo asimétrico de cuatro elementos principales: temblor de reposo, bradicinesia, rigidez, y alteración de los reflejos posturales. Además, hay numerosas manifestaciones tanto motoras como cognitivas, autonómicas y sensoriales.

El **temblor** está presente a menudo en estadios precoces de la enfermedad; se trata de un temblor de reposo, regular, rítmico (4-8 veces por segundo) y asimétrico, especialmente marcado en las manos produciendo la característica “cuenta de monedas” debida a la postura de la mano, con la muñeca flexionada, dedos extendidos y pulgar aducido. Suele comenzar por un brazo y posteriormente afectar al otro brazo o a la pierna contralateral. Aumenta con la ansiedad, disminuye o desaparece con el movimiento del miembro afectado y cesa durante el sueño. Perturba mayoritariamente a las manos, los pies, la cara, la mandíbula y los músculos de la lengua. Constituye el primer síntoma discernible en el 75% de los casos.

La **rigidez muscular** (o hipertonía parkinsoniana) puede ser constante o variable. En la enfermedad de Parkinson están rígidos todos los músculos de las extremidades afectadas, produciendo una sensación similar a la que se tiene al doblar una barra de plomo (rigidez plástica). En la mayoría de pacientes hay una disminución fásica del tono, produciendo una rigidez “en rueda dentada”, que se percibe de manera más intensa cuando se flexiona y extiende pasivamente la articulación afectada, o moviendo hacia arriba y hacia abajo la muñeca del paciente, en el caso de afectación de ésta.

La **bradicinesia** consiste en una reducción o enlentecimiento de los actos motores tanto voluntarios como automáticos y es el componente más incapacitante de la enfermedad. Implica principalmente a la cara y a los músculos axiales, y se manifiesta por *facies* inexpresiva, disminución del parpadeo y enlentecimiento general, que afecta a la voz, la deglución y la masticación, y dificulta notablemente las actividades de la vida diaria como afeitarse, vestirse, comer o caminar. La amplitud de los movimientos también disminuye, dando lugar a un signo muy característico que es el empequeñecimiento de la escritura o micrografía. Particularmente, se produce un enlentecimiento progresivo en la iniciación de determinados movimientos como pasear, girarse en la cama, y de la destreza manual, que conduce a la micrografía (escritura minúscula). Es muy característica la **alteración de la marcha**, caminado con el tronco flexionado, arrastrando los pies con pasos cortos y el ritmo de marcha

aumenta, como si el paciente buscara su centro de gravedad (marcha *festinante*). Le resulta difícil iniciar el movimiento, pero una vez iniciado, le es complicado cambiar de dirección o detenerse. La última expresión de la bradicinesia es el llamado “bloqueo o congelación (*freezing*)”, donde el paciente repentinamente es incapaz de moverse del lugar donde se encuentra, quedándose “enganchado en el sitio”, con imposibilidad de dar un paso adelante, como si los pies estuvieran pegados al suelo. Este hecho típicamente ocurre cuando el paciente se levanta de una silla, intenta cambiar de dirección mientras camina o cambia de una superficie a otra (atravesar puertas).

La **alteración de los reflejos posturales** conduce a la típica postura en flexión, presentando dificultad para corregir las anomalías posturales. Con la progresión de la enfermedad, los pacientes se sienten inestables, y se dan cuenta de los constantes ajustes posturales imperceptibles que normalmente ocurren. Tienen dificultad para mantenerse de pie en posición recta, y cuando intentan caminar hacia delante la cabeza y el tronco se mueven desacompañados con los pies, que son incapaces de seguirlos para evitar la caída, que puede ser grave si el paciente se precipita, cayendo “a plomo” al suelo. No se atreven a cambiar de dirección sin pararse y recuperar su postura inicial, y volver a repetir el proceso completo. Las tareas sencillas como volverse en el aseo para alcanzar la toalla acaban en caídas. Cualquier maniobra en espacios reducidos puede terminar en problemas. Entrar y salir de la bañera, a menos que haya algo en lo que apoyarse, puede ser completamente imposible. En cuanto a los **trastornos del habla**, la disartria del paciente parkinsoniano es hipocinética (hablar despacio) y se combina con una hipofonía (voz baja).

A menudo, los enfermos también presentan **disfunciones vegetativas** que incluyen estreñimiento, a veces grave, hiperhidrosis (sudoración excesiva), dificultad para la micción (nicturia, polaquiuria y urgencia miccional, incontinencia, etc.), que se manifiestan hasta en el más de un tercio de los pacientes. La hipotensión ortostática, la impotencia, la seborrea y las alteraciones de la regulación térmica con sofocos son manifestaciones tardías de esta enfermedad. La sialorrea (exceso de producción de saliva) también es frecuente, pero se debe fundamentalmente a deglución defectuosa.

Un cierto grado de **disfunción intelectual** también es relativamente frecuente, con alteraciones cognitivas, de percepción o de la memoria. El deterioro cognitivo lleva aparejado un deterioro de la calidad de vida con el paso del tiempo, lo que se traduce en desarrollo de demencias, fragmentación del sueño, depresión, ansiedad, apatía y aparición de alucinaciones visuales. Más del 13% de los pacientes sufren algún trastorno del control de los impulsos, pero apenas solo un 15% de estos se lo comunican a su médico. En un período de diez años, el 45% de los pacientes de Parkinson terminan padeciendo algún grado de demencia, que se hace marcadamente manifiesta en el 10%.

La **depresión** afecta aproximadamente al 40% de los pacientes con enfermedad de Parkinson. Desde los primeros momentos puede existir una depresión, a veces ansiedad y ocasionalmente una sensación de intranquilidad interior, junto con una incapacidad para mantenerse quieto (*acatisia*). La demencia parkinsoniana es clínicamente distinguible de la enfermedad de Alzheimer, aunque en ocasiones la diferenciación no es fácil e incluso ambas pueden coexistir, especialmente en pacientes ancianos. La demencia de la enfermedad de Alzheimer es cortical, y se caracteriza por pérdida de memoria, afasia², apraxia³ y agnosia⁴. Sin embargo, el deterioro cognitivo de la enfermedad de Parkinson es subcortical, y se caracteriza por una bradifrenia o enlentecimiento de los procesos del pensamiento, síndrome disejecutivo, dificultad para cambiar la atención mental, falta de iniciativa, apatía, depresión, siendo menos frecuente un síndrome afaso-apracto-agnósico similar al de la enfermedad de Alzheimer.

Los **trastornos del sueño** son muy frecuentes en la enfermedad de Parkinson. Consisten inicialmente en una alteración del ritmo, pero posteriormente deriva a un insomnio debido a múltiples causas: falta de movilidad, depresión, *acatisia*, *mioclonus*⁵ nocturno o *síndrome de las piernas inquietas*. Otros problemas son sueños vívidos, vocalizaciones nocturnas y excesiva somnolencia diurna; sin embargo, algunos de estos problemas están específicamente relacionados con el tratamiento farmacológico, sobre todo los sueños vívidos y las pesadillas relacionados con los agonistas dopaminérgicos.

Según su origen u etiología, existen básicamente cuatro formas de parkinsonismo (Luquin, 2012):

- *Idiopática o enfermedad de Parkinson*. Se trata de la forma más común.
- *Secundarias*, que pueden estar relacionados con numerosas causas primarias:
 - Fármacos: antipsicóticos (haloperidol, risperidona, sulpirida, fenotiazinas, etc.), procinéticos (metoclopramida, etc.) antidopaminérgicos; antagonistas del calcio (diltiazem, verapamilo), sales de litio, ácido valproico, etc. Debe tenerse presente que el parkinsonismo farmacológico es la causa más frecuente de síndrome rígido acinético. Por este motivo, es fundamental conocer el historial farmacológico de cualquier personas que muestre o siga experimentar signos o síntomas parkinsonianos.
 - Tóxicos: manganeso, monóxido de carbono, cianuro, disulfuro de carbono, metanol, pesticidas, contaminantes y falsificaciones de opioides (MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin, en la petidina)

² Pérdida de capacidad de producir o comprender el lenguaje, debido a lesiones en áreas cerebrales especializadas en estas tareas.

³ Pérdida de la capacidad de llevar a cabo movimientos voluntarios, a pesar de contar con la capacidad física (el tono muscular y la coordinación) y el deseo de realizarlos.

⁴ Interrupción en la capacidad para reconocer estímulos previamente aprendidos o de aprender nuevos estímulos sin haber deficiencia en la alteración de la percepción, lenguaje o intelecto.

⁵ Movimientos clónicos (repetitivos) de contracción de los músculos

- Trastornos metabólicos: enfermedad de Wilson, hipoparatiroidismo, enfermedad de Fahr (calcificación de los ganglios basales), hipoxia, hidrocefalia, hematomas subdurales, tumores y accesos cerebrales; enfermedades priónicas (Creutzfeldt-Jakob), daños cerebrales postraumáticos (demencia pugilística), formas posencefálicas y posvacunales.
- *Asociadas a enfermedades neurodegenerativas:* parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, degeneración corticobasal, enfermedad de los cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo, enfermedad de Huntington, enfermedad por déficit de pantotenato cinasa, neuroacontocinosis, neuroferritinopatía, atrofas espinocerebelosas (enfermedad de Machado-Joseph, atrofia dentato-rubro-pálido-luysiana, etc.), atrofas palidales primarias, demencia frontotemporal, parkinsonismo con amiotrofia, enfermedades mitocondriales, etc.
- *Otras:* síndrome hemiparkinsonismo-hemiatrofia, calcinosis estriado-pálido-dentada, parkinsonismo psicógeno, etc.

El origen de la forma idiopática de la enfermedad del Parkinson es – obviamente – desconocida, aunque se han sugerido numerosas causas. Entre ellas destacan los factores genéticos, ya que aproximadamente el 5-10% de los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen antecedentes familiares; sin embargo, en el restante 90-95% de los casos posiblemente el genoma personal también tenga relevancia, en interacción con diversas circunstancias del entorno, así como el envejecimiento, las infecciones y los traumatismos.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de esta enfermedad (proporción de la población que está afectada) está claramente relacionada con la edad; de hecho, es considerada como una enfermedad rara antes de los 40 años: 3-4 casos por cada 100.000 habitantes. Por su parte, la incidencia global anual (nuevos casos aparecidos durante el año) es de unos 5 casos por cada 100.000 habitantes, con un pico de incidencia entre los 60 y los 69 años. No se han descrito diferencias entre razas.

Por encima de los cuarenta años de edad, los datos mundiales más actuales (*Pringsheim, 2014*) muestran tasas de prevalencia por 100.000 habitantes de 41 (40-49 años), 107 (50-59), 173 (55-64), 428 (60-69), 425 (65-74), 1087 (70-79) y 1903 (≥ 80). Se ha observado una diferencia geográfica significativa solo para individuos de 70 a 79 años, con una prevalencia de 1.601 para Norteamérica, Europa y Australia, comparada con 646 en Asia ($p < 0,05$). Asimismo, solo se encontraron diferencias significativas de prevalencia por sexo en los individuos de 50 a 59 años de edad, con 41 para las mujeres y 134 para los varones ($p < 0,05$).

La enfermedad de Parkinson incrementa el riesgo de muerte. A nivel mundial el factor de riesgo de muerte en los pacientes (frente a los controles coetáneos sin Parkinson) oscila entre 0,9 y 3,8 veces, con un valor medio de 1,5 (un exceso de riesgo del 50%). Globalmente, la supervivencia de los pacientes parkinsonianos se reduce aproximadamente en un 5% anualmente, aunque con amplias variaciones. En los estudios *post mortem*, la duración media de la enfermedad desde el diagnóstico hasta la muerte oscilan entre 6,9 y 14,3 años, aumentando la mortalidad comparada especialmente en las personas de más edad y con demencia (*Macleod, 2014*).

En España, los datos de prevalencia oscilan entre 160 y 1500 casos por 100.000 habitantes (*FEEN, 2013*), con un carácter marcadamente progresivo con la edad: 3,3 (0-39 años), 16,5 (40-49), 100 (50-59), 400-630 (60-69), 950-1.800 (70-79) y 1.000-10.400 (≥ 80). Por lo que respecta al riesgo de muerte, es claramente mayor (2,29) para pacientes con enfermedad de Parkinson frente a los pacientes control sin ella, y permaneciendo elevado (1,67) incluso ajustando por edad, demencia, enfermedad cardíaca y número de medicamentos; también en España el riesgo de mortalidad es más elevado en pacientes con demencia asociada.

Curiosamente, el **tabaquismo** parece reducir el riesgo de padecer de parkinsonismo. En este sentido, los resultados de un reciente metanálisis realizado con 61 estudios casos y controles y 8 estudios de cohortes (*Li, 2015*) demostraron la asociación inversa entre el consumo de cigarrillos y el riesgo de enfermedad de Parkinson, encontrando que el riesgo relativo era un 41% inferior ($RR=0,59$; $IC_{95\%}$ 0,56 a 0,62) entre los fumadores crónicos con respecto a los que nunca fumaron; sin embargo, los fumadores más intensivos (más de 30 paquetes al año) presentaron una menor reducción del riesgo que aquellos fumadores menos intensivos, con reducciones del riesgo relativo (siempre frente a los que nunca fumaron) del 34% ($RR=0,66$; $IC_{95\%}$ 0,49 a 0,88) y 61% ($RR=0,39$; $IC_{95\%}$ 0,29 a 0,53), respectivamente. Esta curiosa relación inversa sugiere, en opinión de los investigadores, una potencial vía de investigación de nuevos fármacos, a través de la activación de los receptores colinérgicos de tipo nicotínico.

Otro factor, en este caso, directamente relacionado con el incremento del riesgo de padecer enfermedad de Parkinson es la **exposición ocupacional a hidrocarburos**, que ha demostrado (*Palin, 2015*) incrementar significativamente en un 61% el riesgo de padecer enfermedad de Parkinson ($OR=1,61$; $CI_{95\%}$ 1,10 a 2,36; $p=0,014$); este riesgo aumento particularmente más para los sujetos expuestos más de 10 años, en comparación con sujetos no expuestos ($OR=2,19$; $CI_{95\%}$ 1,13 a 4,26; $p=0,021$).

TRATAMIENTO

La gran mayoría de los tratamientos farmacológicos disponibles están orientados a restablecer el contenido de dopamina en el estriado (levodopa), a emular los efectos de ésta (agentes dopaminérgicos) en dicha localización o a restablecer el equilibrio entre los sistemas dopaminérgico y colinérgico, mediante el bloqueo de este último (anticolinérgicos). En ocasiones, debido a las dificultades digestivas que presentan estos pacientes, es preciso recurrir a sistemas de administración parenteral continua de alguno de estos fármacos (levodopa, apomorfina).

Otro abordaje terapéutico que se encuentra en continuo desarrollo consiste en el bloqueo de la cascada de eventos moleculares que tienen lugar en las neuronas dopaminérgicas de la SNpc y que es responsable de la muerte neuronal, con la finalidad de poder realizar un tratamiento neuroprotector que frene la evolución progresiva de la enfermedad o, idealmente, que impida su debut. En general, la mayoría de estas terapia *neuroprotectoras* se basan en los resultados obtenidos en modelos experimentales animales de la enfermedad de Parkinson y la mayoría de los estudios que han mostrado su eficacia en el laboratorio han fallado cuando se han aplicado a la clínica; de hecho, actualmente, puede afirmarse que no se dispone de ningún fármaco con propiedades auténticamente neuroprotectoras que tenga efectos relevantes sobre el curso evolutivo de la enfermedad.

Por último, cuando las terapias farmacológicas, existen otras opciones de tratamiento, como la cirugía y la estimulación electromagnética (estimulación cerebral profunda, estimulación magnética transcraneal). La terapia génica todavía se encuentra en una fase experimental, aunque se perfila como muy prometedora.

Terapia farmacológica

El tratamiento farmacológico actual de la enfermedad de Parkinson tiene un carácter fundamentalmente sintomático. Este se suele iniciar tan pronto como se establezca el diagnóstico, ya que ello facilita una mejor evolución clínica. La elección del fármaco depende, en cada caso individual, de la demanda funcional, la limitación del sujeto para las actividades de la vida diaria, la presencia de comorbilidad o la necesidad de otros tratamientos. Sea como fuere, sobre la levodopa pivota todo el tratamiento farmacológico actual de la enfermedad de Parkinson.

En general, los criterios clínicos de respuesta del tratamiento o variables de eficacia clínica utilizadas en ensayos clínicos con antiparkinsianos consisten mayoritariamente en:

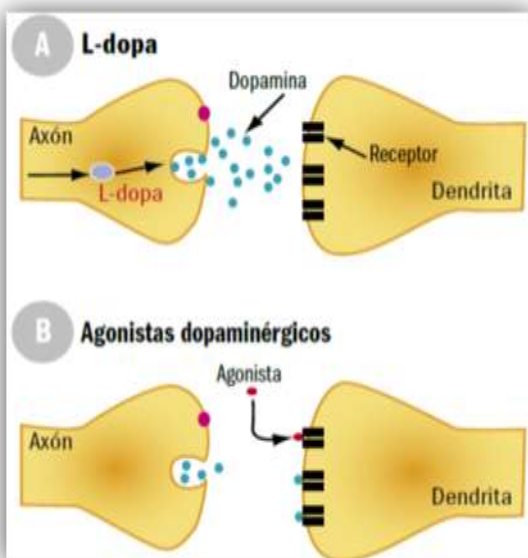
- Variación de la puntuación de las subescalas III (motriz) y II (actividades cotidianas) de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS)⁶⁶
- Tasa de respondedores (% de pacientes que experimentan una mejora $\geq 30\%$) en la puntuación total o en alguna subescala de la UPDRS, o en la valoración clínica global (CGI, *Clinical Global Impression*).
- Incremento medio de la duración diaria de los periodos ON, sin problemas de discinesia.

Levodopa

La levodopa es un precursor de la dopamina (figuras 2A y 2B) y, administrada en asociación con carbidopa o cualquier otro *inhibidor de la dopa-decarboxilasa periférica* (IDD), es el fármaco más eficaz para controlar los síntomas motores de la enfermedad.

El hecho de que se utilice levodopa en lugar de dopamina – el auténtico agente biológico – se debe a que esta última no atraviesa la barrera hematoencefálica y, por consiguiente, no llega a los ganglios basales donde se encuentra en concentraciones deficitarias y donde debe ejercer una activación de los receptores dopaminérgicos neuronales. Por el contrario, la levodopa (la forma *levo* – fisiológica – del aminoácido DOPA o, *dioxyphenylalanine*, dihidroxifenilalanina) sí atraviesa fácilmente la barrera

hematoencefálica y llega al sistema nervioso central, donde es transformada en el interior de las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas en dopamina, donde se almacena en las vesículas presinápticas hasta su liberación. La asociación de levodopa e con un inhibidor de la dopa deacarboxilasa (IDD) tiene como misión impedir la transformación de levodopa en dopamina antes de que llegue al sistema nervioso central. Los dos inhibidores de la dopadecarboxilasa actualmente disponibles en combinación con levodopa son **benserazida** (*Madopar*®) y **carbidopa** (*Sinemet*®).



⁶⁶ UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*). Escala unificada de valoración de la enfermedad de Parkinson; incluye cuatro apartados, divididos en 199 cuestiones: **I** (estado mental, conducta y humor), **II** (actividades cotidianas), **III** (actividad motora) y **IV** (complicaciones del tratamiento)

Figuras 2A y 2B. Mecanismo de acción de los fármacos antiparkinsonianos. A: La L-dopa entra en la neurona transmisora y se convierte en dopamina, que es liberada al espacio sináptico. B: Los agonistas dopaminérgicos estimulan directamente los receptores dopaminérgicos de la neurona del núcleo estriado.

La asociación de levodopa con un IDD resulta eficaz en cualquier estadio de la enfermedad de Parkinson. La rigidez y la bradicinesia son los síntomas que mejoran más, mientras que el temblor y los síntomas axiales (trastornos posturales y del equilibrio, disfagia, *freezing*⁷, etc.) responden en menor medida.

Aunque todos los pacientes mantienen una respuesta favorable de sus síntomas a la levodopa, no todos ellos mantienen una respuesta estable. Al cabo de 2-5 años de tratamiento, alrededor de un 80% de los pacientes desarrolla complicaciones motoras en forma de fluctuaciones y movimientos involuntarios o **discinesias** (sobre todo en pacientes que inician su enfermedad antes de los 60 años), que tienen un impacto negativo sobre su calidad de vida. Las **fluctuaciones motoras**, referidas habitualmente como **fenómenos on-off**, son una sucesión de respuestas de corta duración que aparecen con cada una de las dosis de levodopa y que mejoran inicialmente cuando se administra el medicamento fuera de las comidas, lo que sugiere que la gran mayoría de las fluctuaciones motoras tiene un origen farmacocinético. La supresión de las fluctuaciones motoras en sujetos tratados con infusiones duodenales de levodopa (*Duodopa*®) apoya esta hipótesis.

La gran cantidad de radicales libres que se generan en el metabolismo de la dopamina hizo pensar a algunos investigadores que la levodopa podría acelerar el curso progresivo de la enfermedad. Ello hizo que, durante muchos años, el tratamiento con levodopa se retrasara hasta que el paciente desarrollara un cierto grado de incapacidad motora. Sin embargo, hoy en día no existe ninguna evidencia sobre la toxicidad de la levodopa y, de hecho, la mayoría de las guías terapéuticas indican que la levodopa con IDD (200-1.000 mg, repartidos en 3 o 4 dosis) debe ser el tratamiento de inicio en pacientes con enfermedad de Parkinson y edad superior a 70 años. En menores de 70 años deben utilizarse agonistas dopaminérgicos como primera opción de tratamiento y añadir la combinación de levodopa e IDD cuando los síntomas no estén bien controlados. Deben utilizarse las dosis más bajas posibles de agonistas dopaminérgicos que proporcionen una eficacia terapéutica. Los efectos secundarios más importantes de la levodopa son náuseas, vómitos, hipotensión ortostática, somnolencia, discinesias y alucinaciones; en este sentido, la utilización de domperidona 30 minutos antes de las comidas conjuntamente con la levodopa controla de forma eficaz las manifestaciones gastrointestinales.

Agonistas dopaminérgicos

Los agonistas dopaminérgicos actúan estimulando directamente los receptores dopaminérgicos que se encuentran en la membrana celular de las neuronas de

⁷ El *freezing* (congelación, en inglés) aparece en más de un tercio de los pacientes con enfermedad de Parkinson – y aún más en los estados avanzados de la enfermedad – y se caracteriza por la sensación de tener los pies pegados al suelo mientras se camina. Sus causas son desconocidas, pero su presencia puede provocar caídas y acrecentar la discapacidad funcional y la pérdida de la independencia personal del paciente.

proyección estriatales. Existen diferencias entre los distintos agonistas dopaminérgicos en base a su afinidad por los diferentes subtipos de receptores (D_{1-5}), su estructura química (ergóticos y no ergóticos) y semivida plasmática.

Los agonistas de estructura ergótica comercializados en España son: **bromocriptina** (*Parlodel®*) y **cabergolina** (*EFG, Sogilen®*), los cuales pueden producir reacciones fibróticas serosas o valvulares cardíacas, por lo que su utilización en la clínica en la actualidad es muy escasa y son siempre fármacos de segunda elección. Cuando se utilizan, es necesario realizar una ecografía cardíaca cada 3 meses.

Los no ergóticos son más utilizados que los anteriores. Por vía oral están disponibles **ropinirol** (*EFG, Adartrel®, Requip®*) y **pramipexol** (*EFG, Mirapexin®*); la **rotigotina** (*Neupro®*) se emplea en parches transdérmicos. Todos ellos han demostrado ser eficaces en el tratamiento de las primeras fases de la enfermedad de Parkinson, sin que haya ninguna superioridad de uno frente a otro con respecto a la mejoría de los síntomas parkinsonianos o la menor incidencia de discinesias, aunque el pramipexol tiene una cierta acción antidepresiva y mejora la apatía, mientras que la rotigotina mejora las escalas de sueño, la acinesia matutina y también el humor, por lo que estaría indicado en pacientes con problemas nocturnos. La rotigotina, dada su administración en forma de parches subcutáneos, también resulta útil en el posoperatorio de los pacientes con enfermedad de Parkinson o en aquellos con intolerancia gastrointestinal. Existen formatos de ropinirol y pramipexol de liberación retardada.

Finalmente, la **apomorfina** (*APO-GO®, Apomorfina Archimedes®*) está disponible para administración subcutánea para el tratamiento de las fluctuaciones motoras incapacitantes (fenómeno “on-off”) que persisten en los pacientes con enfermedad de Parkinson, a pesar del tratamiento con levodopa y/u otros agonistas dopaminérgicos.

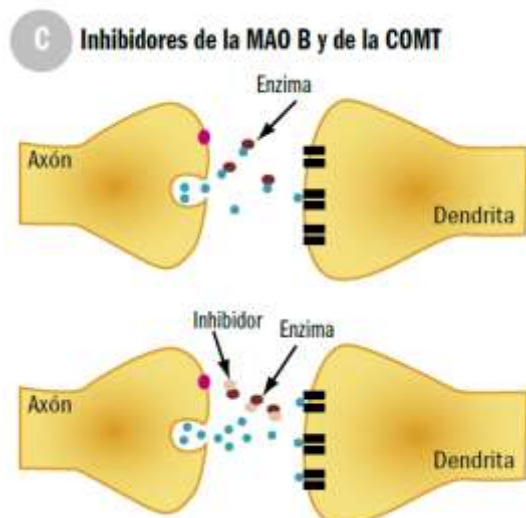
Los agonistas dopaminérgicos producen más efectos secundarios que la levodopa; los más frecuentes son: náuseas, vómitos, hipotensión ortostática, edemas maleolares, alucinaciones, ataques de sueño y trastornos del control de los impulsos (ludopatía, conductas de hipersexualidad, comidas compulsivas en forma de atracones, etc.). El trastorno del control de los impulsos es más frecuente en varones jóvenes y su aparición obliga a disminuir o interrumpir el tratamiento con estos fármacos. Algunos casos mejoran con amantadina, mencionada más tarde.

Como ya se ha indicado, los agonistas dopaminérgicos son los fármacos de elección en monoterapia en el tratamiento inicial de los pacientes de inicio anterior a los 70 años, ya que producen menos complicaciones motoras (fluctuaciones y discinesias) que la levodopa, pero sin que ello implique ningún efecto neuroprotector, como inicialmente se había sugerido.

Los agonistas dopaminérgicos nunca deben retirarse de forma brusca, ya que pueden aparecer síntomas de gran apatía y ansiedad de difícil control (síndrome de retirada brusca de agonistas dopaminérgicos) o un síndrome neuroléptico maligno (menos frecuente).

Inhibidores de la monoamino oxidasa tipo B (IMAO-B)

Su acción antiparkinsoniana está asociada al bloqueo de una de las vías de metabolización de la dopamina, lo que se traduce en un aumento de los niveles



sinápticos de dopamina entre las neuronas del estriado (Figura 2B). Los dos primeros fármacos del grupo fueron la **selegilina** (Plurimen®) y la **rasagilina** (EFG, Azilect®). Esta última ha mostrado tener, adicionalmente, cierta actividad antiapoptótica – estabiliza la permeabilidad del poro mitocondrial –, lo que les confiere teóricamente propiedades neuroprotectoras en modelos animales de enfermedad de Parkinson, aunque tal propiedad no parece evidente en pacientes humanos.

Figura 2B. Mecanismo de acción de los fármacos antiparkinsonianos. C: Existen enzimas que metabolizan la dopamina. La inhibición de las mismas evita que la dopamina se degrade y pueda estimular a los receptores dopaminérgicos. COMT: catecol-o-metil-transferasa; MAO B: monoamino oxidasa tipo B.

La rasagilina es un fármaco muy utilizado en pacientes de reciente diagnóstico y síntomas parkinsonianos leves, aunque su acción antiparkinsoniana es también leve. En general, se tolera bien sin grandes efectos secundarios y, a diferencia de la selegilina, en su metabolización no se generan compuestos con actividad anfetamínica, por lo que no produce insomnio. Algunos estudios han demostrado que la selegilina a dosis de 10 mg/día mejora el *freezing* de la marcha.

Ambas moléculas pueden producir un “efecto queso” (cefalea intensa y crisis hipertensivas en relación a la ingesta de alimentos ricos en tiramina, como queso, vino, etc.) si se utilizan dosis altas, ya que pierden su selectividad por la isoforma B y producen un incremento de los niveles plasmáticos de tiramina. Este efecto es más frecuente con selegilina que con rasagilina. No se deben utilizar ambas cuando el paciente esté tomando inhibidores de la recaptación de serotonina, ya que estos fármacos pueden favorecer el desarrollo de un síndrome serotoninérgico caracterizado por hipertensión arterial, sudoración excesiva, mioclonías generalizadas y disminución del nivel de conciencia. Teóricamente, ambos IMAO pueden producirlo, pero no se han descrito casos con el uso de rasagilina.

La **safinamida** (Xadago®) es el último agente antiparkinsoniano comercializado en España (febrero 2016) y actúa como un inhibidor reversible y altamente selectivo (más de 1000 veces) de la MAO tipo B, lo que provoca un aumento en los niveles extracelulares de la dopamina en el cuerpo estriado. Asimismo, es capaz de reducir la liberación inducida de glutamato en los ganglios basales, sin afectar a los niveles basales de glutamato; también facilita el control de la excitabilidad neuronal mediante el bloqueo de los canales de sodio (Na^+) dependientes del voltaje de forma dependiente del estado y modula los canales de calcio (Ca^{2+}), aunque se ignora en qué medida estos mecanismos no dopaminérgicos contribuyen a su efecto antiparkinsoniano global. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Parkinson idiopática como tratamiento complementario a una dosis estable de levodopa sola o en combinación con otros medicamentos antiparkinsonianos, en pacientes en fase media o avanzada con fluctuaciones. No parece que presente una mayor eficacia que los otros IMAO-B (Cuéllar, 2016).

Inhibidores de la catecol-O-metil transferasa (COMT)

Actualmente, el medicamento de referencia de este grupo es la **entacapona** (EFG, Comtan®; en asociación a levodopa/carbidopa: EFG, Stalevo®). Su administración asociada a la levodopa proporciona un incremento del número de horas del estado *on* de 1- 1,5 horas. Ha demostrado ser eficaz también en pacientes con fluctuaciones motoras (*fenómenos on/off*) leves, con una eficacia similar a la rasagilina.

La **tolcapona** (Tasmar®) es históricamente el primer miembro de la serie, pero su comercialización fue suspendida en 1996 por motivos de hepatotoxicidad, rehabilitándose el registro en 2005, aunque como medicamento de diagnóstico hospitalario (DH). Debido al riesgo de daño hepático agudo, potencialmente mortal, no se debe considerar como un tratamiento de primera línea complementario a levodopa/benserazida o levodopa/carbidopa.

Anticolinérgicos

Los fármacos **anticolinérgicos** son históricamente los primeros utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson; en general, la rigidez y la bradicinesia son los síntomas que mejoran más. Su mecanismo de acción está asociado a la hiperactividad colinérgica que se crea en los ganglios basales como consecuencia de la pérdida del tono dopaminérgico estriatal.

El **trihexifenidilo** (Artane®), el **biperideno** (Akineton®) y la **prociclidina** (Kemadren®) son poco utilizados actualmente por su modesto efecto antiparkinsoniano y la incidencia importante de efectos secundarios que producen, entre los que cabe destacar: sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, alteraciones cognitivas (pérdida de memoria, confusión, alucinaciones que pueden

llegar a confundirse con un cuadro demencial) y retención urinaria (sobre todo en los varones). Es importante señalar que, una vez que se introducen, es muy difícil retirarlos, por la reaparición de los síntomas (temblor) y que si se suspende bruscamente su administración, puede aparecer un incremento de los síntomas, sobre todo del temblor (efecto rebote). Por otro lado, el tratamiento prolongado con anticolinérgicos puede favorecer el desarrollo de patologías de tipo Alzheimer en los pacientes con enfermedad de Parkinson.

Enfoque general

Actualmente, el tratamiento farmacológico inicial de la enfermedad de Parkinson se fundamenta en la fisioterapia para reducir el deterioro del tono y la coordinación muscular y en el tratamiento de los síntomas motores cuando estos comienzan a afectar significativamente al estilo y calidad de la vida del paciente; adicionalmente, puede ser preciso actuar frente a otros síntomas asociados de naturaleza no motriz, mediante tratamientos específicos.

No hay un consenso generalizado sobre cuál es el mejor fármaco para iniciar el tratamiento, ni tampoco cuándo el momento preciso para realizarlo. Posiblemente, si los síntomas son leves, algunos expertos consideran que podría evitarse el tratamiento farmacológico durante las primeras fases de la enfermedad; en cualquier caso, esta decisión debe hacerse de forma individualizada, atendiendo a la gravedad de los síntomas, la afectación de la mano dominante, la presencia de bradicinesia y de trastornos de la marcha, la interferencia con las actividades laborales o de ocio, el riesgo de complicaciones motoras y neuropsiquiátricas e incluso – en no menor medida – las preferencias del paciente.

En general, la levodopa es el fármaco más eficaz en el control de los síntomas motores, por lo que puede utilizarse en monoterapia (siempre asociada a un inhibidor de la dopa descarboxilasa) en los estadios iniciales de la enfermedad; no obstante, muchos autores consideran que los agonistas dopaminérgicos son los fármacos de elección en monoterapia en el tratamiento inicial de los pacientes de inicio anterior a los 70 años, ya que producen menos complicaciones motoras (fluctuaciones y discinesias) que la levodopa, reservándose ésta como terapia inicial para los mayores de 70 años.

Los IMAO-B se emplean para el tratamiento complementario a una dosis estable de levodopa sola o en combinación con otros medicamentos antiparkinsonianos, en pacientes en fase media o avanzada con fluctuaciones. Igualmente, la administración de entacapona asociada a la levodopa proporciona un incremento del número de horas del estado *on* de 1- 1,5 horas.

Los agentes anticolinérgicos se consideran de segunda línea y pueden ser utilizados en monoterapia en pacientes menores de 70 años con temblor predominante sin deterioro cognitivo ni enfermedades neuropsiquiátricas; también pueden ser útiles cuando persiste el temblor tras el inicio de levodopa. Tampoco la amantadina es un fármaco de primera elección, pero usarse durante un periodo corto de tiempo en cuadros leves en pacientes en los que sea fundamental el control de la acinesia, la rigidez y el temblor.

Tratamiento para la fatiga

Al menos un tercio de los pacientes con enfermedad de Parkinson se queja de fatiga. No está claro cuál es el mejor tratamiento para reducir la fatiga en los pacientes con enfermedad de Parkinson. La doxepina, un agente antidepresivo, puede reducir la fatiga; asimismo, la rasagilina redujo o desaceleró la progresión de la fatiga física. No se encontraron pruebas de que el ejercicio físico reduzca la fatiga en la enfermedad de Parkinson. De momento, no está claro cuál es el tratamiento más eficaz para tratar la fatiga en los pacientes con enfermedad de Parkinson (*Elbers, 2015*).

Tratamiento del estreñimiento

Los pacientes con enfermedad de Parkinson, como ocurre con otras enfermedades o lesiones del sistema nervioso central, presentan un riesgo notablemente aumentado de pérdida del control intestinal y de estreñimiento grave. Esta afección es conocida como **disfunción intestinal neurógena** (DIN) y causa mucha ansiedad y dificultades para los pacientes, pudiendo reducir sensiblemente su calidad.

Aunque hay mucha información sobre las causas de la DIN, hay pocos estudios que se centren en cómo tratar el problema en la práctica. Actualmente, la práctica habitual consiste en promover la ingestión abundante de líquido, una dieta equilibrada, tanto ejercicio físico como sea tolerable por el paciente y una rutina intestinal regular en la que se puede incluir el uso de laxantes orales, supositorios o enemas; algunos pacientes pueden requerir masaje abdominal, estimulación rectal digital e incluso evacuación digital de las heces.

Un reciente revisión sistemática (Coggrave, 2014) ha mostrado que algunos laxantes orales mejoran la función intestinal de los pacientes con parkinsonismo, incluido el psyllium y el macrogol isosmótico. Asimismo, algunos supositorios y microenemas parecen producir resultados más rápidos que otros laxantes; la evacuación digital de las heces puede ser más efectiva que la medicación oral o rectal, y varios estudios sugieren que el masaje abdominal fue útil para reducir el estreñimiento. Sin embargo, como indican los revisores, todavía hay muy poca

investigación sobre este problema y las pruebas actuales son muy deficientes metodológicamente, lo cual significa que los resultados no son científicamente fiables.

Por ello, no es posible realizar recomendaciones sobre la atención basada en estos estudios y el tratamiento de la DIN seguirá siendo fundamentalmente empírico (mediante la técnica de prueba y error) hasta disponer de estudios más rigurosos y con mayor número de participantes.

Complicaciones motoras

La gran mayoría de los pacientes con enfermedad de Parkinson desarrollan al cabo de una media de 5 años de tratamiento, complicaciones motoras en forma de fluctuaciones motoras y discinesias, que en algunos casos son de difícil control. Algunos pacientes mejoran al llevar a cabo una redistribución proteica de los alimentos y al ingerir la medicación fuera de las comidas. Sin embargo, si estas medidas fallan, es preciso proceder a un reajuste farmacológico; para ello, en pacientes con fluctuaciones leves puede utilizarse selegilina, safinamida o rasagilina en asociación a las dosis habituales de levodopa e IDD. Estos fármacos proporcionan un incremento de 1-1,5 horas del tiempo en *on* al día y no intensifican de manera significativa las discinesias.

En algunos casos, puede ser de utilidad la sustitución de los preparados de levodopa/carbidopa por otros que contengan además entacapona, o bien aumentar el número diario de dosis de levodopa o asociarla con agonistas dopaminérgicos, puede ser de utilidad en algunos casos. Se recomienda la administración de agonistas dopaminérgicos de semivida larga, no ergóticos, para reducir las fluctuaciones y discinesias, ya que proporcionan una estimulación dopaminérgica más mantenida y fisiológica. No existen estudios que hayan demostrado mayor eficacia de un agonista dopaminérgico sobre otro con respecto al control de las fluctuaciones motoras. La apomorfina es un agonista dopaminérgico no ergótico que mejora los síntomas motores, considerándosele como fármaco de rescate de los periodos *off*. Los efectos secundarios más frecuentes son las náuseas y los vómitos.

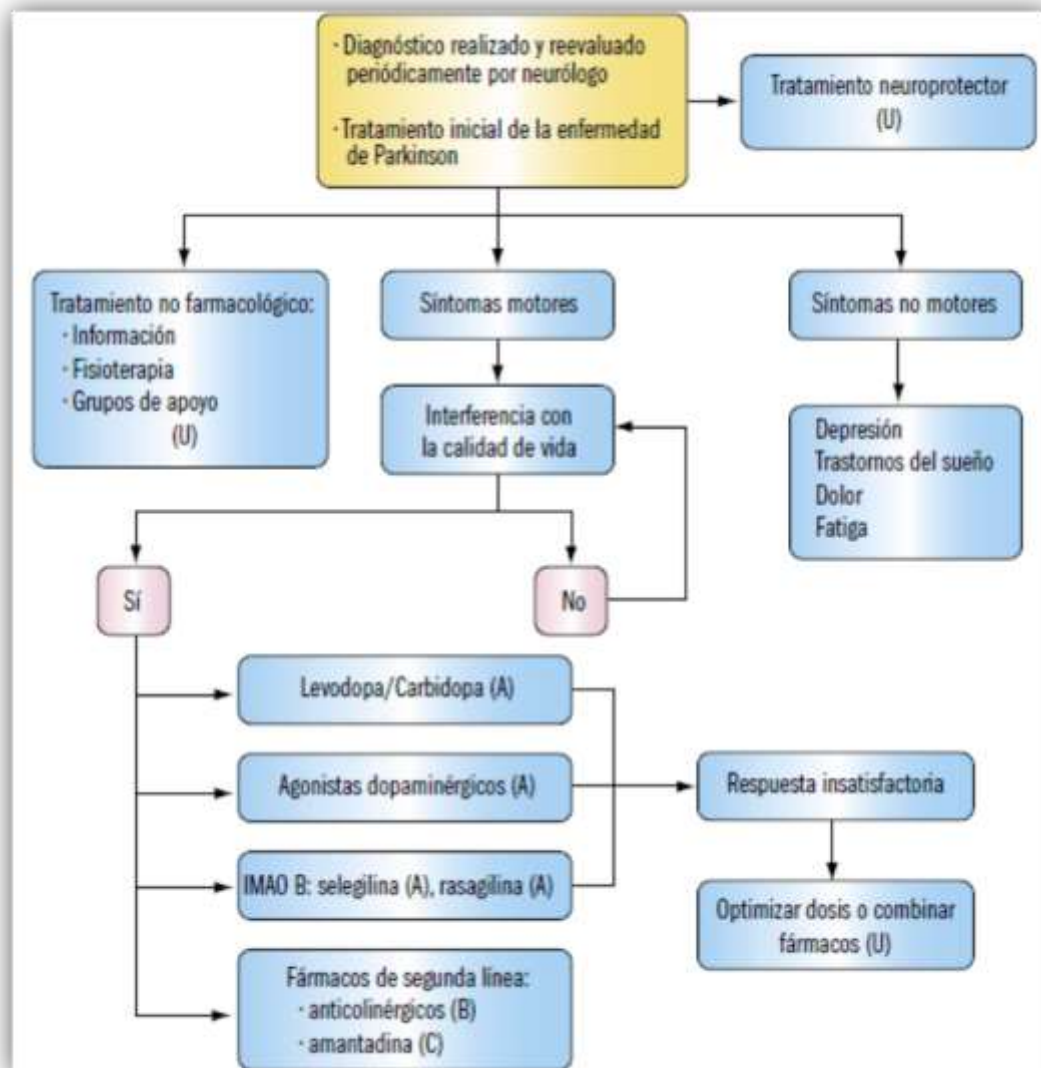


Figura 3. Algoritmo de tratamiento de la enfermedad de Parkinson inicial. Entre paréntesis figura el nivel de recomendación: A: extremadamente recomendable; B: recomendable; C: ni recomendable ni desaconsejable; D: desaconsejable; U: recomendación de expertos sin evidencia científica probada. IMAO B: inhibidor de la monoamino oxidasa tipo B (Luquin, 2012).

Para el tratamiento de las fluctuaciones motoras graves - también, aunque en menor grado, para prevenir las discinesias - se suele recurrir a la administración de **apomorfina subcutánea** (APO-GO®, Apomorfina Archimedes®) mediante una inyección rápida intermitente o la perfusión subcutánea continua con una minibomba o una bomba para jeringas. También se emplea la **infusión continua duodenal de levodopa** (Duodopa®), un gel para una administración intestinal continua mediante una bomba portátil conectada directamente al duodeno o al yeyuno superior, a través de una gastrostomía endoscópica percutánea, mediante una sonda transabdominal externa y una sonda intestinal interna. Esta forma de administración permite que la levodopa alcance directamente el duodeno evitando así el vaciamiento gástrico.

Finalmente, cabe citar a la **amantadina**, un fármaco con actividad antiglutamatérgica, entre otras, que reduce de forma significativa la intensidad de las discinesias; sin embargo, puede producir edemas maleolares, confusión e insomnio. Debe administrarse con precaución en sujetos con insuficiencia renal.

Complicaciones no motoras

Las alteraciones neuropsiquiátricas son las manifestaciones no motoras más frecuentes que presentan los pacientes con enfermedad de Parkinson. Entre ellas, los trastornos del estado de ánimo (depresión, fundamentalmente) y las alteraciones cognitivas son las más frecuentes. Las alteraciones cognitivas están presentes en la gran mayoría de los pacientes de larga evolución y muchos de ellos llegan a tener una demencia franca. Sin embargo, en muchos casos tales alteraciones están relacionadas con el consumo de diversos medicamentos o incluso de alguno de estos puede empeorarla. Por ello, deben revisarse todos los tratamientos que recibe.

Los fármacos anticolinesterásicos, como la **rivastigmina** (9,5 mg/día), mejoran los **déficits cognitivos** de los pacientes, pero pueden empeorar el temblor y producir efectos secundarios, como pérdida de peso o diarreas. De hecho, la rivastigmina está indicada como tratamiento de la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson. Un reciente metanálisis (*Pagano, 2015*) ha confirmado el positivo papel de los agentes anticolinesterásicos en las deficiencias cognitivas asociadas a la enfermedad de Parkinson. En este sentido, el tratamiento con estos fármacos redujo significativamente el declive de la puntuación del Mini Examen del Estado Mental (*Mini-Mental State Examination*), sin afectar al riesgo de caídas. Asimismo, la subescala cognitiva de la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer Disease Assessment Scale-cognitive subscale*), la evaluación global y las alteraciones del comportamiento mejoraron significativamente; incluso, se registró una reducción de la tasa de mortalidad. No obstante, la elección del tratamiento tiene que ser equilibrada teniendo en cuenta el aumento del temblor y las reacciones adversas de este tipo de medicamentos.

Una de las complicaciones no motoras más frecuentes que presentan los pacientes es la **psicosis**, sobre todo en pacientes con demencia o enfermedad avanzada. Por ello, es preciso tratar el proceso subyacente que haya podido inducir la psicosis, como infecciones o trastornos metabólicos, retirar los antidepresivos con acción anticolinérgica, los ansiolíticos y sedantes y reducir o retirar los fármacos dopaminérgicos. En este sentido, deben suspenderse, por este orden: anticolinérgicos y amantadina, reducir la dosis de agonistas dopaminérgicos, IMAO B, inhibidores de la COMT y, por último, disminuir la dosis de levodopa. Posteriormente, se pueden añadir antipsicóticos atípicos, como la clozapina o la quetiapina, con bajo potencial parkinsoniano; por el contrario, la olanzapina y la risperidona no están recomendadas porque empeoran los síntomas motores de los pacientes.

En el manejo de la **depresión** es preciso optimizar el tratamiento dopaminérgico y puede ser necesario añadir antidepresivos, tanto de tipo tricíclico como inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina, etc.) o bien reboxetina o venlafaxina. Para el tratamiento de la ansiedad se recomienda el uso de ansiolíticos, aunque si aparece en relación con periodos *off*, el propio tratamiento dopaminérgico es el más útil para esta condición.

Terapia neuroprotectora

El término **neuroprotección** hace referencia, en el ámbito de la enfermedad de Parkinson, a cualquier maniobra terapéutica que logre frenar la pérdida progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la *pars compacta* de la sustancia negra (SNpc). Por otro lado, suponiendo que, previamente a su muerte, dichas neuronas atraviesan por una fase de disfunción, el término **neurorrescate** haría referencia a las terapias que evitarían que estas neuronas llegaran a una fase irreversible de disfunción que conduciría en último término a la muerte de las mismas. Sin embargo, ante la dificultad de encontrar herramientas que permitan valorar el posible efecto neuroprotector de una determinada terapia, en los últimos años la mayoría de los autores considera que es más apropiado hablar de **terapias modificadoras de la evolución de la enfermedad** que de terapias neuroprotectoras.

La mayoría de las terapias ensayadas con un objetivo neuroprotector se basan en los resultados obtenidos en modelos experimentales de enfermedad de Parkinson. Sin embargo, la mayoría de los estudios que han mostrado su eficacia en el laboratorio ha fallado cuando se ha aplicado a la clínica, lo que probablemente se deba a que los modelos animales distan mucho de ser modelos reales de la enfermedad. Por otro lado, no hay que perder de vista que, en muchos casos, las terapias neuroprotectoras se inician cuando en la SNpc ya existe una pérdida neuronal superior al 50% y en esas circunstancias es muy difícil que las terapias con potencial neuroprotector sean eficaces. Por ello, durante los últimos años, un área de creciente interés en investigación ha consistido en encontrar marcadores que permitan realizar un diagnóstico enfermedad de Parkinson lo más temprano posible, con la finalidad de que las terapias neuroprotectoras puedan ser eficaces.

En general, las terapias neuroprotectoras se han orientado a bloquear las cascadas patogénicas que se han descrito en la enfermedad de Parkinson. Entre ellas, los **agentes antioxidantes** han sido ampliamente estudiados, ya que existe evidencia de que los mecanismos oxidativos están incrementados en las neuronas dopaminérgicas de la SNpc de los pacientes. En este sentido, una de las moléculas que mayor interés suscitó hace años fue la selegilina, cuya acción neuroprotectora fue postulada porque es capaz de prevenir la oxidación de la toxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6- tetrahidropiridina (MPTP) en su metabolito tóxico, el 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP+), y también la de la dopamina en radicales libres y sustancias potencialmente neurotóxicas (quinonas). En

un estudio ya clásico, la selegilina demostró que retrasaba la necesidad de terapia con levodopa; sin embargo, se demostró posteriormente que ese efecto era un efecto meramente sintomático del fármaco y no a una acción neuroprotectora. Más recientemente, se han realizado estudios con rasagilina, otro IMAO B, que sugieren que los pacientes que inician precozmente el tratamiento con rasagilina presentan, a los 12 meses, unas escalas de incapacidad motora menores que los que inician el tratamiento 6 meses más tarde. Aunque esto indica que la rasagilina puede ser un fármaco modificador de la evolución de la enfermedad, no demuestra una auténtica acción neuroprotectora (*De la Fuente, 2010*).

Se han realizado numerosos estudios abiertos y doble ciego con fármacos potencialmente neuroprotectores como la coenzima Q10, la vitamina E, agentes antiapoptóticos, antagonistas de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) de glutamato y bloqueantes de la liberación de este último, antiinflamatorios (minociclina, inhibidores de la ciclooxigenasa 2 –COX-2–) e incluso agonistas dopaminérgicos. Sin embargo, actualmente ninguno de ellos ha demostrado tener un efecto neuroprotector.

Entre las numerosas hipótesis barajadas, la inflamación de determinadas áreas del sistema nervioso es una de las barajadas con más frecuencia como causa de la muerte neuronal en los ganglios basales afectados. Atendiendo a esta hipótesis inflamatoria, se ha revisado (*Rees, 2011a*) el potencial papel preventivo que podrían tener los tratamientos crónicos o prolongados con fármacos **antiinflamatorios**, mediante el metanálisis de un conjunto de 14 estudios epidemiológicos u observacionales sobre colectivos que utilizaron antiinflamatorios no esteroídicos (AINE). Los resultados encontrados no encontraron ningún beneficio ácido acetilsalicílico, pero sí una leve reducción del riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson en las personas que recibieron AINE diferentes a al ácido acetilsalicílico, incluyendo el ibuprofeno. Sin embargo, se necesita más datos para determinar qué AINE individuales funcionan mejor, qué dosis administrar y durante qué período, y en quién (personas en alto riesgo de enfermedad de Parkinson o población en general) antes de realizar cualquier recomendación acerca de su uso para prevenir la aparición de la enfermedad de Parkinson. Por lo que respecta a si la administración de un AINE en pacientes con enfermedad ya presente podría frenar su ulterior desarrollo, no se encontraron datos que avalaran tal hipótesis.

Además de los AINE, se han investigado otros tipos de fármacos susceptibles de actuar de neuroprotectores específicamente en la enfermedad de Parkinson. En concreto, se ha investigado epidemiológicamente si la administración fármacos **antihipertensivos** a pacientes con enfermedad de Parkinson es capaz de reducir los síntomas o de retrasar la evolución de la enfermedad. Una reciente revisión y el correspondiente metanálisis (*Lang, 2015*) parecen haber confirmado que los bloqueantes de los canales del calcio o **antagonistas del calcio**, tanto dihidropiridinas

como de otro tipo, podrían reducir significativamente el riesgo de padecer enfermedad de Parkinson. En concreto, los resultados agrupados de cinco estudios que incluyen a más de 200.000 usuarios de estos fármacos, mostraron una reducción del 24% en el riesgo relativo ($RR=0,76$; $IC_{95\%}$ 0,68 a 0,84), en comparación con los controles; en este sentido, el análisis de los subgrupos de pacientes agrupados por tipo de agente mostró que los tratados con dihidropiridinas (nifedipino, amlodipino, etc.) experimentaron una reducción del 27% ($RR=0,73$; $IC_{95\%}$ 0,64 a 0,83), mientras que los restantes tuvieron una reducción del 30% ($RR=0,70$; $IC_{95\%}$ 0,50 a 0,93).

Diversos investigadores han señalado que la disfunción mitocondrial neuronal parece tener una participación importante en la patogénesis de la enfermedad de Parkinson. Atendiendo a que la **creatina** ha mostrado ser capaz de mejorar la función mitocondrial, se ha sugerido que podría ser útil para tratar a estos pacientes. En dos ensayos controlados aleatorizados con 194 pacientes se comparó el empleo de suplementos de creatina con respecto al placebo, aunque los resultados mostraron efectos inciertos sobre la mejora de la función motora, las actividades cotidianas o la calidad de vida después de uno o dos años de tratamiento, debido fundamentalmente a la baja calidad metodológica de los ensayos y al escaso número de participantes en los mismos (Xiao, 2014).

Terapia quirúrgica y procedimientos físicos

El **tratamiento quirúrgico** de la enfermedad de Parkinson está indicado en aquellos pacientes en los que no puede realizarse un buen control de los síntomas parkinsonianos con las terapias convencionales. La **estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico** (ECP; NST en inglés) es la única aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para esta indicación. Esta técnica se fundamenta en el hecho de que los patrones de descarga del NST son anómalos en los sujetos con enfermedad de Parkinson y pueden ser revertidos hacia la normalidad mediante la estimulación eléctrica.

La ECP forma parte del grupo de terapias de neuromodulación mediante estimulación eléctrica de determinadas áreas del cerebro, con el fin de bloquear las señales nerviosas anormales que causan los síntomas parkinsonianos. En concreto, se coloca un electrodo mediante cirugía estereotáxica y éste se conecta a un neuroestimulador que se implanta debajo de la piel del paciente; habitualmente en la zona infraclavicular o bajo la grasa abdominal, pudiéndose controlar desde el exterior los parámetros de estimulación mediante de un programador.

Esta técnica reduce de forma significativa las fluctuaciones motoras y las discinesias inducidas por la levodopa y su efecto se mantiene durante muchos años (hasta 20 años); sin embargo, no mejora los síntomas axiales (marcha, *freezing*, etc.) y tampoco los que no responden a la levodopa; además, lleva asociados efectos

secundarios ligados a la cirugía (hemorragias, infecciones, etc.) y al dispositivo que se coloca. En algunos pacientes puede empeorar la fluencia verbal y la apatía. Por todo ello, la ECP solo está indicada en pacientes con al menos 5 años de evolución de la enfermedad, sin deterioro cognitivo, menores de 70 años, con buena respuesta a la levodopa y sin síntomas axiales (caídas, *freezing*). En definitiva, hay evidencia científica que demuestra que la ECP es efectiva en pacientes en fase avanzada, con síntomas no controlados por la medicación o con complicaciones por esta, en términos de reducción de los signos motores hasta tres años postratamiento, así de mejora de la calidad de vida. Asimismo, varios estudios económicos han establecido que en términos de costes y coste-efectividad, la ECP parece la alternativa más conveniente para aquellos pacientes con enfermedad de Parkinson en estado avanzado (*Perestelo, 2013a*).

Otro procedimiento físico que ha demostrado algún grado de utilidad en pacientes con enfermedad de Parkinson es la **estimulación magnética transcraneal** (EMT), una técnica neurofisiológica no invasiva que modula la actividad en determinadas regiones corticales y circuitos neuronales asociados, mediante la inducción de una corriente en el cerebro. La denominada *estimulación magnética transcraneal repetitiva* (EMTr) supone la aplicación de forma rítmica y repetida durante una sesión, permitiendo modular la actividad cerebral en la región cortical afectada más allá de la duración de la estimulación, lo que puede ser de ayuda en la asignación de funciones a zonas cerebrales específicas y en la conectividad entre ésta, así como para aportar datos sobre la excitabilidad cortical. La estimulación puede aplicarse en distintos rangos de frecuencia, igual o menor a un Hercio (1 Hz) por segundo (baja frecuencia) o mayor o igual a 1 Hz, (EMTr de alta frecuencia). Aunque la EMTr se ha utilizado fundamentalmente en cuadros depresivos resistentes a los tratamientos convencionales, hay datos que avalan su uso en un amplio número de patologías neurológicas y neuropsiquiátricas, entre ellas la enfermedad de Parkinson. En este sentido, la EMTr ha permitido obtener algunos efectos clínicos y estadísticamente significativos; sin embargo, los datos son escasos, lo que obliga a considerar a esta técnica solo como prometedora hasta no disponer de ensayos controlados aleatorizados con muestras grandes que permitan llegar a conclusiones definitivas; es asimismo imprescindible investigar los efectos del tratamiento a medio y largo plazo (*Perestelo, 2013b*).

Terapias complementarias

Como ha quedado dicho, la marcha lenta es un problema tan evidente como frecuente de los pacientes con enfermedad de Parkinson, afectando a su capacidad afrontar las actividades cotidianas y a su propia calidad de vida. El **ejercicio físico** moderado y ajustado a las condiciones de cada paciente ha sido puesto en valor por numerosos neurólogos y, para ello, el **entrenamiento en cinta rodante** podría ayudar a la rehabilitación de la marcha.

Una revisión de 18 ensayos – en los que participaron un total de 633 pacientes – permite concluir que esta técnica mejora la velocidad de la marcha y la longitud del paso, pero no así la distancia total caminada ni la cadencia, a pesar de la buena aceptación por parte de los pacientes. Es decir, tales dispositivos podrían ser beneficiosos y se podrían aplicar en la rehabilitación habitual; sin embargo, todavía no está claro cuándo y con qué frecuencia se deben utilizar, ni por cuánto tiempo persiste el efecto beneficioso. Por otro lado, solo se investigaron los parámetros de la marcha pero no la posible mejoría de las actividades cotidianas o la calidad de vida (*Mehrholtz, 2015*).

Hay estudios, además, que apoyan la práctica de **ejercicio físico intensivo**, mejorando de forma eficaz y segura la fuerza muscular y la capacidad cardiorespiratoria, pudiendo tener efectos beneficiosos sobre el equilibrio y la marcha, aunque esto último es más cuestionable (*Uhrbrand, 2015*).

También el **Tai Chi** puede ser una terapia complementaria válida para la enfermedad de Parkinson. El metanálisis de un conjunto de ocho estudios clínicos comparativos (*Yang, 2014*) en este tipo de pacientes mostró que el Tai Chi producía efectos beneficiosos, mejorando la mejora de la función motora (diferencia media estandarizada; DME= -0,57; IC_{95%} -1,11 a -0,04; p=0,03), equilibrio (DME=1,22; IC_{95%} 0,80 a 1,65; p <0,00001) y la movilidad funcional (DME=1,06; IC_{95%} 0,68 a 1,44; p <0,00001), pero no en la mejora de velocidad de la marcha (DME= -0,02; IC_{95%} -0,58 a 0,54; p=0,94), la longitud del paso (DME=0,00; IC_{95%} -0,57 a 0,56; p=0,99) o la resistencia de la marcha (DME=0,53; IC_{95%} -0,07 a 1,12; p=0,08).

Terapias experimentales

Terapia celular somática

El uso de trasplantes de células como tratamiento alternativo para la enfermedad de Parkinson tiene como fundamento la idea de reemplazar las neuronas dopaminérgicas perdidas con otras que tengan la capacidad de reinervar la vía dañada y, con ello, restablecer los niveles del neurotransmisor que se encontraba disminuido, compensando las alteraciones motoras presentes en esta enfermedad. Tradicionalmente, se ha explorado el uso de tipos celulares tanto neuronales como no neuronales como fuente de trasplante. Algunos estudios en seres humanos ha descrito el avance obtenido con el trasplante de células embrionarias del mesencéfalo ventral en el caudado y el putamen de pacientes con enfermedad de Parkinson; no obstante, se ha observado en algunos de los estudios – solo en algunos - que en los cerebros de los pacientes con Parkinson que algunas de las células trasplantadas desarrollan inclusiones positivas a la ubiquitina y a la α -sinucleína, características histopatológicas de la enfermedad de Parkinson, a pesar de lo cual la mejoría en la función motora se

mantiene a lo largo del tiempo. En este tipo de estudios, la fuente del injerto representa una dificultad que hay que superar, ya que, al ser de origen fetal humano, su disponibilidad es limitada; además, la heterogeneidad celular contribuye a la variabilidad en los resultados obtenidos (*Mejía-Toiber, 2009*).

En el caso de las células de origen no neuronal, el ejemplo más característico es el uso de las células adrenales, empleadas por su capacidad de producción de catecolaminas. Una de las desventajas en el empleo de estas células es que no extienden sus procesos celulares en el parénquima, ni sobreviven por períodos prolongados. También se han desarrollado líneas celulares de origen neuronal modificadas genéticamente para emplearlas como tratamiento en modelos de la enfermedad de Parkinson. La mayor ventaja de estas células es su homogeneidad, ya que, al ser seleccionadas y cultivadas en medios específicos, se obtiene un solo tipo celular.

Terapia génica

En 2011 saltó a los medios de comunicación la información la noticia de que un procedimiento de terapia génica podría ser útil en el tratamiento de cuadros de Parkinson refractarios a otros tratamientos. La terapia se basaba en el **NLX-P101**, un vector viral adenoasociado capaz de transfectar el gen del enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD), lo que permitiría potenciar la neurotransmisión inhibitoria en los núcleos subtalámicos (*Díaz-Nido, 2010*). Seis meses después de realizada la terapia, los pacientes experimentaron una mejoría en torno al 23% en la escala de la función motora del Parkinson, en relación con los controles. Cuatro años después, estos datos preliminares parecen confirmarse, a pesar de que el implante del vector viral solo se hizo en uno de los hemisferios. Todo ello sin que se hayan descrito por el momento ningún problema especial.

Otra forma de terapia génica es la administración directa en el estriado de **ProSavin®**, un lentivirus que es portador de tres genes productores de dopamina, con el objetivo de convertir las neuronas no productoras de dopamina en productoras. Los resultados publicados (*Palfi, 2014*) indican que todos los pacientes mostraron mejoras significativas en las puntuaciones motoras en las 12 horas siguientes al momento en que dejaron de tomar otros medicamentos, a los seis meses y al año de haberse sometido a una cirugía. No obstante, aunque los resultados parecen prometedores, los autores propios advierten que la magnitud de los efectos observados está dentro del rango placebo reportado en otros estudios clínicos para la enfermedad de Parkinson utilizando técnicas quirúrgicas y, por ello, deben ser interpretados con precaución.

EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO

Atención farmacéutica

El farmacéutico, por su proximidad y accesibilidad al ciudadano, ejerce una labor activa en el desarrollo de la Atención Farmacéutica. La oficina de farmacia es el establecimiento sanitario adecuado para formar a los pacientes y promover una educación sanitaria que permita mejorar el uso de los tratamientos y prevenir los problemas relacionados con los mismos.

La enfermedad de Parkinson es una patología que requiere un **cuidadoso diagnóstico médico por parte del neurólogo**, fundamental para establecer el tratamiento más adecuado. Sin embargo, existe un determinado porcentaje de pacientes afectados que no han sido diagnosticados. Dado que los síntomas y los signos pueden ser muchos y de muy diferente índole, conviene diferenciarlos adecuadamente. Cualquier temblor no es necesariamente un indicador de parkinsonismo, pero puede ser sugerente si se acentúa en reposo, va acompañado de un enlentecimiento de los movimientos voluntarios y una cierta rigidez que dificultan la marcha, arrastrando los pies y/o braceando menos. En este sentido, la oficina de farmacia, un espacio sanitario por el que pasan diariamente dos millones de personas, puede resultar de gran relevancia en la **detección de enfermos de Parkinson ocultos**, con el objetivo de remitirlos hacia la consulta médica.

Además del papel preventivo, tan decisivo en el ámbito de la salud pública, la prestación de los servicios personalizados de seguimiento farmacoterapéutico optimiza los resultados terapéuticos y ayuda a prevenir la incidencia de eventos adversos y de interacciones farmacológicas.

Una vez diagnosticado y establecido el tratamiento por el neurólogo, debe reforzarse la actitud del paciente para mantener la más estricta **adherencia al tratamiento** prescrito, como elemento determinante de dicha respuesta. De nada sirve el diagnóstico más certero y la prescripción del régimen farmacológico más idóneo, si el paciente no colabora cumpliendo estrictamente las indicaciones recibidas. Por ello, es especialmente relevante vigorizar desde la oficina de farmacia dicho comportamiento colaborador del paciente, controlando con la debida discreción la adherencia mediante preguntas sobre la evolución de los síntomas y el registro de las fechas de dispensación de los medicamentos, así como cualquier otra información de carácter sanitario que voluntariamente quiera aportar el paciente como complemento de lo anterior.

Para un adecuado **seguimiento farmacoterapéutico** es imprescindible controlar la dispensación de los medicamentos, incluso de aquellos dispensados en otras oficinas de farmacia y/o prescritos por otros médicos para otras indicaciones. No solo debe

considerarse el riesgo **potencial de interacciones** – que no debe minusvalorarse en ningún caso pero aún menos con los medicamentos antiparkinsonianos – sino también la posible **interferencia con análisis clínicos** y la existencia de **contraindicaciones** o **precauciones** que deben adoptarse para evitar problemas serios. También debe tenerse presente que los agonistas dopaminérgicos ni los anticolinérgicos **nunca deben retirarse de forma brusca**, ya que puede recrudecerse el temblor (anticolinérgicos), pueden aparecer síntomas de gran apatía y ansiedad de difícil control (síndrome de retirada brusca de agonistas dopaminérgicos) o un síndrome neuroléptico maligno, este último menos frecuentemente.

No existirá un adecuado seguimiento si el paciente es incapaz de identificar determinados síntomas. Esta identificación es necesaria con el fin de informar de ello al médico, para la adopción de las medidas correctoras pertinentes. En este sentido, es especialmente relevante ayudar al paciente a detectar cualquier evolución negativa de los **estadios on/off**, es decir, la proporción de tiempo en la que el paciente tiene razonablemente controlados sus síntomas motores (on) frente a los que este control es deficiente (off). La regularidad en la administración de la pauta farmacológica prescrita es determinante para poder establecer el denominado efecto "**wearing off**" o de disipación de la dosis, es decir, la percepción de la pérdida gradual de movilidad, cuando queda poco para la siguiente dosis del fármaco antiparkinsoniano.

Tan importante como lo anterior es investigar la presencia de discinesia en los pacientes, fundamentalmente en forma de sacudidas que suelen aparecer en la mayor parte de los pacientes tratados durante varios años con **levodopa**. Debe tenerse en cuenta que muchos de los efectos adversos relacionados con ésta – piedra angular del tratamiento antiparkinsoniano – y otros fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson pueden confundirse con manifestaciones propias de la enfermedad. Además, debe tenerse en cuenta que son frecuentes los **eventos adversos de tipo digestivo**, incluyendo alteraciones del sentido del gusto, lo que puede redundar en una pérdida de la adherencia al tratamiento.

Debe vigilarse especialmente la aparición de **somnolencia excesiva** o la aparición repentina de sueño durante el día, así como los comportamientos compulsivos y muy particularmente en relación al **juego patológico (ludopatía)**. Los agentes dopaminérgicos (incluyendo a la levodopa) incrementan de dopamina en numerosas localizaciones cerebrales – no solo en los ganglios basales, diana terapéutica de los agentes antiparkinsonianos – y, entre ellas, en los denominados circuitos neurológicos de recompensa, que participan en los mecanismos sobre los que se asientan la sensación de satisfacción y placer. Una activación excesiva de dichos circuitos puede provocar **comportamientos compulsivos**, entre los que cabe citar la mencionada ludopatía.

Los **estados de confusión, agitación, ideas delirantes** o incluso **alucinaciones** pueden darse con muchos fármacos antiparkinsonianos, especialmente al principio del tratamiento y en pacientes con edad avanzada y/o con trastornos psiquiátricos previos. Dados los previsibles **efectos cardiovasculares**, debe vigilarse la aparición de cualquier evento significativo (hiper o hipotensión, dolor anginoso, etc.), especialmente en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca o coronaria (angina, infarto). También debe mantenerse un control especialmente estrecho en pacientes con asma o EPOC, ya que podría agravarse la **disnea**; o en pacientes con historial de **úlceras pépticas**, con mayor riesgo de hemorragia digestiva; o en pacientes con **depresión**, cuyos síntomas podrían agravarse tanto con el tratamiento como por el propio transcurso natural de la enfermedad de Parkinson; en este sentido, es importante recordar que la depresión es el trastorno mental que aparece más frecuentemente asociado a la enfermedad de Parkinson.

Es especialmente relevante ayudar a detectar cualquier signo o síntoma que sugiera una **deficiencia cognitiva** o demencia, en particular déficits de memoria. Algunos agentes antiparkinsonianos, en especial los anticolinérgicos, se han relacionado con alteraciones cognitivas significativas, aunque también la propia enfermedad se asocia frecuentemente con la aparición de demencia. En este caso, la **vigilancia por los cuidadores** resulta tan importante como la del propio paciente, habida cuenta de que éste puede no ser consciente de algunos síntomas. Con todo, es preciso tomar en consideración que el enfermo suele tener dificultades para hacer determinados movimientos y para expresarse, lo que lleva frecuentemente al error de confundir esta lentitud de respuesta con procesos demenciales. Algo similar ocurre con la supuesta **sordera** con que se asocia la enfermedad, que no es real, sino que la lentitud en la respuesta puede hacer pensar a un observador ajeno al paciente que éste no ha oído o entendido una pregunta.

No debe olvidarse que muchos de los medicamentos utilizados en los cuadros neuropsiquiátricos que pueden asociarse con cierta frecuencia a la enfermedad de Parkinson, son susceptibles de producir interacciones clínicamente relevantes con los fármacos antiparkinsonianos. En particular, deben tenerse presentes las interacciones con antidepresivos, benzodiazepinas, antipsicóticos y metoclopramida.

La **dieta** es también importante en el mantenimiento del paciente parkinsoniano; en este sentido, una dieta de restricción proteica acumulando la mayor parte de las proteínas en la cena puede ayudar a mejorar la sintomatología del paciente. También es aconsejable **beber agua** abundantemente.

La **rehabilitación física** y la **logopedia** pueden ayudar en gran medida a mejorar la calidad de vida del paciente y a superar algunas de las limitaciones autoimpuestas por el mismo. Igualmente, realizar determinadas actividades de carácter lúdico, como el **baile** o la **música**, mejoran el estado psicológico e incluso ayudan a mejorar el control

de los movimientos voluntarios; no en balde, algunos pacientes bailan mejor que andan y muchos de ellos mejoran su capacidad motriz al escuchar piezas musicales muy rítmicas.

La enfermedad de Parkinson es un ejemplo paradigmático de que la participación en grupos o sociedades de pacientes y familiares – como la **Federación Española de Parkinson** – puede resultar de gran ayuda, facilitando información especializada, rehabilitación motriz y del lenguaje, así como apoyo psicológico tanto al paciente como a la familia y cuidadores.

Son numerosos los estudios que han puesto de manifiesto de forma objetiva el **valor añadido de la intervención farmacéutica** en la gestión clínica de los pacientes con enfermedad de Parkinson. Un ejemplo de ello es un trabajo desarrollado para demostrar las eventuales ventajas en los resultados de salud del paciente y la calidad relacionada con la edad del tratamiento farmacológico en pacientes con enfermedad de Parkinson, cuando se les proporcionó atención farmacéutica normalizada en las farmacias comunitarias (Schröder, 2012).

Este estudio abierto, multicéntrico, de grupos paralelos longitudinales se llevó a cabo en pacientes ambulatorios con enfermedad de Parkinson idiopática que estaban recibiendo medicación antiparkinsoniana, reclutados por 32 farmacéuticos comunitarios (grupo farmacia) y en las oficinas locales de la Asociación de la Enfermedad de Parkinson alemán (grupo de control). Todos los pacientes fueron evaluados neurológicamente al inicio del estudio y a los 8 meses de seguimiento. En el período intermedio, los farmacéuticos actuaron sobre los pacientes en el grupo de la farmacia de acuerdo a los procedimientos normalizados de la atención farmacéutica, determinándose el deterioro relacionado con los síntomas y el estado de salud, cuantificados mediante la *Parkinson's Scale Total Score*, conteniendo 23 cuestiones.

En total 235 pacientes fueron incluidos en el estudio (grupo de farmacia 113; 122 grupo de comparación). Los cambios medios en las puntuaciones en todas las subescalas de la *Parkinson's Scale* y en el *EuroQol 5-Dimension Questionnaire Index Score* fueron significativamente favorables al grupo de farmacia ($p < 0,05$) tras estos ocho meses, usando un modelo mixto de análisis. No se observaron cambios significativos en la adherencia a las indicaciones de los prescriptores, pero hubo una disminución significativa en el grupo farmacéutico en la proporción de pacientes que recibían fármacos inapropiados ($p < 0,01$).

Desde la entrada en funcionamiento del *Apothekenbetriebsordnung* alemán, la *gestión de la terapia con medicamentos* ha ido tomando un protagonismo progresivo. Con ella se pretende mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Parkinson, a través de la gestión de un farmacéutico comunitario. Con el fin de confirmar estos extremos, se ha llevado a cabo recientemente otros estudio

(*Henrichsmann, 2016*) en el que se reclutaron pacientes en cooperación con la Asociación de Parkinson de Alemania (*Deutsche Parkinson Vereinigung*). Todos los pacientes fueron evaluados al inicio del estudio (T0) y después de un seguimiento de 4 meses (T1). Durante el período de intervención, los farmacéuticos implementaron la gestión terapéutica de los medicamentos mediante procedimientos normalizados de atención farmacéutica, midiendo sus efectos a través de las variaciones de las escalas UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale) y UPDRS MDS (Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale). En este estudio, se incluyeron 90 pacientes con enfermedad de Parkinson, siendo la intervención más común la búsqueda de tratamientos para las comorbilidades no tratadas. Al final del estudio (4 meses), los valores de UPDRS y MDS-UPDRS mejoraron significativamente después del período de intervención con una tasa de variación media de 1 ($p < 0,05$) o incluso 2 ($p < 0,05$) en comparación con la inicial.

También en Estados Unidos se ha llevado a cabo estudios en la misma línea. Así, los resultados de otro estudio (*Poon, 2012*), sugieren que el farmacéutico contribuye de forma importante áreas tales como la resolución de problemas relacionados con el tratamiento y la educación terapéutica del paciente, al tiempo que libera al resto de los profesionales clínicos de estas responsabilidades. En este caso, el estudio se hizo en coordinación con la Administración de Veteranos de San Francisco, incorporando un farmacéutico clínico en el equipo multidisciplinario de atención de los pacientes en el consultorio externo operado por el Centro de Educación y Clínica para la Investigación de Enfermedades de su Parkinson (PADRECC). Durante los primeros seis meses después de unirse al equipo de la clínica, el farmacéutico se reunió con 131 pacientes y realizó un total de 69 recomendaciones sobre la farmacoterapia realizadas por neurólogos, especialistas en enfermería clínica y otros cuidadores.

Los resultados indican que en torno al 21% de los casos evaluados, las recomendaciones del farmacéutico contribuyeron a la mejora de los resultados o a la solución de problemas médicos. Encuestas anónimas realizadas a los clínicos ($n = 33$) y a los pacientes ($n = 20$) mostraron que todos ellos se mostraron satisfechos con los servicios del farmacéutico. Utilizando una escala Likert de cinco puntos (las puntuaciones variaron de 1 a "muy en desacuerdo" y 5 para "totalmente de acuerdo") concluyeron que tenían más tiempo disponible para dedicarse a otras responsabilidades clínicas cuando el farmacéutico estaba presente (puntuación media: 4,79); por su parte, los pacientes indicaron que habían tenido una mejor comprensión de sus tratamientos después de hablar con el farmacéutico (puntuación media: 4,88).

Recomendaciones sobre el estilo de vida

Tal como indicábamos anteriormente, la oficina de farmacia es un lugar idóneo para suministrar o recodar las recomendaciones más importantes que faciliten la vida de los pacientes con enfermedad de Parkinson y, en no menor medida, la de sus

cuidadores y el resto de personas de su entorno. En este sentido, la *Clínica Universitaria de Navarra (CNU)* ha desarrollado un conjunto de sencillas instrucciones que pueden resultar particularmente útiles para los pacientes y sus cuidadores, y que recogemos aquí de forma resumida:

Higiene y vestido

- Es conveniente disponer de un taburete con asiento elevado para el aseo delante del lavabo y dentro del baño o la ducha, así como alfombra de caucho antideslizante en el suelo de la bañera y barra de apoyo en la ducha y en el WC.
- Es deseable la ducha o el baño diario, inspeccionando la piel, buscando áreas de roce como los codos, nalgas, talones, cabeza y cualquier zona de prominencia ósea. Secar bien la piel y protegerla con crema hidratante. Es preferible el afeitado con maquinilla eléctrica (salvo los usuarios de marcapasos). Pueden usarse cepillos de dientes manuales o eléctricos, siempre con un mango amplio (con una funda de goma-espuma, por ejemplo) que facilite su manipulación por el paciente.

Vestido

- Debe vestirse, en la medida de lo posible, sin ayuda, con el fin de ejercitar la coordinación muscular; es preferible esperar a que la primera dosis de la medicación del día haya hecho efecto.
- La ropa debe ser cómoda, elástica y sin botones o cordones, siendo preferibles las cremalleras, los cierres de velcro o los botones a presión, así como zapatos tipo mocasín; para calzarse, puede usar un calzador de mango largo y un banquillo para ponerse las medias o los calcetines.

Alimentación

- Beber abundante (2-2,5 l/día) líquido (agua, zumo, leche..), especialmente durante las comidas, ya que un sorbo de agua fría puede ayudar a tragar mejor, al estimular el reflejo de la deglución. Si hay dificultad para llevarse el vaso a la boca, puede usarse una paja flexible.
- En los pacientes con dificultades de deglución son recomendables los alimentos con consistencia de papilla, ya que son más fáciles de tragar que los sólidos, aunque estén cortados finamente o picados. Al masticar, se deben tener los labios cerrados, evitando la acumulación de alimentos, comiendo lentamente y tomando pequeñas porciones cada vez; solo se deben tragar pequeños bocados y bien masticados, moviendo la comida con la lengua.
- Se debe separar la hora de la toma de medicación de la hora de las comidas y, en general, los platos ricos en proteínas animales (carne, pescado, aves) deben tomarse a las horas en que la medicación esté más lejana, por lo que se recomienda desplazar a dichos alimentos a la cena.

- Utilizar copas y platos – preferiblemente de plástico o metálicos – con diseño que permitan sostenerlos firmemente. Los cubiertos han de pesar poco, y pueden modificarse sus mangos mediante en un cojín de espuma tubular, o utilizar menaje específico (disponible en establecimientos especializados)

Salivación

- Mantener los labios cerrados, para evitar pérdida de saliva y la imagen de *babeo*, que puede tener efectos psicológicos muy negativos; para ello, se debe tragar la saliva a menudo, especialmente antes de hablar, lo que es facilitado manteniendo – en lo posible – la cabeza en una posición erguida. Conviene

Estreñimiento

- No hay que obsesionarse con la frecuencia de la defecación; no es necesario que sea diaria, basta hacerlo cada dos o tres días. Pero es necesario hacerlo con calma y, preferiblemente, de forma regular.
- Es conveniente incrementar el contenido de fibra no soluble en la dieta, fundamentalmente fruta y vegetales frescos; algunos son especialmente recomendables – por su efecto estimulante intestinal – como kiwi, ciruelas y tomates (preferiblemente acompañados de agua).
- Sentarse cómodamente en el WC, con las rodillas encogidas para favorecer la contracción de los músculos abdominales. Evitar, si no es absolutamente imprescindible, el uso crónico laxantes ni de enemas potentes; en el caso de requerir un laxante, son preferibles los supositorios de glicerina o los pequeños enemas.

Caminar

- Se deben apoyar los talones sin inclinarse hacia atrás y comenzar a balancearse sin moverse de sitio, hasta que esté listo para continuar. El *bastón invertido*⁸ puede ser de gran utilidad para superar los bloqueos.
- Para evitar la festinación (pasos cortos, rápidos y confusos), debe dejarse de andar cuando note que arrastra los pies. Si va con acompañante, caminar al lado y no delante ni detrás; no girar nunca sobre un pie o cruzar las piernas, es preferible caminar describiendo un semicírculo con los pies ligeramente separados entre sí.
- Para ejercitar la marcha, puede ser útil marcar una distancia de 6 a 10 m en línea recta, señalando las líneas de salida y llegada; contar en voz alta el número de pasos que debe hacer del principio al final, usando grandes pasos para mejorar la estabilidad y apoyando primero el talón. Intentar andar la misma distancia cada

⁸ Consiste en añadir un apéndice de plástico rígido, mejor de color llamativo, en la base del bastón.

vez con menos pasos (más largos), esforzándose por bracear (el movimiento del brazo tiene que ser opuesto al de la pierna).

- Durante la marcha, el peso del cuerpo debe pasar de una pierna a la otra, distribuyendo el peso del cuerpo.

Movilidad en la cama

- Para cambiar de posición en la cama, se deben doblar las rodillas y apoyar los pies en la cama, ladeando las rodillas hacia la derecha y entrelazando las manos y levantándolas estirando los codos. Girar la cabeza y los brazos hacia la derecha y agarrarse con las manos al colchón para ajustar la posición hasta estar cómodo.
- Para levantarse, se debe estirarse boca arriba y colocar los brazos al lado del cuerpo, levantar la cabeza de la almohada dirigiendo la barbilla hacia el pecho y sentarse apoyándose sobre los codos, quedando los brazos situados por detrás del cuerpo. Ir moviendo las piernas hacia el borde de la cama hasta sentarse.
- Para acostarse, se debe sentarse al borde de la cama, cerca de la almohada, estirándose de manera que la cabeza quede sobre la almohada en posición correcta y levantando posteriormente las piernas sobre la cama.

Comunicación verbal

- Recomendaciones al paciente: expresar las ideas de forma escueta, utilizando frases concisas, tomándose el tiempo necesario para organizar las ideas y lo que se va a decir. Respirar antes de empezar a hablar, haciendo pausas frecuentes, mirando al interlocutor e incluso exagerando la pronunciación de las palabras. Hablar en voz alta, imaginando que habla desde otra habitación.
- Recomendaciones a las personas del entorno del paciente: Prestar la atención requerida, sin agobios para que exprese lo que quiera; es preferible situarse de forma frontal y animarle a que marque frase por frase y palabra por palabra, incluso repitiendo cada palabra o frase después de él (en casos de comunicación especialmente complejos). Dar al paciente señales afirmativas, como confirmar gestualmente con la cabeza, indicando que se entiende lo que está diciendo.

Cuidados físicos

- Los masajes pueden ser útiles para mejorar la rigidez, sobre todo cuando hay dolor en zonas específicas, pero no debe ser violento ni extenso. El drenaje linfático (masaje superficial ligero) está indicado para aliviar algunos problemas circulatorios, facilitando eliminación de las sustancias de desecho que el cuerpo acumula y que a veces provocan edemas.

- Los baños con agua tibia (temperatura corporal o ligeramente superior: 37-38 °C) o, en su defecto, la ducha, tiene un efecto muy relajante y pueden mejorar la rigidez.
- La aplicación de calor (termoterapia) en cualquiera de sus formas (bolsas de agua caliente, fango, electroterapia, etc.), facilita la dilatación de los vasos sanguíneos, mejora la rigidez y alivia el dolor.
- La realización de ejercicio físico (cinesiterapia) es recomendable particularmente en el momento en que la medicación alcanza su máxima eficacia.

Entorno físico

- El hogar debe organizarse de forma segura, sin suelos pulidos, esteras o alfombras no fijadas, cables eléctricos que cuelguen o desorden general, disponiendo los muebles de manera que el paciente no pueda tropezar. Aunque las escaleras no suelen dar muchos problemas, puede ser necesaria la colocación de un pasamanos. Son preferibles las sillas con respaldo alto a los sillones, especialmente si estos son bajos
- Conviene que la cama tenga una altura adecuada, no excesivamente alta. Las sábanas y pijamas de satén o tejidos similares pueden facilitar la movilización. Es conveniente que la ropa de cama sea ligera (edredones) y que sea fácil de movilizar.
- En la cocina, los utensilios que maneje directamente el paciente deben estar en sitios fácilmente accesibles. Es preferible utilizar utensilios irrompibles (plástico, metal, etc.).

BIBLIOGRAFÍA

- Bu LL, Yang K, Xiong WX, Liu FT, Anderson B, Wang Y, Wang J. Toward precision medicine in Parkinson's disease. *Ann Transl Med.* 2016; 4(2): 26. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2016.01.21.
- Clínica Universidad de Navarra (CNU). Cuidados para el paciente con enfermedad de Parkinson. <http://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/cuidados-casa/cuidados-parkinson>
- Coggrave M, Norton C, Cody J. Tratamiento de la incontinencia fecal y la constipación en adultos con enfermedades neurológicas centrales. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 Issue 1. Art. No.: CD002115. DOI: 10.1002/14651858.CD002115
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Bot PLUS WEB*. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- Cuéllar Rodríguez S. Safinamida (Xadago®) en enfermedad de Parkinson. *Panorama Actual Med.* 2016; 40(391): 180-6.
- De la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Mak E, Sossi V. Trials of neuroprotective therapies for Parkinson's disease: problems and limitations. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010; 16(6): 365-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.04.008.
- Diaz-Nido J. NLX-P101, an adeno-associated virus gene therapy encoding glutamic acid decarboxylase, for the potential treatment of Parkinson's disease. *Curr Opin Investig Drugs.* 2010; 11(7): 813-22.
- Elbers R, Verhoef J, van Wegen E, Berendse H, Kwakkel G. Intervenciones para la fatiga en la enfermedad de Parkinson. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015 Issue 10. Art. No.: CD010925. DOI: 10.1002/14651858.CD010925
- Federación Española de Parkinson (FE). <http://www.fedeparkinson.org/index.php>
- Fundación Española de Emergencias Neurológicas (FEEN). Informe de la Fundación del Cerebro sobre el impacto social de la enfermedad de Parkinson en España (2 de julio de 2013). http://www.fundaciondelcerebro.es/docs/informe_parkinson.pdf
- Henrichsmann M, Hempel G. Impact of medication therapy management in patients with Parkinson's disease. *Int J Clin Pharm.* 2016; 38(1): 54-60. doi: 10.1007/s11096-015-0206-0.

- **Lang Y, Gong D, Fan Y.** Calcium channel blocker use and risk of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015; 24(6): 559-66. doi: 10.1002/pds.3781.
- **Li X, Li W, Liu G, Shen X, Tang Y.** Association between cigarette smoking and Parkinson's disease: A meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2015; 61(3): 510-6. doi: 10.1016/j.archger.2015.08.004.
- **Luquin Piudo MR.** Tratamiento de la enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso. Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 149-68.
- **Macleod AD, Taylor KS, Counsell CE.** Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014; 29(13): 1615-22. doi: 10.1002/mds.25898.
- **Mejía-Toiber J, Castillo GG, Giordano M.** Terapia celular y terapia génica ex vivo: avances en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central. *Rev Neurol.* 2009; 49: 483-9.
- **Mehrholz J, Kugler J, Storch A, Pohl M, Hirsch K, Elsner B.** Entrenamiento en cinta rodante para pacientes con enfermedad de Parkinson. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015 Issue 9. Art. No.: CD007830. DOI: 10.1002/14651858.CD007830
- **Pagano G, Rengo G, Pasqualetti G, Femminella GD, Monzani F, Ferrara N, Tagliati M.** Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86(7): 767-73. doi: 10.1136/jnnp-2014-308764.
- **Palfi S, Gurruchaga JM, Ralph GS, Lepetit H, Lavisie S, Buttery PC, et al.** Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet.* 2014; 383(9923): 1138-46. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61939-X.
- **Palin O, Herd C, Morrison KE, Jagielski AC, Wheatley K, Thomas GN, Clarke CE.** Systematic review and meta-analysis of hydrocarbon exposure and the risk of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015; 21(3): 243-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.12.017.
- **Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, Pérez-Ramos J, Serrano-Pérez P, Panetta J, Carballo-González D, et al.** Estimulación cerebral profunda en trastornos neurológicos y psiquiátricos. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
- **Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, Pérez-Ramos J.** Indicaciones de la Estimulación Magnética Transcraneal: trastorno depresivo mayor y otros trastornos. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
- **Poon LH, Lee AJ, Chiao TB, Kang GA, Heath S, Glass GA.** Pharmacist's role in a Parkinson's disease and movement disorders clinic. *Am J Health Syst Pharm.* 2012; 69(6): 518-20. doi: 10.2146/ajhp110127.
- **Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD.** The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014; 29(13): 1583-90. doi: 10.1002/mds.25945.
- **Rascol O, Perez-Lloret S, Ferreira JJ.** New treatments for levodopa-induced motor complications. *Mov Disord.* 2015; 30(11): 1451-60. doi: 10.1002/mds.26362.
- **Rees K, Stowe R, Patel S, Ives N, Breen K, Clarke C, Ben-Shlomo Y.** Fármacos antiinflamatorios no esteroideos como agentes modificadores para la enfermedad de Parkinson: pruebas de los estudios observacionales. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011 Issue 11. Art. No.: CD008454. DOI: 10.1002/14651858.CD008454
- **Schröder S, Martus P, Odin P, Schaefer M.** Impact of community pharmaceutical care on patient health and quality of drug treatment in Parkinson's disease. *Int J Clin Pharm.* 2012; 34(5): 746-56. doi: 10.1007/s11096-012-9672-9.
- **Sociedad Española de Neurología (SEN).** <http://www.sen.es/>
- **Uhrbrand A, Stenager E, Pedersen MS, Dalgas U.** Parkinson's disease and intensive exercise therapy--a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol Sci.* 2015; 353(1-2): 9-19. doi: 10.1016/j.jns.2015.04.004.
- **Xiao Y, Luo M, Luo H, Wang J.** Creatina para la enfermedad de Parkinson. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 Issue 6. Art. No.: CD009646. DOI: 10.1002/14651858.CD009646
- **Yang Y, Li XY, Gong L, Zhu YL, Hao YL.** Tai Chi for improvement of motor function, balance and gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9(7): e102942. doi: 10.1371/journal.pone.0102942.