

CONSIDERACIONS SOBRE EL TRACTAMENT FARMACOLÒGIC EN EL MALALT AMB PARKINSON

Ramiro Alvarez Ramo¹ i Ferran Sala Piñol²

¹Neuròleg adjunt

²Farmacèutic adjunt

Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona)

Resum

La malaltia de Parkinson és la segona malaltia neurodegenerativa més freqüent. És deguda a la pèrdua de cèl·lules dopaminèrgiques de la substància negra mesencefàlica. Clínicament es caracteritza per bradicinèsia amb tremolor o rigidesa. Inicialment, existeix una excel·lent resposta al tractament simptomàtic. Amb la progressió de la malaltia es necessita un increment en el nombre de preses diàries per mantenir en el temps l'efecte simptomàtic i han d'afegir-se nous fàrmacs que en millorin la biodisponibilitat. Tot això comporta major risc de complicacions derivades de l'augment del nombre de medicaments, canvis en el tractament o interaccions amb fàrmacs utilitzats per a altres processos.

Els canvis en les pautes d'administració horàries dels fàrmacs antiparkinsonians o la seva supressió poden produir un augment dels símptomes parkinsonians amb el risc de complicacions mèdiques greus. Sempre que sigui possible s'ha de mantenir la pauta habitual de tractament de cada pacient. En cas que s'hagi de retirar la medicació per altres motius és necessari utilitzar vies alternatives per mantenir l'estimulació dopaminèrgica.

Molts tractaments utilitzats per a altres patologies presenten interaccions greus que també incrementen els símptomes parkinsonians i les seves possibles complicacions. Fàrmacs que interfereixen en l'absorció de la levodopa com la piridoxina o que augmenten els símptomes parkinsonians per efecte directe sobre els receptors com alguns neuroleptics o antiemètics. A més, l'augment del nombre de fàrmacs antiparkinsonians també confereix més risc d'efectes adversos propis, alguns d'ells poc coneguts.

El coneixement de las bases principals del tractament de la malaltia de Parkinson i de les seves possibles interaccions i alternatives terapèutiques en cada cas és essencial per a la prevenció de possibles complicacions i evitar riscos per als pacients.

Paraules clau:

Malaltia de Parkinson, tractament i interaccions.

Introducció

La malaltia de Parkinson (MP) és la segona malaltia neurodegenerativa més freqüent després de la malaltia d'Alzheimer. Els símptomes cardinals són els anomenats símptomes motors; els quals, d'acord amb els criteris diagnòstics del Banc de Teixits Neurològics de Londres, es caracteritzen per la presència de bradicinèsia (lentitud i reducció de l'amplitud dels moviments), juntament amb rigidesa i/o tremolor¹. Aquests símptomes són deguts a la pèrdua de les neurones dopaminèrgiques de la substància negra mesencefàlica i la consegüent denervació estriatal. La reposició dopaminèrgica mitjançant administració de levodopa o d'agonistes dopaminèrgics produeix una millora dels símptomes, i es converteix, també, en un dels criteris diagnòstics de la malaltia¹. La malaltia pot presentar també altres símptomes no motors, fins i tot més freqüents que els motors i moltes vegades d'inici més precoç. Alguns d'ells també són deguts a pèrdua o disfunció de cèl·lules dopaminèrgiques com la hipoòsmia, mentre que uns altres són deguts a afectació d'altres grups neuronals com els símptomes disautònoms, depressió o demència^{2,3,4}.

La prevalença global de l'MP està entorn de 13 casos per cada 100.000 habitants⁵; presenta una notable variació entre els diferents grups d'edat amb un increment de fins a 4 vegades a partir dels 50 anys, i arriba a més de 100 casos per cada 100.000 habitants i any per sobre dels 70 anys⁵. Dades similars han estat observades en la població espanyola del nostre medi⁶.

L'MP suposa un augment de la morbiditat comparada amb la població general⁷, i presenta també una mortalitat superior^{8,9} que afecta a totes les fases de la malaltia, fins i tot, els casos d'inici tardà encara que és major a mida que progressa la malaltia.

El tractament fonamental de l'MP consisteix en la reposició de la dopamina sigui mitjançant l'administració de dopamina o agonistes dels receptors dopaminèrgics. L'elecció d'un tipus o un altre depèn de les característiques personals del mateix malalt i de la intensitat dels símptomes. La progressió del procés degeneratiu produeix un increment dels símptomes clínics que requereix un augment dels fàrmacs simptomàtics tant en quantitat com en nombre de preses diàries, així com la combinació de diferents medicaments. Això suposa un notable augment de la complexitat del tractament i el risc d'aparició de possibles efectes adversos.

Dificultats en el maneig de la malaltia de Parkinson

Inicialment, l'MP es caracteritza per una excel·lent resposta motora al tractament simptomàtic amb levodopa o agonistes dopaminèrgics. L'administració d'una dosi única de fàrmacs de semivida llarga o d'una o dues dosis diàries de levodopa produeixen una resposta clínica estable i mantinguda durant tot el dia¹⁰. És el que s'ha denominat habitualment com a període de "lluna de mel" de l'MP. A mesura que progressa la malaltia, es produeixen canvis que afecten la farmacocinètica i la farmacodinàmica que modifiquen la resposta al tractament; es fa més irregular, s'inicia més tard després de cada presa i pot no arribar a tenir efecte fins a la següent presa; també es produeixen respostes anòmales per hiperestimulació dels receptors que ocasionen moviments involuntaris o discinèsies¹¹. Sobre aquesta variabilitat no influeixen únicament fenòmens en l'absorció i metabolisme dels fàrmacs, sinó que també es produeixen canvis en l'expressió i sensibilitat dels mateixos receptors dopaminèrgics^{12,13,14}.

Aquesta situació obliga a iniciar noves estratègies terapèutiques com a adequació de la dosi, utilització de fàrmacs de semivida llarga o modificadors del catabolisme, amb la finalitat de perllongar més la resposta terapèutica. L'aparició de discinèsies també obliga a l'ús de fàrmacs antidiscinètics^{15, 16}. Això suposa una major complexitat del tractament de l'MP amb major nombre i tipus de fàrmacs utilitzats i, per tant, amb una major importància dels horaris i de la regularitat de l'administració; apareix una relació cada vegada més estreta entre les preses de la medicació i la millora dels símptomes extrapiramidals (taula 1). L'augment del nombre de dosis té, tanmateix, una influència negativa en l'adherència al tractament¹⁷.

El major nombre de fàrmacs utilitzats en el tractament simptomàtic de l'MP suposa un increment del risc d'efectes adversos i d'interaccions farmacològiques amb altres tractaments. D'altra banda, la necessitat d'incrementar el nombre de dosis diàries per fragmentació de la dosi i la relació temporal amb la millora dels símptomes exigeix una correcta administració horària. La supressió d'una dosi o el retard pot suposar una exacerbació de la simptomatologia. Aquest aspecte és especialment important en aquelles situacions en les quals el pacient ha de ser sotmès a dejuni per processos intercurrents, intervencions quirúrgiques o processos diagnòstics.

Un altre aspecte important és l'aparició d'un quadre clínic similar a l'MP, parkinsonisme farmacològic, per a l'ús de determinats fàrmacs; el seu ús en pacients amb MP produeixen empitjorament dels símptomes extrapiramidals. Els més freqüents són els antipsicòtics, així com antiemètics i procinètics; també s'han descrit en relació amb alguns antagonistes del calci, anticomercials i, en menor mesura, alguns antihipertensius i antiarítmics (taula 2)¹⁸. Són els que denominarem fàrmacs contraindicats. La freqüència d'utilització de fàrmacs contraindicats en pacients amb MP ha estat àmpliament estudiada en alguns àmbits concrets com els pacients ingressats on poden aconseguir fins al 40% d'ells en els diferents estudis^{19,20,21}. No disposem de dades sobre la situació en pacients ambulatoris, per la qual cosa s'obtenen únicament dades indirectes a partir dels serveis de farmacovigilància²². La complexitat de l'MP i del seu tractament fa aquests malalts especialment susceptibles a canvis en el seu tractament o possibles interaccions amb altres medicaments recomanats per altres processos, alguns molt freqüents en la població. Algunes d'aquestes interaccions són prou conegudes pels mateixos malalts i pels facultatius, mentre que d'altres són més desconegudes i, per això, tenen més risc de produir-se.

Per tant, les dificultats del tractament en l'MP les podem concretar en els punts següents:

- Principals efectes adversos dels diferents fàrmacs utilitzats en l'MP.
- Principals interaccions farmacològiques i alimentàries.
- Fàrmacs contraindicats.
- Pauta d'administració dels fàrmacs antiparkinsonians.

Efectes adversos

Cadascun dels fàrmacs utilitzats en el tractament de l'MP posseeix efectes adversos ben coneguts que afecten tant al sistema nerviós central com a nivell sistèmic. Posem especial atenció en aquells efectes adversos menys coneguts.

Dins del grup dels agonistes dopaminèrgics és ben coneguda l'aparició de fibrosi pleuropulmonar o re-

Taula 1. Fàrmacs utilitzats en la malaltia de Parkinson.

FÀRMAC	PRESENTACIONS DISPONIBLES	GRUP FARMACOLÒGIC
Levodopa + carbidopa	100/250 mg	Levodopa
Levodopa + carbidopa sostinguda	100/200 mg	Levodopa
Levodopa + carbidopa (gel intestinal)	Gel perfusió 20 mg/ml + 5 mg/ml	Levodopa
Levodopa + benserazida	200 mg	Levodopa
Levodopa + benserazida sostinguda	100 mg	Levodopa
Levodopa + carbidopa + entacapona	50/75/100/150/200 mg	Levodopa
Ropinirole	0,25/0,5/1/2/5 mg	Agonista dopaminèrgic
Ropinirole prolib	2/4/8 mg	Agonista dopaminèrgic
Pramipexole	0,18/0,7 mg	Agonista dopaminèrgic
Pramipexole alliberació sostinguda	0,26/0,52/1,05/2,1 mg	Agonista dopaminèrgic
Rotigotina	2/4/6/8 mg	Agonista dopaminèrgic
Bromocriptina	2,5/5 mg	Agonista dopaminèrgic
Apomorfina pen subcutània	10 mg/ml	Agonista dopaminèrgic
Apomorfina bomba	5 mg/ml	Agonista dopaminèrgic
Trihexifenidil	2/5 mg	Anticolinèrgic
Biperidèn	2/4 mg	Anticolinèrgic
Amantadina	100 mg	Antidiscinètic
Tolcapona	100 mg	Inhibidor COMT
Entacapona	100 mg	Inhibidor COMT
Selegilina	5 mg	Inhibidor MAO B
Rasagilina	1 mg	Inhibidor MAO B

Taula 2. Fàrmacs potencialment parkinsonitzants.

GRUP FARMACOLÒGIC	FÀRMACS	ALTERNATIVA
Neuroleptics	Típics: Fenotiazines Butirofenones Atípics: Risperidona	Clozapina Quetiapina
Antiemètics/procinètics	Benzamides: Metoclopramida Cleboprida	Domperidona Ondansetró
Antivertiginosos	Benzamides Sulpirida	Antihistamínic 2 ^a generació (excepte cetirizina i loratadina)
Profilàctics antimigranyosos	Antagonistes del calci: Flunarizina Cinnarizina	Betablocadors Topiramát
Antihipertensius	Reserpina Alfa-metildopa	IECA Antagonistes del calci
Antiarrítmics	Amiodarona	Indicació cardiològica
Antianginosos	Trimetazidina	Indicació cardiològica
Anticomicials	Valproat	Indicació neurològica

troperitoneal, i valvulopatia cardíaca; es relacionen amb agonistes dopaminèrgics ergòtics com pergolida o cabergolina²³. El seu ús és cada cop menys freqüent, substituïts per agonistes no ergòtics i que no presenten aquestes complicacions com rotigotina o pramipexole.

Major importància, pel seu menor coneixement i per la possibilitat d'un diagnòstic tardà, són els trastorns de control d'impulsos. Inclouen trastorns de conducta tals com hipersexualitat, compres compulsives, ludopatia, ingestes d'aliment copioses o conductes sense finalitat, augment de les aficions que interfereixen en les activitats diàries, generalment associades al tractament amb agonistes dopaminèrgics o unes altres com abús de medicació dopaminèrgica asso-

ciat generalment al tractament amb levodopa²⁴. Pot presentar-se fins a gairebé en un 40% de pacients tractats amb agonistes dopaminèrgics²⁵. Encara que existeixen qüestionaris validats pel seu diagnòstic, és necessari tenir en compte aquesta complicació pel seu diagnòstic precoç²⁶.

Interaccions farmacològiques i alimentàries

S'ha comprovat que, a mesura que avança la malaltia, cada cop és més important l'horari de la medicació. Aquelles situacions en les quals no es produeix un seguiment correcte de la pauta horària de la medicació per retard o oblit d'algunes preses, o bé modificacions en el procés d'absorció intestinal, ja sigui per trastorns de la motilitat intestinal, freqüent

en l'MP²⁷, o bé per efecte de l'administració conjunta d'altres fàrmacs poden produir un empitjorament clínic. Alguns d'aquests fàrmacs són d'ús habitual. Per exemple, l'administració conjunta de sulfat ferrós redueix l'absorció de levodopa amb el consegüent empitjorament clínic²⁸, per la qual cosa es recomana la ingesta separada en el temps de tots dos productes en cas que sigui necessària la seva administració. De la mateixa manera, és ben coneguda la reducció de l'efecte de la levodopa amb l'administració de dosis elevades de vitamina B₆²⁹ que pot trobar-se en múltiples productes d'ús comú.

També cal destacar interaccions no farmacològiques de l'administració de levodopa. Concretament amb la ingesta d'aliments i més específicament amb la ingesta de proteïnes. L'absorció de la levodopa, i amb aquesta la resposta clínica, pot estar interferida per la dieta. Els menjars rics en proteïnes, especialment rics en aminoàcids neutres, competeixen amb l'absorció de levodopa i redueixen la seva efectivitat^{30, 31}. Per tant, és aconsellable separar la ingesta de levodopa una hora de l'alimentació i evitar dietes riques en proteïnes les quals cal reservar per a la ingesta nocturna.

Un esment especial mereix l'anomenada síndrome serotoninèrgica que es caracteritza per agitació, delírium i símptomes motors com mioclònies³². Encara que els fàrmacs amb efecte serotoninèrgic no estan formalment contraindicats en els pacients amb MP, molts d'aquests pacients reben tractament crònic amb inhibidors de la monoaminoxidasa B (rasagilina, anteriorment selegilina) que pot incrementar el risc de desenvolupar aquesta síndrome; els principals grups inclouen fàrmacs antidepressius, especialment inhibidors de la recaptació de serotonina, analgèsics derivats opiacis, antiemètics, antitussígens, molts d'ells utilitzats de forma simultània en el mateix pacient (taula 3).

Medicaments contraindicats

Es consideren fàrmacs contraindicats aquells que la seva administració pot exacerbar la simptomatologia extrapiramidal per efecte directe en els receptors dopaminèrgics centrals en la major part dels casos. Les situacions en les quals amb major freqüència poden utilitzar-se medicaments contraindicats en l'MP són les següents^{18, 33, 34}.

Fàrmacs usats en el delírium i agitació: és una de les complicacions més freqüents en els pacients ingressats, especialment en els pacients d'edat avançada. Pot ser deguda a múltiples factors com a processos intercurrents, especialment infecciosos o en fases postoperatòries; altres factors que poden contribuir a la seva aparició és la introducció de nous fàrmacs, sobretot analgèsics. Aquests fàrmacs basen el seu efecte en un bloqueig de receptors dopaminèrgics especialment D₂ com els neurolèptics convencionals o típics (fenotiazines i butirofenones) i alguns atípics com la risperidona. Els neurolèptics que podrien ser

utilitzats amb major seguretat són la quetiapina i la clozapina encara que atès el risc potencial d'agranulocitosi d'aquest últim, es prefereix la quetiapina³⁵.

Fàrmacs antiemètics i procinètics: la major part d'aquests fàrmacs tenen una estructura similar als antipsicòtics amb efectes antidopaminèrgics i el consegüent risc d'empitjorament motor. Els fàrmacs més utilitzats són les benzamides (metoclopramida, cloboprida i altres). En cas de necessitar un d'aquests fàrmacs han de considerar-se altres opcions. Si és possible mantenir la via enteral o oral d'administració, el fàrmac d'elecció és la domperidona; encara que té un efecte antidopaminèrgic, no travessa la barreira hematoencefàlica amb la qual cosa no posseeix els efectes parkinsonitzants de la resta de fàrmacs. Quan no és possible la via oral, com els períodes postquirúrgics i atès que no disposem actualment de domperidona per via intravenosa, una alternativa amb menor risc és l'ondansetró, ja que el seu ús ha demostrat que no empitjora els símptomes parkinsonians³⁷. En el cas d'ús d'ondansetró, ha de tenir-se en compte la contraindicació d'ús concomitant amb apomorfina pel risc de desencadenar hipotensió greu quan s'associa a tractament amb ondansetró.

Fàrmacs antivertiginosos: molts d'ells, com la sulpirida, pertanyen al grup de les benzamides amb efectes similars als antiemètics o procinètics. Altres fàrmacs com la trimetazidina també poden desenvolupar parkinsonisme o augmentar la intensitat dels símptomes parkinsonians en pacients amb MP.

En cas necessari es recomana l'ús d'antihistamítics. Dins d'aquest grup també s'han relacionat amb l'aparició de parkinsonisme els derivats de la fenotiazina, antihistamítics tricíclics i tetracíclics, i derivats de piperazina. Entre els menys indicats es troben els antihistamítics de primera generació i alguns de segona generació com la cetirizina (derivat de la piperazina) i la loratadina (derivat de la fenotiazina).

Vasodilatadors antagonistes del calci: d'ús molt comú en el passat encara que les seves indicacions s'han restringit, alguns d'ells se segueixen utilitzant com a profilàctics de la migranya. Entre els més usats es troben la flunarizina i la cinarizina. En aquests casos han de ser substituïts per altres fàrmacs profilàctics com els betabloquidors.

Antihipertensius: la major part dels fàrmacs antihipertensius són ben tolerats en l'MP. Únicament han d'evitar-se compostos amb reserpina pel seu efecte deplector presinàptic de catecolamines, entre elles la dopamina, i l'alfa-metildopa.

Pauta d'administració

Hem vist que la progressió del procés neurodegeneratiu provoca una major complexitat en el tractament. En fases avançades, la major part de les pautes de tractament s'allunyen de les pautes de prescripció habituals en altres tipus de fàrmacs dividits en admi-

Taula 3. Fàrmacs implicats en la síndrome serotoninèrgica.

GRUP FARMACOLÒGIC	FÀRMAC
Inhibidors recaptació serotonina	Sertralina Fluoxetina Fluvoxamina Mirtazapina Paroxetina Citalopram Escitalopram
Altres antidepressius	Trazodona Nefazodona Buspirona Clorimipramina Venlafaxina IMAO
Anticonvulsius	Valproat
Analgèsics	Meperidina Fentanil Tramadol Pentazocina
Antitussígens	Dextrometorfan
Antimigranyosos	Triptans
Antiemètics	Metoclopramida Ondansetró
Antibiòtics	Linezolid
Altres	Liti

nistracions cada 12, 8 o 6 hores. Són freqüents les pautes d'administració de levodopa cada 3 o 4 hores i la necessitat de respectar el descans nocturn.

Aquesta situació té especial rellevància en els casos en els quals el pacient o el cuidador habitual no és el responsable directe de l'administració de la medicació, com pot ser un ingrés hospitalari. Estudis recents demostren que únicament un 10% dels pacients ingressats amb MP reben tota la medicació antiparkinsoniana de forma adequada¹⁹. Encara que no existeixen estudis amplis, s'ha demostrat un augment de la morbiditat i mortalitat dels pacients amb MP, així com un major temps d'ingrés i un major nombre d'altres a centres assistencials³⁸.

Situació especial és aquella en la qual ha de realitzar-se una supressió forçada de la medicació oral per diferents motius com processos patològics intercurrents o realització de determinades exploracions o intervencions. Els efectes de la supressió del tractament simptomàtic poden anar des d'un augment dels signes cardinals de la malaltia: rigidesa, bradicinèsia o tremolor, amb les seves conseqüències clíniques com a trastorn de la deglució, deambulació o mobilització de secrecions, fins a situacions més greus com la síndrome d'acinèsia aguda i hiperpirèxia³⁹. Existeixen escasses alternatives terapèutiques en casos de dejuni perllongat obligat previ a la realització d'una cirurgia en aquests pacients. En alguns serveis s'administra l'última dosi abans de la intervenció i es pro-

cura una reintroducció precoç dels fàrmacs. També són limitades les opcions de tractament substitutiu a l'administració oral dels fàrmacs; entre ells cal citar l'administració subcutània d'apomorfina, agonista dopaminèrgic D₁ i D₂ amb potència antiparkinsoniana similar a la levodopa⁴⁰. Posseeix una absorció ràpida encara que una semivida plasmàtica reduïda, aquest últim inconvenient pot ser suplert mitjançant l'administració amb bomba de perfusió. Un dels problemes fonamentals de la seva administració és la freqüent aparició de nàusees i vòmits que obliga l'ús de antiemètics; en pacients amb MP únicament pot utilitzar-se la domperidona per la seva absència d'efecte antidopaminèrgic central; no obstant això, actualment solament disposem d'administració per via oral o rectal. Una altra alternativa és la utilització de rotigotina per via transdèrmica. Alguns estudis han demostrat la seguretat de la seva administració en el període perioperatori⁴¹. La seva administració en pacients amb MP sotmesos a cirurgia o a dejuni pot ser útil en la reducció de la morbimortalitat. Altres estudis han demostrat la seguretat en el canvi de medicació dopaminèrgica per rotigotina de forma ràpida basant aquest canvi en l'equivalència de dosi^{42, 43, 44} (taula 4). La dosi màxima de rotigotina a administrar ha de ser de 16 mg al dia d'acord amb la fitxa tècnica de prescripció del fàrmac, encara que a l'estudi inicial d'eficàcia de rotigotina en monoteràpia en pacients amb MP inicial va demostrar l'eficàcia i seguretat fins a una dosi de 18 mg⁴⁵.

Taula 4. Conversió a rotigotina

FÀRMAC	FACTOR CONVERSIÓ (a mg de rotigotina)
Levodopa	(dosis en mg) x 0,033
Levodopa sostinguda	(dosis en mg) x 0,025
Duodopa	(perfusió mg/hora x hores dia de perfusió) x 0,037
Ropinirole	(dosis en mg) x 0,667
Pramipexole (sal)	(dosis en mg) x 3,333
Bromocriptina	(dosis en mg) x 0,333
Apomorfin a pen subcutània	(dosis en mg al dia) x 0,333
Apomorfin a bomba perfusió	(perfusió mg/hora x hores dia de perfusió) x 0,333
Rotigotina	(dosis en mg) x 1

Què s'ha de fer i què no s'ha de fer en un pacient tractat amb antiparkinsonians

El pacient amb MP ha de ser considerat com d'elevat risc de patir complicacions degudes als mateixos fàrmacs antiparkinsonians, canvis de tractament o interaccions farmacològiques i no farmacològiques. Algunes d'aquestes complicacions poden ser greus. Ha de tenir-se en compte la presència d'efectes adversos específics dels fàrmacs utilitzats en l'MP i moltes vegades no referits espontàniament pels pacients; en la major part d'aquests casos a causa de la seva més difícil relació amb l'ús de fàrmacs. Han de ser monitorats específicament amb la finalitat de realitzar-ne un diagnòstic precoç.

És important conèixer les interaccions tant farmacològiques com no farmacològiques que poden modificar la resposta clínica als fàrmacs antiparkinsonians. També cal considerar la freqüent utilització de fàrmacs que poden exacerbar la simptomatologia extrapiramidal, fins i tot produir-los en individus sans. Aquests fàrmacs són d'ús comú en patologies freqüents com trastorns gastrointestinals, quadres vertiginosos i altres.

Cal mantenir l'estimulació dopaminèrgica, especialment en pacients amb malaltia avançada. En situacions obligades de dejuni perllongat han de considerar-se vies alternatives per mantenir l'estimulació dopaminèrgica.

Conclusions

L'MP es produeix fonamentalment per la degeneració de les cèl·lules dopaminèrgiques de la substància negra mesencefàlica. El tractament és simptomàtic mitjançant la reposició de la dopamina per administració de levodopa o agonistes dopaminèrgics. Inicialment es caracteritza per una bona resposta inicial al tractament simptomàtic. No obstant això, durant l'evolució de la malaltia es produeix un increment de la complexitat del tractament tant en la pauta d'administració com en la varietat de fàrmacs utilitzats.

Donada l'estreta relació entre les dosis administrades i la millora dels símptomes extrapiramidals, els pacients estan exposats a múltiples interaccions que poden modificar aquesta resposta amb la consegüent exacerbació dels símptomes, que pot suposar un augment de la morbimortalitat per als malalts. El coneixement d'aquestes interaccions farmacològiques i no farmacològiques i la seva repercussió és el mecanisme clau per a la seva prevenció. D'altra banda, en la major part de casos existeixen alternatives terapèutiques que eviten aquestes complicacions.

Les interaccions farmacològiques en l'MP són comunes i associades a patologies freqüents en la població, com trastorns gastrointestinals, vertigen o tractaments psiquiàtrics. En tots aquets casos és important conèixer les alternatives terapèutiques existents.

Els pacients amb MP, especialment en fases avançades de la malaltia en els quals predominen els tractaments complexos, són especialment susceptibles a canvis de pauta d'administració o supressió amb el consegüent increment de la simptomatologia extrapiramidal i possibilitat de greus complicacions clíniques. En els casos en què sigui obligada la supressió del tractament s'han de considerar vies alternatives per mantenir l'estimulació dopaminèrgica fins poder reinstaurar el tractament habitual.

Bibliografia

1. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinic-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1992;55:181-4.
2. Schulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non recognition of depression and other non motor symptoms in Parkinson's disease. *Park Rel Disord* 2002;8:193-7.
3. Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ, Trafficante R. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 year. *MovDis* 2005;20:190-9.
4. Gaig C, Tolosa E. When does Parkinson's disease begin? *MovDis* 2009;24:S656-S664.
5. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, Nelson LM. Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003;157:1015-22.
6. Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega-QS, Díaz-Guzmán J, Rivera-Navarro J, Molina JA, Olazarán-Rodríguez J, Morales-González JM. La cohorte de ancianos NEDICES. Metodología y principales hallazgos neurológicos. *Rev Neurol* 2008;46:416-23.

7. Leibson CL, Maraganore DM, Bower JH, Ransom JE, O'Brien PC, Rocca WA. Comorbid Conditions Associated With Parkinson's Disease: A Population-Based Study. *Mov Dis* 2006;21:446-55.
8. Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, Hernan MA, Ascherio A. Survival of Parkinson's disease patients in a large prospective cohort of male health professionals. *MovDis* 2006;21:1002-7.
9. Driver JA., Kurth T, Buring JE, Gaziano JM, Logroscino G. Parkinson disease and risk of mortality: a prospective comorbidity-matched cohort study. *Neurology*. 2008;70:1423-30.
10. Goetz CG, Pal G. Initial management of Parkinson's disease. *BMJ* 2014; 349:1-11.
11. Aquino CC, Fox SH. Clinical Spectrum of Levodopa-Induced Complications. *Mov Dis* 2015;30:80-9.
12. Chase TN, Mouradian MM, Fabbri G, Juncos JL. Pathogenetic studies of motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*. 1988;27:3-10.
13. Mosharov EV, Borgkvist A, Sulzer D. Presynaptic Effects of Levodopa and Their Possible Role in Dyskinesia. *Mov Dis* 2015;30:45-53.
14. Stoessl AJ., Central Pharmacokinetics of Levodopa: Lessons From Imaging Studies. *Mov Dis* 2015;30:73-9.
15. Rascol O, Perez-Lloret S, Ferreira JJ. New treatments for levodopa induced motor complications. *MovDisord*. 2015;30:1451-60.
16. Schaeffer E, Pilotto A, Berg D. Pharmacological strategies for the management of levodopa-induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2014 Dec;28(12):1155-84.
17. Grosset D, Antonini A, Canesi M, Pezzoli G, Lees A, Shaw K, Cubo E, Martínez-Martín P, Rascol O, Negre-Pages L, Senard A, Schwarz J, Strecker K, Reichmann H, Storch A, Löhle M, Stocchi F, Grosset K. Adherence to antiparkinson medication in a multicenter European study. *MovDisord*. 2009;24:826-32.
18. Velazquez-Perez JM, Marsal-Alonson C. Trastornos del movimiento inducidos por fármacos. *RevNeurol* 2009;48(supl1):S57-S60.
19. Hou G, Wu L, Moore S, Ward C, York M, Atassi F, Fincher L, Nelson N, Sarwar A, Lai E. Assessment of appropriate medication administration for hospitalized patients with Parkinson's disease. *Park Rel Dis* 2012;18:377-81.
20. Derry CP, Shah KJ, Caie L, Counsell CE. Medication management in people with Parkinson's disease during surgical admissions. *PostgradMed J* 2010;86:334-37.
21. Gerlach OHH, Broen MPG, van Domburg PHMF, Vermeij AJ, Weber WEJ. Deterioration of Parkinson's disease during hospitalization: survey of 684 patients. *BCM Neurology* 2012;12:12.
22. Bondon-Guitton E, Perez-Lloret S, Bagheri H, BrefelCh, Rascol O, Montastruc JL. Drug-induced parkinsonism: A review of 17-years' experience in a regional pharmacovigilance center in France. *MovDis* 2011;26:2226-31.
23. Antonini A, Poewe W. Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease. *LancetNeurol*. 2007;6:826-9.
24. Weintraub D, David AS, Evans AH., Grant JE, Stacy M. Clinical Spectrum of Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. *Mov Dis* 2015;30:122-27.
25. Garcia-Ruiz PJ, Martinez JC, Alonso A, Herranz A, Vela L, Sanchez P, Mata M, Olmedilla N, Mahillo I. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:841-45.
26. Weintraub D, Stewart S, Shea JA, Lyons KE, Pahwa R, Driver-Dunckley ED, AdlerChH, Potenza MN, Miyasaki J, Andrew D, Siderowf AD, Duda JE, Hurtig HI, Colcher A, Horn SS., Stern MB, Voon V. Validation of the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (QUIP). *Mov Disord*. 2009; 24: 1461-67.
27. Fasano A, Visanji NP, Liu LWC, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *LancetNeurol* 2015; 14: 625-39.
28. Campbell NRC, Rankine D, Goodridge AE, Hasinoff BB, Kara M. Sinemet-ferrous sulphate interaction in patients with Parkinson's disease. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:599-605.
29. Leon AS, Spiegel HE, Thomas G, Abrams WB. Pyridoxine antagonism of levodopa in parkinsonism. *JAMA*. 1971;218:1924-7.
30. Cereda E, Barichella M, Pezzoli G. Controlled-protein dietary regimens for Parkinson's disease. *NutrNeurosci*. 2010;13:29-32.
31. LeWitt PA. Levodopa Therapy for Parkinson's Disease: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Mov Dis* 2015;30:64-72.
32. Boyer EW, Shannon M. The serotonergic syndrome. *NEJM* 2005;352:1112-20.
33. Burkhard PR. Acute and subacute drug induced movement disorders. *Park Rel Dis* 2014;20 (supl 1):108-12.
34. Lopez-Sendon J, Mena MA, Garcia de Yébenes J. Drug induced parkinsonism. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12:487-96.
35. Zhao LB, Fernandez HH. A review of pathophysiology and treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Drugs Aging* 2008; 25:665-82.
36. Mariscal A, HernandezMedrano I, Alonso Canovas A, Lobo E, Loinaz C, Vela L, Garcia Ruiz Espiga P, MartinezCastrillo JC. Manejo perioperatorio de la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 2012;27:46-50.
37. Zoldan J, Friedberg G, Livneh M, Melamed E. Psychosis in advanced Parkinson's disease: treatment with ondansetron, a 5-HT3 receptor antagonist. *Neurology*. 1995 Jul;45(7):1305-08.
38. Woodford H, Walker R. Emergency hospital admissions in idiopathic Parkinson's disease. *MovDis* 2005;20:1104-8.
39. Mizuno Y, Takubo H, Mizuta E, Kuno S. Malignant syndrome in Parkinson's disease: concept and review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003;9 (Suppl 1):S3-9.
40. Mariscal A, Medrano IH, Cánovas AA, Lobo E, Loinaz C, Vela L, Espiga PG., Castrillo JC. Perioperative management of Parkinson's disease. *Neurología*. 2012;27:46-50.
41. Korczyn AD, Reichmann H, Boroojerdi B, Häck HJ. Rotigotine transdermal system for perioperative administration. *J Neural Trans* 2007 ;114 :219-21.
42. Goetz CG, Blasucci L, Stebbins GT. Switching dopamine agonists in advanced Parkinson's disease: is rapid titration preferable to slow? *Neurology* 1999;52:1227-29.
43. LeWitt PA, Boroojerdi B, MacMahon D, Patton J, Jankovic J. Overnights with oral dopaminergic agonists to transdermal rotigotine patch in subjects with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:256-65.
44. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CL. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *MovDis* 2010;25:2649-53.
45. The Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *ArchNeurol* 2003;60:1721-8.

A un clic...

Recomanacions, avaluacions i guies

- Antibiòtics en faringitis en adults.** En la faringitis en adults no es recomana prescriure antibiòtics excepte quan el resultat de la tècnica antigènica ràpida és positiu. Recomanacions Essencial.
- Antibiòtics en infeccions del tracte respiratori inferior en adults.** No es recomana el tractament rutinari d'antibiòtics en pacients amb infeccions del tracte respiratori inferior en què es descarta clínicament la presència de pneumònia i sense comorbiditat respiratòria de base. Recomanacions Essencial.
- Antibiòtics en rinosinusitis aguda en infants.** La rinosinusitis aguda no s'ha de tractar sistemàticament amb antibiòtics, excepte quan hi hagi criteris clínics que recolzin una probable etiologia bacteriana, especialment en els casos greus, casos que empitjoren o amb persistència de símptomes. Recomanacions Essencial.
- Guia per a la prevenció i el control de l'hepatitis C.** Quaderns de Salut Pública. Departament de Salut.
- Hidroclorotiazida i gota. Seguiment de la funció tiroïdal en pacients tractats amb amiodarona. Quina seria la millora alternativa terapèutica al nadolol?** CIM virtual del CedimCat.

Seguretat en l'ús de medicaments

- Inhibidors de la bomba de protons i risc de lupus eritematós cutani subagut. Canagliflozina i risc de fractura. Donepezil i risc de rabdomiòlisi i de síndrome neurolèptica maligna. Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS.** Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya.

Formació

- 10 edició del programa de formació "La pràctica clínica diària i l'ús racional dels medicaments".** S'adreça als professionals sanitaris dels equips d'atenció primària (metges, infermers, farmacèutics, farmacòlegs), així com als farmacèutics de les oficines de farmàcia. Es realitza amb la col·laboració de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFiC).

Informació per als pacients

- Què passa si prenc un medicament caducat?** Canal Medicaments i Farmàcia. Canal Salut.
- Quins riscos tenen els medicaments opioides?** Canal Medicaments i Farmàcia. Canal Salut.
- Tinc intolerància a la lactosa. Puc prendre medicaments que en contenen?** Canal Medicaments i Farmàcia. Canal Salut.
- Informació pràctica sobre el tractament de la diabetis mellitus de tipus 2.** Canal Medicaments i Farmàcia. Canal Salut.

Data de redacció: **Gener 2016**

En el proper número: **Novetats terapèutiques.**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Direcció: Francesc Brosa Llinares

Subdirecció: Antoni Gilabert i Perramon

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comitè científic: Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrdejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria Tècnica:

Suport tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Farmàcia i del Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

El Butlletí d'Informació
Terapèutica és
membre de la
INTERNATIONAL
SOCIETY OF DRUG
BULLETINS

