

## **Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson en Estadio Inicial**

Carlos Juri C<sup>1</sup>, MariCruz Rodríguez-Oroz<sup>2</sup> y José Obeso I<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Neurología

Escuela de Medicina

Pontificia Universidad Católica de Chile

<sup>2</sup>Departamento de Neurología

Clínica Universitaria de Navarra y Centro de Investigaciones Médicas Aplicadas (CIMA). Universidad de Navarra. España.

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra pars compacta (SNc) en la que se produce un depósito de material proteico rico en alfa sinucleína en el citoplasma de las neuronas, formando cuerpos de inclusión conocidos como cuerpos de Lewy (1). Sin embargo, la extensión del proceso patológico abarca más que la SNc desde el inicio de la enfermedad, comprendiendo locus ceruleus, nucleus basalis, hipotálamo, corteza cerebral, núcleos motores de los nervios craneales y componentes centrales y periféricos del sistema nervioso autónomo (2). Esta extensión del proceso neuropatológico progresa con la evolución de la enfermedad, adquiriendo un papel muy importante en etapas avanzadas donde las manifestaciones no motoras cobran marcada relevancia.

### **Evolución de la EP.**

La EP es una enfermedad neurodegenerativa que se desarrolla lentamente a lo largo de los años de modo que en el momento del inicio de los síntomas, han transcurrido varios años de muerte neuronal y adaptaciones neurofisiológicas y neuroquímicas que han evitado la aparición de las manifestaciones clínicas. Si bien los datos no son absolutamente concordantes, la mayoría de los estudios con neuroimagen funcional (SPECT y PET) del estado dopaminérgico estriatal, así como los estudios postmortem, señalan el período preclínico de la enfermedad entre 4 y 13 años antes del inicio de los

síntomas (3-6). Se reconoce además que en el momento de la aparición de éstos, la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra pars compacta alcanza al menos al 50% y la disminución de las concentraciones de dopamina estriatal bordea el 60% (1). Se entiende, por tanto, que el concepto etapa inicial o avanzada, tienen solo validez relativa en el contexto clínico. Con fines prácticos dividiremos la evolución de la EP en las siguientes etapas:

**Etapa presintomática:** desde el inicio del proceso neurodegenerativo al comienzo de los síntomas. Período clínicamente silente y aún difícil de pesquisar. El uso de neuroimagen funcional puede permitir el diagnóstico en esta etapa en poblaciones susceptibles (ej. Portadores de mutaciones asociadas a formas familiares de EP (7)). Su importancia radica en que es el período ideal para establecer terapias neuroprotectoras que prevengan del desarrollo de la fase clínica.

**Etapa inicial:** Comprende el período que transcurre entre el inicio de los síntomas y aproximadamente los primeros 5 años de evolución. Más que por un período concreto de tiempo está definida por la aparición de complicaciones asociadas al tratamiento farmacológico. Es en esta etapa en la cual las intervenciones realizadas se esforzarán en mejorar la calidad de vida sin agravar el avance de la enfermedad.

**Etapa Intermedia:** Período que transcurre después de la aparición de complicaciones motoras relacionadas con la terapia dopaminérgica y que habitualmente ocurre entre los 5 y 10 años del inicio de los síntomas. A medida que la EP progresa, en las fases avanzadas, además de las complicaciones motoras se hacen evidente manifestaciones psiquiátricas, cognitivas, autonómicas y otras que dificultan marcadamente el manejo de estos pacientes. La figura 1 resume la evolución en EP.

La descripción anterior como se menciona tiene un carácter práctico en la clínica, mas no se correlaciona necesariamente con la evolución de parámetros cuantificables de pérdida dopaminérgica por neuroimagen o neuropatología (8), si bien es cierto que la pérdida neuronal es progresiva a lo largo de todo el proceso.

En el presente artículo abordaremos el abordaje terapéutico de los pacientes con EP en las etapas iniciales e intermedias de la enfermedad, considerando como requisito un diagnóstico adecuado, tema que está fuera del ámbito esta revisión.

### **Principios del tratamiento.**

La presente revisión la EP es una condición que carece de tratamiento curativo, por lo tanto en la actualidad los objetivos del tratamiento son eminentemente sintomáticos. Al iniciar tratamiento en pacientes con EP debemos considerar:

1. Disminuir y evitar el aumento en la velocidad de progresión de la enfermedad (neuroprotección) si fuera posible.
2. Ofrecer el mejor tratamiento sintomático disponible, considerando la necesidad de reducir el riesgo de complicaciones motoras valorando la condición y los requerimientos funcionales del paciente.
3. Minimizar los efectos adversos derivados del uso de la medicación.
4. Estimular el empleo de medidas no farmacológicas que ayuden en el control de los síntomas (ej. actividad física regular)
5. Educar sobre los aspectos relevantes de la enfermedad.

A continuación revisaremos cada uno de estos puntos respecto de la terapia en EP.

**Neuroprotección en EP:** como se mencionó previamente, la EP evoluciona clínicamente silente durante varios años antes del inicio de los síntomas y lo sigue

haciendo una vez que se han instaurado los mismos. Estudios mediante PET con 18 F-Dopa han estimado la velocidad de pérdida de dopamina estriatal a través de la captación del radiofármaco en el estriado como marcador indirecto de la pérdida neuronal dopaminérgica entre 5 y 10% anual (3, 6). En la medida en que se logre reducir la velocidad de muerte neuronal será posible prolongar la fase presintomática y por tanto, el tiempo de función motora normal en nuestros pacientes. Se han evaluado varias terapias neuroprotectoras en EP durante los últimos 20 años, no existiendo hasta hoy ningún fármaco que haya demostrado de modo irrefutable un resultado favorable (9). Sin embargo se ha logrado extraer cierta información válida que sirve como guía. La tabla 1 señala los fármacos más relevantes evaluados como neuroprotectores.

*Selegilina.* El estudio DATATOP realizado al inicio de los años 90 evaluó en forma prospectiva, doble ciego, randomizado y controlado contra placebo el posible efecto neuroprotector de selegilina (fármaco inhibidor de la MAO B) versus Vitamina E en altas dosis (2000 UI/día) (10). Si bien demostró inicialmente un mejor estado motor en los pacientes tratado con selegilina versus placebo al año de seguimiento, evaluaciones posteriores demostraron que este efecto era dependiente de la mejoría sintomática producida por el fármaco y no podía atribuirse exclusivamente a una acción neuroprotectora (11). Estudios posteriores han arrojado el mismo resultado. Sin embargo, dado su efecto sintomático leve es una alternativa susceptible de ser usada en pacientes en etapas iniciales en los que se desee retrasar el inicio de la terapia dopaminérgica.

La posible acción neuroprotectora de los *agonistas dopaminérgicos* no ergóticos (pramipexole, ropinirole), ha sido evaluada en sendos estudios prospectivos versus levodopa en pacientes con EP de reciente diagnóstico. En el estudio CALM-PD evaluó de modo prospectivo, doble ciego y randomizado frente a levodopa, el efecto del

pramipexole durante un periodo de seguimiento de 2 años mediante evaluaciones clínicas y SPECT para marcar el transportador de dopamina en el estriado como medida indirecta de la innervación DA (12). Se encontró una pérdida del marcador para transportador de DA menor en los pacientes tratados con pramipexol que en los tratados con levodopa. El otro estudio llamado REAL-PET (13), evaluó de modo prospectivo, doble ciego y randomizado el efecto del ropinirole versus levodopa utilizando PET con 18F-Dopa como marcador de la pérdida de captación estriatal de levodopa, obteniendo resultados similares. Mostró una menor reducción de la captación del radiofármaco en el grupo tratado con agonista versus el grupo tratado con levodopa. Si bien estos datos sugieren un efecto neuroprotector de ambos agonistas, debe considerarse en su interpretación la posibilidad de que realmente sea la levodopa quien actúe aumentando el daño neuronal y de que el uso de técnicas de imagen funcional añada un problema metodológico.

La interpretación de las pruebas de imagen, un proceso con múltiples pasos y en el cual está implicado el mecanismo de manejo del radioligando a nivel sináptico o intraneuronal puede proporcionar resultados difíciles de interpretar (mecanismos de autorregulación de receptores, adaptaciones en la tasa de decarboxilación, etc) (14). A pesar de las limitaciones mencionadas, estos datos sugieren que, respecto a la levodopa, el uso de agonistas DA otorga un cierto beneficio sobre la progresión de la enfermedad y es por tanto un dato a tener en cuenta en la elección del tratamiento inicial de la EP. También se han realizado estudios con agonistas dopaminérgicos ergóticos (cabergolina, bromocriptina, pergolide) mostrando resultados similares a los ya descritos (15-17).

El posible efecto neuroprotector de la levodopa también ha sido sometido a evaluación. Datos *in vitro* han mostrado reiteradamente que la levodopa puede resultar tóxica para las neuronas dopaminérgicas, básicamente a través de fenómenos de oxidación y producción de radicales libres. Sin embargo estos datos no han sido confirmados en los modelos *in vivo*, puesto que los niveles de antioxidantes presentes en la SNc y en especial la presencia de la glía, parecen proteger a las neuronas dopaminérgicas de estos factores derivados del uso de la levodopa (18).

Para evaluar esto en el humano se realizó el estudio ELLDOPA (19) en el que se valoró de forma prospectiva, doble ciego y contra placebo el posible efecto neuroprotector de la levodopa. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de EP reciente y el seguimiento fue de 9 meses. La valoración fue clínica y en un subgrupo de estos pacientes se empleó un estudio de neuroimagen con mediante SPECT con B-CIT para marcar el transportador de dopamina como indicador del grado de inervación DA estriatal. Si bien los datos clínicos favorecieron un posible efecto neuroprotector de la levodopa, pues los pacientes de este grupo presentaron mejor condición motora versus placebo después de 2 semanas de suspendido el tratamiento (*wash-out*), el SPECT mostró menor marcaje de receptores de DA, indicador de mayor pérdida neuronal, en los pacientes tratados con levodopa que en los tratados con placebo, lo que sugiere que la levodopa puede favorecer la progresión de la enfermedad. La contradicción entre los resultados clínico y de imagen implica los resultados de este estudio deben mirarse con cautela por lo ya señalado respecto a los estudios de la neuroimagen funcional y la imposibilidad de excluir un efecto de larga duración de la levodopa.

Numerosos otros fármacos se han evaluado como neuroprotectores con pobres resultados. Los que mayores esperanzas han producido son el uso de *coenzima Q-10*

(1200 mg/día) que en un ensayo prospectivo, doble ciego, controlado contra placebo (20) mostró beneficio significativo del coenzima Q-10 a 16 meses de seguimiento. Sin embargo el análisis detallado demuestra que el beneficio es evidente desde el inicio del estudio, lo cual representa probablemente un beneficio sintomático más que un efecto neuroprotector.

Otro medicamento evaluado ha sido *Rasagilina*, inhibidor selectivo e irreversible de la MAO-B. En un estudio randomizado, controlado con placebo, doble ciego y con grupos paralelos (21) demostró un efecto significativo aunque modesto a las 26 semanas de seguimiento contra placebo, en la escala unificada de evaluación motora. No es posible extraer conclusiones sobre su posible efecto neuroprotector con los datos disponibles en la actualidad.

**Mejor Tratamiento Sintomático Disponible.** Como hemos revisado, no existe hasta la fecha un fármaco neuroprotector demostrado en la EP. Por ello, la terapia en estos pacientes sigue siendo el mejor tratamiento sintomático posible. Sin embargo, a la luz de los datos disponibles en cuanto a progresión de enfermedad y aparición de complicaciones se pueden elaborar ciertas líneas de relativo consenso en este respecto.

**Potencia del fármaco:** desde el punto de vista terapéutico la levodopa es el fármaco de uso oral más potente conocido hasta la fecha para la EP. Por lo anterior casi la totalidad de los pacientes con EP la utilizarán en algún momento de la evolución de la enfermedad. Con el uso de levodopa se logra reducir significativamente la rigidez, la bradicinesia y en menor medida el temblor, signos cardinales de la EP. Un aspecto muy importante a tener en cuenta es que la introducción del tratamiento con levodopa supuso una reducción en la mortalidad de los pacientes con EP (22). Los síntomas que mejor responden a la terapia con levodopa (en realidad a todos los agentes dopaminérgicos)

son los apendiculares, mientras que las manifestaciones axiales ( imantación y festinación de la marcha, disartria etc) tienden a ser más resistentes. A la levodopa le siguen en potencia los agonistas dopaminérgicos, los cuales son un grupo heterogéneo de fármacos con potencias también variables. En la tabla 2 se presentan las equivalencias de potencia terapéutica entre los distintos agonistas dopaminérgicos.

**Capacidad de inducir complicaciones.** Otro aspecto importante de los fármacos antiparkinsonianos es su capacidad para inducir complicaciones a largo plazo. Se entiende por éstas especialmente a las fluctuaciones motoras, manifestadas primeramente como fallos de fin de dosis y a las discinesias asociadas al efecto de la medicación. Alrededor de un 40% a 80% de los usuarios de levodopa desarrollarán discinesias al cabo de 5 a 10 años de tratamiento (23), de intensidades variables, pero que en ocasiones puede llegar a ser muy discapacitantes. Se reconocen como factores de riesgo para ellas la aparición precoz de la EP (en edades inferiores a 45 años), la gravedad de la enfermedad, los años de tratatamiento y dosis inicial de levodopa (son más frecuentes y aparecen más rápidamente en pacientes con enfermedad avanzada tratada con dosis iniciales altas de levodopa) (23).

Los estudios mencionados con agonistas dopaminérgicos no ergóticos, así como también con los ergóticos (bromocriptina, pergolide y cabergolina), han mostrado que la incidencia de discinesias a mediano plazo de seguimiento (hasta 5 años), es menor en los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, que en los tratados con levodopa desde el inicio (13, 15-17, 24). Sin embargo, la mayoría de los estudios revela un significativo menor rendimiento motor en los tratados con agonistas respecto de los tratados con levodopa. Otro aspecto importante en la aparición de complicaciones motoras de largo plazo, en especial discinesias, está relacionado con el modo de



administración de los fármacos. Desde un punto de vista funcional los ganglios basales parecen organizados como estructuras dinámicas sobre un tono permanente de estimulación dopaminérgica (25). En condiciones normales el grado de estimulación dopaminérgica sobre el estriado varía muy poco. En los pacientes con EP se produce una marcada dependencia de la dopamina exógena aportada mediante los fármacos, lo que condiciona importantes fluctuaciones en el tono dopaminérgico del sistema, con momentos de hiperestimulación, seguido por períodos de práctica ausencia de dopamina. Aparentemente estas variaciones cíclicas favorecerían la aparición de discinesias, como lo muestra el fenómeno de que la administración continua de los mismos fármacos se asocia a una marcada reducción de las mismas (26, 27).

La elección de la terapia inicial de la EP tiene 2 elementos fundamentales, 1) la potencia del fármaco, en el cual sin duda levodopa es el más ventajoso y 2) el riesgo de complicaciones a largo plazo, siendo los agonistas dopaminérgicos quienes tienen el mejor perfil en este aspecto.

La tendencia actual es iniciar la terapia farmacológica de la EP mediante agonistas dopaminérgicos, a dosis terapéuticas útiles, tratando de favorecer la estimulación dopaminérgica continua. La levodopa como tratamiento inicial se empleará en aquellos pacientes que no toleran o no logran un beneficio clínico suficiente a sus demandas con el empleo de agonistas dopaminérgicos.

Habitualmente el uso de agonistas dopaminérgicos en monoterapia permite el control adecuado de la enfermedad por un tiempo variable de aproximadamente 2 años. Lo habitual es que después de este tiempo, el tratamiento resulte insuficiente para el control de los signos de la enfermedad, por lo que se deberá agregar levodopa para alcanzar un beneficio suficiente. El uso de levodopa en estos casos se hará a la dosis mínima

suficiente y evitando grandes variaciones en sus concentraciones plasmáticas, para lo cual su uso en asociación con un inhibidor de la enzima catecol orto metil transferasa (COMT), como entacapone puede ser recomendable. En los últimos años, la aparición de la llamada triple terapia en la que se combina levodopa, carbidopa (inhibidor periférico de la dopa decarboxilasa) y entacapone ( inhibidor de la COMT) en un mismo comprimido, parece ser una buena alternativa teórica para reducir las complicaciones a largo plazo. En el momento actual, los ensayos clínicos que pretenden dilucidar esta cuestión están en desarrollo (28).

**Evitar las complicaciones:** Las complicaciones derivadas del uso de fármacos antiparkinsonianos pueden dividirse en agudas y crónicas. Las primeras son las producidas de forma inmediata a la toma del fármaco y las segundas aparecen a largo plazo tras la toma continuada del tratamiento.

#### 1. Agudas

- a) **Tolerancia digestiva:** La principal complicación de los fármacos dopaminérgicos al inicio del tratamiento es digestiva. Muchos pacientes desarrollan náuseas e incluso vómitos con cada toma, secundario a la estimulación dopaminérgica sobre centros bulbares. El inicio de la medicación, mediante una pauta ascendente progresiva tanto para la levodopa como para los agonistas dopaminérgicos minimiza este fenómeno. En ocasiones este problema se reduce sensiblemente con la toma de un antiemético como la domperidona. Puede resultar más útil consumir los fármacos cerca de las comidas al inicio del tratamiento (aunque disminuye parcialmente su absorción) y agregar algún procinético digestivo, donde domperidona es el preferido.

b) **Complicaciones cardiovasculares:** la hipotensión ortostática es relativamente frecuente aún cuando habitualmente es bien tolerada y fácil de resolver con medidas generales. En algunos casos puede ser intenso y limitar el uso de estos fármacos. En este grupo de pacientes se debe evaluar la posibilidad de que presenten un cuadro parkinsoniano plus con compromiso autonómico importante como la atrofia multisistema. Los agonistas dopaminérgicos de la familia de los ergóticos (bromocriptina, pergolide, cabergolina), se han asociado a riesgo de fibrosis de válvulas cardíacas y de serosas, en un efecto dosis dependiente, por lo que se debe tener consideración en el uso a largo plazo y controlar esta posibilidad en los sometidos a este tratamiento (29).

## 2. Crónicas.

a) **Complicaciones motoras:** discutidas previamente.

b) **Complicaciones psiquiátricas:** la aparición de complicaciones psiquiátricas es relativamente frecuente en etapas avanzadas de la enfermedad, pero rara vez se presentan en las etapas iniciales del tratamiento, por lo que no se explican en detalle en este capítulo. El riesgo de inducir psicosis asociado con el tratamiento antiparkinsoniano en orden decreciente es: anticolinérgicos, selegilina, amantadina, agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la COMT, levodopa de liberación sostenida y levodopa de liberación estándar (30). Lo anterior debe ser tenido en consideración especialmente en pacientes con deterioro cognitivo o antecedentes de complicaciones psiquiátricas.

## **Terapias Sintomáticas no Dopaminérgicas**

Aparte de los fármacos con acción característicamente sobre los receptores dopaminérgicos (levodopa y agonistas dopaminérgicos), existen otros medicamentos que se emplean en el tratamiento de la EP.,

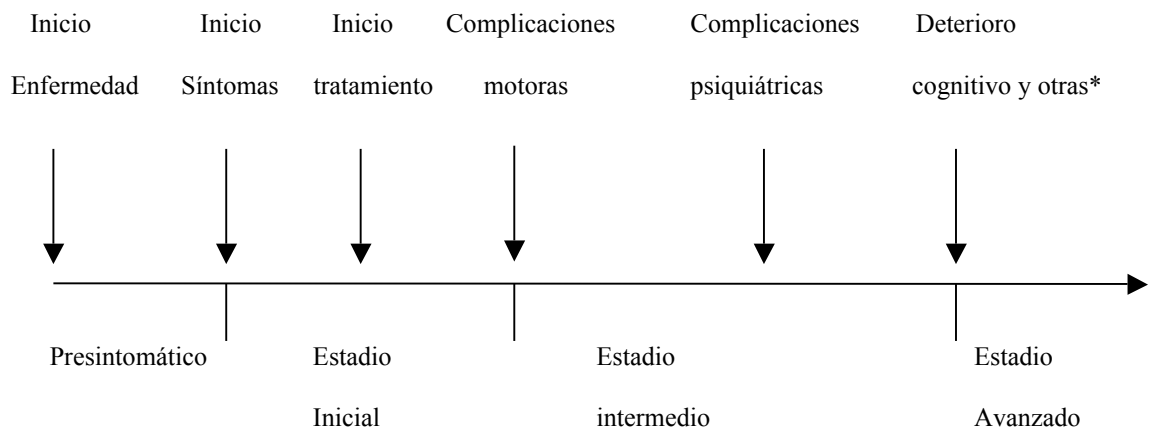
**Anticolinérgicos.** Estos fármacos han demostrado utilidad en la enfermedad de Parkinson desde hace más de un siglo, siendo los primeros en emplearse. Su principal utilidad radica en el control del temblor (presente en alrededor de un 75% de los pacientes con EP) con menor efecto sobre los otros signos cardinales (rigidez, bradicinesia) (31). Debe tenerse en cuenta que producen numerosas y frecuentes complicaciones de tipo cognitivo (somnolencia, confusión), cardiovascular (arritmias) y autonómicas (retención urinaria), por lo cual actualmente su uso es escaso dentro del arsenal terapéutico disponible en la EP, quedando reservado especialmente para sujetos jóvenes con temblor que responde escasamente a la terapia habitual mencionada.

**Amantadina:** Descrita inicialmente como antiviral, posee utilidad relativa en el control de la rigidez y la bradicinesia de la EP (32), particularmente en etapas iniciales. Además en los últimos años se ha mostrado efectivo para el manejo de las discinesias relacionadas al uso de levodopa (33). Su principal limitación reside en que su beneficio suele ser transitorio, restringido a algunos meses, aunque este hecho está en entredicho. Su mecanismo de acción no está del todo establecido, ya que además de antagonizar los receptores NMDA tiene efecto sobre la liberación directa de dopamina desde la terminación presináptica y acción anticolinérgica que debe ser tomada en cuenta en el perfil de sus efectos secundarios.

**Medidas no farmacológicas:** el empleo de fármacos es hasta la fecha imprescindible para el tratamiento de pacientes con EP durante su evolución. No obstante, las medidas no farmacológicas son también una herramienta útil para un manejo integral. En etapas iniciales el paciente debe reconocer la importancia de mantenerse activo físicamente, idealmente mediante un programa de ejercicios periódicos que puede ser llevado a cabo solo o en grupo y que deben estar adaptados a sus necesidades y posibilidades físicas. Actividades como la natación, caminata, baile, son muy útiles y deben ser estimuladas. Un tema de inquietud habitual en los pacientes es la alimentación. No existen hasta la fecha datos que relacionen claramente a los diferentes tipos de alimentación o nutrientes con el riesgo de desarrollar EP o que alteren su progresión. Mención aparte merece el café cuyo consumo se ha asociado en estudios epidemiológicos con una menor incidencia de EP, pero sobre el cual los datos aún no son concluyentes. Se debe recomendar una dieta balanceada, como en toda persona, rica en fibras y abundante en líquidos en aquellos pacientes aquejados por constipación, frecuente en EP. Los suplementos vitamínicos evaluados no han demostrado beneficios en EP.

**Educación:** La EP es una enfermedad crónica degenerativa, que acompaña al individuo durante toda su vida desde su aparición y que en muchos casos marca buena parte de su actividad, determinando incapacidad laboral precoz y alteraciones del ánimo y cognitivas con mayor frecuencia que en la población sana. Es por ello importante educar al paciente sobre los aspectos relevantes de su enfermedad y entregar ciertas herramientas de juicio para evaluar su respuesta a las terapias, que lo hagan a él participe del tratamiento. Reconocer ciertas manifestaciones propias de la enfermedad y conocer claramente las limitaciones que la medicina tiene hoy sobre su tratamiento ayudan a disminuir la ansiedad presente en toda enfermedad, particularmente en ésta y

aumentan la confianza en el equipo médico y con ello la adherencia al tratamiento. La aceptación del diagnóstico y de los cambios en la forma de vida que necesariamente esto implica para el paciente y sus familiares en ocasiones requiere ayuda psicológica especializada. Especialmente en etapas avanzadas se debe considerar el apoyo y la instrucción sobre la enfermedad para el cuidador y los acompañantes.



\*: Trastorno autonómico, inestabilidad postural y manifestaciones que no responden a levodopa, como imantación de la marcha,

Figura 1: estadios de la evolución de la Enfermedad de Parkinson.

Metabolismo mitocondrial	Coenzima Q-10
Antioxidantes	Selegilina, rasagilina, ácido ascórbico, vitamina E, ¿agonistas dopaminérgicos?
Antiapoptótico	Agonistas dopaminérgicos
Antagonistas NMDA	Amantadina

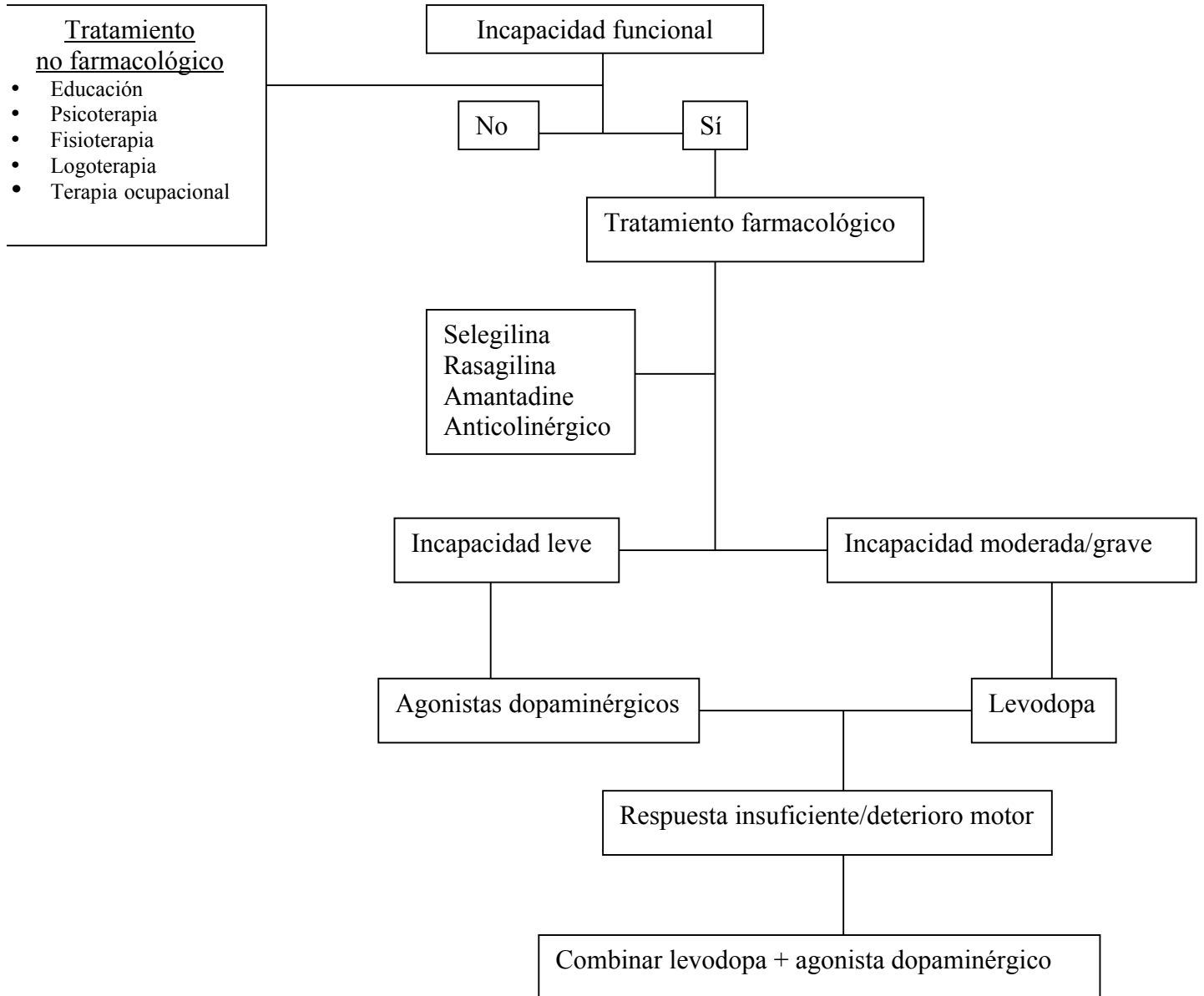
**Tabla 1:** Posibles mecanismos de acción de fármacos con supuesta actividad neuroprotectora en E.P.



	Dosis inicial (mg por día)	Dosis media efectiva (mg por día)	Vida media plasmática (horas)	Número de tomas	Dosis equivalente
Pramipexole	0.3	1 - 3	8-12	3	1
Ropinirole	3	9 -12	6-9	3	4
Bromocriptina	3.7	15-20	6	3	10
Pergolide	0.5	3 - 5	16	2 a 3	1
Cabergolina	1	2 - 6	68	1 a 2	1.5

**Tabla 2:** Características farmacológicas y equivalencia de dosis entre los agonistas dopaminérgicos.

## Algoritmo de Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson en Estadio Inicial



Modificado de Grandas F, Obeso J, Tolosa E. editores en Tratado sobre la enfermedad de Parkinson. Madrid. Luzán;2004:472

## Referencias:

1. Forno, L.S., *Neuropathology of Parkinson's disease*. J Neuropathol Exp Neurol, 1996. **55**(3): p. 259-72.
2. Braak, H., et al., *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease*. Neurobiol Aging, 2003. **24**(2): p. 197-211.
3. Morrish, P.K., et al., *Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with (18F)dopa PET*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998. **64**(3): p. 314-9.
4. Nurmi, E., et al., *Rate of progression in Parkinson's disease: a 6-(18F)fluoro-L-dopa PET study*. Mov Disord, 2001. **16**(4): p. 608-15.
5. Morrish, P.K., G.V. Sawle, and D.J. Brooks, *The rate of progression of Parkinson's disease. A longitudinal (18F)DOPA PET study*. Adv Neurol, 1996. **69**: p. 427-31.
6. Hilker, R., et al., *Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F 18 activity*. Arch Neurol, 2005. **62**(3): p. 378-82.
7. Khan, N.L., et al., *Progression of nigrostriatal dysfunction in a parkin kindred: an (18F)dopa PET and clinical study*. Brain, 2002. **125**(Pt 10): p. 2248-56.
8. Hughes, A.J., et al., *Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992. **55**(3): p. 181-4.
9. Schapira, A.H. and C.W. Olanow, *Neuroprotection in Parkinson disease: mysteries, myths, and misconceptions*. Jama, 2004. **291**(3): p. 358-64.
10. *Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. The Parkinson Study Group*. N Engl J Med, 1993. **328**(3): p. 176-83.
11. *Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP subjects not requiring levodopa. Parkinson Study Group*. Ann Neurol, 1996. **39**(1): p. 29-36.
12. *Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression*. Jama, 2002. **287**(13): p. 1653-61.
13. Whone, A.L., et al., *Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study*. Ann Neurol, 2003. **54**(1): p. 93-101.
14. Guttman, M., et al., *Influence of L-dopa and pramipexole on striatal dopamine transporter in early PD*. Neurology, 2001. **56**(11): p. 1559-64.
15. Bracco, F., et al., *The long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in early Parkinson's disease: final results of a 5-year, double-blind, levodopa-controlled study*. CNS Drugs, 2004. **18**(11): p. 733-46.
16. Bonuccelli, U., A. Colzi, and P. Del Dotto, *Pergolide in the treatment of patients with early and advanced Parkinson's disease*. Clin Neuropharmacol, 2002. **25**(1): p. 1-10.
17. Ramaker, C. and J.J. Hilten, *Bromocriptine/levodopa combined versus levodopa alone for early Parkinson's disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2002(2): p. CD003634.

18. Camp, D.M., D.A. Loeffler, and P.A. LeWitt, *L-DOPA does not enhance hydroxyl radical formation in the nigrostriatal dopamine system of rats with a unilateral 6-hydroxydopamine lesion*. J Neurochem, 2000. **74**(3): p. 1229-40.
19. Fahn, S., et al., *Levodopa and the progression of Parkinson's disease*. N Engl J Med, 2004. **351**(24): p. 2498-508.
20. Shults, C.W., et al., *Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline*. Arch Neurol, 2002. **59**(10): p. 1541-50.
21. *A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study*. Arch Neurol, 2005. **62**(2): p. 241-8.
22. Clarke, C.E., *Mortality from Parkinson's disease in England and Wales 1921-89*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1993. **56**(6): p. 690-3.
23. Ahlskog, J.E. and M.D. Muentner, *Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature*. Mov Disord, 2001. **16**(3): p. 448-58.
24. Holloway, R.G., et al., *Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial*. Arch Neurol, 2004. **61**(7): p. 1044-53.
25. Olanow, C.W., et al., *Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies*. Mov Disord, 2004. **19**(9): p. 997-1005.
26. Stocchi, F., et al., *Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease: a clinical and pharmacokinetic study*. Arch Neurol, 2005. **62**(6): p. 905-10.
27. Castro, A., et al., *(Optimization of use of levodopa in Parkinson's disease: role of levodopa-carbidopa-entacapone combination.)*. Neurologia, 2005. **20**(4): p. 180-8.
28. Pharma, N.a.O., *first Parkinson's disease study to explore potential of delaying motor complications with Stalevo*.  
<http://dominoext.novartis.com/NC/NCMediaRel9798.nsf/0/35bb47eda0348167c1256f8000421bd9?OpenDocument>.(último acceso 30 septiembre de 2005)
29. Dhawan, V., et al., *Retrospective evaluation of cardio-pulmonary fibrotic side effects in symptomatic patients from a group of 234 Parkinson's disease patients treated with cabergoline*. J Neural Transm, 2005. **112**(5): p. 661-8.
30. Schrag, A., *Psychiatric aspects of Parkinson's disease--an update*. J Neurol, 2004. **251**(7): p. 795-804.
31. Katzenschlager, R., et al., *Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2003(2): p. CD003735.
32. Crosby, N., K.H. Deane, and C.E. Clarke, *Amantadine in Parkinson's disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2003(1): p. CD003468.
33. Pereira da Silva-Junior, F., et al., *Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Parkinsonism Relat Disord, 2005.