

## ENFERMEDAD DE PARKINSON: ASPECTOS PRÁCTICOS

### Sumario

- **Introducción**
- **Tratamiento farmacológico de los síntomas motores**
  - **tratamiento inicial**
  - **tratamiento en la fase avanzada**
- **Tratamiento de los síntomas no motores**

«El boletín INFAC es una publicación mensual que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

diferencial con otras enfermedades que cursan con parkinsonismo. Un curso lentamente progresivo, el comienzo unilateral, la asimetría persistente y la respuesta al tratamiento dopaminérgico apoyan el diagnóstico de EP<sup>1-5</sup>. Existen también parkinsonismos secundarios a fármacos, tóxicos, traumatismos, infecciones, trastornos metabólicos, lesiones cerebrales, etc., que pueden ser clínicamente idénticos a la EP<sup>2</sup>.

El diagnóstico de la EP es difícil, sobre todo en las fases iniciales. De hecho, se considera que aproximadamente el 10% de los pacientes están incorrectamente diagnosticados<sup>2,4,5</sup>. Por este motivo, el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la EP los debe realizar un neurólogo que deberá reevaluar periódicamente el diagnóstico<sup>1,4</sup>. No obstante, es importante que el médico de atención primaria esté familiarizado con su clínica y tratamiento, y conozca los medicamentos que pueden provocar parkinsonismos que pueden confundirse con la enfermedad, así como los que puedan interactuar con los fármacos antiparkinsonianos<sup>4</sup>.

En este boletín realizaremos un breve repaso de los aspectos más relevantes del tratamiento farmacológico de la EP.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo, crónico y progresivo causado por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra y otras zonas del sistema nervioso central. Inicialmente el déficit de dopamina se resuelve mediante mecanismos compensatorios, por lo que la enfermedad no se manifiesta hasta que se pierden más del 60% de las neuronas dopaminérgicas<sup>1,2</sup>.

Su incidencia y prevalencia aumentan con la edad y se estima que, siendo su prevalencia del 0,1-0,2% en la población general europea, afecta al 1-2% de los mayores de 65 años (la edad media de comienzo es de 60 años)<sup>3</sup>, aunque hay casos precoces por debajo de los 50 años<sup>1</sup>. Dado el progresivo envejecimiento de nuestra población, se espera que el número de casos aumente en los próximos años.

Es una enfermedad de etiología desconocida y, al igual que otras enfermedades neurodegenerativas, su principal factor de riesgo es la edad<sup>3</sup>. La esperanza de vida está reducida en la EP y el riesgo de demencia es de 2 a 6 veces mayor en estos pacientes<sup>1</sup>.

El diagnóstico de la EP es básicamente clínico y se basa en la presencia inicial de alguno de estos síntomas: bradicinesia, rigidez, temblor de reposo e inestabilidad postural (síntomas de parkinsonismo). Dado que ninguno de los síntomas es específico, se debe realizar un diagnóstico

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LOS SÍNTOMAS MOTORES

### Tratamiento inicial

El tratamiento sintomático de la EP se instaura cuando los síntomas comienzan a interferir con la vida del paciente<sup>4,6</sup>.

El abordaje no farmacológico de estos pacientes incluye educación, medidas de soporte, ejercicio y una nutrición adecuada<sup>6</sup>.

En la actualidad, existe bastante controversia sobre qué fármaco utilizar de primera línea, pero la mayoría de las guías consultadas proponen un abordaje inicial con levodopa, agonistas dopaminérgicos o inhibidores de la MAO-B (ver tabla 1). Puesto que no se dispone de suficientes pruebas para recomendar iniciar el tratamiento con un fármaco u otro, el tratamiento debe individualizarse teniendo en cuenta tanto la eficacia y perfil de seguridad del medicamento, como la comorbilidad, el estilo de vida y las preferencias de cada paciente<sup>4</sup>.

#### Levodopa

La levodopa es el aminoácido precursor de la dopamina. Se asocia a un inhibidor de la dopa-descarboxilasa (carbidopa o benserazida) para evitar los efectos adversos de su metabolización periférica a dopamina<sup>4</sup>.

Levodopa es el fármaco más eficaz, sin embargo, transcurridos 5-10 años, más del 50% de los pacientes desarrollan complicaciones motoras. Estas complicaciones incluyen fluctuaciones motoras (fenómenos on-off), discinesias y distonías<sup>1,3,4,6</sup>. No está claro si la pérdida de respuesta a la levodopa a lo largo del tiempo se debe a una disminución en la respuesta al medicamento, al progreso de la EP o a ambos<sup>6</sup>.

Entre los efectos adversos más frecuentes de la levodopa se encuentran las náuseas, somnolencia, mareo y cefalea,

que son más leves si se aumenta la dosis progresivamente. En los pacientes ancianos puede producir confusión, alucinaciones, agitación y psicosis con mayor frecuencia que en los jóvenes<sup>3,6</sup>. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz, para minimizar la incidencia de efectos adversos y retrasar la aparición de complicaciones motoras<sup>4,6,7</sup>.

#### Agonistas dopaminérgicos

Los agonistas dopaminérgicos estimulan directamente los receptores dopaminérgicos postsinápticos<sup>1</sup>. En monoterapia son menos eficaces que levodopa, pero están asociados a menos complicaciones motoras<sup>6</sup>.

Por otra parte, provocan más efectos adversos neuropsiquiátricos, como alucinaciones (sobre todo en ancianos) y pérdida del control de los impulsos (hipersexualidad, ludopatía), así como edema periférico, somnolencia (que excepcionalmente puede ser repentina) e hipotensión postural (más habitual al comienzo del tratamiento). Se observan más abandonos del tratamiento debido a efectos adversos que con levodopa<sup>1,4,6</sup>.

Los agonistas no son eficaces en pacientes no respondedores a levodopa. Los pocos estudios comparativos entre los distintos fármacos agonistas no evidencian superioridad significativa de ninguno de ellos<sup>6</sup>.

En la actualidad se utilizan los agonistas dopaminérgicos no ergóticos (pramipexol, ropinirol y rotigotina), ya que los agonistas dopaminérgicos ergóticos (pergolida, cabergolina, bromocriptina y lisurida) se han asociado a un mayor riesgo de reacciones fibróticas, y en especial de fibrosis valvular cardíaca, por lo que se deben utilizar sólo como tratamiento de segunda línea en pacientes que no toleran o no responden al tratamiento con agonistas dopaminérgicos.

Tabla 1. Opciones de tratamiento en la fase inicial (Adaptada de 7)

Tratamiento inicial	Primera elección	Control de síntomas	Efectos adversos	
			Complicaciones motoras	Otros efectos adversos
Levodopa	✓	+++	↑	↑
Agonistas dopaminérgicos	✓	++	↓	↑
Inhibidores de la MAO B	✓	+	↓	↑
Anticolinérgicos	X	No hay evidencia	No hay evidencia	No hay evidencia
Amantadina	X	No hay evidencia	No hay evidencia	No hay evidencia

+++ Buen control de síntomas

++ Moderado control de síntomas

+ Control limitado de síntomas

↑ Aumentan las complicaciones motoras u otro tipo de efectos adversos.

↓ Disminuyen las complicaciones motoras u otro tipo de efectos adversos.

gicos no ergóticos<sup>8</sup>. Rotigotina transdérmica es útil cuando la vía oral no es apropiada<sup>4</sup>.

### Inhibidores de la MAO B (IMAO B)

Los IMAO B, selegilina y rasagilina, inhiben el metabolismo de la dopamina en el sistema nervioso central. Su eficacia en monoterapia es modesta aunque pueden resultar útiles en algunos casos, bien al inicio del tratamiento o como coadyuvantes de la levodopa. Mejoran los síntomas motores, las actividades de la vida diaria y retrasan la necesidad de levodopa. No está claro si retrasan las complicaciones motoras.

Pueden provocar efectos adversos dopaminérgicos como discinesias, alucinaciones, náuseas o cefalea<sup>1,4,6</sup>. Selegilina puede producir insomnio. También se ha observado confusión en el anciano con ambos fármacos, lo cual limita el uso en estos pacientes<sup>6,9</sup>.

Se recomienda evitar el uso concomitante de antidepresivos ISRS y tricíclicos (ver tabla 4)<sup>6</sup>. A diferencia de los IMAO A, no precipitan una crisis hipertensiva en pacientes que consumen alimentos ricos en tiramina<sup>4</sup>.

No se dispone de datos comparativos con otros fármacos antiparkinsonianos<sup>6</sup>.

## Tratamiento en la fase avanzada

### Control de síntomas y complicaciones motoras

Con el tiempo, y a pesar de los ajustes posológicos, habitualmente es necesario añadir un nuevo fármaco antiparkinsoniano al fármaco de inicio. Los pacientes en tratamiento con levodopa desarrollan en un 50% complicaciones motoras como fluctuaciones motoras, discinesias y distonías<sup>3,6</sup>. El reajuste de dosis de levodopa con la asociación de un IMAO B, un agonista dopaminérgico o un inhibidor de la catecol-orto-metiltransferasa (COMT) puede mejorar las fluctuaciones motoras, si bien en el caso de los agonistas dopaminérgicos y de los inhibidores de la COMT pueden aumentarse las discinesias (ver tabla 2)<sup>1</sup>.

### Inhibidores de la COMT

Estos medicamentos, entacapona y tolcapona, no tienen efecto antiparkinsoniano por sí solos y se utilizan siempre asociados a la levodopa<sup>1</sup>. Inhiben la metabolización de la levodopa y la dopamina, permitiendo disminuir su dosis y prolongando su acción. Tolcapona atraviesa la barrera hematoencefálica y, por tanto, inhibe también el metabolismo de la levodopa y la dopamina en el SNC. Los efectos

adversos dopaminérgicos (náuseas, vómitos, alucinaciones, hipotensión ortostática y discinesias) pueden verse incrementados, lo que puede evitarse ajustando la dosis de levodopa<sup>1,6</sup>.

Se ha descrito daño hepático agudo, potencialmente mortal, con tolcapona, por lo que únicamente está indicado en pacientes intolerantes o no respondedores a entacapona<sup>10</sup>. Requiere monitorización de enzimas hepáticas<sup>1</sup>, aunque el daño hepático no siempre es predecible mediante la monitorización<sup>10</sup>.

Por otra parte, la FDA está evaluando los datos de ensayos clínicos que sugieren que los pacientes en tratamiento con Stalevo® (carbidopa, levodopa y entacapona) podrían presentar un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata y eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular)<sup>11,12</sup>.

### Apomorfina

Es un agonista dopaminérgico administrado por vía subcutánea y autorizado en el tratamiento «de rescate»

Tabla 2. Opciones de tratamiento adyuvante en la fase avanzada (Adaptada de 7)

Tratamiento de la fase avanzada	Primera elección	Control de síntomas	Efectos adversos	
			Complicaciones motoras	Otros efectos adversos
Agonistas dopaminérgicos	✓	++	↓	↑
Inhibidores de la MAO B	✓	++	↓	↑
Inhibidores de la catecol-orto-metiltransferasa	✓	+	↓	↑
Apomorfina	X	+	↓	↑
Amantadina	X	Resultados no significativos	↓	↑

+++ Buen control de síntomas

++ Moderado control de síntomas

+ Control limitado de síntomas

↑ Aumentan las complicaciones motoras u otro tipo de efectos adversos.

↓ Disminuyen las complicaciones motoras u otro tipo de efectos adversos.

de las fluctuaciones motoras incapacitantes (periodos off refractarios impredecibles) que persisten a pesar del tratamiento con levodopa ajustado individualmente y/u otros agonistas dopaminérgicos. Su inicio de acción es rápido, la duración de su efecto es corta (aproximada-

mente una hora), y el paciente suele precisar en muchos casos tomar domperidona durante al menos dos días antes de comenzar el tratamiento<sup>13</sup>. Apomorfina aumenta el riesgo de confusión y alucinaciones<sup>1</sup>.

Tabla 3. **Parkinsonismo secundario a medicamentos**

#### Medicamentos que pueden provocar parkinsonismos<sup>1,3</sup>

De forma frecuente:

- Antipsicóticos: los típicos producen más parkinsonismos que los atípicos
- Antieméticos: metoclopramida

En menor medida:

- Amiodarona
- Antidepresivos: ISRS y tranilcipromina (IMAO)
- Beta-agonistas (provocan temblor)
- Bloqueantes de los canales del calcio: flunaricina, cinaricina
- Inhibidores de la colinesterasa utilizados en demencia
- Litio
- Petidina
- Metildopa
- Valproato

#### Características diferenciales del parkinsonismo secundario a medicamentos respecto a la EP<sup>1,4</sup>

- Los síntomas aparecen mientras la persona está tomando el medicamento. En el caso de los antipsicóticos, dentro de las 10 primeras semanas
- Los síntomas motores son bilaterales y de comienzo rápido
- Ausencia de rigidez o, si está presente, de menor intensidad
- Ausencia de temblor de reposo o presencia de temblor postural y de acción simétrico
- En el caso de los neurolépticos: presencia de discinesias orolinguales, acatisia

#### Características similares en parkinsonismo por medicamentos y EP<sup>1</sup>

- Acinesia, bradicinesia
- Inexpresividad del rostro, parpadeo disminuido
- Inestabilidad postural, postura flexionada
- Balanceo limitado de brazos al caminar, marcha festinante (caminar arrastrándose a pasitos)

#### Ante la sospecha de parkinsonismo secundario a medicamentos<sup>1</sup>

- Retirar el medicamento o disminuir su dosis si es posible
- Derivar al neurólogo

Tabla 4. **Fármacos que pueden interaccionar con los medicamentos antiparkinsonianos<sup>1</sup>**

Medicamentos a evitar	Efecto esperable	Alternativa
Ciprofloxacino	↑ concentración ropinirol	Otro antibiótico
Eritromicina, Claritromicina	↑ concentración cabergolina, bromocriptina	Azitromicina
ISRS, venlafaxina, duloxetina, antidepresivos tricíclicos	↑ riesgo de síndrome serotoninérgico con selegilina y rasagilina	Trazodona, mirtazapina
Dextrometorfano		Evitar
Petidina	↑ riesgo de toxicidad SNC con selegilina y rasagilina	Evitar
Efedrina, pseudoefedrina (asociaciones antigripales sin receta)	↑ riesgo de hipertensión con selegilina, rasagilina y bromocriptina	Evitar

## TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS NO MOTORES

Los problemas no motores pueden ser síntomas o complicaciones de la propia enfermedad o estar provocados por los fármacos antiparkinsonianos. En ocasiones, estos problemas se podrán controlar en atención primaria, si bien, en otros casos, requerirán su derivación al Servicio de Neurología.

Tabla 5. **Síntomas no motores y comorbilidades (Adaptada de 1,3)**

<b>Síntomas psicóticos</b>	Alrededor de un 40% de los pacientes que toman fármacos dopaminérgicos puede desarrollar síntomas psicóticos. Si los síntomas son bien tolerados por los pacientes y sus cuidadores, pueden no requerir tratamiento farmacológico. Descartar episodios provocados por la propia EP, demencia, depresión, fármacos u otras enfermedades. Ajustar la dosis de los fármacos antiparkinsonianos. Los antipsicóticos pueden empeorar los parkinsonismos. Clozapina parece que no los provoca pero requiere un especial control, por lo que algunos autores recomiendan el uso de quetiapina, aunque no tiene aprobada esta indicación <sup>15</sup> .
<b>Demencia</b>	La demencia y el deterioro cognitivo son frecuentes en la EP, presentando una incidencia acumulada cercana al 80% <sup>16</sup> . Tratar patologías desencadenantes o agravantes (depresión, infecciones). Ajustar o retirar fármacos que pueden causar o exacerbar el deterioro cognitivo: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antimuscarínicos: tricíclicos, tolterodina, oxibutinina</li> <li>- Agonistas dopaminérgicos</li> <li>- Benzodiazepinas</li> <li>- Anti H2</li> </ul> Valorar rivastigmina.
<b>Depresión</b>	El 40-50% de los pacientes con EP tienen depresión. Esto puede ser difícil de detectar debido a la inexpressividad facial y al enlentecimiento motor propios de la EP. Tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ISRS: son los más utilizados</li> <li>- Tricíclicos: riesgo de efectos adversos. Evitar si hipotensión ortostática, caídas o demencia</li> </ul> Tanto ISRS como tricíclicos: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evitar en pacientes tratados con selegilina o rasagilina</li> <li>- Precaución en pacientes tratados con entacapona o tolcapona</li> </ul>
<b>Trastorno del sueño</b>	Recomendar una buena higiene del sueño. Modificar la dosis de antiparkinsonianos para ajustar los niveles de dopamina <sup>1,3</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- El déficit de dopamina puede provocar insomnio por incapacidad para girarse y cambiar de postura, piernas inquietas, movimiento anormal de piernas</li> <li>- El exceso de dopamina provoca insomnio por pesadillas e incluso alucinaciones</li> </ul> Otros: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trastorno de la conducta del sueño REM</li> <li>- Nicturia</li> </ul>
<b>Somnolencia diurna</b>	Investigar las causas: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mal descanso nocturno (ver trastorno del sueño)</li> <li>- Agonistas dopaminérgicos: derivar al neurólogo</li> <li>- Medicación con efecto sedante como antihistamínicos, antipsicóticos, ansiolíticos, algunos antidepresivos: reducir la dosis o cambiar de fármaco</li> </ul>
<b>Estreñimiento</b>	Provocado por la menor motilidad intestinal. Abordaje escalonado: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumentar ingesta de fibra y líquidos</li> <li>- Ejercicio físico</li> <li>- Docusato o laxante osmótico tipo lactulosa</li> <li>- Uso ocasional de enemas</li> </ul>
<b>Náuseas y vómitos</b>	Pueden aparecer al inicio o tras aumentar la dosis de fármacos dopaminérgicos. Aconsejar tomar el medicamento con comida e informar al paciente de que con el tiempo se desarrolla tolerancia. Si persisten: domperidona. Reducir o retirar cuando las náuseas desaparezcan. Evitar metoclopramida.
<b>Sialorrea</b>	Aparece en el 70-80% de los pacientes con EP, siendo más frecuente en hombres. Se han utilizado fuera de indicación: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colirio de atropina 0,5-1% por vía sublingual dos veces al día</li> <li>- Inyección de toxina botulínica en las glándulas salivares</li> </ul>
<b>Hiperhidrosis</b>	Se suele asociar al fenómeno de final de dosis o a la discinesia en fase «on». Tras excluir otras causas, ajustar la dosis de antiparkinsonianos. Si no responde, se pueden utilizar los preparados tópicos con aluminio o el propranolol (fuera de indicación).

<b>Disfunción urinaria</b>	Descartar infección urinaria y diabetes. Valorar fármacos anticolinérgicos, si bien pueden producir confusión (cloruro de tropio no atraviesa la barrera hematoencefálica y parece que provoca menos confusión).
<b>Disfunción sexual</b>	Disfunción eréctil o anorgasmia: - Descartar comorbilidad: hipotiroidismo, hiperprolactinemia - Considerar posibilidad de una depresión, así como efectos adversos de los fármacos antidepresivos - Valorar cese de alfabloqueantes (disfunción eréctil) o ISRS (anorgasmia) - Valorar inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (sildenafil, etc.) Hiperssexualidad: se puede deber a los agonistas dopaminérgicos.
<b>Hipotensión ortostática</b>	Abordaje escalonado: - Disminución o cese de fármacos antihipertensivos - Disminución o cambio de fármacos antiparkinsonianos - Aumentar ingesta de sal y líquidos, evitar cafeína al anochecer, hacer comidas poco copiosas y frecuentes, evitar el alcohol - Elevar la cabecera de la cama 30-40° - Valorar uso de medias de compresión tras excluir insuficiencia arterial - Valorar fludrocortisona (mineralocorticoide) o midodrina (simpaticomimético $\alpha$ -adrenérgico)
<b>Dolor</b>	Si el dolor es por distonía o de etiología desconocida pero asociado a la fase «off», o bien se trata de un dolor neuropático central: derivar al neurólogo para ajustar el tratamiento antiparkinsoniano. Dolor musculoesquelético: analgésicos y ejercicio (considerar fisioterapia). Dolor neuropático radicular: analgésicos, gabapentina y ejercicio suave.

**Agradecimientos:** agradecemos al Dr. Iñaki Fernández Manchola, Profesor Titular de la UPV/EHU y especialista del Servicio de Neurología del Hospital Donostia, la revisión del texto así como sus acertados comentarios y sugerencias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. *Parkinson's Disease. Clinical Topic. CKS 2009.* [Accedido el 11/11/2010]. Disponible en: <http://www.cks.nhs.uk/home>
2. Chou KL. *Diagnosis of Parkinson disease.* In: UpToDate® Online 18.1, Hurtig, HI (Ed), UpToDate, Dashe, JF, 2010. [Accedido el 11/11/2010]. Disponible en [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
3. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. *Parkinson's disease.* *Lancet.* 2009;373:2055-66.
4. SIGN (2010) *Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease: a national clinical guideline.* Scottish Intercollegiate Guidelines Network. [Accedido el 11/11/2010]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>
5. Suchowersky O, Reich S, Perlmuter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner, W.J. *Practice Parameter: Diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.* *Neurology.* 2006;66:968-975.
6. Tarsy D. *Pharmacologic treatment of Parkinson disease.* In: UpToDate® Online 18.1, Hurtig, HI (Ed), UpToDate, Dashe, JF, 2010. [Accedido el 11/11/2010]. Disponible en [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
7. NICE clinical guideline 35. *Parkinson's disease. Diagnosis and management in primary and secondary care.* [Accedido el 11/11/2010]. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG35>
8. AEMPS. *Nota informativa 2008/11. Agonistas dopaminérgicos ergóticos en enfermedad de Parkinson: actualización sobre el riesgo de fibrosis valvular cardiaca.* [Accedido el 11/11/2010]. Disponible en: [http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/ergoticos\\_junio08.htm](http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/ergoticos_junio08.htm)
9. *Ficha técnica Azilect®.*
10. *Ficha técnica de Tasmart®.*
11. FDA Drug Safety Communication: *Ongoing Safety Review of Stalevo (entacapone/carbidopa/levodopa) and possible development of Prostate Cancer.* [Accedido el 11/11/2010]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm206363.htm>
12. FDA Drug Safety Communication: *Ongoing Safety Review of Stalevo and possible increased cardiovascular risk.* [Accedido el 11/11/2010]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm223060.htm>
13. *Ficha técnica de Apo-go pen®.*
14. Hirose J. *Drug induced parkinsonism. A review.* *J Neurol* (2006) 253 [Suppl 3]: III/22-III/24.
15. Tarsy D. *Management of comorbid problems associated with Parkinson disease.* In: UpToDate® Online 18.1, Hurtig, HI (Ed), UpToDate, Dashe, JF, 2010. [Accedido el 11/11/2010]. Disponible en [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
16. Chou KL. *Clinical manifestations of Parkinson disease.* In: UpToDate® Online 18.1, Hurtig, HI (Ed), UpToDate, Dashe, JF, 2010. [Accedido el 11/11/2010]. Disponible en [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

Fecha de la revisión bibliográfica: Octubre 2010

Se recuerda la importancia de notificar los efectos adversos a la Unidad de Farmacovigilancia  
Teléfono 94 400 7070 · Fax 94 400 7103 · correo-e: [farmacovigilancia@osakidetza.net](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.net)

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazialaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME / MIEZ - tel. 945 01 92 66 - E-mail: [cevime-san@ej-gv.es](mailto:cevime-san@ej-gv.es)

**Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción:** José Ramón Agirrezabala, Miriam Aguado, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Arrate Bengoa, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Itxasne Gabilondo, Leire Gil, Ana Isabel Giménez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M<sup>o</sup> José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloquegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



**Osakidetza**



OSASUN ETA KONTSUMO SAILA  
DEPARTAMENTO DE SANIDAD  
Y CONSUMO

**Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia**

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Imprime: Graficas Varona

ISSN: 1575054-X · D.L. BI-587-99