

Terapéutica farmacológica en la enfermedad de párkinson

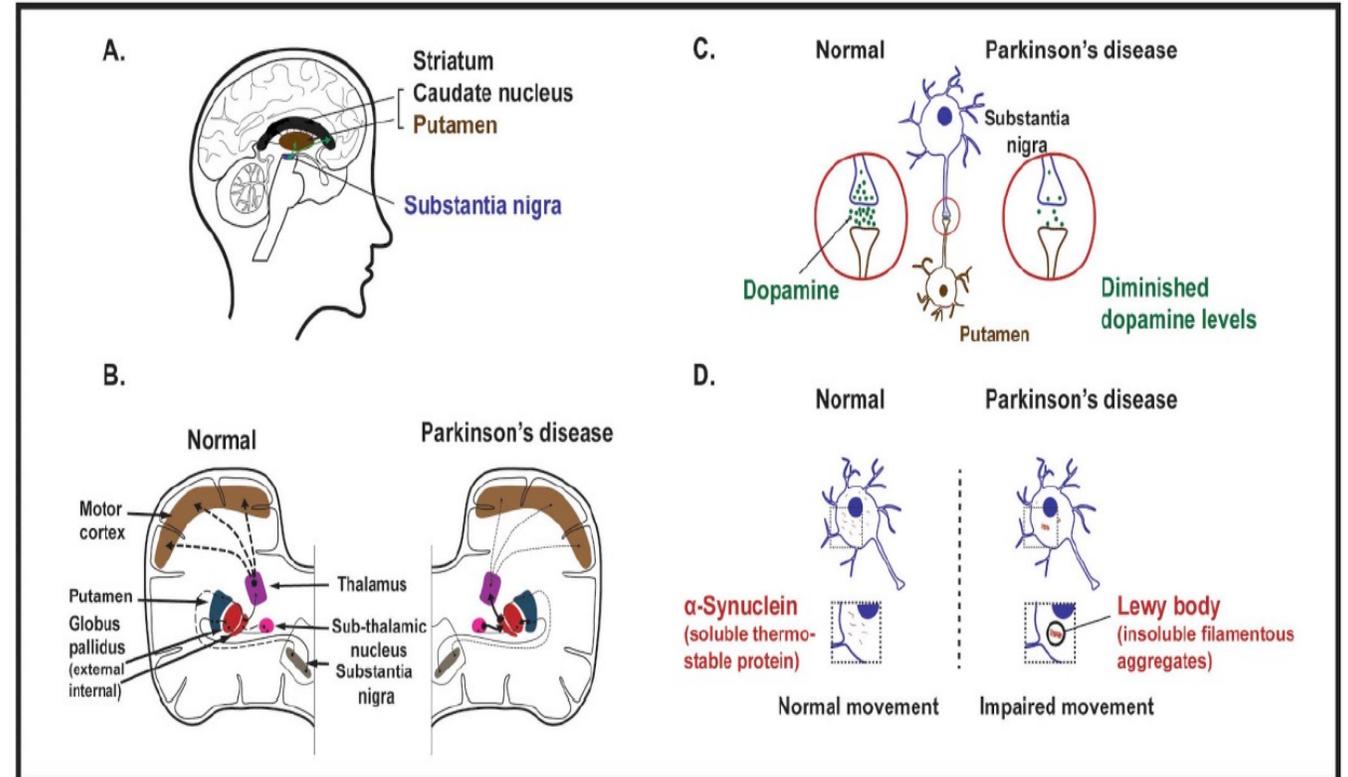
Beatriz ARRIBAS

RESIDENTE R4 NEUROLOGIA HUFA

 Hospital Universitario
Fundación Alcorcón

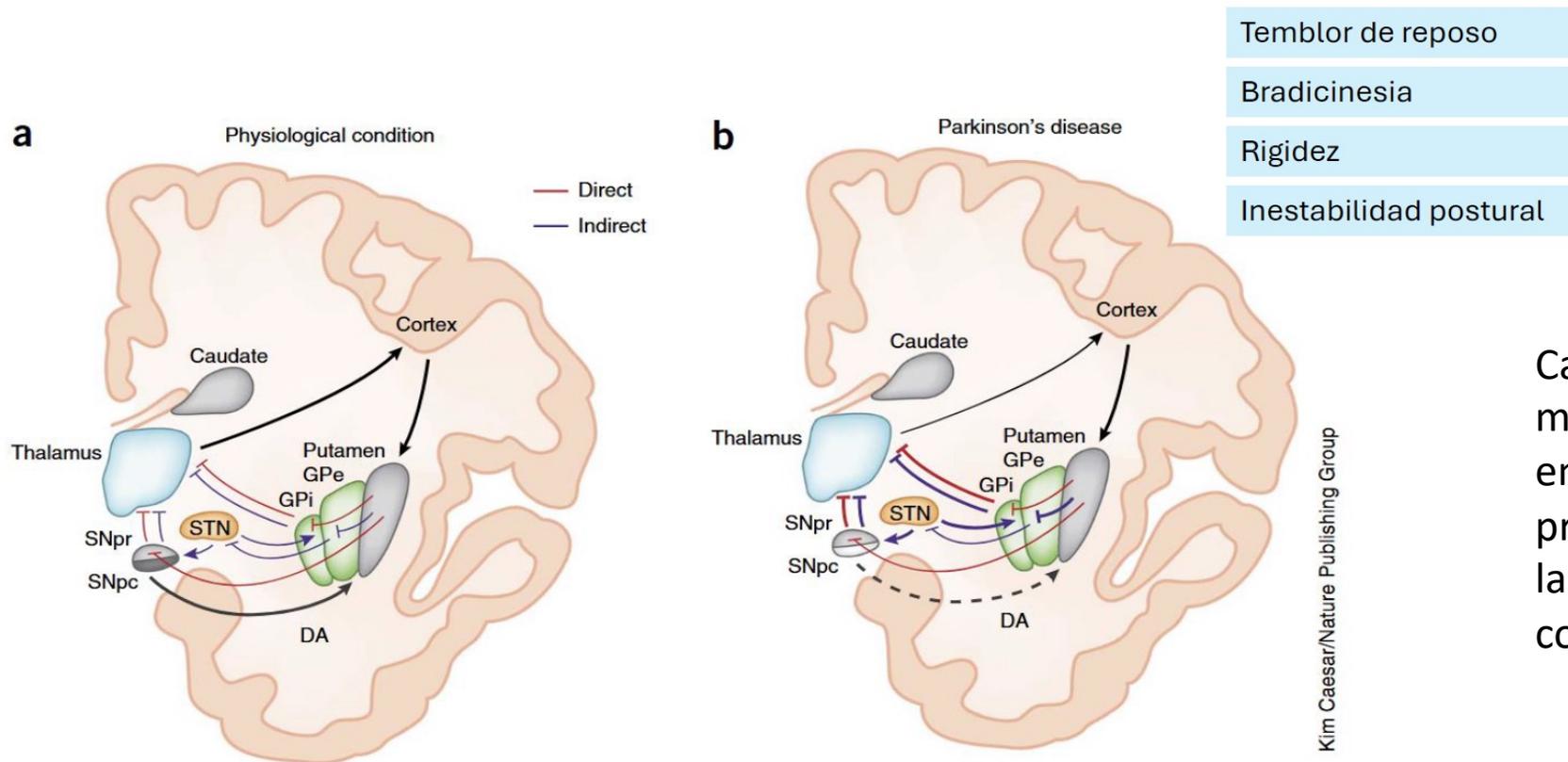
ENFERMEDAD DE PARKINSON

- 2º Enfermedad neurodegenerativa más frecuente después del Alzheimer.
- Afecta al 1% de la población > 60 años (factor predisponente y de riesgo más importante es la edad).
- Mas frecuente en hombres que en mujeres.
- Disrupción de la transmisión dopaminérgica en ganglios basales. Perdida de las neuronas dopaminérgicas de la porción compacta de la sustancia negra del mesencéfalo. Las neuronas que sobreviven van a presentar inclusiones citoplasmáticas que son los cuerpos de lewy.
- Muchos genes que se asocian a enfermedad de parkinson idiopática. Entre el 10-15% hay antecedentes familiares. No obstante no se ha podido asociar a un determinado gen.



FISIOPATOLOGIA DE LA SINTOMATOLOGÍA MOTORA

Ganglios de la base; circuito directo e indirecto



Causa de la sintomatología motora: déficit dopaminérgico en el núcleo estriado que produce una sobreinhibición de la ruta del talamo sobre la corteza.

Directa; cortico- estrio (caudado y putamen)- palido media – talamo – cortical= aumento excitación corteza.

Indirecta: Cortico – estrio- palido lateral – subtalamo (+) - palido medial – talamo – cortical = disminución actividad cortical

Fisiopatología de la sintomatología no motora

Panel 1: The non-motor symptom complex of Parkinson's disease

Neuropsychiatric symptoms

Depression, apathy, anxiety
Anhedonia
Attention deficit
Hallucinations, illusion, delusions
Dementia
Obsessional behaviour (usually drug induced), repetitive behaviour
Confusion
Delirium (could be drug induced)
Panic attacks

Sleep disorders

Restless legs and periodic limb movements
Rapid eye movement (REM) sleep behaviour disorder and REM loss of atonia
Non-REM-sleep related movement disorders
Excessive daytime somnolence
Vivid dreaming
Insomnia
Sleep disordered breathing

Autonomic symptoms

Bladder disturbances
Urgency
Nocturia
Frequency
Sweating
Orthostatic hypotension
Falls related to orthostatic hypotension
Coat-hanger pain
Sexual dysfunction
Hypersexuality (likely to be drug induced)
Erectile impotence
Dry eyes (xerostomia)

Gastrointestinal symptoms (overlaps with autonomic symptoms)

Dribbling of saliva
Ageusia
Dysphagia and choking
Reflux, vomiting
Nausea
Constipation
Unsatisfactory voiding of bowel
Faecal incontinence

Sensory symptoms

Pain
Paraesthesia
Olfactory disturbance

Other symptoms

Fatigue
Diplopia
Blurred vision
Seborrhoea
Weight loss
Weight gain (possibly drug induced)

Adapted from Chaudhuri et al.¹⁹

Disminución dopaminérgica en mesocórtex y sistema límbico

Depósito en SNP

Degeneración sistema 5-HT, NA, Ach

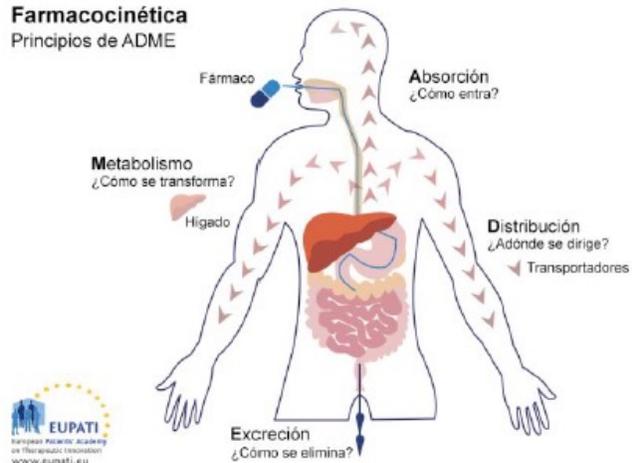
Neurodegeneración en núcleos del TE y regiones del SNA

Agregados α -sinucleína en bulbo olfatorio, tálamo y corteza

FARMACOCINÉTICA

1. Retraso en el **vaciamiento gástrico**
2. Alteración de la **motilidad intestinal**
3. Cambios en la **composición corporal** y niveles **de proteínas plasmáticas**
4. **Interacción** de medicamentos

Farmacocinética Principios de ADME

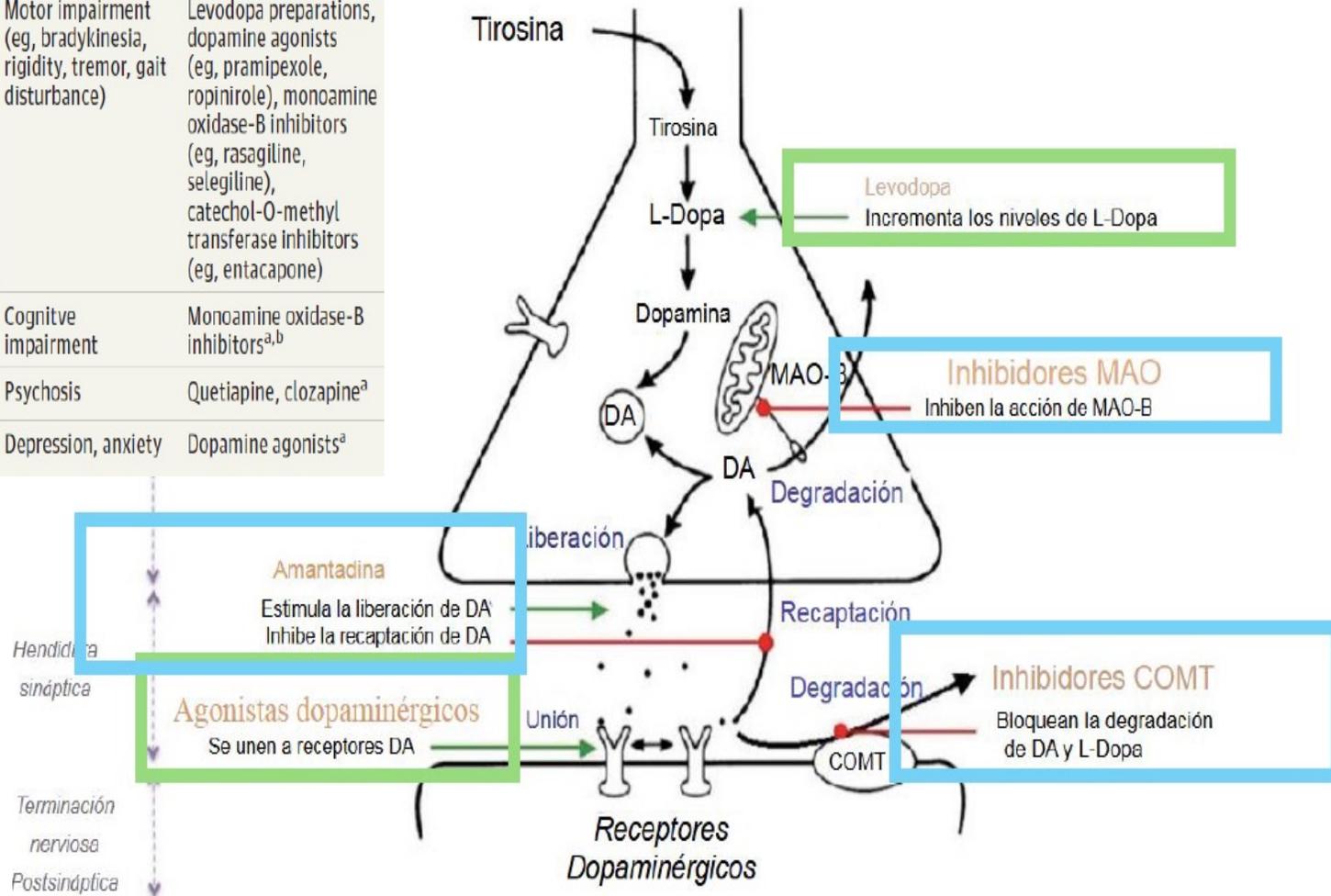


FARMACODINÁMICA

1. **Sensibilidad** alterada de los receptores dopaminérgicos
2. Cambios en la **señalización celular**
3. Desregulación de **otros sistemas** de neurotransmisión
4. Afectación de la esfera cognitiva y anímica, afectando a la **percepción y respuesta** de los tratamientos

LÍNEAS TERAPÉUTICAS

Symptom or Sign	Dopamine
Motor impairment (eg, bradykinesia, rigidity, tremor, gait disturbance)	Levodopa preparations, dopamine agonists (eg, pramipexole, ropinirole), monoamine oxidase-B inhibitors (eg, rasagiline, selegiline), catechol-O-methyl transferase inhibitors (eg, entacapone)
Cognitive impairment	Monoamine oxidase-B inhibitors ^{a,b}
Psychosis	Quetiapine, clozapine ^a
Depression, anxiety	Dopamine agonists ^a



A nivel motor se va a intentar aumentar la transmisión dopaminérgica.

Para ello:

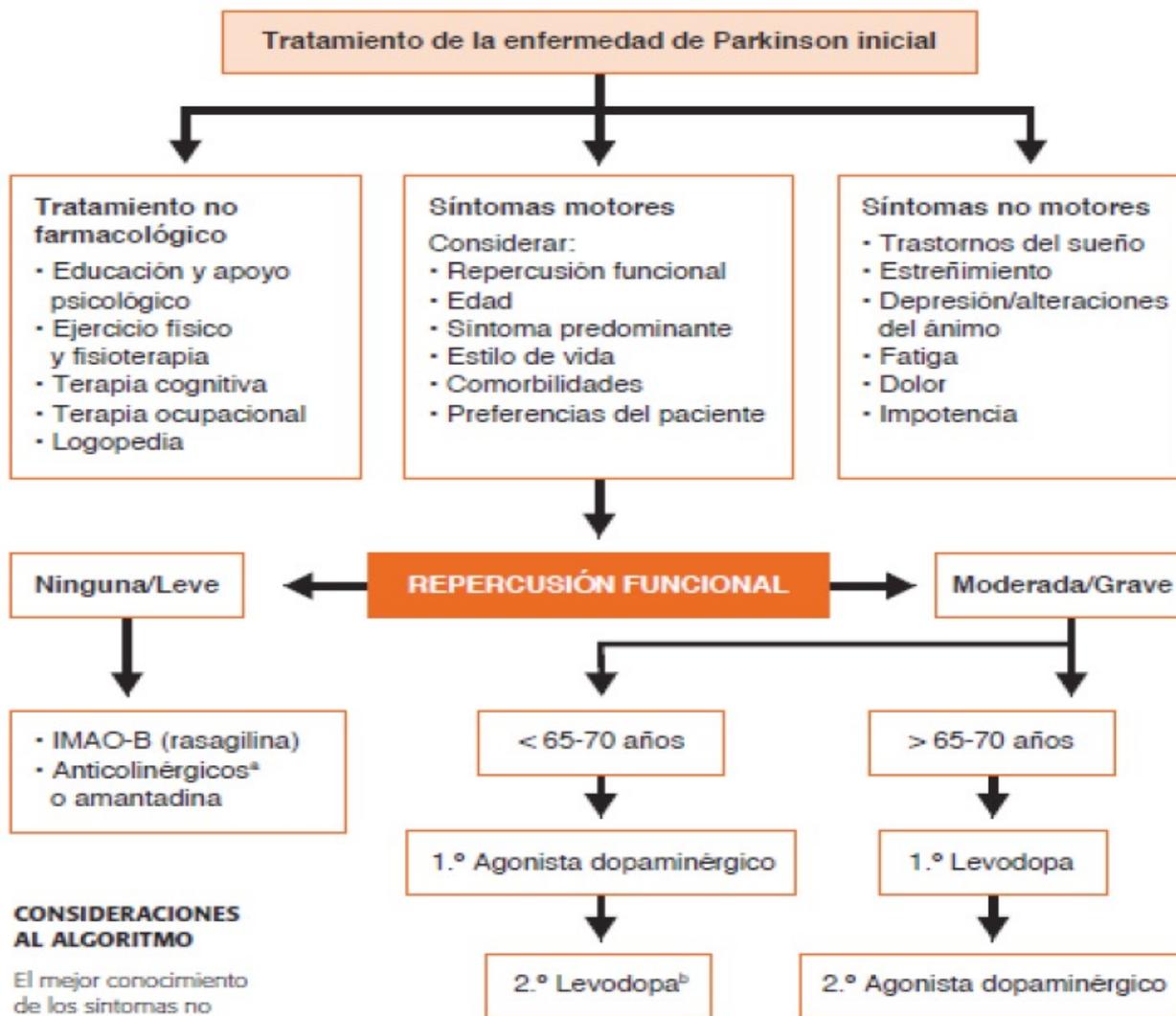
- Aumento del sustrato; Levodopa
- Disminuyendo rutas de degradación:
 - Ruta intracelular MAO-B: IMAO- B
 - Ruta extracelular Metil Transferasa: ICOMT
- Aumento de liberación presináptica de dopamina; Amantadina
- Activación directa del receptor; Agonistas dopaminérgicos

LÍNEAS TERAPÉUTICAS

Table 1. Neurotransmitters and Pharmacologic Agents Relating to Parkinson Disease Symptoms

Symptom or Sign	Neurotransmitters and Drugs Influencing the Neurotransmitter				
	Dopamine	Serotonin	Norepinephrine	Acetylcholine	Other
Motor impairment (eg, bradykinesia, rigidity, tremor, gait disturbance)	Levodopa preparations, dopamine agonists (eg, pramipexole, ropinirole), monoamine oxidase-B inhibitors (eg, rasagiline, selegiline), catechol-O-methyl transferase inhibitors (eg, entacapone)			Anticholinergic agents for tremor (eg, trihexyphenidyl) ^a ; cholinesterase inhibitors for gait (eg, rivastigmine) ^{a,b}	Amantadine ^c
Cognitive impairment	Monoamine oxidase-B inhibitors ^{a,b}			Cholinesterase inhibitors	
Psychosis	Quetiapine, clozapine ^a	Pimavanserin	Cholinesterase inhibitors ^{a,b}		
Depression, anxiety	Dopamine agonists ^a	Selective serotonin reuptake inhibitors, selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants	Selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants	Tricyclic antidepressants	

- **A nivel de sintomatología no motora;** el objetivo será actuar a nivel de la modulación de otros sistemas de neurotransmisión que también se ven afectados como:
 - Serotonina
 - Noradrenalina
 - Acetilcolina



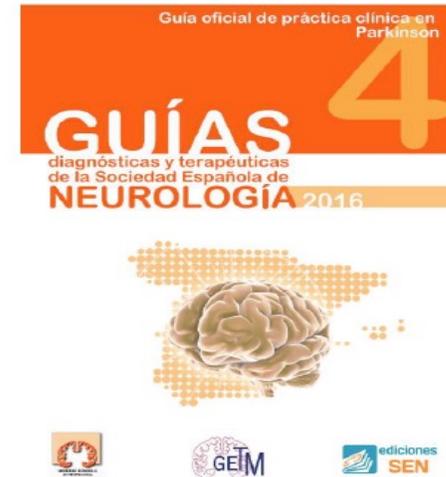
CONSIDERACIONES AL ALGORITMO

El mejor conocimiento de los síntomas no motores y premotores (ya sean dopaminérgicos o no) está cambiando el concepto de "repercusión funcional" y cuestiona la abstención terapéutica de épocas pasadas.

^aTemblor predominante y joven.

^bEn pacientes jóvenes se debe intentar no superar la dosis de 400-600 mg/día por el mayor riesgo de discinesias (Estudio STRIDE-PD, ELLDOPA).

IMAO-B: inhibidores de la monoaminoxidasa B.

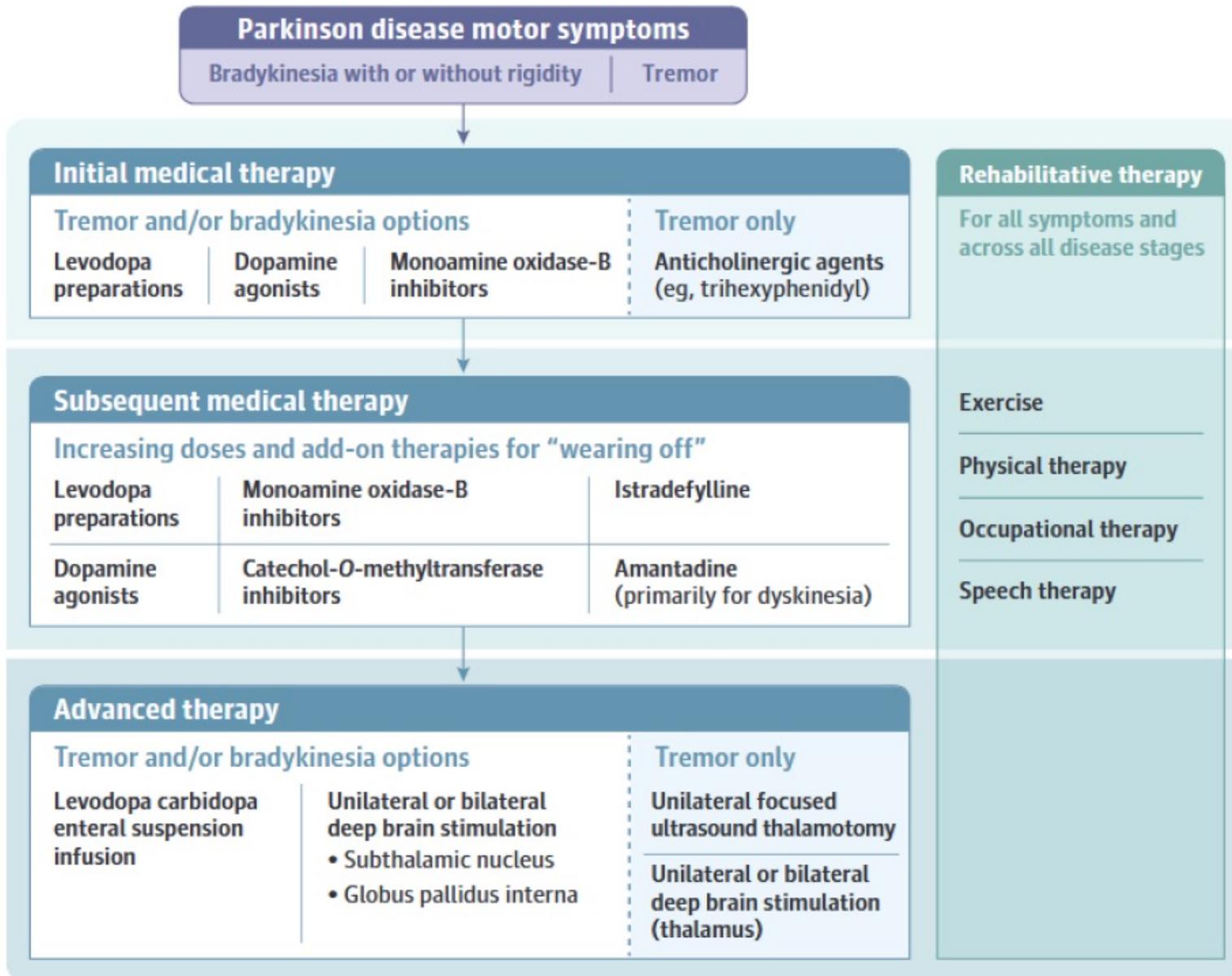


Algoritmo terapéutico que propone la SEN en 2016.

Hace incapié en:

- La importancia de hacer anamnesis de sintomatología motora y no motora desde el inicio.
- Implementar precozmente medidas higienico-dietéticas y de rehabilitación.

Hace una valoración de la repercusión funcional que tiene la sintomatología para el paciente.

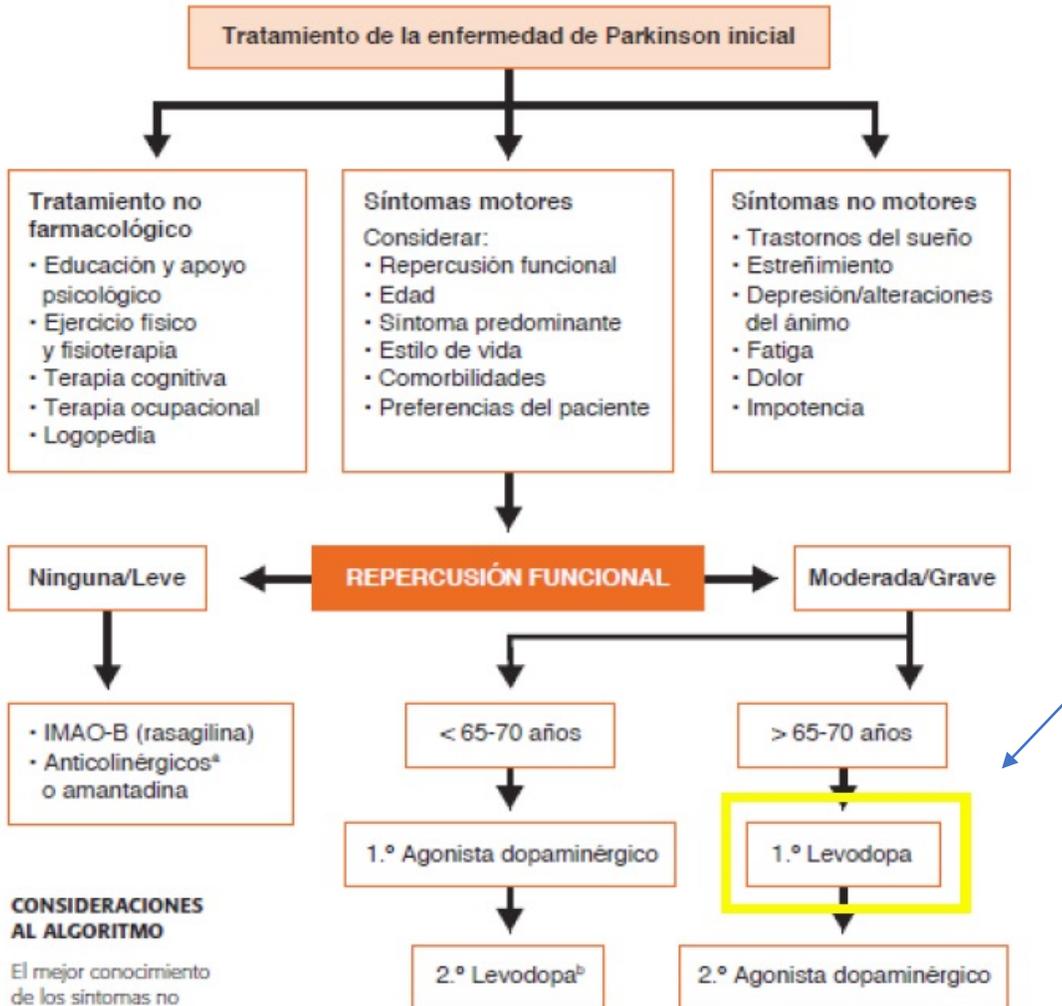


Revisiones posteriores sobre la terapéutica del párkinso:

No grandes variaciones.

Hay 3 vías:

- Iniciar levodopa
- Iniciar Agonista Dopaminergico
- Iniciar un IMAO



CONSIDERACIONES AL ALGORITMO

El mejor conocimiento de los síntomas no motores y premotores (ya sean dopaminérgicos o no) está cambiando el concepto de "repercusión funcional" y cuestiona la abstención terapéutica de épocas pasadas.

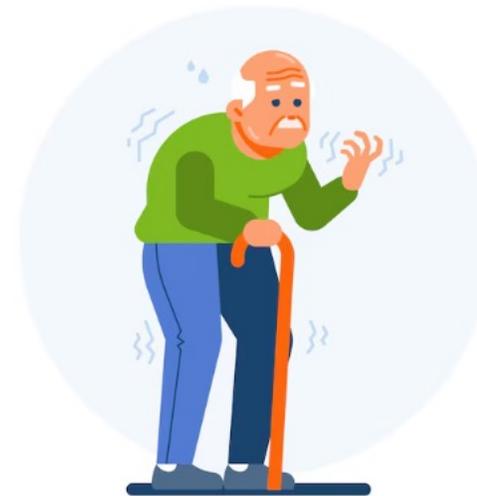
*Temblor predominante y joven.

^bEn pacientes jóvenes se debe intentar no superar la dosis de 400-600 mg/día por el mayor riesgo de discinesias (Estudio STRIDE-PD, ELLDOPA).

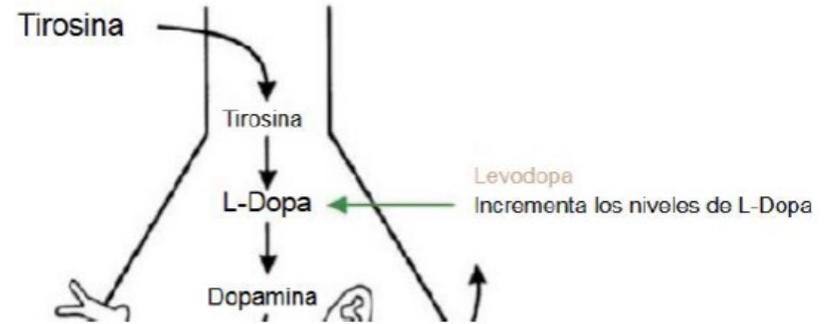
IMAO-B: inhibidores de la monoaminoxidasa B.

LEVODOPA

Paciente prototipo que nos llega a consulta; Paciente con clínica que ya le repercute y le crea problemas en su vida diaria y que tiene una edad avanzada.



- Levodopa -



Mecanismo de acción

Profármaco

Formulaciones

• Vía oral

- **Sinemet**® (Levodopa + Carbidopa) **250/25** mg
- **Sinemet retard**® (Levodopa + Carbidopa) **200/50** mg Noche
- **Sinemet plus**® (Levodopa + Carbidopa) **100/25** mg
- **Madopar**® (Levodopa + Benserazida) **200/50** mg
- **Stalevo**® (Levodopa + Carbidopa + Entacapone) **100/25/200** mg

• Inhalada

- **Inbrija**® (Levodopa) **33** mg 2 cápsulas Máx 10 cápsulas/día

• Infusión subcutánea

- **Duodopa SC**® (Foslevodopa + Foscarbidopa)

• Gel intestinal

- **Duodopa**® (Levodopa + Carbidopa) **20/5** mg por 1 mL
- **Lecigon**® (Levodopa + Carbidopa + **Entacapone**) **20/5/20** mg por 1 mL (+ 20%)

3 - 5 tomas/día

La liberación retardada
NO evita complicaciones
motoras

1 comprimido a la noche; sobre todo si
acinesia nocturna o matutina.

Para off bruscos. Pacientes
que conocen muy bien
cuando empieza a empeorar
su sintomatología motora y
tardan en sentir el ON con la
siguiente toma de sinemet

LEVODOPA

La levodopa se absorbe por un **transportador de aminoácidos** a nivel de duodeno proximal.

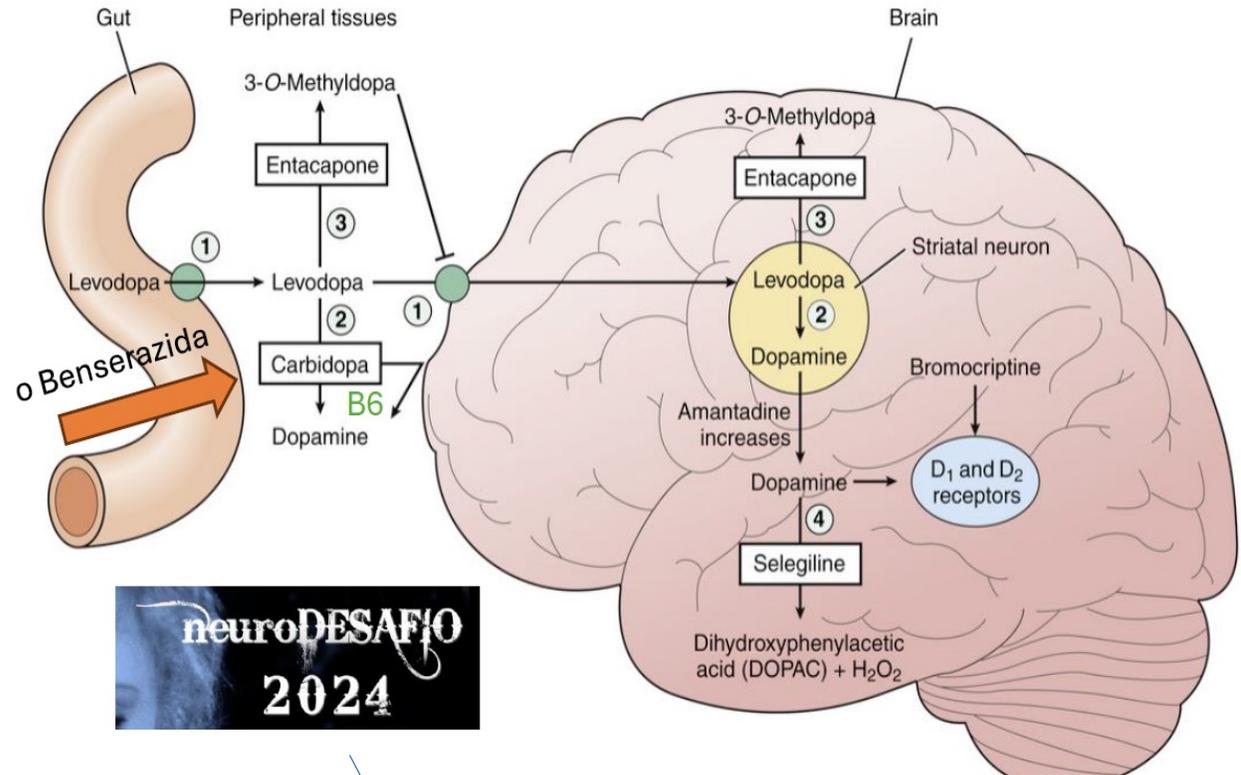
Distanciar la toma de las comidas (competición en dietas muy proteicas).

En el torrente sanguíneo **se metaboliza por dos vías (metiltransferasa y descarboxilasa)**. La descarboxilasa es inhibida por la carbidopa.

La descarboxilasa utiliza la Vitamina B6 como cofactor:

- Pacientes con mucha toma de levodopa pueden tener déficit de esta vitamina.
- Un déficit de vit B6 puede empeorar los síntomas del parkinson al afectar la conversión de L-Dopa en Dopamina y alterar el equilibrio.

Su suplementación debe ser controlada para evitar que la dopa se forme en la periferia y no llegue al cerebro.



Encefalopatía por déficit de vit b6

Efectos adversos

PERIFÉRICOS

- Náuseas y vómitos (80%)
- Hipotensión ortostática (25%)
- Arritmias cardíacas (10%), por activación beta-adrenérgica



Por la levo dopamina metabolizada a Dopa

CENTRALES

- Discinesias
 - Dosis máxima
- Síntomas psicóticos
- Alucinaciones
- Pensamiento desorganizado
- Agitación
- Delirios
- Sueños vívidos, pesadillas
- Euforia placentera



Por estimulación de los receptores en los ganglios de base (discinesias) y por estimulación de la vía mesolímbica y mesocortical (síntomas psicótica y alteraciones del sueño)

Interacciones

- Antihipertensivos
 - Exacerban hipotensión ortostática
 - Clonidina: disminución liberación dopamina
- Hierro
 - Disminución absorción (duodeno)
- Anticolinérgicos
 - Ralentizan absorción
 - Reducción de concentración máxima sérica
- Antiácidos
 - Aumento de la biodisponibilidad
- IMAO no selectivos (antidepresivos)
 - Crisis hipertensiva
- Neurolepticos
 - Reducción de la eficacia

Inicio levodopa: periodo **luna de miel**.

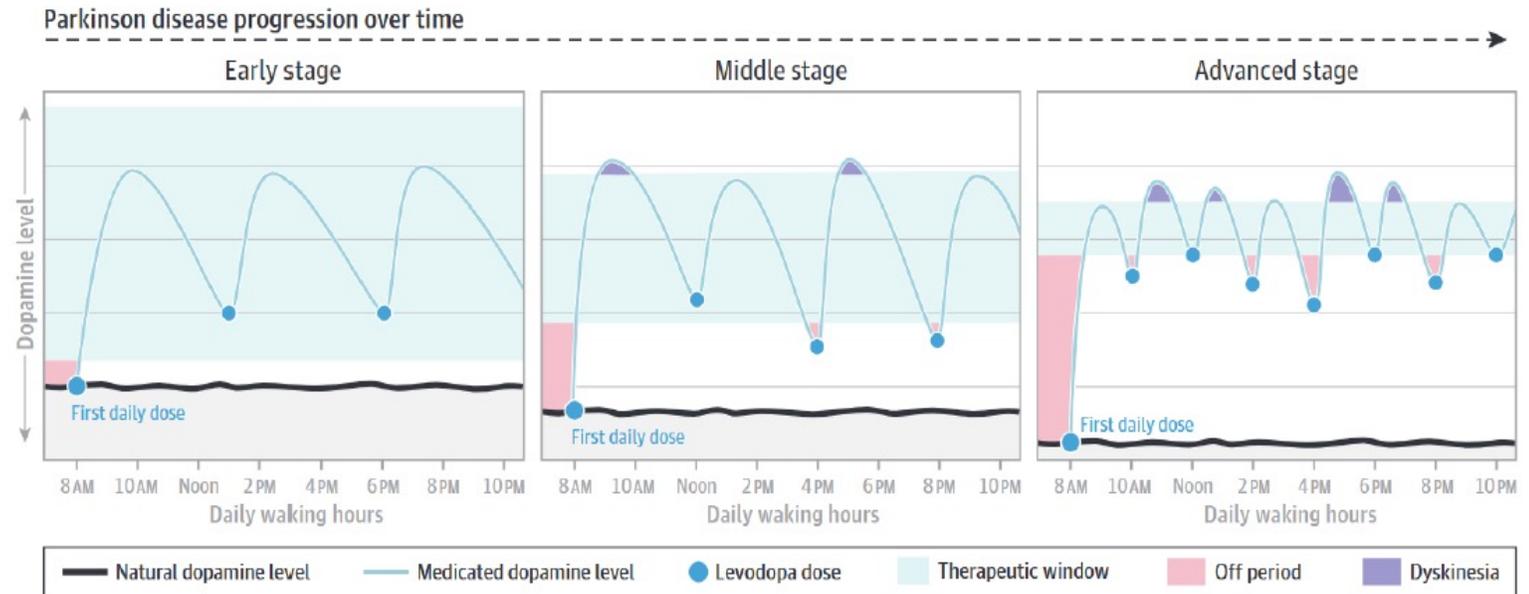
A partir de los 2 años debido a esa pérdida de receptores a nivel dopaminérgico y a una alteración de la sensibilidad va a ir disminuyendo el margen terapéutico apareciendo **fluctuaciones motoras** (discinesias/ wering off precoz antes de la siguiente dosis).

La presencia de fluctuaciones motoras **no se deben a un inicio temprano de levodopa sino a una alteración/perdida de los receptores y su sensibilidad con el progreso de la enfermedad.**

Lo que sí que es defectivo para el núcleo estriado es aumentar mucho la **pulsatilidad**. En este sentido las terapias de infusión continua podrían disminuir la aparición de discinesias al disminuir la pulsatilidad de la levodopa.

LEVODOPA A LO LARGO DEL TIEMPO:

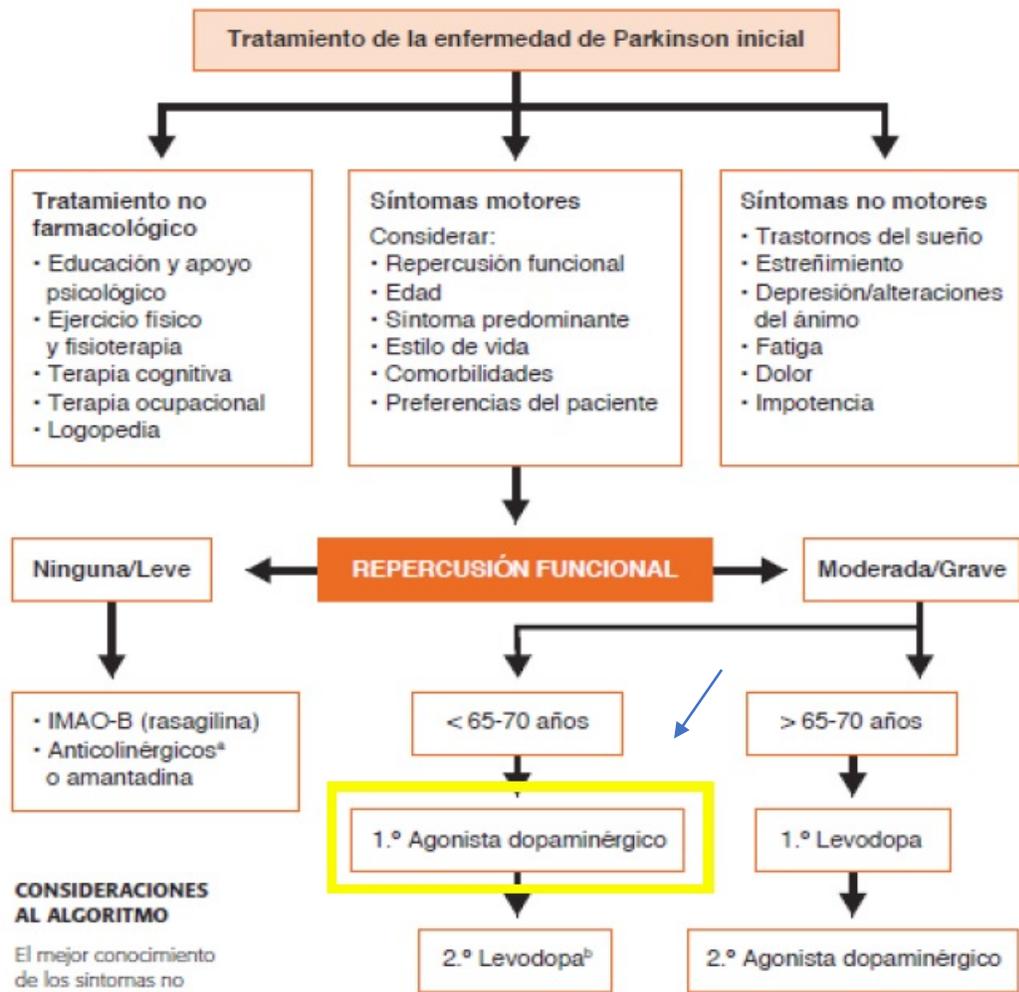
Figure 3. The Interaction Between Medication Dosing, Wearing Off, and Dyskinesias Over Time



Levodopa is typically dosed 3 times daily to start (around meal times), which provides adequate dopamine concentrations across daytime hours. As Parkinson disease progresses, higher and more frequent levodopa doses are required due to decreasing short- and long-duration responses to dopaminergic medication and an inability to store excess dopamine.

Dyskinesias can also develop, typically occurring at the time of maximal levodopa concentrations in the brain (peak dose). The therapeutic window when dopaminergic medications are helping motor symptoms ("on" time) without dyskinesias narrows over the progression of the disease.

El wering off suele aparecer alrededor de los 2 años y las discinesias a partir de los 4-6 años en el 30-40%.



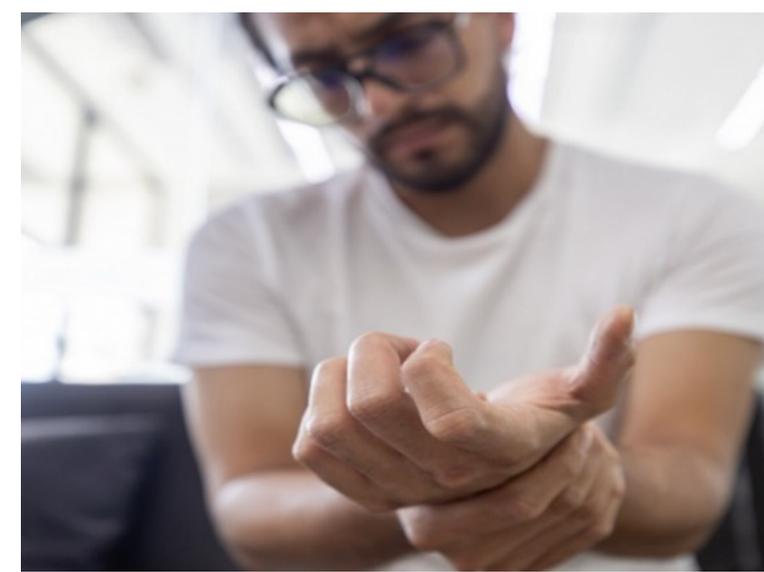
CONSIDERACIONES AL ALGORITMO

El mejor conocimiento de los síntomas no motores y premotores (ya sean dopaminérgicos o no) está cambiando el concepto de "repercusión funcional" y cuestiona la abstención terapéutica de épocas pasadas.

^aTemblor predominante y joven.
^bEn pacientes jóvenes se debe intentar no superar la dosis de 400-600 mg/día por el mayor riesgo de discinesias (Estudio STRIDE-PD, ELLDOPA).
 IMAO-B: inhibidores de la monoaminoxidasa B.

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Paciente prototipo:
 Paciente < 65 años en etapas tempranas con poca afectación cognitiva y sin TCI.



- Agonistas dopaminérgicos -

Mecanismo de acción

Activación directa de los receptores en n. estriado.

Útiles en casos avanzados por activación directa sin necesidad de una neurona dopaminérgica funcional

Formulaciones

- Derivados de ergotamina

- Cabergolina
- Bromocriptina
- Pergolida



Fibrosis valvular y pleuro-pulmonar

- No ergotamínicos

- Pramipexol
- Ropirinol
- Apomorfina
- Rotigotina



Orales



Paciente que ingresan con disfagia

• Pramipexol

- Lib inm 0.125 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg y 1.5 mg
- Lib retard 0.375, 0.75, 1.5, 3 mg
- 1 comprimido cada 8h
- Máx 1.5 mg/8h

• Ropirinol

- Lib inmediata: 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg
- Lib retardada: 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 12 mg
- Máximo 24mg/día

• Rotigotina (DISFAGIA)

- Parche transdérmico 2, 4, 6, 8, 10, 12 mg.

• Apomorfina

- Subcutánea
- Sublingual *Kynmoby*® (10, 15, 20, 25, 30 mg)

- Máx 30mg, 5 veces al día.
- Mínimo 2 h



Para pacientes con off brusco

Como la levodopa inhalada



- Agonistas dopaminérgicos -

Mecanismo de acción

Activación directa de los receptores en n. estriado.

Útiles en casos avanzados por activación directa sin necesidad de una neurona dopaminérgica funcional

Interacciones

- Metoclopramida: reducen la eficacia
- Antipsicótico atípico: reducen la eficacia

Formulaciones

- Derivados de ergotamina
 - Cabergolina
 - Bromocriptina
 - Pergolida
- No ergotamínicos
 - Pramiprexol.
 - Ropirinol
 - Apomorfina
 - Rotigotina

Hacer
desescalada
de forma
lenta



Contraindicaciones

- Pramipexol: ajustar función renal
- Ropirinol: metabolismo hepático
- Rotigotina: metabolismo hepático, eliminación renal

Reacciones adversas

- **Sd. Deprivación dopaminérgica**
- Alucinaciones
- Hipersomnia diaria/ataques de sueño
- **TCI** (40%): rotigotina < pramipexol, ropirinol
- Hipertermia maligna (retirada brusca)
- Edemas MMII
- Dropped head
- hTA ortostática

Tabla 1 Subtipos de receptores dopaminérgicos y su función en el sistema nervioso central.

Sub-Tipo	Familia D1 (estimuladores)		Familia D2 (inhibidores)			
	D1	D5	D2		D3	D4
			D2q	D2p		
F U N C I Ó N	- Regula funciones motoras y cardiovasculares - Participa en la regulación de los Mecanismos Sueño – Vigilia Discinesias	- Controla la formación AMPc por estimulación de una o mas isoformas de la adenilciclasa	- Autoreceptor - Participa en funciones motoras, en algunos aspectos de la emoción y en la integración y expresión de las conductas motivadas - Regula la síntesis y la liberación de dopamina, así como la secreción de prolactina	- Participa en algunos aspectos motores y en conductas asociadas con aspectos motivados - Involucrado en el trastorno depresivo - Función moduladora a nivel postsináptico	- Participa de manera importante en la integración y la expresión de acciones motoras	- Estimula el Sistema Límbico

¿Porque producen menos fluctuaciones motoras los agonistas dopaminérgicos?
se debe a los subtipos de receptores

- Levo-dopa: D1-D5
- Pramipexol: D3 > D2, D4
- Ropirinol: D2 > D3
- Apomorfina: D2
- Rotigotina: D3 > D1, D2

- Importancia de los polimorfismos en la respuesta terapéutica
 - alelo A1 para el polimorfismo eTaqIA (gen ANKK1, próximo al receptor): mayor densidad de receptores D2. Mayor sensibilidad a presentar discinesias con L-dopa y no con Pramiprexol.

Hay estudios de farmacogenética orientados a elegir el mejor agonista dopaminérgico en función de los alelos del paciente.

La levo Dopa hace una activación de todos los receptores. (Incluido el D1 que produce más discinesias)

Los agonistas hacen una activación más selectiva. Con más activación de D2 o D3 que esta menos implicados en discinesias.

LEVODOPA VS AGONISTAS DOPAMINERGICOS

- **A favor de Pramiprexol**

- Reducción del riesgo de **discinesias**. 24.5% en comparación con 54% con levodopa.
- Reducción del riesgo de **"wearing-off"** (pérdida de efecto). 47% frente al 62.7% con levodopa

ORIGINAL CONTRIBUTION

Pramipexole vs Levodopa as Initial Treatment for Parkinson Disease

A 4-Year Randomized Controlled Trial

The Parkinson Study Group*

- **En contra de Pramiprexol:**

- Mayor riesgo de **somnolencia**. 36% frente a 21% con levodopa
- Mayor riesgo de **edema periférico**. 42% frente a 15% con levodopa.
- Menor mejoría en la puntuación total de la escala unificada de Parkinson (**UPDRS**). -3.2 ± 17.3 puntos (pramipexol) frente a 2 ± 15.4 puntos (levodopa).
- Menor eficacia en prevenir **freezing**. 25.3% (levodopa) frente a 37.1% (pramipexol).

- **Neutro:**

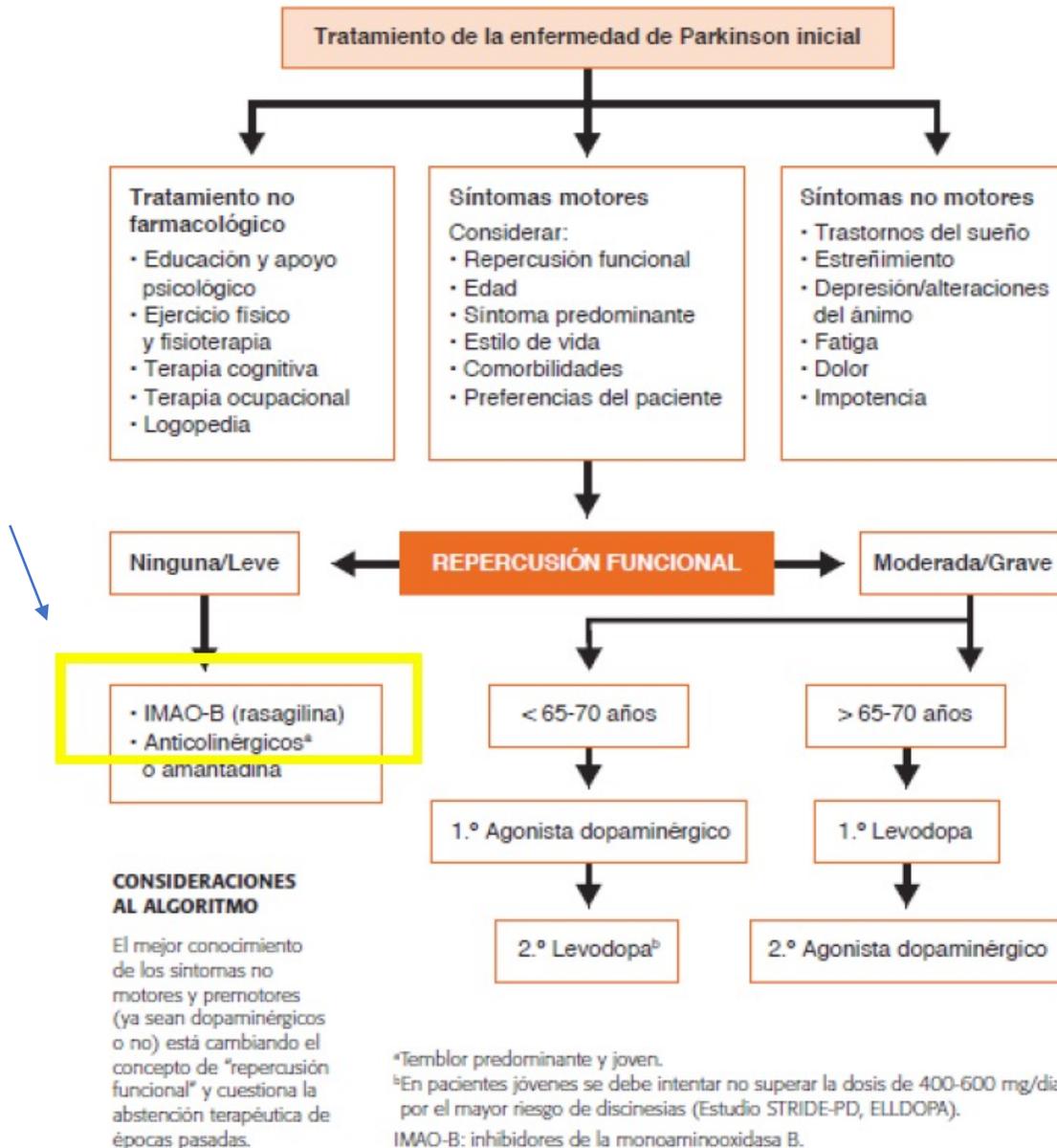
- **Discinesias discapacitantes:** A los 48 meses, su incidencia fue poco común y no mostró diferencias significativas.
- **Calidad de vida:** No hubo diferencias significativas.

Los estudios lo que nos vienen diciendo es que el uso de agonistas dopaminergicos va a tener menos riesgo de discinesias y fluctuaciones motoras pero a expensas de un peor perfil de seguridad como aumento de somnolencia, edema, menor mejoría en la escala UPDRS. No obstante a largo plazo la calidad de vida es similar y las discinesias acaban apareciendo en ambos.

IMAO-B

Paciente prototipo:

Paciente joven en fase temprana de la enfermedad con sintomatología leve sin fluctuaciones ni discinesias severas sin antecedentes de trastornos psiquiátricos graves.

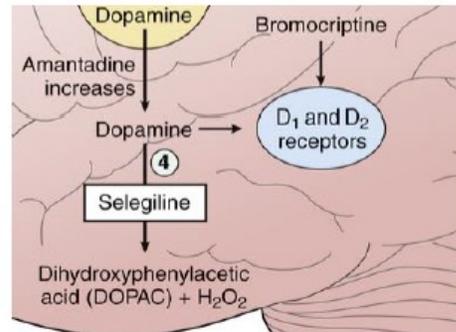


Inhibición de la vía intracelular a nivel mitocondrial en el SNC.

- IMAO-B -

Mecanismo de acción

Previene la oxidación de la dopamina en ácido dihidroxifenilacético y peróxido de hidrógeno (mecanismo antioxidante en la neurodegeneración?)



Previene la oxidación y evita que se formen radicales libres.

Interacciones

- ISRS
- Dieta rica en tiramina (altas dosis pérdida de selectividad)

Contraindicaciones

- Enfermedad hepática grave
- Enfermedad psiquiátrica grave

Reacciones adversas

- IMAO – A (deaminación de tiramina y 5-HT)
 - HTA (efecto queso)
- IMAO – B
 - Selegilina: metabolización parcial a anfetaminas
 - Hipertensión arterial a altas dosis

Efecto de hipertensión con dieta rica en tiramina (quesos curados).

Formulaciones

- Selegilina: tabletas orales (5 mg) y en forma de solución oral.
 - **5 mg dos veces al día** (por ejemplo, por la mañana y al mediodía).
- Rasagilina: tableta 1 mg
 - 1 tableta por la mañana.

mejor perfil de seguridad, posología y efectividad

Una vez que tenemos a nuestro paciente con Levodopa o un agonista dopaminérgico +/- rasagilina (IMAO B) y empiezan a aparecer las fluctuaciones debido a la disminución de la ventana terapéutica.

- Agonista dopaminérgico
- +/- Rasagilina

- Levodopa
- +/- Rasagilina

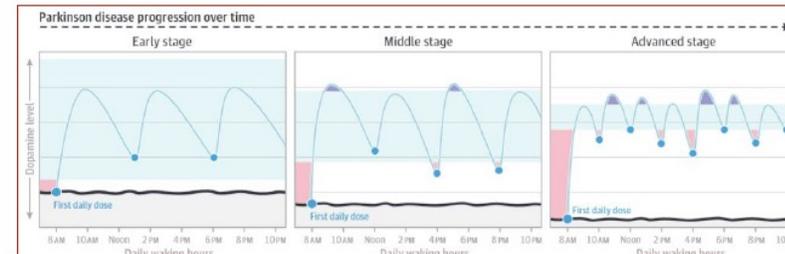
ICOMT

Acortar las tomas y aumento de dosis

+ Opicapona por la noche

Cambio Rasagilina por Sabinamida

Terapias avanzadas



OFFs "súbitos":

- Levodopa inhalada: 2 cápsulas inhaladas. Máximo 5 veces/día
- Apomorfina SL

Otros:

- Amantadina
- Anticolinérgicos
- Síntomas no motores

- ICOMT -

Mecanismo de acción

Aumento de la biodisponibilidad oral y vida media
Estabilización niveles de dopamina en n. estriado

Formulaciones

- **Tolcapone (hepatitis fulminante)**
- Entecapone. Tabletas 200mg. 1 tableta con cada dosis de sinemet. Máx 1600mg/día
 - *Stalevo*
- **Opicapona. Cápsulas 25-50mg. 50 mg una vez al día, por la noche antes de acostarse, al menos 1 hora después de la última comida.**

Indicación principal

Disminución del tiempo *wearing off*.

Interacciones

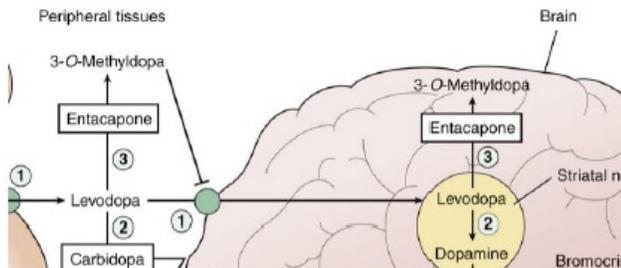
Tolcapona y entecapona pueden aumentar el riesgo de hemorragia en pacientes tratados con **anti-vitK** debido a la interferencia en el metabolismo hepático.

Contraindicaciones

Antecedentes de SNM, feocromocitoma y rbdomiólisis no traumática.

Reacciones adversas

- Náuseas y diarrea
- Discinesias: disminuir dosis de L-dopa
- **Orina anaranjada/marrón (entecapone)**



Transporte competitivo

↑ 150% dosis total levodopa

Posología más fácil, mejor perfil de seguridad y menos efectos secundarios.

Una vez que hemos hecho una inhibición de la 3ª vía nos quedaría una última ruta que sería hacer un switch de Rasagilina por otro IMAO B que es la Safinamida.

- Agonista dopaminérgico
- +/- Rasagilina



- Levodopa
- +/- Rasagilina



Acortar las tomas y aumento de dosis



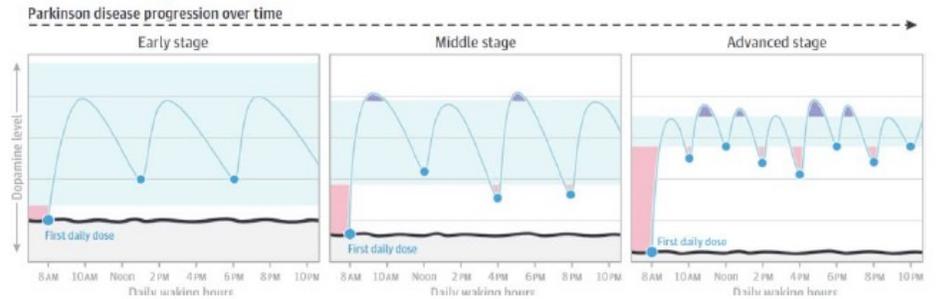
+ Opicapona por la noche



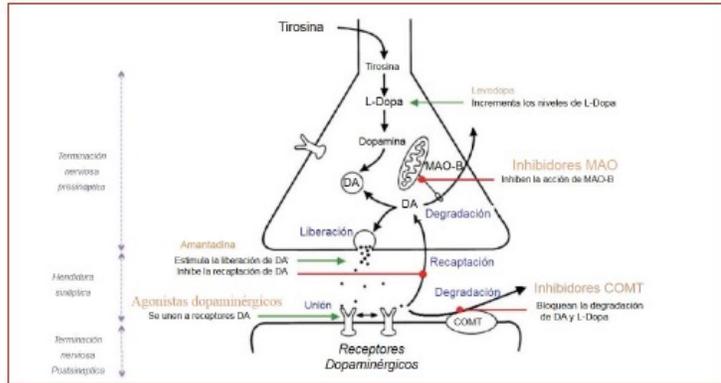
Cambio Rasagilina por Safinamida



Terapias avanzadas



SAFINAMIDA



OFFs “súbitos”:

- Levodopa inhalada: 2 cápsulas inhaladas. Máximo 5 veces/día
- Apomorfina SL

Otros:

- Amantadina
- Anticolinérgicos
- Síntomas no motores

- Safinamida -

Mecanismo de acción

- Dopaminérgico: antagonista selectivo y reversible IMAO-B
- No dopaminérgico: regula canales Na⁺ y canales Ca²⁺. Regula sistema glutamatérgico.

Formulaciones

- Safinamida (*Xadago*[®]): comprimidos 50 y 100mg. 1 comprimido al día.
 - 50mg al día 1 mes. Posteriormente 100mg.
 - Cambio **overnight** con otro IMAO-B.

Indicación principal

Fluctuaciones motoras leves

Efecto sobre sintomatología no motora. No disfunción sexual ni hipotensión ortostática.

Interacciones

- Escasas interacciones con ISRS

Contraindicaciones

- Insuficiencia hepática grave

Reacciones adversas

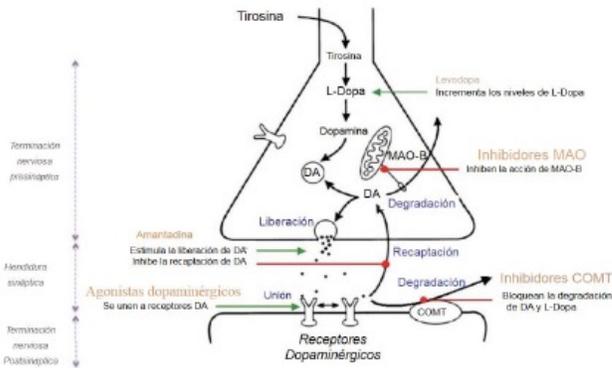
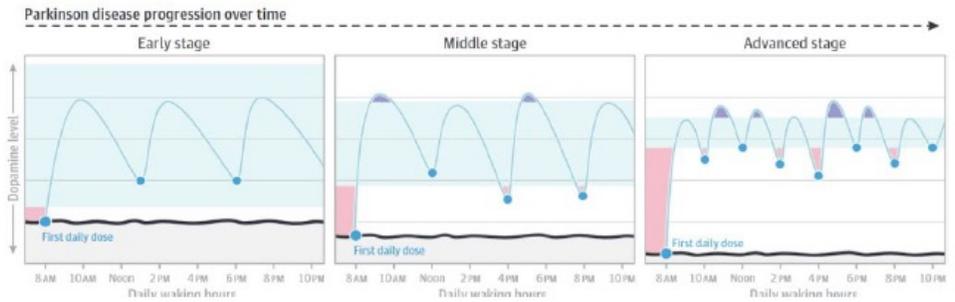
- Discinesias
- Alucinaciones (ancianos)
- **Cefalea, mareo, somnolencia (Glut)**
- Crisis hipertensivas (raro)
- Síndrome serotoninérgico (raro)

Otra serie de medicamentos fuera de este algoritmo que vamos a ir añadiendo según la sintomatología del paciente.

- Agonista dopaminérgico
- +/- Rasagilina

- Levodopa
- +/- Rasagilina

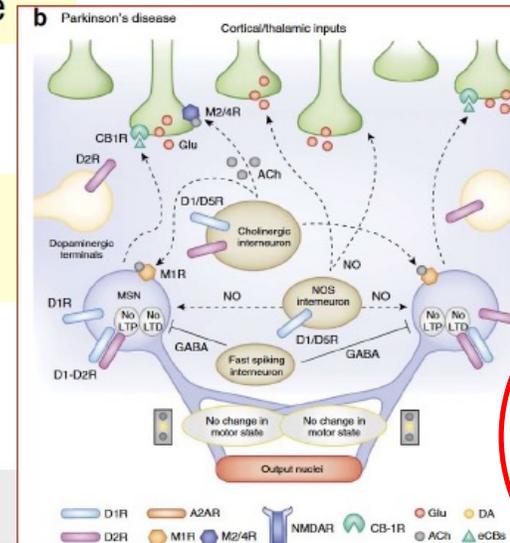
Acortar las tomas y aumento de dosis



+ Opicapona por la noche

Cambio Rasagilina por Sabinamida

Terapias avanzadas



- Otros:
- Amantadina
 - Anticolinérgicos
 - Síntomas no motores

OFFs “súbitos”:

- Levodopa inhalada: 2 cápsulas inhaladas. Máximo 5 veces/día
- Apomorfina SL

AMANTADINA

- Amantadina -

Mecanismo de acción

- Fármaco antiviral
- Aumento de la liberación de dopamina de las nn nigroestriatales (presináptico)
- Inhibir la recaptación de dopamina de estas neuronas
- Bloqueo receptores NMDA

Indicación principal

Discinesias por terapia dopaminérgica

Formulaciones

- Tabletas/cápsulas orales: 100 mg.
- Jarabe: Concentración típica de 50 mg/5 ml.

Dosis inicial de 100 mg 1-2 veces al día, ajustada según tolerancia. Max. 600mg

Interacciones

- Tiazidas: aumentar concentraciones
- ISRS: riesgo de sd. Serotoninérgico
- Alcohol
- Fármacos alarguen el QT

Contraindicaciones

- I. Renal grave
- Úlcera gástrica (riesgo de HDA)
- Epilepsia no controlada
- Arritmias graves

Reacciones adversas

- Sequedad de boca
- Livedo reticular
- Retención urinaria
- Ataxia
- Edema de rodilla

NO DOPAMINÉRGICOS - Anticolinérgicos -

Mecanismo de acción

Compensa el desbalance Ach-DA en n. estriado.

Formulaciones

- Trihexifenidilo (*Artane*®): tabletas de 2 mg y solución oral.
 - 1 mg/día, dividida en 1 o 2 dosis. Aumentar cada 3-5 días 1mg/día hasta máx 15mg/día.
- Biperideno: Tabletillas de 2 mg.
 - 1 mg/día. Aumento 1mg/día cada 3-5 días hasta mantenimiento 2-6mg/día dividido 2-3 tomas.

Indicación principal

Temblor aislado.

Alivio de la acatisia en Pks farmacológico

Interacciones

- ADT
- Antihistamínicos
- Opioides

Contraindicaciones

- **Glaucoma de ángulo cerrado**
- Taquicardia u otras arritmias
- **Ancianos o deterioro cognitivo**

Reacciones adversas

- Retención aguda de orina
- Xerostomía
- Visión borrosa
- **Alteraciones cognitivas**

SÍNTOMAS NO MOTORES

Deterioro cognitivo



Rivastigmina

Depresión



ISRS, ISRN (Paroxetina, (Es)citalopram, **Venlaxafina**)

Pramipexol

Psicosis



Quetiapina, Clozapina

Primavanserina (5-HT_{2A})

Agonista inverso serotoninérgico
Pendiente de aprobación.

Levopromacina dosis bajas...

TCSREM



Melatonina (6-15mg)

Trazodona: riesgo de aumentar la hipotensión ortostática

Clonazepam

Hipotensión arterial



Fludocortisona

0,1 mg al día, ajustar según respuesta. Monitorizar K⁺

Midodrine

0,25 mg cada 8-12h. Máx 40mg/día. Evitar en noche

Dispensación hospitalaria

Estreñimiento



Macrogol, lubipristona (CIC-2)

24 microgr. 2 veces al día

Sialorrea



Toxina botulínica, enjuagues de atropina

Ansiedad



Propranolol

Alucinaciones visuales

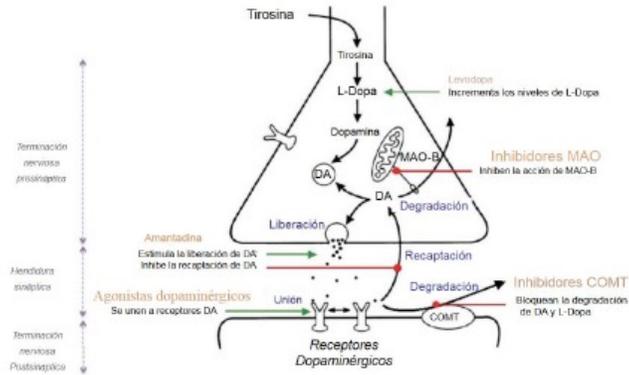


Rivastigmina, ISRS

Tomado de: Seppi et al., «Update on Treatments for Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease—an Evidence-based Medicine Review».

- Agonista dopaminérgico
- +/- Rasagilina

TERAPIAS AVANZADAS



OFFs "súbitos":

- Levodopa inhalada: 2 cápsulas inhaladas. Máximo 5 veces/día
- Apomorfina SL



Acortar las tomas y aumento de dosis



+ Opicapona por la noche

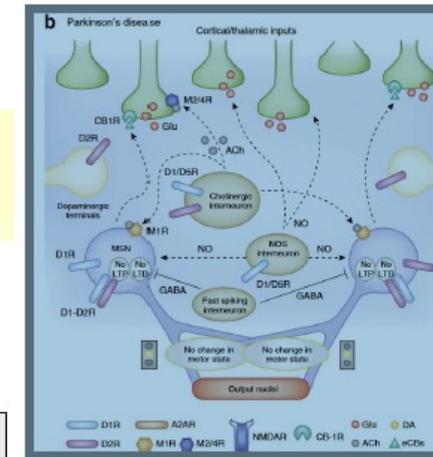
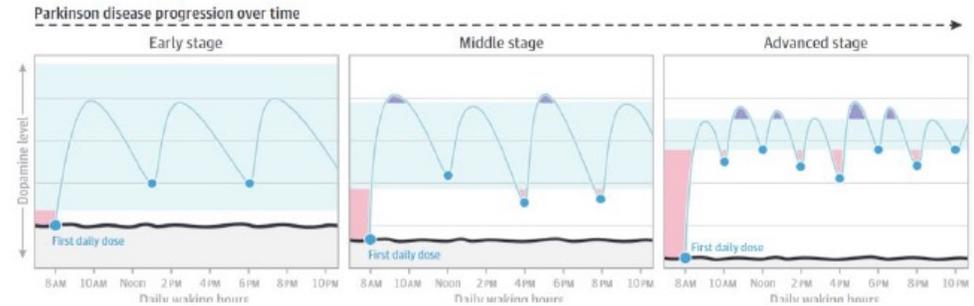


Cambio Rasagilina por Saffinamida



Terapias avanzadas

- Levodopa
- +/- Rasagilina

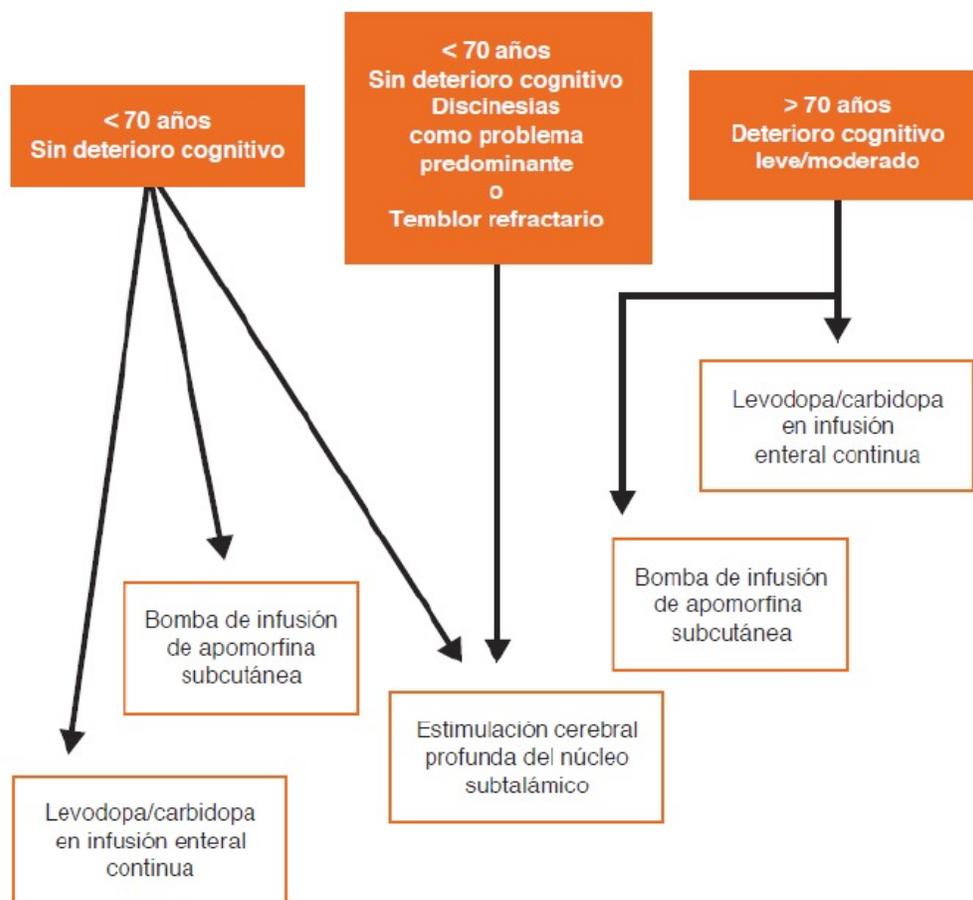


Otros:

- Amantadina
- Anticolinérgicos
- Síntomas no motores

ALGORITMO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON AVANZADA: TERAPIAS DE SEGUNDA LÍNEA

Enfermedad de Parkinson con buena respuesta a levodopa y complicaciones motoras/no motoras no controlables farmacológicamente



TERAPIAS AVANZADAS



- Terapias de infusión continua: levodopa/apomorfina
- Cirugías (DBS/Hifu)

- EP avanzado

- Dependencia
- Fluctuaciones o no control de síntomas motores adecuado pese tratamiento
- Síntomas no motores acusados
- Síntomas axiales o bulbares acusados

- EP paliativo

- Predominio de síntomas no dopaminérgicos
- No mejoría pese los tratamientos pautados

3 conceptos importantes

- Terapia de 2ª línea

- 5 o más tomas de levodopa/día
- 2 o más horas en OFF/día
- 1 o más horas de discinesias limitantes/día

5 – 2 – 1

- **EP avanzado**

1. Dependencia
2. Fluctuaciones o no control de síntomas motores adecuado pese tratamiento
3. Síntomas no motores acusados (demencia)
4. Síntomas axiales (inestabilidad) o bulbares acusados (disfagia)

Tabla I. Clasificación de síntomas determinantes para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson avanzada
(Consenso sobre la definición de la Enfermedad de Parkinson Avanzada. Estudio CEPA)

Nivel de relevancia	Características generales	Discapacidad	Síntomas motores relacionados con el tratamiento	Síntomas motores relacionados con la enfermedad	Síntomas no motores relacionados con la enfermedad	Trastornos neuropsiquiátricos y cognitivos
Síntomas definitivos (un solo síntoma es determinante para el diagnóstico de EPA)		Requerimiento de ayuda para las actividades de la vida diaria	Presenta fluctuaciones motoras con un tiempo de vigilia en <u>off del 25%</u> con limitación para realizar actividades básicas, aunque no requiera ayuda	Disfagia grave		Demencia
				Caídas recurrentes		
Síntomas probables (la asociación de dos síntomas* lo convierte en definitivo)	Tiempo de evolución de la EP de 10 años o más	Limitación para actividades básicas, aunque no requiera ayuda	Discapacidad funcional por discinesia con un tiempo de vigilia <i>on</i> del 25%	Disfagia moderada		Alucinaciones con falta de <i>insight</i> mantenida
				Bloqueos de la marcha		
Síntomas posibles (la asociación de dos síntomas* lo convierte en probable)				Alteración de reflejos posturales y equilibrio	Disautonomía sintomática incluyendo hipotensión ortostática sintomática	Apatía moderada/grave
					Somnolencia diurna excesiva	Presencia crónica de alucinaciones con <i>insight</i> preservado
						Síntomas psicóticos
						Deterioro cognitivo leve

off superior a un 25% a lo largo del día

*Síntomas de diferentes áreas (características generales, discapacidad, síntomas motores relacionados con el tratamiento, etc.).

- **EP avanzado**

- Dependencia
- Fluctuaciones o no control de síntomas motores adecuado pese tratamiento
- Síntomas no motores acusados
- Síntomas axiales o bulbares acusados

- **EP paliativo**

- Predominio de síntomas no dopaminérgicos
- No mejoría pese los tratamientos pautados

- **Terapia de 2ª línea**

- 5 o más tomas de **levodopa**/día
- 2 o más horas en **OFF**/día
- 1 o más horas de **discinesias limitantes**/día

5 - 2 - 1

Regla 5-2-1 para plantearnos un
paciente candidato a terapia de 2
línea

5-2-1

- **Terapia de 2ª línea**

- 5 o más tomas de levodopa/día
- 2 o más horas en OFF/día
- 1 o más horas de discinesias limitantes/día

1. Mejoran síntomas **motores y no motores que responden** a levodopa.

2. Están contraindicados sí

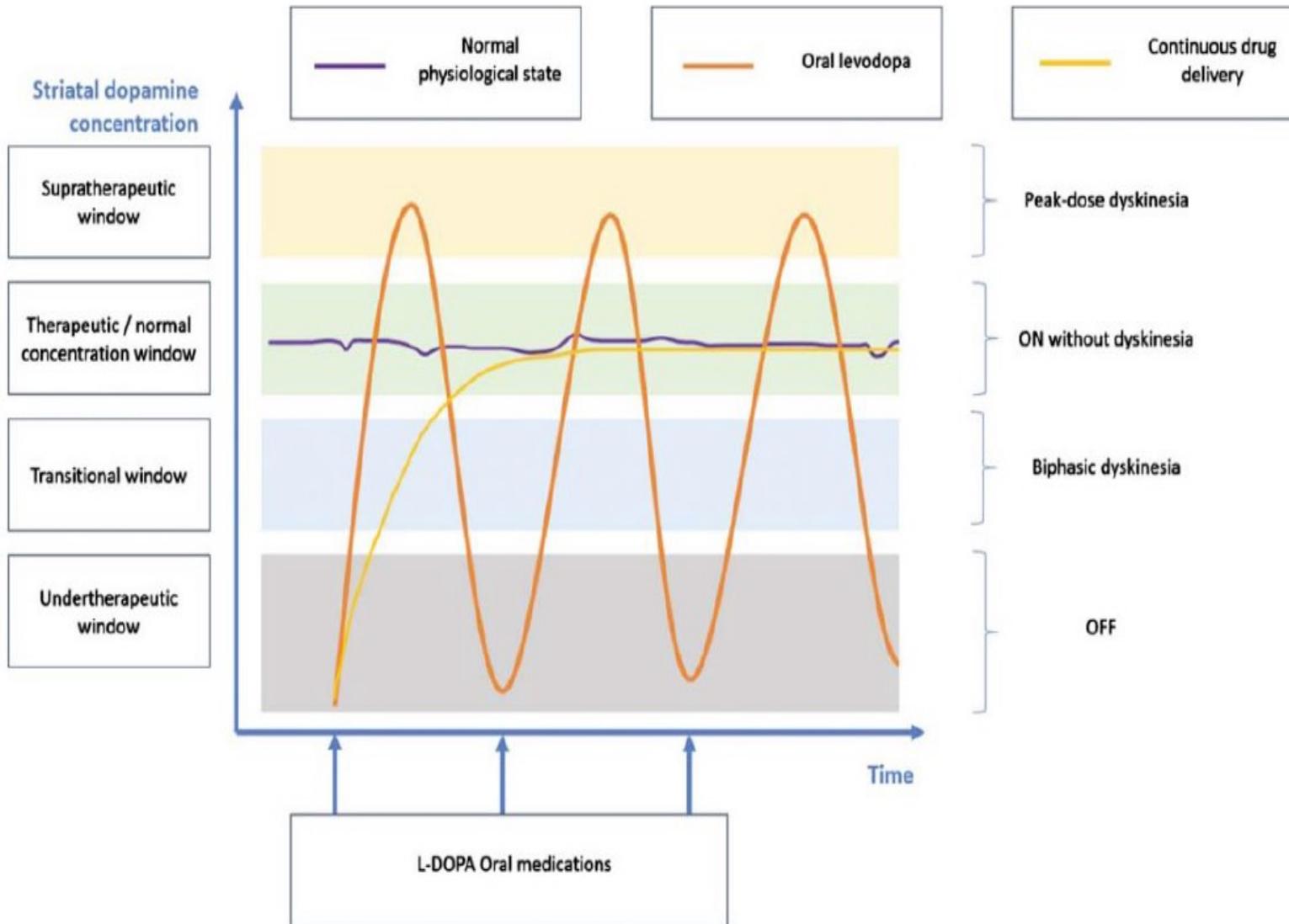
- Parkinson paliativo
- Disautonomía grave
- Psicosis/demencia grave
- Síntomas axiales no respondedores (no para terapias de infusión)

- No aplicable a HIFU con objetivo temblor

Test pre-tratamiento
(mejoría más 30%)

UPDRS

- Levodopa
- Apomorfina



TERAPIAS AVANZADAS

Todas ellas:

1. Disminuyen el tiempo de OFF
2. Aumentan el ON sin discinesias
3. Mejoran la calidad de vida
4. Disminuyen la pulsatilidad que produce la Levodopa

- Terapias de infusión continua -

+ Opicapona o parche rotigotina nocturno



Infusión subcutánea Apomorfina

- Anemia hemolítica Coombs + (hemograma anual)
- Reacción cutánea



Infusión subcutánea Duodopa SP

- Formulación fosfolevodopa + fosfocarbidoa
- Aún en implantación



Gel intestina de levodopa/carbidopa

Gel intestina de *Lecigón*[®] (+ entecapone)

Dosis x 0,65

- Déficit de vitamina B6, B12, AF
 - PNP axonal sensitiva
- Discinesias complejas
- Coloración anaranjada de la orina

Pharmacokinetic problems with oral L-D



Pharmacokinetic challenges	Levodopa/carbidopa-(benserazide) oral treatment	Levodopa/carbidopa intraduodenal gel infusion	Levodopa/carbidopa subcutaneous infusion	Apomorphine subcutaneous infusion
Reduced intra-digestive bioavailability ¹	Yes	Avoid this issue	Avoid this issue	Avoided with apomorphine, but not for the remaining oral treatment
Limited absorption through the digestive barrier	Yes ²	Yes ²	Avoid this issue	Avoided with apomorphine, but not for the remaining oral treatment
Increased presence of TDC produced by intestinal bacteria	Yes	Yes	Avoid this issue	Avoided with apomorphine, but not for the remaining oral treatment
Unnecessary peripheral distribution	Yes	Yes	Yes	Yes
Limited absorption through the blood brain barrier	Yes	Yes	Yes	Avoided with apomorphine, but not for the remaining oral treatment
Short half-life	Yes	Improved	Improved	Avoided with apomorphine, but not for the remaining oral treatment
Peripheral induction of the AADC enzyme	Improved by carbidopa/benserazide	Improved by carbidopa/benserazide	Improved by carbidopa/benserazide	Avoided with apomorphine, but not for the remaining oral treatment
Decline of central AADC with age and PD	Yes	Yes	Yes	Avoided with apomorphine, but not for the remaining oral treatment
Use of L-DOPA by other cells (glial, endothelial...) and neurons (serotonergic)	Yes	Yes	Yes	Avoided with apomorphine, but not for the remaining oral treatment
Pulsatile stimulation of dopamine receptors	Yes	Partly improved	Partly improved	Limited with apomorphine, but not for the remaining oral treatment
Reduction of dopamine storage (i.e., cell death)	Yes	Yes	Yes	Yes

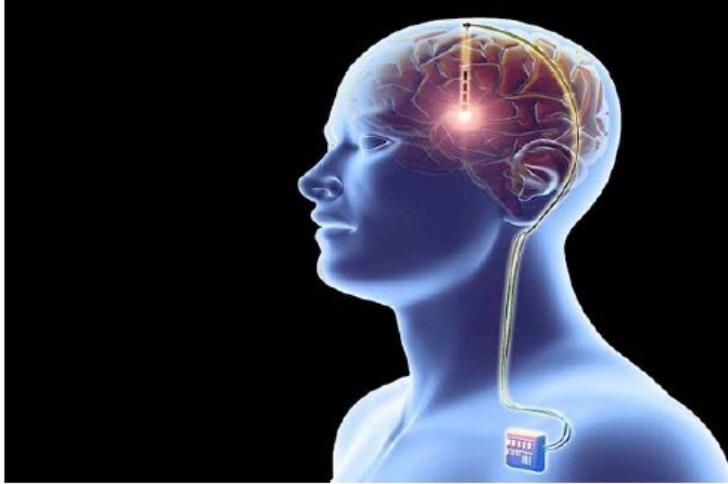
The color code represents the degree of impact of pharmacological bias (essentially pharmacokinetic) on the dopaminergic strategy. Red: significant impact; orange: partial impact (because 50–70% of the oral treatment is maintained), with a light vs. dark gradation if it is significant; green: therapeutic strategy not affected, with a light vs. dark gradation if it is significant. PD, Parkinson's disease; TDC, tyrosine decarboxylase; AADC, amino acid decarboxylase.

¿Qué bomba usar?

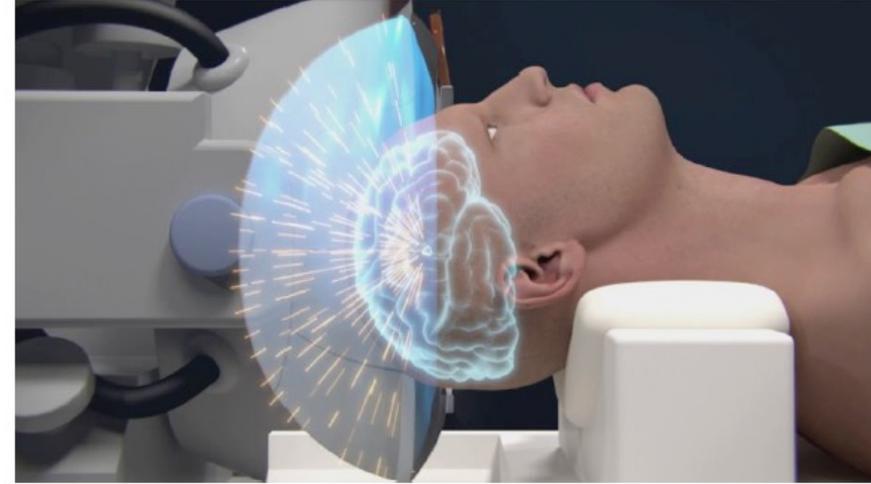
- Elección del paciente (algunos no quieren PEG, otros no quieren una infusión subcutánea...)
- Disponibilidad de cada centro

A veces como terapia puente a una cirugía

- Cirugía de Parkinson -



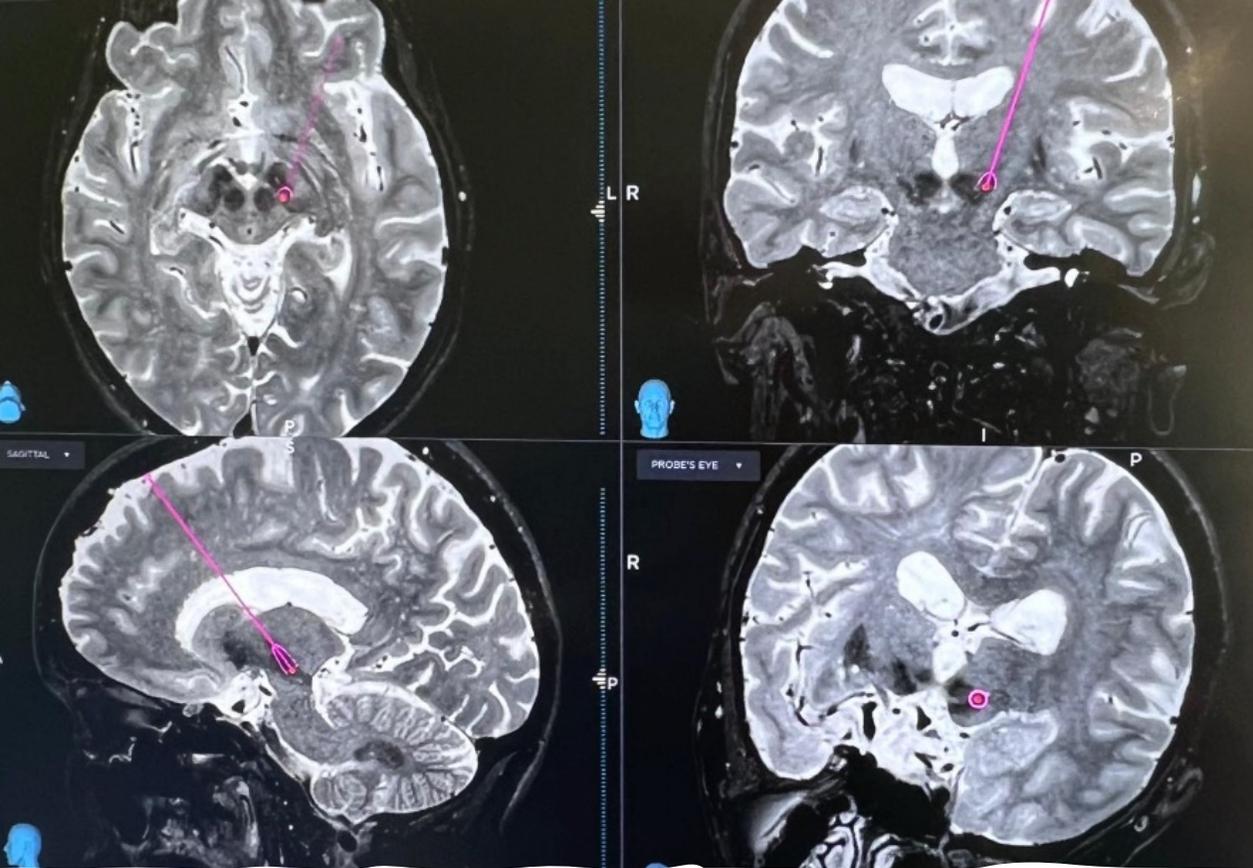
DBS



HIFU

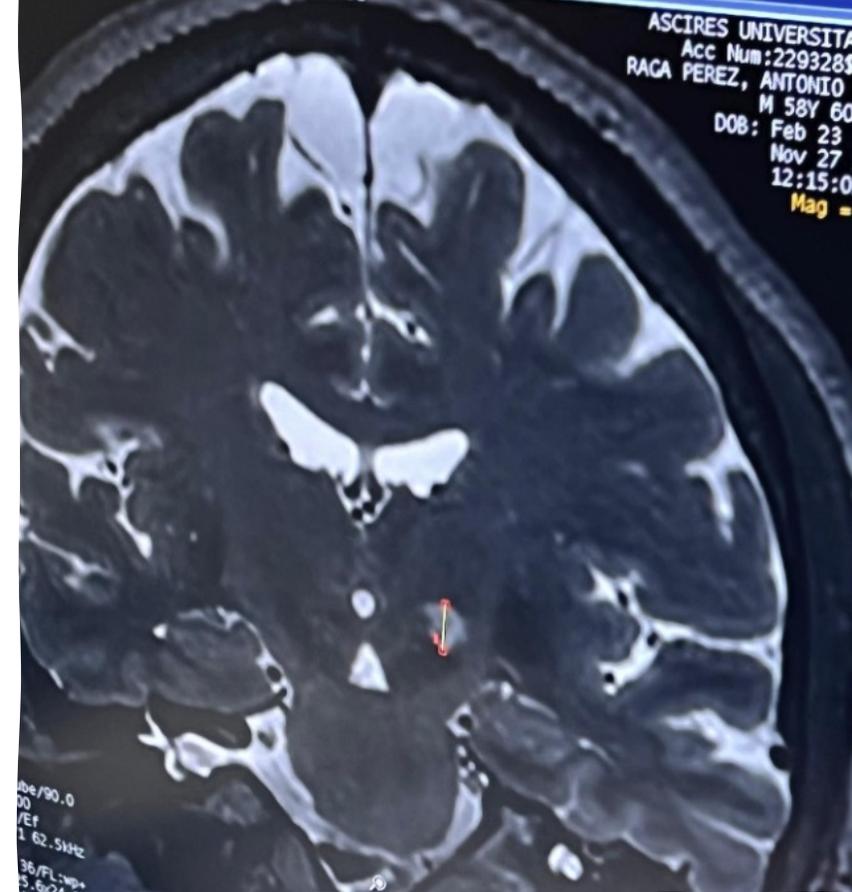
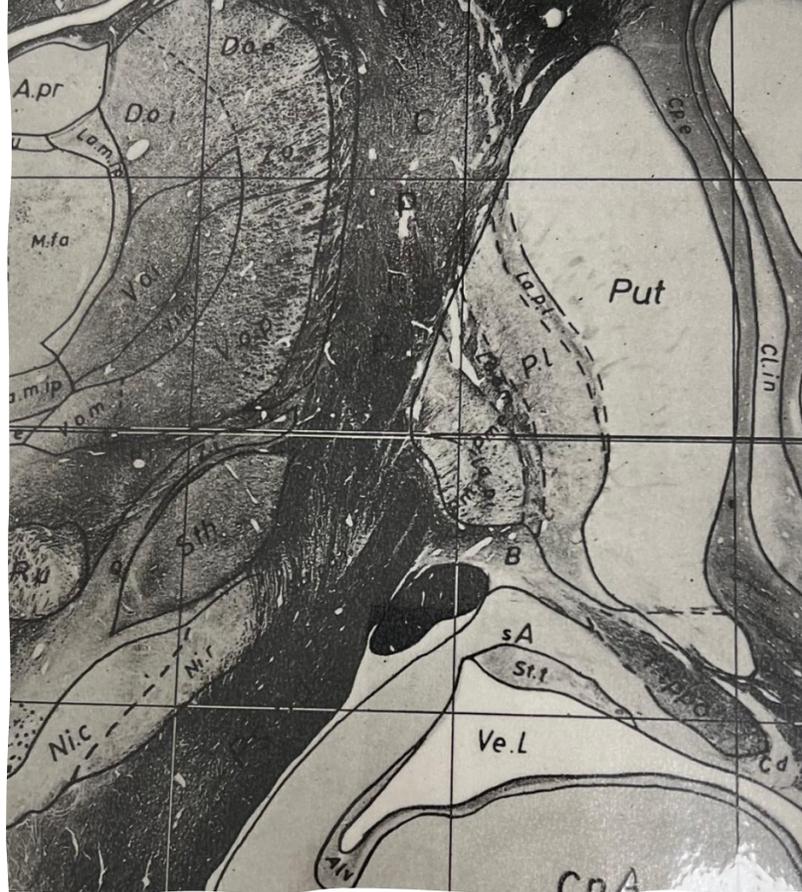
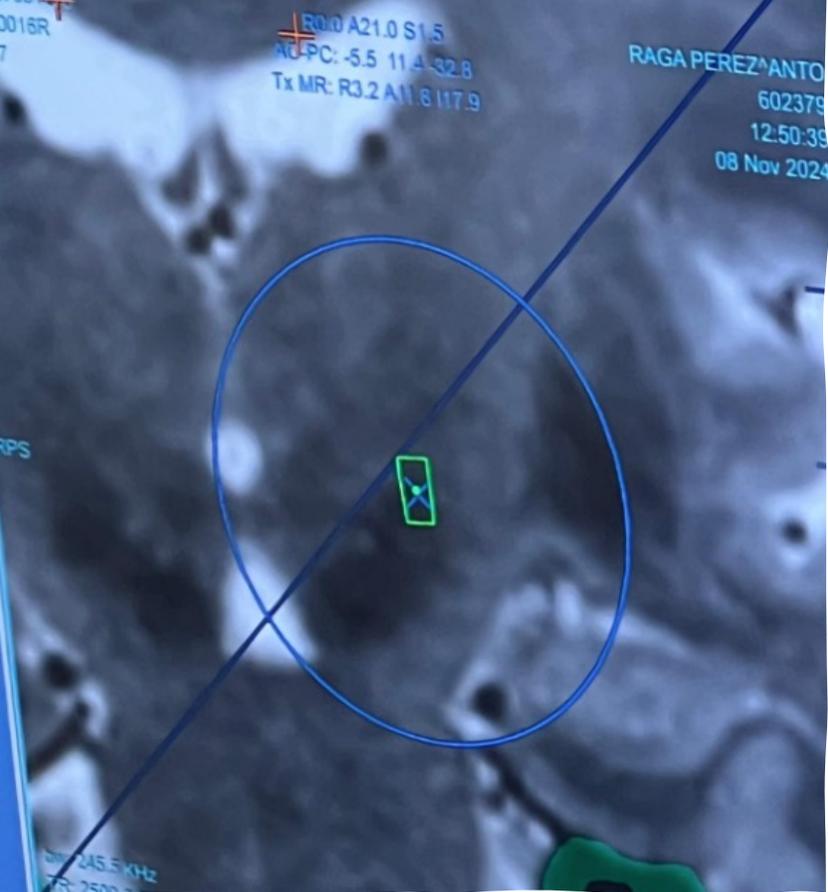
Dianas

- Rigidez/bradicinesia: STN
 - Discinesias/distonía: GPi
 - Temblor: VIM
-
- Menores 70 años
 - No demencia, psiquiátrico
-
- No restricción edad
 - De elección si **muy asimétricos**



DBS; Subtálamo

- Se realiza estudio prequirúrgico para determinar coordenadas para inserción de electrodos.
- Se realiza trepano con paciente dormida
- Se introduce fiador y se realiza prueba de imagen para valorar correcta colocación.
- Se realiza estimulación quirúrgica para ver si hay efectos secundarios como afectación de vía piramidal (movimiento pulgar o parpados).
- Según la colocación se deja electrodos configurados según clínica de la paciente.
- Valoración y ajuste posterior en consulta según necesidades del paciente.



HIFU; Subtálamo

- Pacientes con clínica muy asimétrica no candidatos a DBS. Se hace a nivel unilateral.
- Se hace estudio prequirúrgico para determinar coordenadas más acordes con clínica del paciente; si predominio temblor (región más rostral del subtalamo)
- Se realiza screening con test prequirúrgico en el mismo día de la intervención.
- Se realizan varias isonaciones con evaluación intraquirúrgica entre cada una de ellas para ir valorando en tiempo real la mejoría clínica y la aparición de efectos secundarios.
- Posteriormente se realiza RM Control para ver tamaño y localización de la lesión.
- Se realiza pauta de corticoides al alta con cita a mes y a los 6 meses con nueva resonancia.



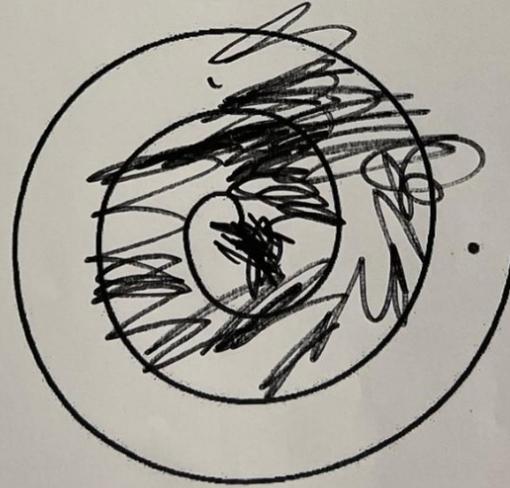
posición: Pre-treatment Seat-down

	MSD	MSI
T reposo	3	3 ⁻
T postural	4	3
T acción	3	
Vaso	3 ⁺	
Espiral	4	

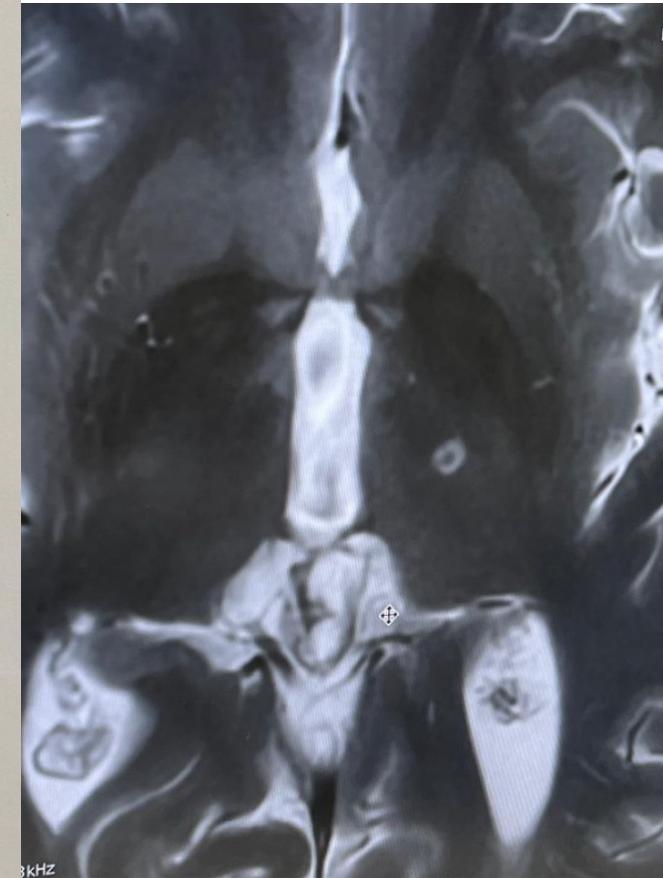
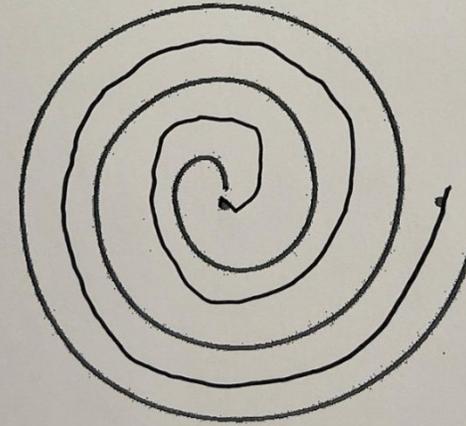
posición: 3

	MSD	MSI
T reposo	0	
T postural	0/0 ⁺	
T acción	1	
Vaso	0 ⁺	
Espiral	0	

DRAWING A



DRAWING A



HIFU; TALAMO (VIM)

- Pacientes con temblor esencial limitante con fallo a tratamiento oral (mysoline y propranolol)
- Se hace estudio prequirúrgico para determinar diana sobre el talamo (VIM).
- Se realiza un test prequirurgico que va a servir de base para monitorizar la mejoría.
- Se realizan varias isonaciones con evaluación intraquirúrgica entre cada una de ellas para ir valorando en tiempo real la mejoría clínica y la aparición de efectos secundarios.
- Posteriormente se realiza RM Control para ver tamaño y localización de la lesión.
- Se realiza pauta de corticoides al alta con cita a mes y a los 6 meses con nueva resonancia.

CONCLUSIONES

Para el control de la sintomatología motora:

- 1. AD/Levodopa +/- Rasagilina
- 2. Aumentar número de tomas (hasta 5-6) y dar recomendaciones de ingesta (separar las tomas de la alimentación y dieta baja en proteínas)
- 3. Añadir Opicapona (limitar la 3ª vía de degradación de la dopamina)
- 4. Switch de Rasagilina a Safinamida (Se puede hacer de un día para otro sin problema)
- 5. Terapias para OFF bruscos con levodopa inhalada (inbrija) y apomorfina sublingual cuando la tengamos.

Hacer una anamnesis completa de la sintomatología NO motora que a veces puede ser incluso más discapacitante que la sintomatología motora

Acordarse de la regla 5-2-1; 5 dosis, 2h en off, 1h de discinesias para valorar terapias avanzadas;

- 1. Terapias de infusión continua: son menos restrictivas, importante no llegar tarde a ellas.
- 2. Cirugía (DBS y HIFU)
 - ✓ No buenos candidatos; sintomatología axial (inestabilidad), patología psiquiátrica y deterioro cognitivo.
 - ✓ Buen candidato a HIFU; asimetría marcada.

- Bibliografía -

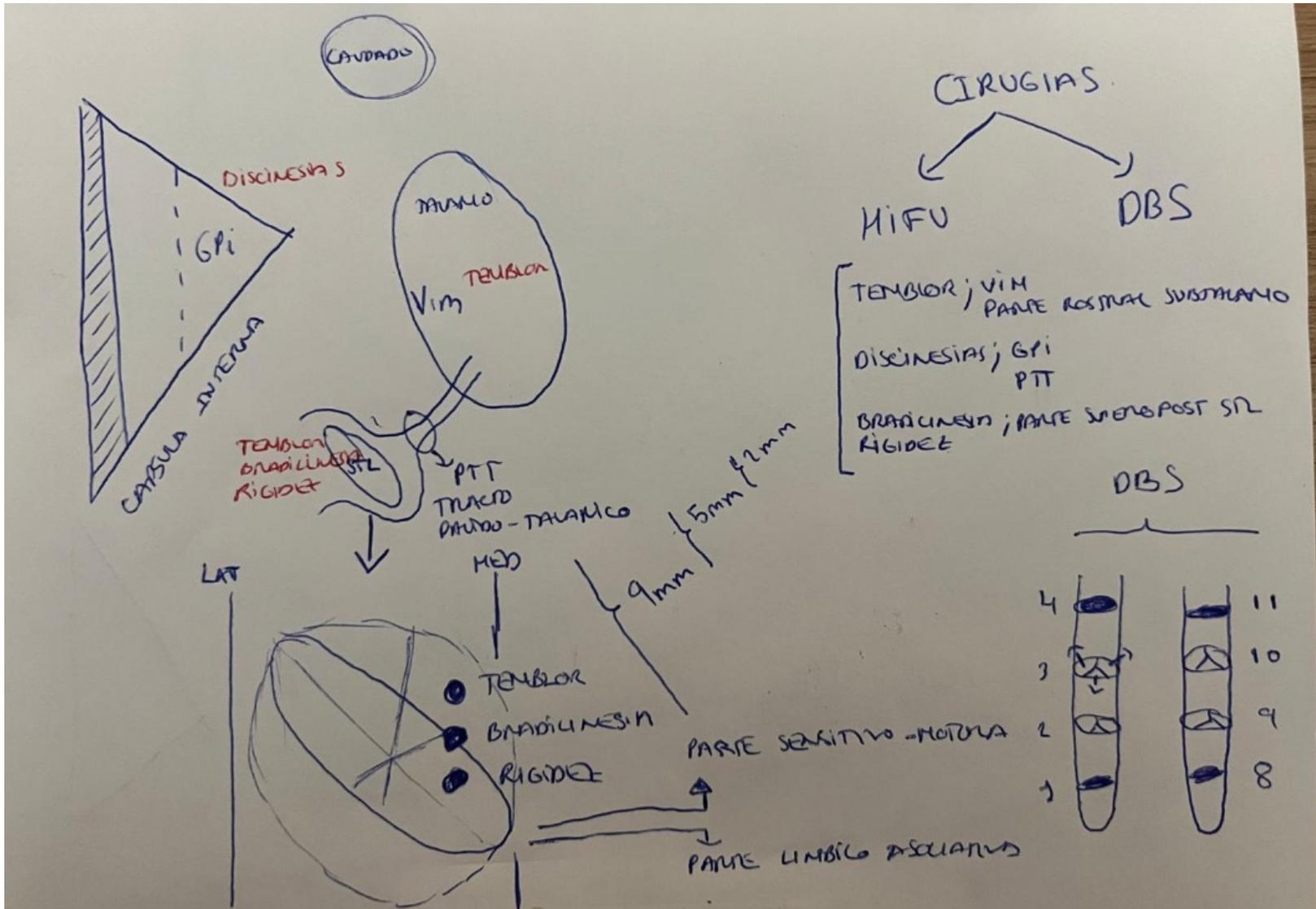
1. Bandopadhyay, Ritam, Nainshi Mishra, Ruhi Rana, Gagandeep Kaur, Mohammed M. Ghoneim, Sultan Alshehri, Gulam Mustafa, Javed Ahmad, Nabil A. Alhakamy, y Awanish Mishra. «Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease: A Perspective Through Preclinical and Clinical Evidence». *Frontiers in Pharmacology* 13 (7 de abril de 2022). <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.805388>.
2. Cacabelos, Ramón. «Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics». *International Journal of Molecular Sciences* 18, n.º 3 (4 de marzo de 2017): 551. <https://doi.org/10.3390/ijms18030551>.
3. Calabresi, Paolo, Barbara Picconi, Alessandro Tozzi, Veronica Ghiglieri, y Massimiliano Di Filippo. «Direct and Indirect Pathways of Basal Ganglia: A Critical Reappraisal». *Nature Neuroscience* 17, n.º 8 (agosto de 2014): 1022-30. <https://doi.org/10.1038/nn.3743>.
4. Contin, Manuela, y Paolo Martinelli. «Pharmacokinetics of Levodopa». *Journal of Neurology* 257, n.º S2 (noviembre de 2010): 253-61. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5728-8>.
5. Demailly, Alexandre, Caroline Moreau, y David Devos. «Effectiveness of Continuous Dopaminergic Therapies in Parkinson's Disease: A Review of L-DOPA Pharmacokinetics/ Pharmacodynamics». *Journal of Parkinson's Disease* 14, n.º 5 (23 de julio de 2024): 925-39. <https://doi.org/10.3233/JPD-230372>.
6. Fabbri, Margherita, Mario M Rosa, y Joaquim J Ferreira. «Clinical Pharmacology Review of Opicapone for the Treatment of Parkinson's Disease». *Neurodegenerative Disease Management* 6, n.º 5 (octubre de 2016): 349-62. <https://doi.org/10.2217/nmt-2016-0022>.
7. González, Manuel Menéndez-, Patricia Castro-Santos, Iván Claudio Suazo Galdames, y Roberto Díaz-Peña. «Farmacogenética en la Enfermedad de Parkinson: Influencia de Polimorfismos Genéticos Sobre los Efectos de la Terapia Dopaminérgica». *Archivos de Medicina* 12, n.º 3 (s.f.): 0-0.
8. LeWitt, Peter A. «Levodopa Therapy for Parkinson's Disease: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics». *Movement Disorders* 30, n.º 1 (enero de 2015): 64-72. <https://doi.org/10.1002/mds.26082>.
9. Obeso, Jose A., Maria Cruz Rodríguez-Oroz, Beatriz Benitez-Temino, Francisco J. Blesa, Jorge Guridi, Concepción Marin, y Manuel Rodríguez. «Functional Organization of the Basal Ganglia: Therapeutic Implications for Parkinson's Disease: Therapeutic Implications for Parkinson's Disease». *Movement Disorders* 23, n.º S3 (2008): S548-59. <https://doi.org/10.1002/mds.22062>.
10. «Parkinson's disease: Mechanisms, translational models and management strategies. Life Sciences | 10.1016/j.lfs.2019.03.057-Sci_hub». Consultado 2 de octubre de 2024. <https://www.wellesu.com/https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002432051930222X?via%3Dihub>.
11. Themes, U. F. O. «Drugs for Neurodegenerative Diseases». *Basicmedical Key* (blog), 1 de enero de 2017. <https://basicmedicalkey.com/drugs-for-neurodegenerative-diseases-2/>.
12. Whitfield, A. Connor, Ben T. Moore, y R. Nathan Daniels. «Classics in Chemical Neuroscience: Levodopa». *ACS Chemical Neuroscience* 5, n.º 12 (17 de diciembre de 2014): 1192-97. <https://doi.org/10.1021/cn5001759>.

QUE NO NOS
TIEMBLE EL PULSO
PARA ENFRENTARLO

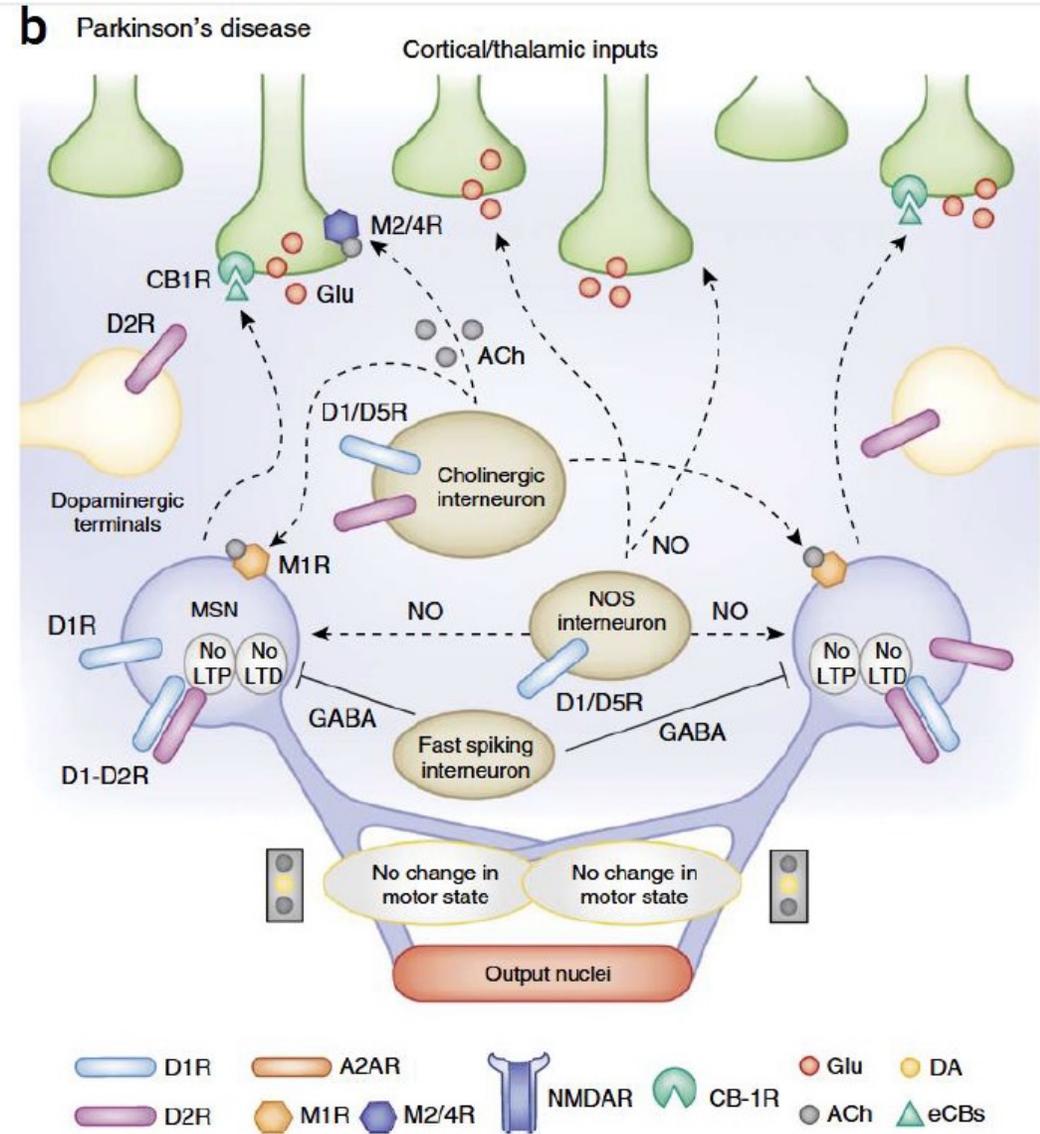
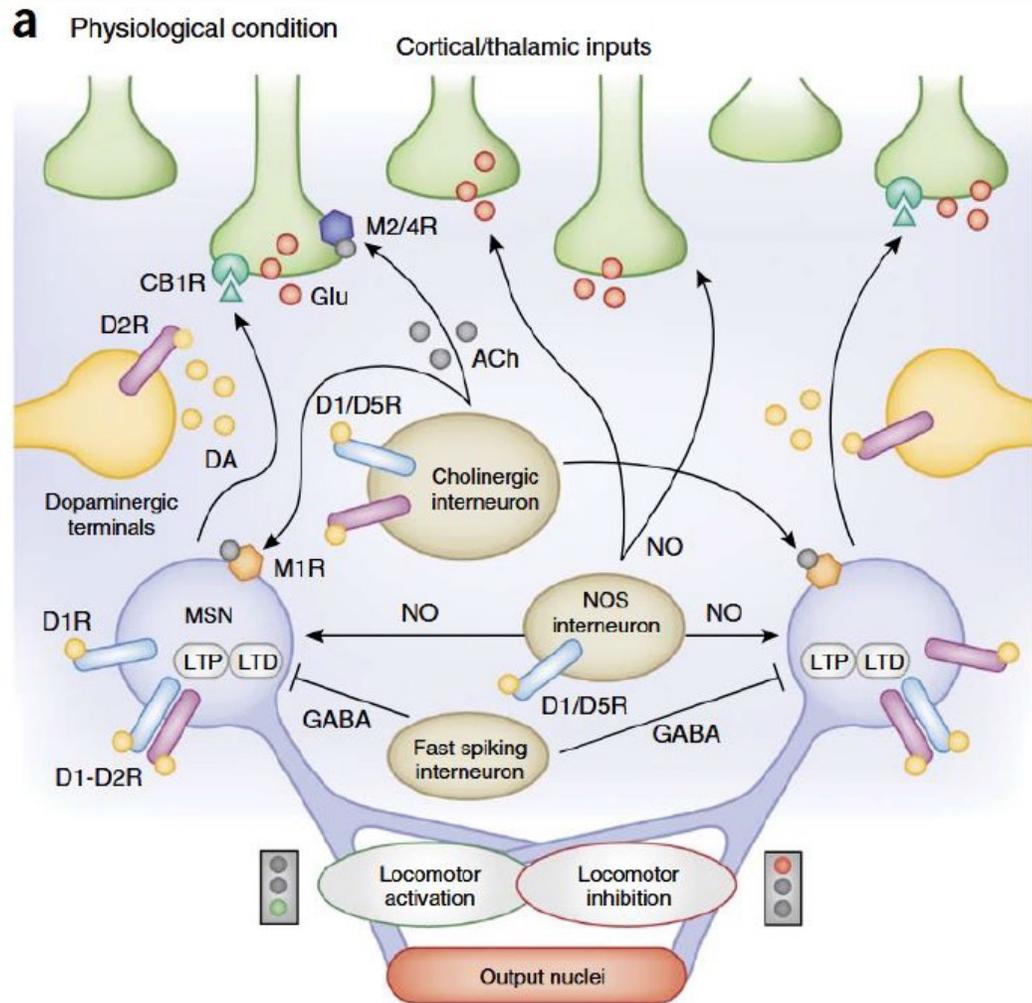


The End

CONOCERLO ES
EL PRIMER PASO
PARA COMBATIRLO



TERAPIAS AVANZADAS



Calabresi et al., «Direct and Indirect Pathways of Basal Ganglia».