

# Enfermedad de Parkinson. Presente y futuro

Real Academia de Medicina y Ciencias  
Afines de la Comunidad Valenciana

Valencia, Marzo, 2019

José Miguel Láinez Andrés  
Hospital Clínico Universitario  
Universidad Católica de Valencia



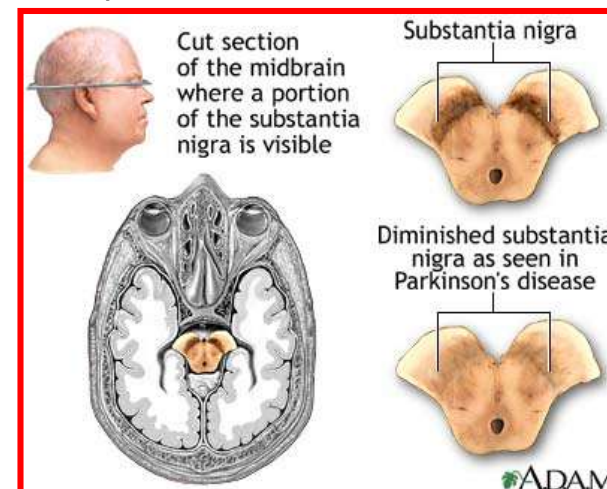
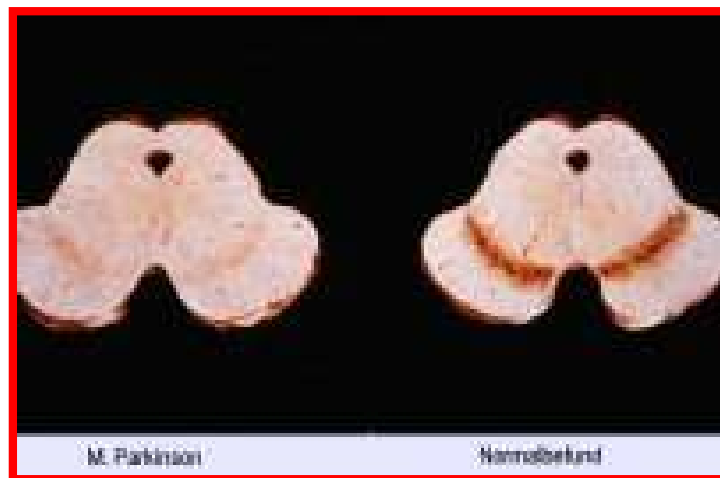


- Es un trastorno neurológico degenerativo, descrito por primera vez en 1817 por James Parkinson, caracterizado por la asociación de un cuadro clínico en el que predominan las manifestaciones motoras: lentitud de movimientos, rigidez y temblor.
- Puede presentarse en cualquier momento de la edad adulta, si bien la mayoría de los pacientes presentan los primeros síntomas entre la quinta y séptima década de la vida.
- Los síntomas iniciales pueden ser muy diversos y suelen ser unilaterales o claramente asimétricos.

## ¿Qué es la Enfermedad de Parkinson?

- Bajo la denominación de síndromes hipocinéticos se agrupan un conjunto de síndromes y enfermedades cuya característica semiológica fundamental es la acinesia.
- La **acinesia** consiste en una alteración del patrón normal del movimiento caracterizada por una reducción de la amplitud, la velocidad y la armonía de los movimientos. En general, se acompaña de la pérdida de los reflejos posturales y de algunos movimientos automatizados
- Estos trastornos donde la acinesia tiene mayor o menor protagonismo se denominan síndromes parkinsonianos o parkinsonismos, ya que todos ellos entran habitualmente en el proceso de diagnóstico diferencial de la **Enfermedad de Parkinson**, la más frecuente del grupo

- El factor fundamental que determina el comienzo clínico de la EP es la progresiva pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la *pars compacta* de la sustancia negra que forman la vía nigroestriatal
- Debe de desaparecer el 60% de las neuronas de esta vía, lo que corresponde al 80% de la dopamina estriatal, para que aparezcan los primeros síntomas y, en algunos estudios, el proceso previo de pérdida neuronal subclínica, se ha estimado de 4.5 años. Cuerpos de Lewy (alfasinnucleína)





# Etiopatogenia



- Los agentes etiológicos y los procesos fisiopatológicos que desencadenan la EP no se conocen, con algunas excepciones claramente definidas.
- Existen grupos familiares con alteraciones genéticas bien identificadas, pero en general, la enfermedad aparece de forma **esporádica**.
- En la actualidad se reconocen varios factores, tanto genéticos como ambientales, que pueden ser predisponentes y cuya interacción sería la determinante de un estado de vulnerabilidad que, finalmente, podría desembocar en una EP.



# Etiopatogenia



## *Posibles factores de riesgo y protectores para la EP*

### **Factores de riesgo**

- Edad y envejecimiento
- Sexo y raza
- Susceptibilidad genética
  - Incidencia de EP familiar
  - Relación de EP con el temblor esencial
  - Estudios en gemelos
  - Polimorfismos genéticos
  - Análisis de ligamiento
- Tóxicos ambientales
  - MPTP
  - Residencia en medio rural
  - Aguas residuales o de pozo
  - Pesticidas
  - Tareas agrícolas
  - Tóxicos industriales
- Agentes infecciosos
- Traumatismos

### **Posibles factores protectores**

- Tabaco-alcohol
- Antioxidantes, factores dietéticos



# Etiopatogenia



## *Mecanismos patogénicos propuestos para la EP*

- Estrés oxidativo
- Neuromelanina
- Excitotoxicidad
- Alteraciones de la función mitocondrial
- Déficit de proteína ligadora de calcio
- Óxido nítrico
- Déficit de factores tróficos
- Citocinas
- Alfa-sinucleína
- Apoptosis



# Epidemiología



- Aunque las tasas de prevalencia oscilan entre 18 y 418 por 100.000 habitantes en todo el mundo, las variaciones son mucho menos pronunciadas cuando se consideran las diferencias en la metodología de los distintos estudios.
- El ajuste respecto a la edad y la restricción a los estudios que utilizan una metodología parecida reducen la variación entre las tasas de prevalencia 102-190 por 100.000 habitantes, al menos en los países occidentales
- La incidencia anual descrita de la EP varía entre 4,9 y 26 por 100.000 habitantes.
- La EP es poco común antes de los 50 años y su frecuencia aumenta al 2% de las personas de 65 años o más.
- Ligera preponderancia en varones y una menor frecuencia en la raza negra
- Respecto a la **población española** se ha descrito recientemente una prevalencia del 1.5% y una incidencia de 2,36/1000 personas-año en mayores de 65 años. Se calcula que en nuestro país habría aproximadamente entre 120.000 y 150.000 enfermos de Parkinson.



# Epidemiología



## *Factores genéticos*

- Se han comunicado sistemáticamente que los antecedentes familiares se asocian a un mayor riesgo de EP en comparación con controles, en particular en pacientes con enfermedad de inicio temprano.
- El descubrimiento de varios genes que causan parkinsonismo, incluido la EP típica, confirma la importancia de los factores genéticos en la etiología del parkinsonismo. Sin embargo, no está claro si esto refleja una mayor predisposición genética en la población total de pacientes con EP o una herencia genética pura en una proporción menor de casos, con exposición familiar compartida o recuerdo sesgado en familias de pacientes con EP, que justifican el resto de la mayor tasa de antecedentes familiares en esta enfermedad.
- De todas las mutaciones descritas, la del gen PARK2, que codifica la parkina y se transmite de forma autosómica recesiva, es la que con mayor frecuencia se encuentra en los casos esporádicos, no familiares, con inicio precoz

## GENES Y LOCUS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD DE PARKINSON FAMILIAR

Locus	Localización cromosómica	Gen/proteína	Herencia	Características atípicas de la EP	Cuerpos de Lewy
PARK1	4q21	$\alpha$ -sinucleína*	AD	Inicio precoz Menor prevalencia de temblor	Sí
PARK2	6q25.2-q27	Parkina	AR	Inicio juvenil precoz  Distonía y discinesia inducida por levodopa más frecuentes Progresión más lenta de la enfermedad	En su mayor parte negativo <sup>#</sup>
PARK3	2p13	Desconocido	AD	Demencia en algunos pacientes Progresión rápida	Sí
PARK4 <sup>†</sup>	4p15	Desconocido	AD	Inicio precoz Progresión rápida Demencia Disfunción autónoma Temblor postural	Sí
PARK5	4p14	UCH-L1	AD	Ninguno	Desconocido
PARK6	1p36	PINK1	AR	Inicio precoz Progresión lenta	Desconocido
PARK7	1p36	DJ-1	AR	Inicio precoz Síntomas psiquiátricos Progresión lenta	Desconocido
PARK8	12p11.2-q13.1	LRRK2/dardarina	AD	Ninguno	Alguno
PARK9	1p36	Desconocido	AR	Inicio juvenil Espasticidad Parálisis supranuclear de la mirada Demencia	Desconocido

**TABLA 3 Criterios diagnósticos de enfermedad de Parkinson (Banco de Cerebros de Londres)**

## **Diagnóstico del síndrome parkinsoniano**

### *Bradicinesia*

*Al menos uno de los siguientes:*

- Rigidez
- Temblor de reposo
- Inestabilidad postural

## **Criterios de exclusión de enfermedad de Parkinson**

- Historia repetida de ictus
- Historia repetida de traumatismos craneales
- Historia de encefalitis
- Crisis oculógiras
- Tratamiento con neurolépticos al principio de los síntomas
- Más de un familiar afectado<sup>a</sup>
- Remisiones prolongadas
- Afectación unilateral después de 3 años
- Parálisis supranuclear de la mirada<sup>b</sup>
- Signos cerebelosos
- Disautonomía precoz e intensa
- Demencia grave y temprana
- Signo de Babinski<sup>c</sup>
- Presencia de tumor cerebral o hidrocefalia en TC
- Respuesta negativa a tratamiento prolongado con dosis adecuadas de levodopa (sin trastorno de la absorción)
- Exposición a MPTP<sup>d</sup>

## **Criterios prospectivos que apoyan el diagnóstico de enfermedad de Parkinson (se requieren tres o más para el diagnóstico definitivo)**

- Comienzo unilateral
- Presencia de temblor de reposo
- Enfermedad progresiva
- Asimetría persistente
- Excelente respuesta a levodopa
- Presencia de corea inducida por levodopa
- Respuesta a levodopa por 5 años o más
- Curso clínico de 10 años o más



# Cuadro clínico



## Acinesia y alteración de la marcha

- La acinesia consiste en la disminución de la velocidad, la amplitud, la agilidad y la espontaneidad de los movimientos. ES EL SÍNTOMA MÁS INCAPACITANTE.
- Es un signo y un síntoma, que se manifiesta en la realización de prácticamente cualquier tarea que requiera la participación del sistema motor voluntario
- Se presenta tanto cuando se ejecutan tareas típicamente motoras, como caminar o escribir, como en aquellas como la expresión facial, el habla o la deglución.
- La marcha hipocinética se caracteriza por dificultades para su iniciación, así como una deambulación lenta, con disminución de la amplitud de los pasos, y del braceo acompañante. En los casos más avanzados, es típica la inclinación del cuerpo hacia delante y la aceleración de la marcha a pequeños pasos, denominada marcha festinante.



# Cuadro clínico



- Los giros o los cambios de dirección se lentifican y entorpecen, de modo que se llega a un punto en que las rotaciones se hacen a pequeños pasos y moviendo el cuerpo en bloque sobre el pie del lado hacia el que se va a girar.
- Otra característica de la acinesia es el bloqueo motor o congelación (*freezing*), consistente en detenciones súbitas del movimiento
- Los movimientos repetitivos pierden su amplitud, su ritmo y armonía se alteran y llegan a bloquearse.
- La expresividad facial, el parpadeo y la gestualidad que acompaña a las emociones o a la comunicación no verbal se encuentran muy reducidas. La “hipomimia” designa la facies característica, con disminución de la expresividad y de la riqueza gestual normal.
- El habla se vuelve monótona, hipofónica y sin fluctuaciones tonales



# Cuadro clínico



- La afectación de la escritura es característica ( micrografía), llegándose a ser ilegible en fases avanzadas
- La deglución y masticación también se afectan, asociándose a sialorrea.
- Las cinesias se **exploran** con varias maniobras, todas ellas caracterizadas por solicitar la ejecución de movimientos alternativos repetitivos que intentan demostrar la progresiva disminución de su amplitud, la reducción o aceleración de la velocidad en la alternancia y la presencia de bloqueos o errores en la sucesión de movimientos.
- Entre las maniobras utilizadas: golpeteo repetido del índice contra el pulgar, el movimiento de pronación-supinación alternativo de las manos y la apertura del cierre del puño de las extremidades superiores, y el golpeteo repetido del talón



# Cuadro clínico



## Temblor

- Por temblor se entiende cualquier movimiento oscilatorio rítmico que se haga patente en una articulación.
- El temblor característico de la EP, es un movimiento involuntario, lento (4-6 HZ), esencialmente en reposo, típicamente de inicio asimétrico, que suele aparecer en las manos en gesto de “contar monedas”. También puede afectar a las piernas o mandíbula.
- Es característico que desaparezca con movimientos voluntarios.
- Muy típica y casi patognomónica es la desaparición transitoria del temblor al iniciar el mantenimiento de una postura estable, con reaparición tras un breve período de latencia (temblor reemergente)



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir





# Cuadro clínico



## Rigidez

- Se caracteriza por la resistencia a la movilización pasiva en torno a una articulación.
- Puede aparecer como resistencia continua en todo el recorrido de la articulación ( “tubo de plomo o cérica”) o con los intervalos escalonados de pérdida de tono atribuibles a temblor ( “rueda dentada”).
- La presencia aislada de rueda dentada, fenómeno común a la mayoría de los temblores, no debe interpretarse como sinónimo de rigidez.
- La rigidez aumenta de forma característica al realizar movimientos intencionados con algún otro miembro (signo de Froment)
- La rigidez puede ser axial o afectar a más a las extremidades.
- La rigidez se explora mediante la movilización pasiva y por separado de cada una de las articulaciones explorables, incluido el cuello.



**Rigidity (cogwheel phenomenon)**



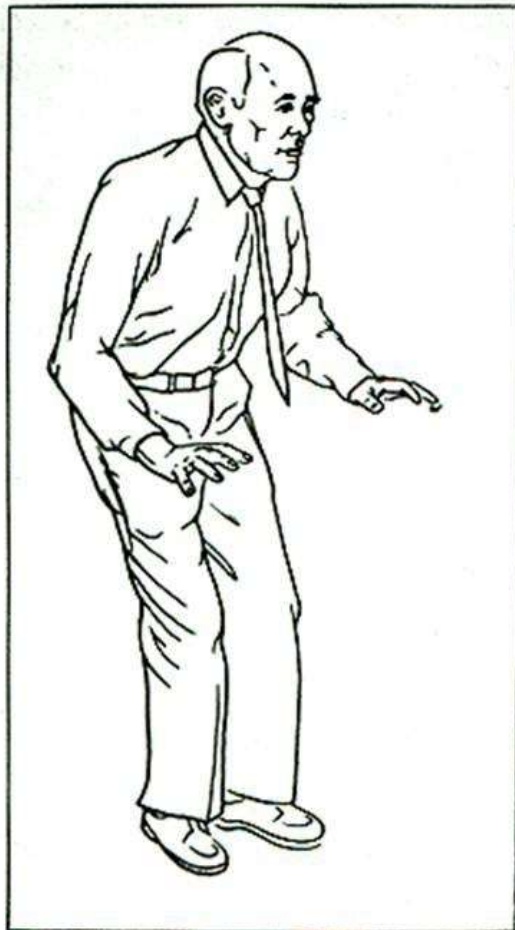
# Cuadro clínico



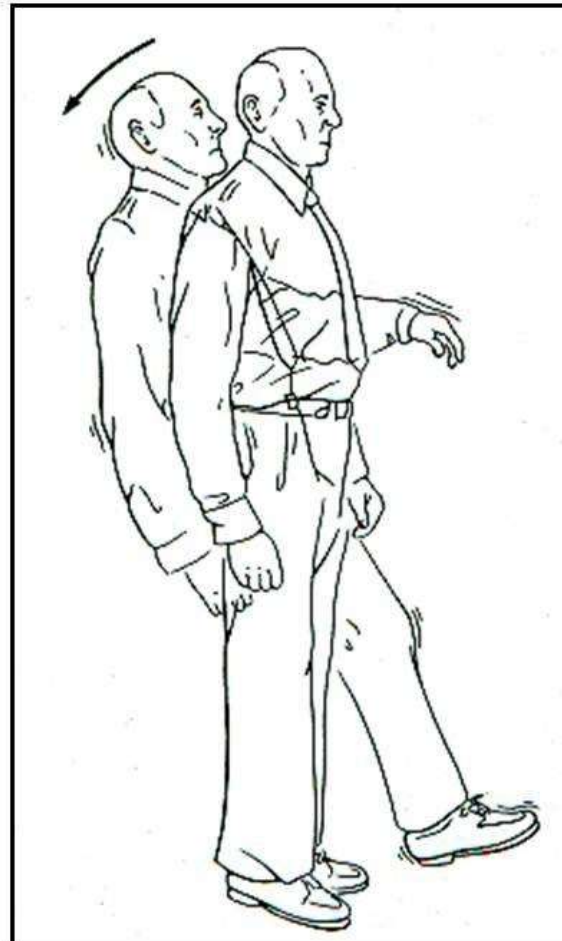
## Alteración de la postura y de los reflejos posturales

- Los pacientes parkinsonianos adoptan una postura estática caracterizada por una progresiva flexión del cuello y el tronco hacia delante, con pronación y semiflexión de los brazos y de las rodillas.
- La flexión del tronco puede exagerarse hasta el extremo de adoptar una postura horizontal, que recibe el nombre de camptocornia.
- La exploración de los reflejos posturales se lleva a cabo fundamentalmente de dos formas:
  - Levantarse de una silla con los brazos en cruz.
  - Colocándonos, con el paciente de pie, detrás, tirando de los hombros hacia atrás,; los pacientes afectados darán varios pasos atrás o, directamente se retropulsarán sin poder mantener el equilibrio.

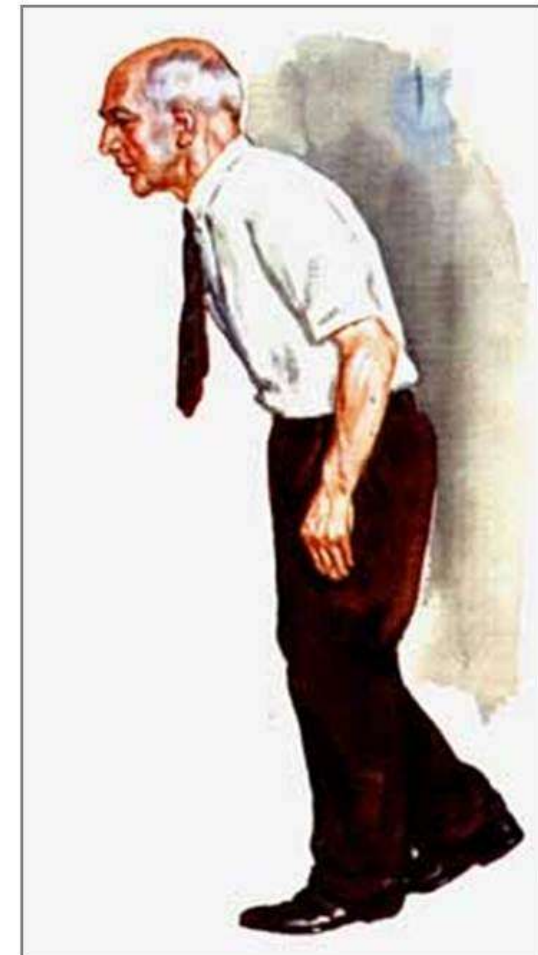
## Parkinsonian Gait



## Retropulsion



## Fenestration





# Valor de los SNM como predictores de la EP

Algunos de los SNM, como la anosmia, tr. Del sueño, la depresión o el estreñimiento, aparecen en fases iniciales de la enfermedad, e incluso en muchas ocasiones preceden a su diagnóstico clínico.

## • Anosmia

✓ Afecta al 90% de los pacientes parkinsonianos

## • Trastorno de la conducta del sueño REM

✓ Afecta al menos al 30% de lo enf. Parkinsonianos y preceden a síntomas motores en el 40% de los casos (ausencia de la atonía típica, sueños vividos de temática estereotipada, generalmente persecutoria y violenta.

## • Estreñimiento

✓ Está presente en el 60-80% de los pacientes.

## • Depresión

✓ Afecta hasta el 40% de los pacientes, y en un 20% de los casos preceden a los síntomas motores

# Complicaciones motoras



## • Fluctuaciones motoras

- Deterioro fin de dosis o *wearing off*
- Respuesta *on-off*

## • Discinesias

- Pico de dosis o discinesia *on*
- Bifásica
- Discinesia del periodo off
- Mioclono nocturno

## • Pérdida de respuesta

- Respuesta pico subóptima
- No respuesta *on*

## • Episodios de congelación de la marcha (*freezing*)



# Complicaciones motoras



## Discinesias períodos *on*

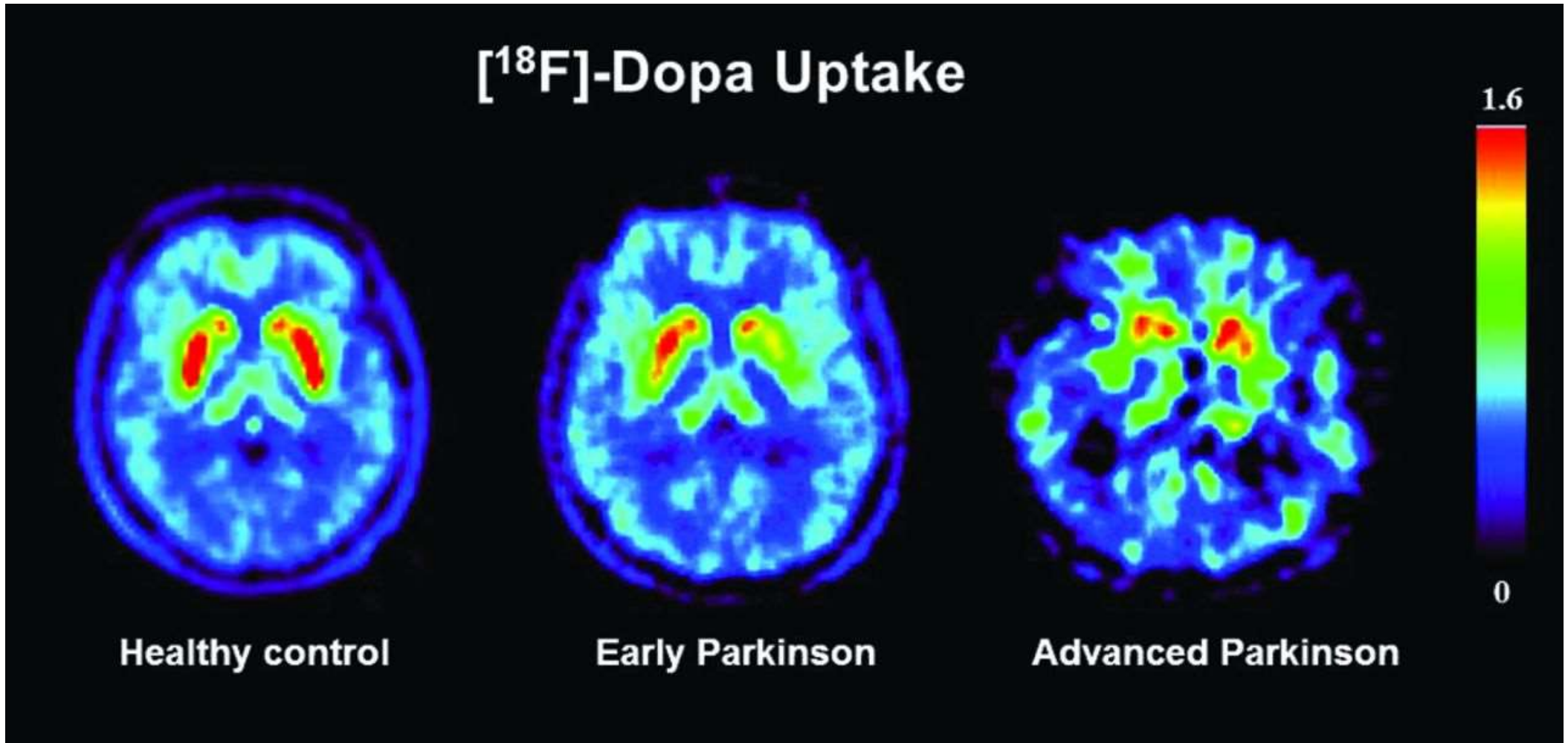
- Coinciden con el momento de mejor movilidad
- Corea focal o generalizada o movimientos distónicos cervicocraneales. A menos que sean muy intensas o muy duraderas, el paciente prefiere esta situación a la del bloqueo

## Discinesias periodos *off*

- Coinciden con el momento de peor movilidad o aparecen al levantarse de la cama
- Casi siempre, posturas distónicas en pie, con dolor
- El paciente lo vive muy mal.

## Discinesias bifásicas

- Aparecen al inicio y/o al final del efecto de una dosis de levodopa
- Movimientos rítmicos alternantes en las extremidades inferiores
- El paciente lo vive muy mal



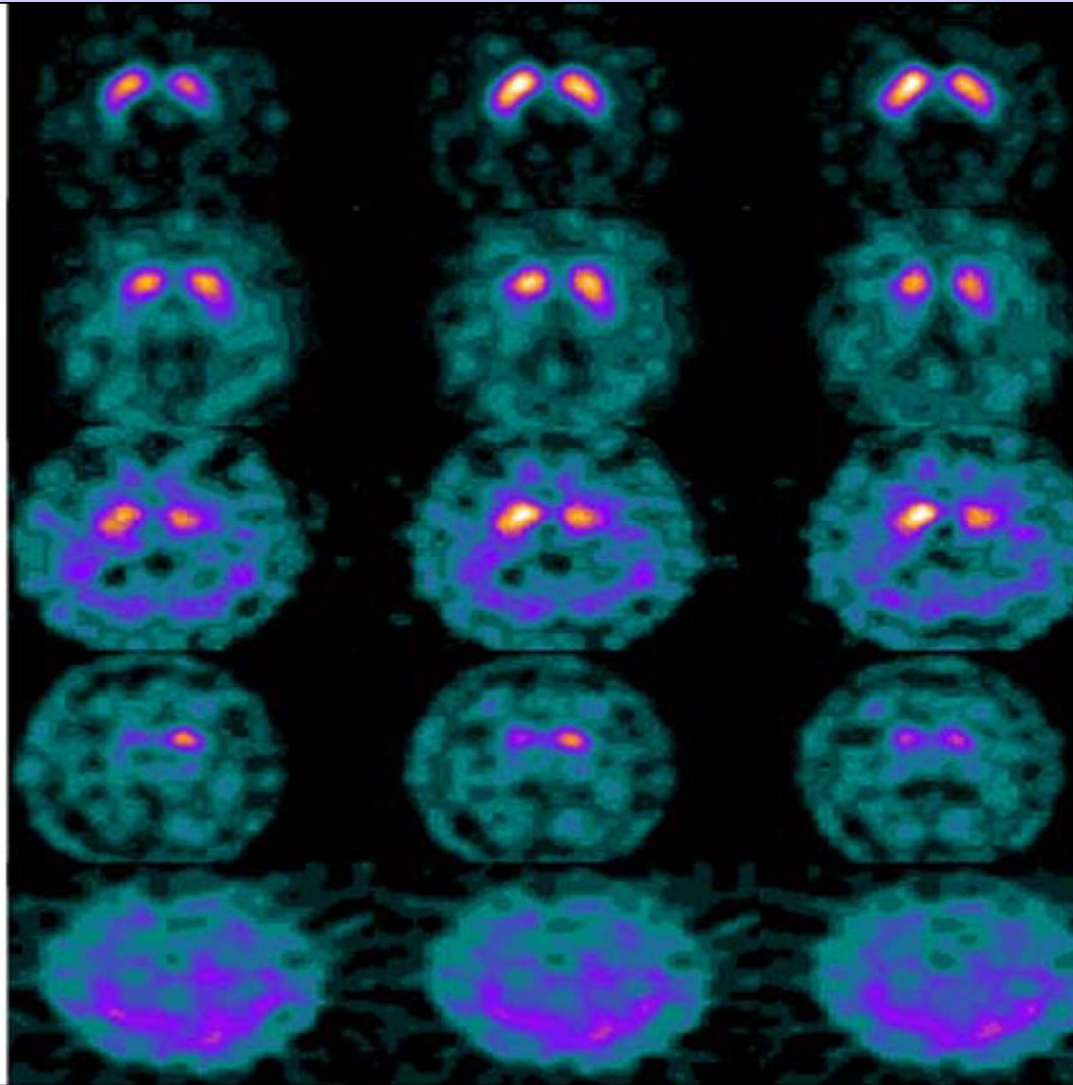
Normal

Estadio I

Estadio II

Estadio III

Estadio I



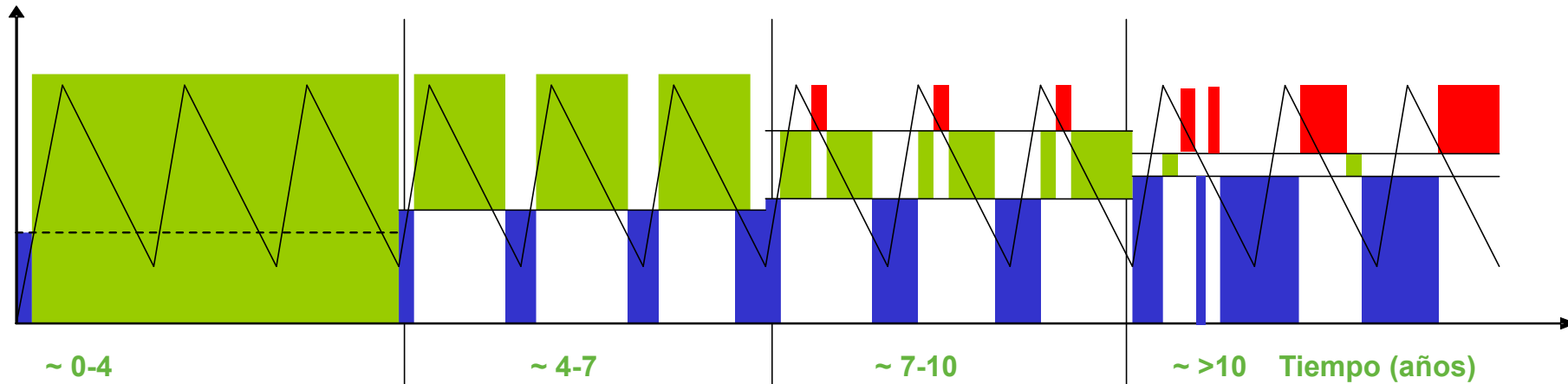
- No tenemos tratamiento curativo
- No obstante, dispone de múltiples alternativas terapéuticas, que se irán adaptando a las necesidades del paciente.
- Disponemos de un amplio tratamiento.
- Así mismo en fases avanzadas disponemos de más alternativas.



- El tratamiento inicial de la E. de Parkinson es médico; existiendo múltiples alternativas.
- En la EP avanzada disponemos de otras alternativas terapéuticas:

- **ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA**
- **DISPOSITIVOS DE INFUSIÓN CONTINUA:**
  - LEVODOPA/CARBIDOPA INTRADUODENAL
  - BOMBA DE APOMORFINA SUBCUTÁNEA

# Progresión de la Enfermedad de Parkinson



~ 0-4

Fase temprana  
"luna de miel"

Capacidad  
para  
almacenar  
dopamina  
Umbral sólo  
para la dosis  
matinal

~ 4-7

Wearing off  
Períodos cortos off

~ 7-10

Wearing-off con  
discinesias

Fluctuaciones  
predecibles con  
discinesias en los  
picos de dosis

Ventana  
terapéutica  
definida

~ >10 Tiempo (años)

Fluctuaciones  
on-off

Fluctuaciones  
impredecibles

Ventana  
terapéutica muy  
estrecha

■ = Movilidad Normal

■ = Off

■ = Discinesia





# Tratamiento Farmacológico



Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir

**Sinemet<sup>®</sup>**  
Carbidopa-Levodopa

120 comprimidos

Cada comprimido contiene:  
Carbidopa 25 mg  
Levodopa 250 mg  
Excipientes c.s.

CON RECETA MEDICA - VIA ORAL  
Manténgase fuera del alcance y de la vista de los niños



Una al Día  
**AZILECT<sup>®</sup>**  
rasagilina



**Stalevo<sup>®</sup>**  
(carbidopa, levodopa and entacapone) tablets  
12.5/50/200 mg, 25/100/200 mg, 37.5/150/200 mg



**Ongentys 50 mg**  
Hartkapseln  
Opicapone  
Zum Einnehmen



**Madopar<sup>®</sup>**  
levodopa + benserazide



**Mirapexin<sup>®</sup> 0,26 mg**  
comprimidos de liberación prolongada  
Pramipexol

30 comprimidos de liberación prolongada



**Neupro<sup>®</sup>**  
(Rotigotine Transdermal System)



## REQUIP-PROLIB<sup>®</sup>



**Amantadine Level 100 mg**  
cápsulas duras  
Amantadina hidrócloruro



**Xadago<sup>™</sup> 100 mg**  
Comprimidos recubiertos con película  
Safinamida

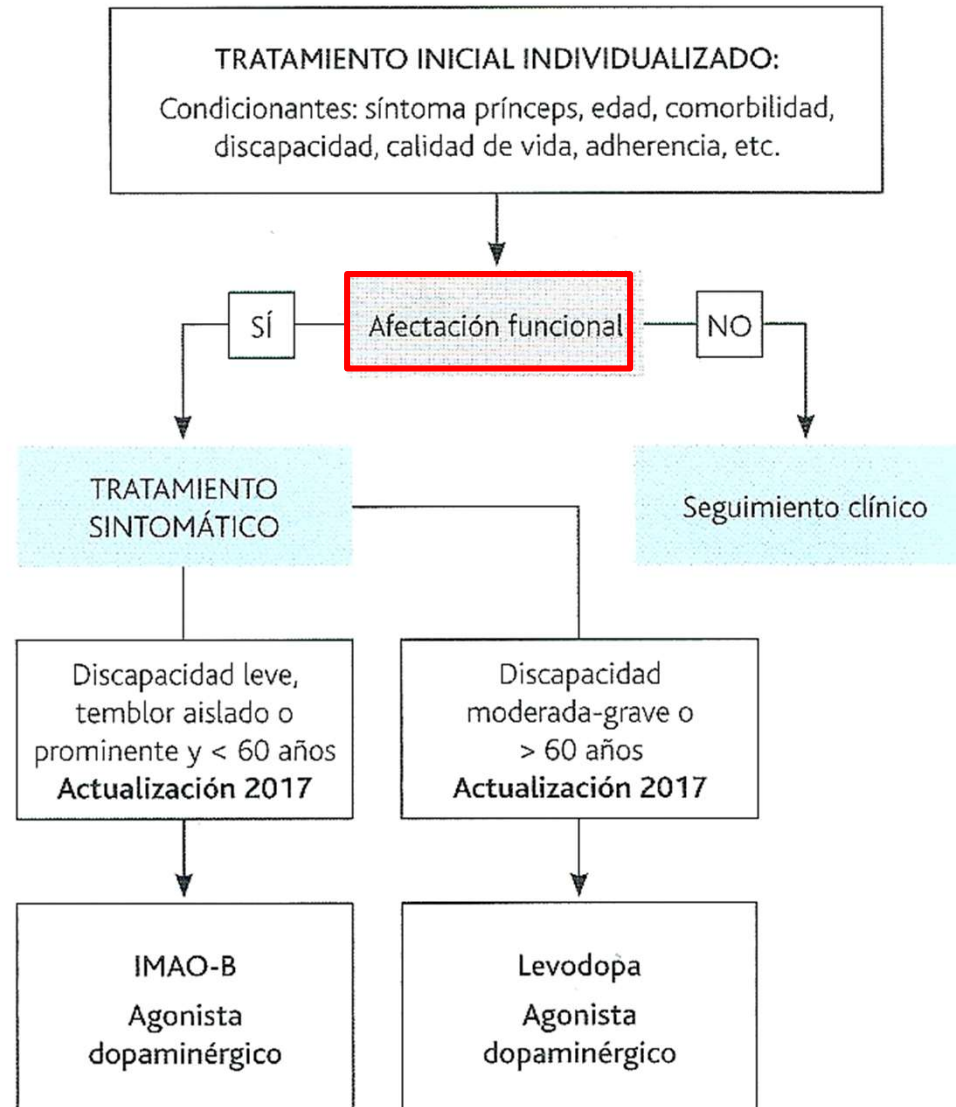
**Xadago<sup>™</sup> 50 mg**  
Comprimidos recubiertos con película  
Safinamida



# ¿Qué fármaco elegir?



# Tratamiento Inicial





# Fármacos antiparkinsonianos



## Levodopa

Precursor de la dopamina. Se convierte en dopamina en la neurona dopaminérgica por acción de la dopadescarboxilasa.

### **-Presentaciones estándar (liberación inmediata):**

- Sinemet®(250/25), Sinemet plus® (100/25): Levodopa+carbidopa
- Madopar® (200/50): Levodopa + benserazida.
- Stalevo® : Levodopa (50-75-100-125-150 y 200 mg) +carbidopa+entacapona

### **-Presentaciones de liberación prolongada:**

- Sinemet retard® (200/50), Sinemet plus retard® (100/25)



## Levodopa retardada

- Vida media más larga que la levodopa estándar, aunque no ofrece una estimulación dopaminérgica continua ideal.
- Menor biodisponibilidad que los compuestos estándar: incrementar un 30-40% la dosis al realizar la conversión.
- Retraso de inicio de la acción antiparkinsoniana: partir la pastilla o asociar una pequeña dosis de levodopa estándar.
- Mismos efectos adversos que la estándar.
- Particularmente eficaz para la acinesia nocturna
- Indicaciones: Pacientes con fluctuaciones motoras predecibles. No recomendada en pacientes con fluctuaciones complejas ni



## Ventajas:

- Rápida mejoría inicial de los signos y síntomas
- Se tolera bastante bien
- Prolonga la esperanza de vida de los pacientes parkinsonianos.
- Su efectividad persiste en todo el curso de la enfermedad

## Inconvenientes:

- Algunos síntomas que pueden aparecer o agravarse en el curso de la enfermedad como el bloqueo, la inestabilidad postural, disfunción autonómica y demencia, no mejoran
- La mayoría de los pacientes desarrollan complicaciones tardías de la levodoterapia crónica ( fluctuaciones y discinesias)
- No detiene la evolución de la enfermedad



## Efectos secundarios más frecuentes



**-Digestivos:** náuseas y vómitos. Normalmente se puede evitar con el aumento progresivo de la dosis y con el uso de domperidona ( Motilium ®), unos minutos antes de la administración.

**-Hipotensión ortostática:** Es infrecuente en fases iniciales y lo más común es que no curse con clínica. Si no es así, puede ser útil el uso de fluorocortisona de 0.1 mg/día.

**-Trastornos psiquiátricos:**

- *alteración del ritmo del sueño*, asociado o no a pesadillas y terrores nocturnos.
- *alucinaciones*, en general visuales.
- *hipersexualidad*

Estos síntomas suelen ser infrecuentes en etapas iniciales y suelen controlarse con la disminución de levodopa. En casos graves, y que provocan limitación de dosis eficaces de levodopa, pueden utilizarse neurolépticos atípicos tipo quetiapina (Seroquel ®) o ziprasidona (Zeldox®).

**-Discinesias y fluctuaciones motoras:**

típicas en tratamientos prolongados.



# Agonistas dopaminérgicos

## No ergóticos

- Ropinirol de liberación estándar o retardada comp. 0.25 mg, comp. 0.5 mg, comp 1 mg, comp. 2 mg, comp. 5 mg. Liberación prolongada 2,4 y 8 mg
- Pramipexol; liberación estándar comp. 0.18 mg, comp. 0.7 mg.  
Pramipexol de Liberación prolongada: 0,26 mg, 1.05 mg, 2.1 mg
- Apomorfina ( Apo- go® plumas 10 mg/ml 3 ml y en infusión continua subcutánea)
- Rotigotina (Neupro® parches 2,4,6 y 8 mg)

## Ergóticos: EN DESUSO POR POTENCIAL EFECTO ADVERSO DE VALVULOPATÍAS

- cardiológica mediante ecocardiografía.



## Ventajas:

- Los alimentos o los aminoácidos neutros no interfieren en su efecto clínico
- En trabajos no controlados se apreció una menor frecuencia de discinesias en pacientes tratados en monoterapia o con la asociación de agonistas+ levodopa a dosis bajas
- Posible efecto neuroprotector

## Inconvenientes:

- Deben de introducirse lentamente, por lo que su acción beneficiosa puede tardar en aparecer

## Efectos adversos:

- Incidencias de efectos adversos mayor que la levodopa
- Gastrointestinales: náuseas, vómitos, epigastralgia
- Hipotensión postural
- Suele agravar las discinesias producidas por la levodopa
- Trastornos psiquiátricos: confusión, alucinaciones en cualquier momento del tto
- Los ergóticos pueden producir fibrosis retroperitoneal y arteriopatías periféricas, así como angor y arritmias cardiacas.



# Anticolinérgicos



- Trihexifenidil (Artane® comp. 2mg, comp. 5 mg)
- Biperideno ( Akineton® comp. 2mg)
- Prociclidina (Kemadren®)

## Características

- Moderada acción antiparkinsoniana (sobre todo contra el temblor y rigidez)
- Dosis variable, normalmente se utilizan bajas dosis ( trihexifenidilo 6-12 mg/día, biperideno 4-6 mg/día) porque no se toleran bien.
- Contraindicado: glaucoma, obstrucción intestinal, hipertrofia prostática, mayores de 70 años
- Indicaciones limitadas: temblor refractario a otros fármacos, distonia?, posibilidad de vía parenteral en postoperatorios
- Efectos adversos:** trastornos de la memoria, confusión, alucinaciones, sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa.

# Inhibidores de la MAO-B



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir



- Selegilina comp. 5 mg
- Rasagilina 1 mg
- Safinamida (Xadago ® 50,100 mg)\*

## Características

- Inhibidor de la monoaminoxidasa B ( IMAO-B). Evita la degradación de dopamina y prolonga el tiempo de acción de cada dosis de levodopa.
- Dosis: 10 mg en dos dosis. No administrar por la noche, porque puede producir insomnio.
- Puede exacerbar los efectos adversos dopaminérgicos (discinesias, trastornos psiquiátricos, etc...): disminuir la dosis de levodopa en un 20-30% si es necesario.
- Acción neuroprotectora (no clara)
- No utilizar en casos de úlcus activo.
- Indicación: pacientes de reciente diagnóstico con incapacidad leve, pacientes con fluctuaciones motoras simples.



# Safinamida



**-Indicación:** fases de la enfermedad media o avanzada en la que aparecen *fluctuaciones motoras*

**-Mecanismo de acción dual** (dopamiérgico y no dopaminérgico): inhibición reversible y altamente selectiva de la MAO-B, el bloqueo de los canales de sodio y la modulación de los canales de calcio.

La inhibición del canal de sodio es a la vez concentración y estado dependiente, inhibiendo así la liberación excesiva de glutamato

Solo se une a los canales de sodio cuando están en estado inactivo, es decir, cuando la membrana se encuentra hiperpolarizada.

Cuando los canales de sodio se encuentran en estado, abierto o cerrado, Safinamida no se puede unir, no influyendo en la liberación de glutamato. Sin embargo, cuando se produce una hiperexcitación neuronal, hay un mayor número de canales de sodio inactivo a los que se une Safinamida, inhibiendo la liberación excesiva de glutamato asegurándose de esta manera que la liberación fisiológica de glutamato no se vea alterada.



## Ventajas:

- En estadios iniciales puede retrasar unos meses el inicio de la levodopa y potenciar su efecto clínico
- En fases avanzadas como coadyuvante de la levodopa, puede reducir las fluctuaciones motoras y aumentar el tiempo *on*, ahorra levodopa

## Inconvenientes:

- La neuroprotección no se ha podido establecer clínicamente de forma clara
- No es útil a medio plazo en monoterapia

## Efectos adversos:

Nauseas, estreñimiento, vértigo, cefalea, excitación, síntomas de ortatismo y raramente sd. confusional y alucinaciones.



# Amantadina



## Características:

-Mecanismo de acción poco conocido: inhibe la recaptación y facilita la liberación de dopamina ( potencia la acción de la levodopa), moderada acción anticolinérgica, antagonista del ácido glutámico (por esta acción se atribuye efecto neurprotector y su efecto beneficioso contra las discinesias).

-Acción antiparkinsoniana moderada, pero no debe suspenderse bruscamente (riesgo de Sd. Neuroléptico maligno)

-Precaución en caso de glaucoma, insuficiencia renal, obstrucción intestinal o hipertrofia prostática.

## -Indicaciones:

-Pacientes de reciente diagnóstico con escasa incapacidad

-Discinesias inducidas por levodopa

-Puede ser útil en la AMS y en parkinsonismo inducido por fármacos



## Inhibidores de la COMT

- Entacapone ( Comtan® comp. 200 mg)
- Tolcapone (Tasmar®)
- Opicapona (Ongentys)

### Características (entacapone)

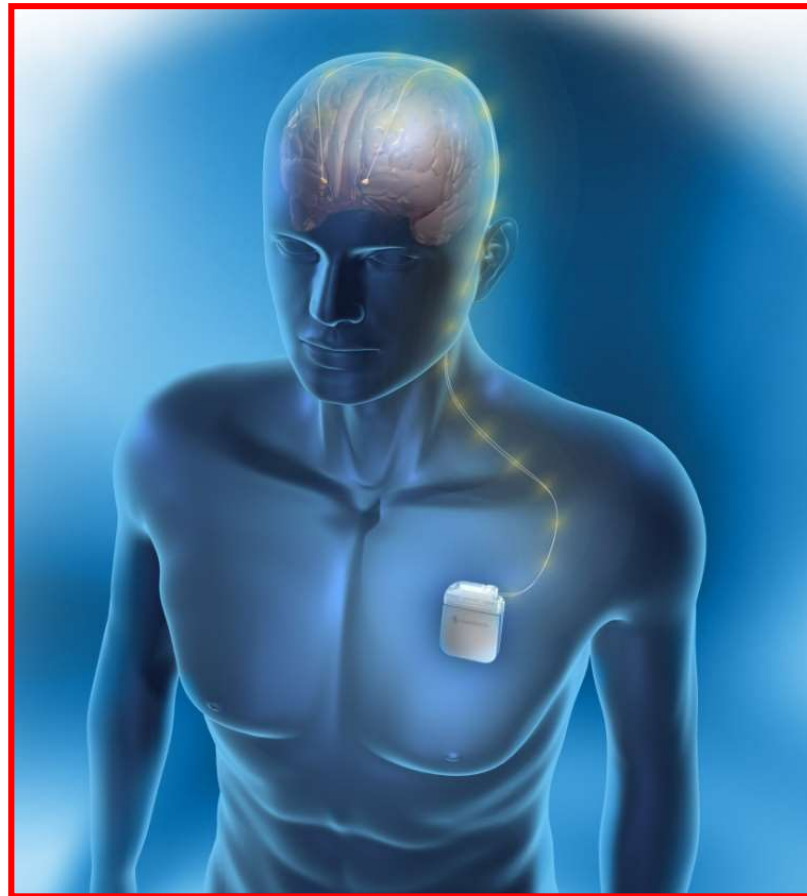
- Inhibidor selectivo y reversible de la catecol-Orto-metiltransferasa periférica
- Evita la degradación de la levodopa y mejora su biodisponibilidad sin incrementar la concentración plasmática de levodopa.
- Potencia e incrementa la duración de cada dosis
- No tiene acción antiparkinsoniana *per se*
- Dosis: 200 mg con cada dosis. Dosis máxima 2000 mg/día
- Indicaciones:
  - Pacientes con fluctuaciones predecibles.
  - EDC desde el inicio?

## NORMAS GENERALES DE TRATAMIENTO

- Comenzar con las dosis más bajas e ir incrementando la dosis lentamente , con intervalos semanales.
- Evitar fármacos con capacidad parkinsonizante.
- Prestar atención a las posibles interacciones con otros procesos o fármacos.
- Si aparecen náuseas o vómitos, utilizar domperidona, y recomendarla siempre en el caso de agonistas y levodopa.
- Evitar el uso de anticolinérgicos en personas de edad avanzada.
- Ante cualquier efecto adverso no grave, disminuir la dosis total a la inmediatamente inferior, pero nunca suspender bruscamente la medicación
- Esperar unas semanas para valorar la eficacia de un determinado fármaco.

- En la EP avanzada disponemos de otras alternativas terapéuticas:

- **ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA**
- **DISPOSITIVOS DE INFUSIÓN CONTINUA:**
  - LEVODOPA/CARBIDOPA INTRADUODENAL
  - BOMBA DE APOMORFINA SUBCUTÁNEA

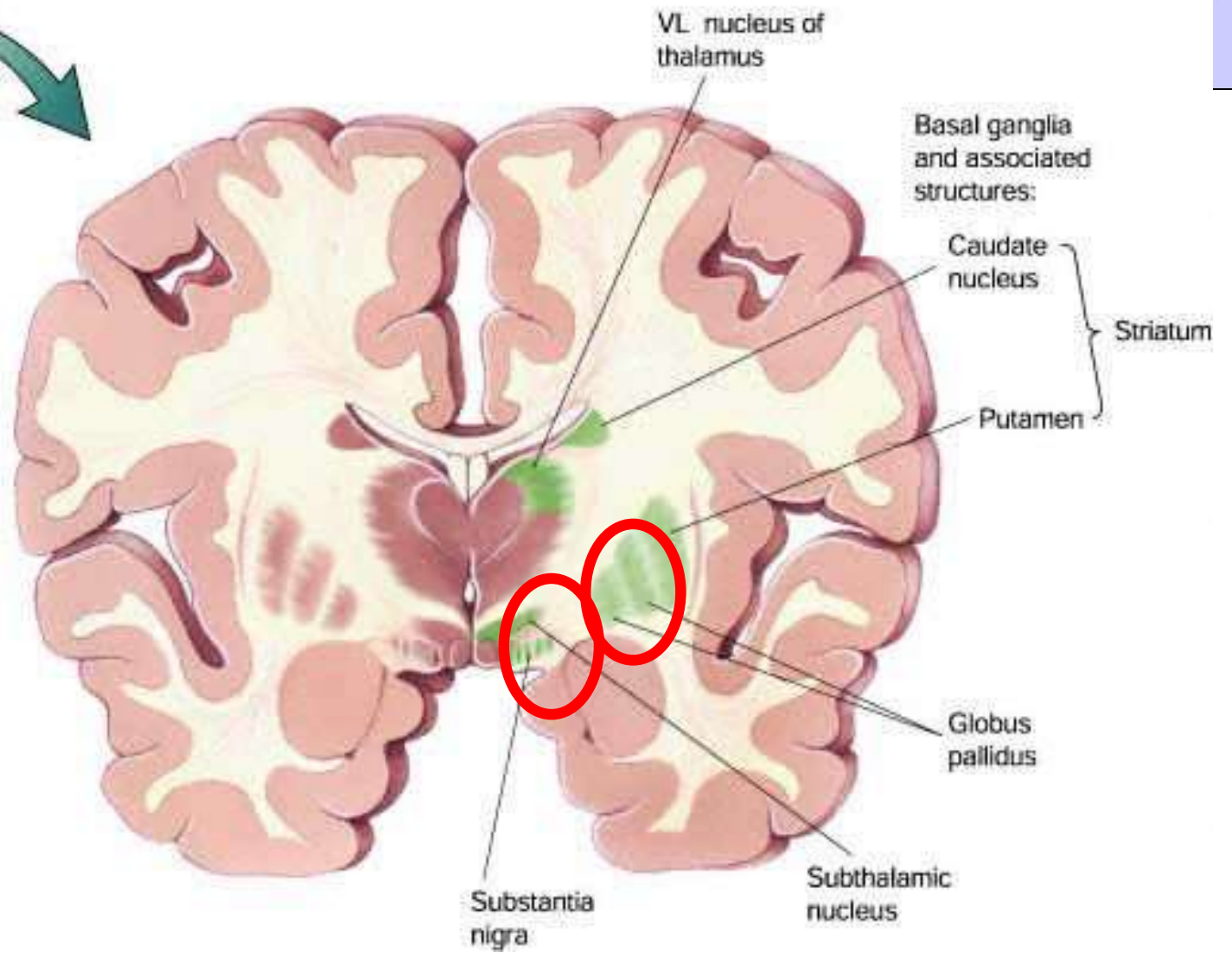
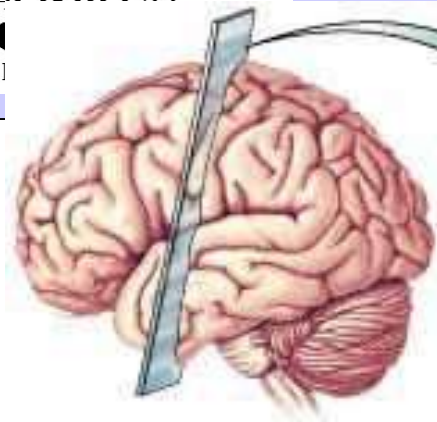


Fue propuesta por el grupo de Grenoble en 1993.

HOSPITAL  
UNIVERSITAT



Universidad  
Católica  
de Valencia





Neuroestimulador



Cable de extensión



Electrodos

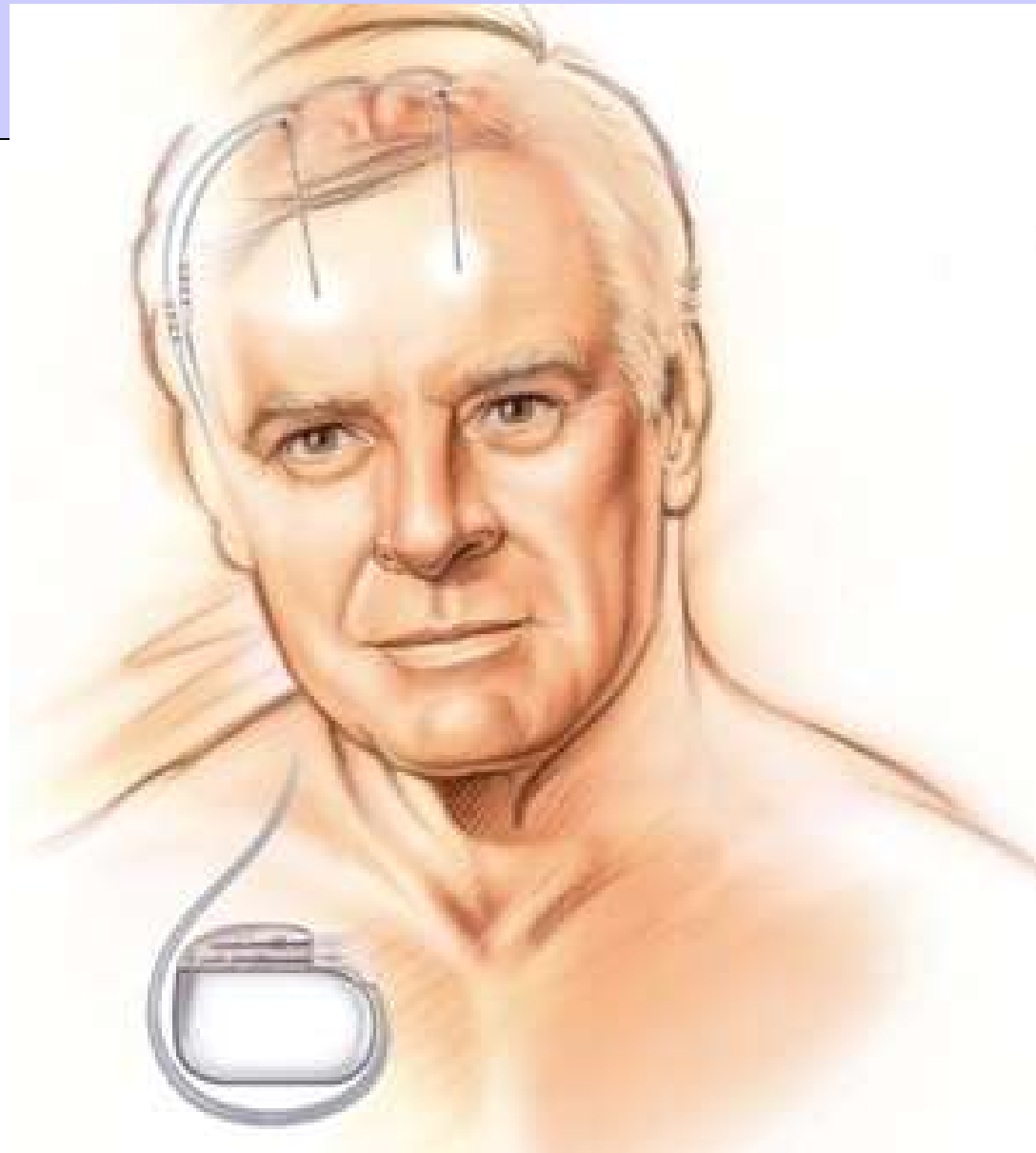


Programador N'vision



Controlador para paciente







# ECP del núcleo subtalámico



- Mejoría del tiempo en “ON” 90%
- Reducción del tiempo en off al 10-30%
- Reducción discinesias 70%
- Reducción medicación dopaminérgica 50-70%



## Mejoría de los síntomas motores



- Bradicinesia 50%
- Rigidez 60%
- Temblor 82%
- Marcha y postura 58%



# INFUSIÓN INTESTINAL CONTINUA DE LEVODOPA/CARBIDOPA



## •Relacionados con el dispositivo 96%

- Desgaste de conectores
- Sonda interna: acodamiento, dislocación, migración, úlcera por decúbito
- Fallo de bomba

## •Relacionados con la PEG 65%

- Estoma: infección, granuloma
- Rotura de PEG
- Dolor abdominal
- Peritonitis

## •Relacionados con el tratamiento 35%

- Discinesias fin de dosis
- Confusión, alucinaciones
- Anorexia, pérdida de peso
- Déficit de vit. B12 (neuropatía, encefalopatía)
- SGB



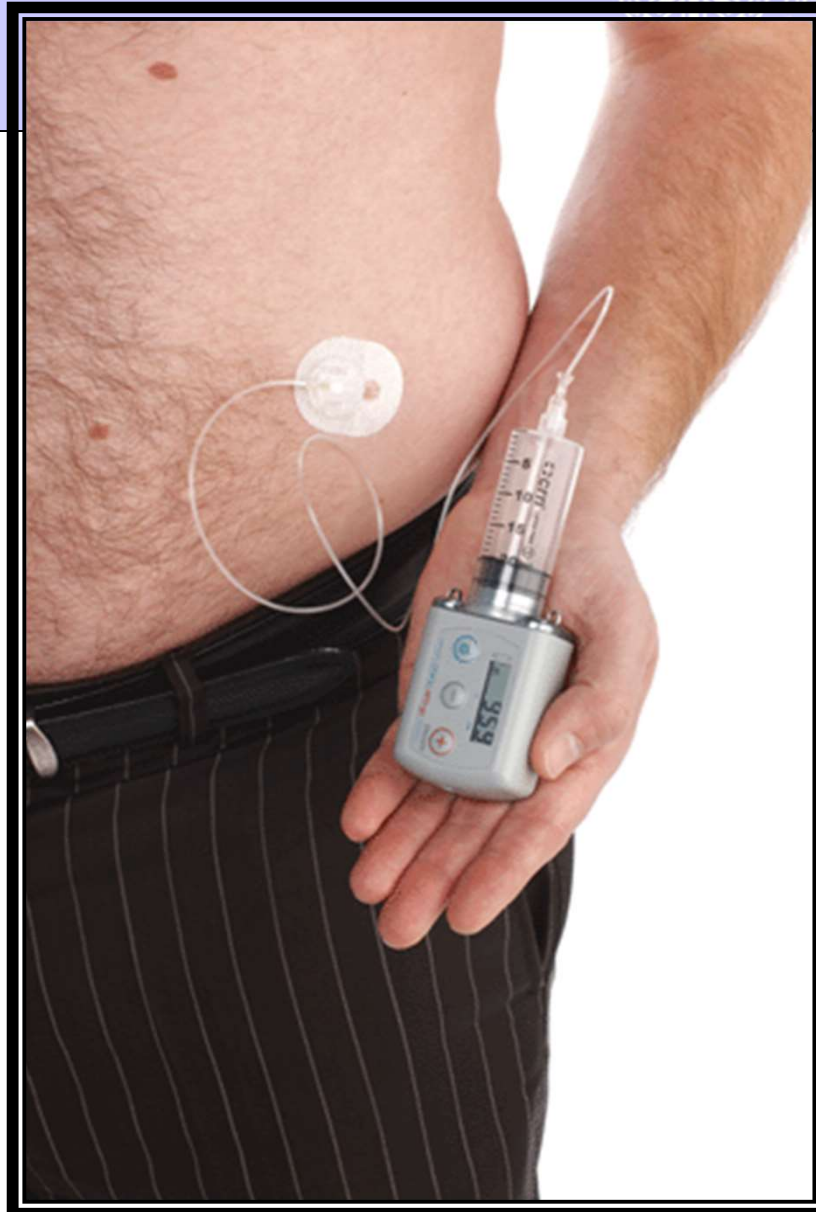


**APO-go Pen 10 mg/ml**  
Injektionsvätska, lösning  
apomorfihydroklorid

**Bruksanvisning**

- 1) Doseringsrätt
- 2) Nål i förseglad förpackning
- 3) Pennans ytterhylsa
- 4) Membran
- 5) Skyddskon\*
- 6) Nälskydd\*
- 7) Pil som visar vald dos
- 8) Siffror som visar dos per injektion (1-1.0mg)
- 9) Gradering (i mg) på cylinderpullen som visar totalmängden apomorf in i pennan
- 10) Nål\*

\*Denna förpackning innehåller INTE nålar för pennans användning. Använd pennnålar som inte är kortare än 12 mm (1/2") och inte smalare än 0,33 mm (29G). Pennnålar som rekommenderas för användning i insulinpennor passar i APO-go Pen.





# Bomba de Apomorfina

- La apomorfina es un agonista dopaminérgico no ergótico.
- Vida plasmática muy corta y metabolismo rápido, por ello no es un fármaco de uso oral. (Inicio de acción en 15', duración del efecto 45'-50')
- Es el único AD con una potencia similar a la levodopa.
- La infusión continua de apomorfina ha demostrado ser eficaz en estudios retrospectivos y abiertos prospectivos, tanto en monoterapia, como en terapia combinada con levodopa en más de 400 pacientes.
- Los pacientes incluidos en estos estudios fueron pacientes con EP idiopática, con buena respuesta a la levodopa, fluctuaciones motoras moderadas/graves, discinesias a pesar de tratamiento estándar optimizado.



# Pros and cons of apomorphine and L-dopa continuous infusion in advanced Parkinson's disease

Angelo Antonini<sup>a,\*</sup>, Per Odin<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>Parkinson Institute, Istituto Clinico di Perfezionamento, Milan, Italy

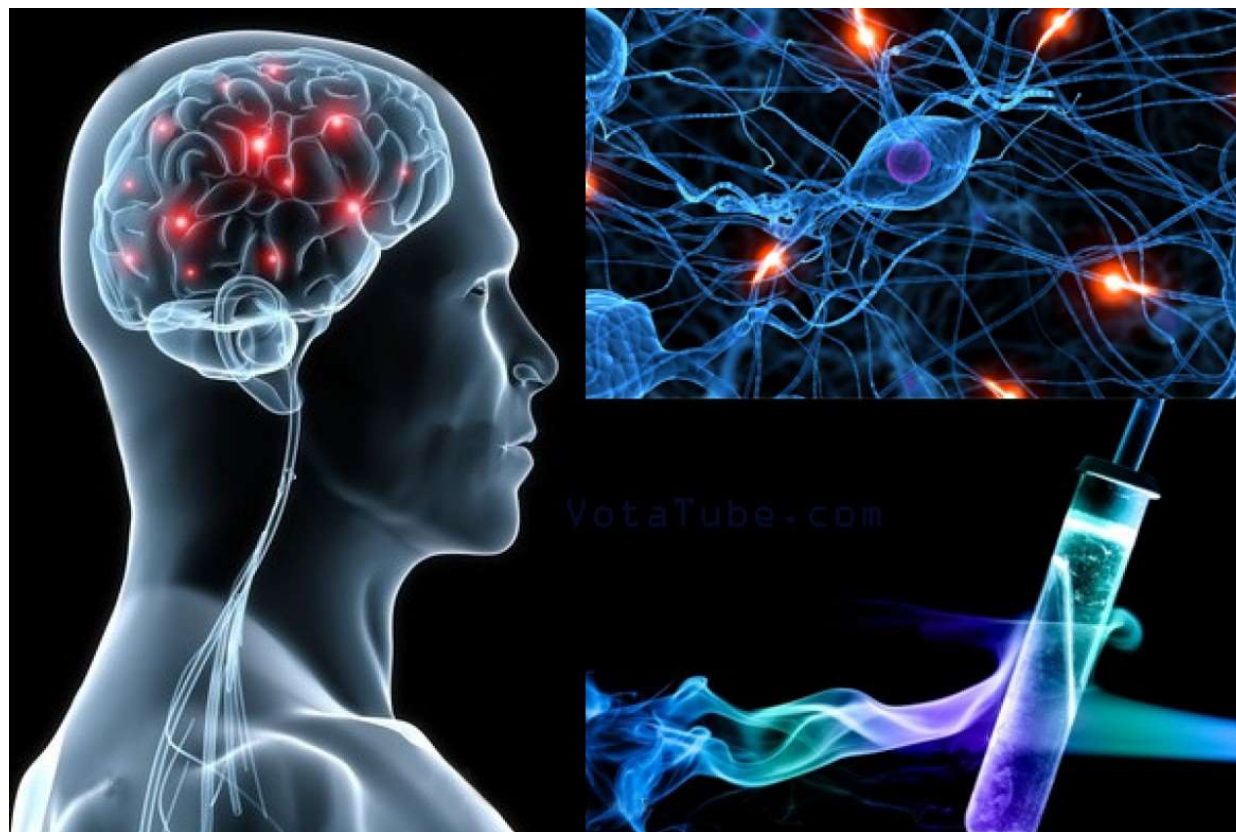
<sup>b</sup>Department of Neurology, Central Hospital, Bremerhaven, Germany

<sup>c</sup>Department of Neurology, Lund University Hospital, Lund, Sweden

	Apomorphine Pump	Duodopa Pump	DBS
Dementia, slight-moderate	Yellow	Green	Red
Dementia, severe	Red	Red	Red
Psychosis	Yellow	Yellow	Yellow
Depression, anxiety	Green	Green	Red
Tremor, pharmacoresistant	Red	Red	Green
No social support	Red	Red	Yellow
Patient not determined	Green	Yellow	Red
Patient wants to be independent	Yellow	Yellow	Green



# TERAPIAS EN INVESTIGACIÓN

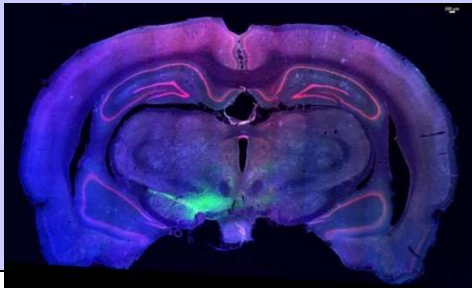




# Terapia Génica



- La terapia génica ha llevado a un equipo de investigadores del Grupo Henri Mondor-Albert Chenevier (Créteil, Francia) a conseguir **por primera vez mejorar la sintomatología de 15 pacientes** (entre 48 y 65 años) con Parkinson avanzado en los que ya no funcionaba el tratamiento habitual
- Lentiviru con tres genes capaces de codificar enzimas que producen dopamina.
- Después lo **inyectaron en el cuerpo estriado** (en la que se concentra la mayor parte de este neurotransmisor)
- Los resultados publicados en la revista *The Lancet* (*Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial Volume 383, N. 9923, p1138–1146, 29 March 2014*) son alentadores. A los seis meses de esta intervención quirúrgica, se observó una mejoría significativa en los 15 pacientes



[Regen Med.](#) 2019 Feb;14(2):93-95. doi: 10.2217/rme-2018-0158. Epub 2019 Jan 15.  
**Preparing for first human trial of induced pluripotent stem cell-derived cells for Parkinson's disease: an interview with Jun Takahashi.**



# Tratamientos con Células Madre [Takahashi J.](#)

BIENVENIDOS AL INSTITUTO INTERNACIONAL DE MEDICINA REGENERATIVA DE EL SALVADOR

Theranostics 2018, Vol. 8, Issue 17 4679

IVYSPRING INTERNATIONAL PUBLISHER

Theranostics

2018; 8(17): 4679-4694. doi: 10.7150/thno.26643

Research Paper

**Dopaminergic precursors differentiated from human blood-derived induced neural stem cells improve symptoms of a mouse Parkinson's disease model**

Yanpeng Yuan<sup>1,2,3</sup>, Xihe Tang<sup>1,2,3</sup>, Yun-Fei Bai<sup>4</sup>, Shuyan Wang<sup>1,2,3</sup>, Jing An<sup>1</sup>, Yanchuan Wu<sup>5</sup>, Zhi-Qing David

[celulasmadresavanzadas.com](http://celulasmadresavanzadas.com)