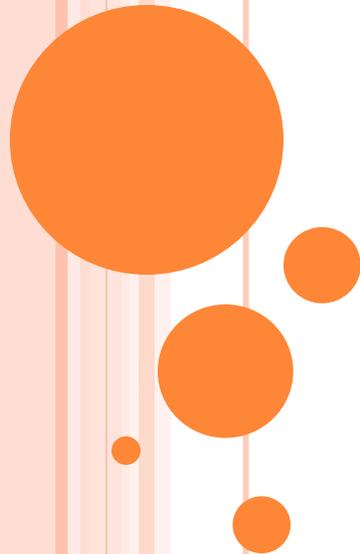
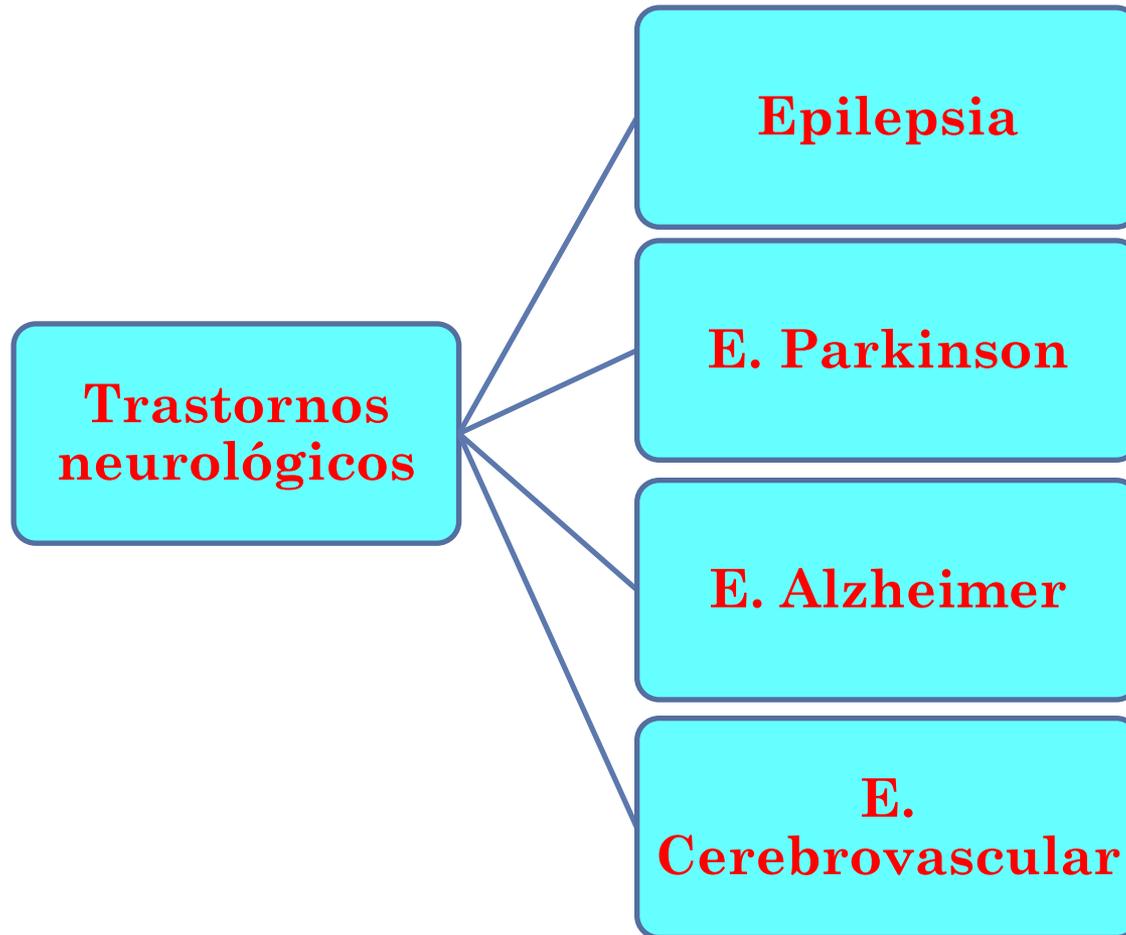


ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS: ENFERMEDAD DE PARKINSON

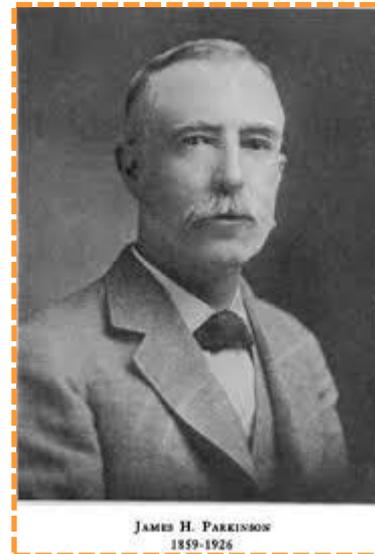




INTRODUCCIÓN

La **Enfermedad de Parkinson** (EP) es un desorden neurológico crónico y progresivo que afecta a la función motora y que sobreviene con bastante frecuencia en la vejez, como resultado de la **pérdida o degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra.**

Descrita por primera vez en 1817 por James Parkinson, médico británico que publicó un artículo sobre lo que llamó "la **parálisis agitante.**"



Principales síntomas de la EP

Trastornos motores

- Temblor en reposo (75% de los casos)
- Rigidez muscular
- Bradicinesia o hipoquinesia → Acinesia
- Inestabilidad postural



Anomalía al andar



Otras alteraciones de la EP

Función cognitiva → Demencias y pérdidas de memoria.

Emotividad → Cuadros depresivos

Percepción → Alucinaciones, delirios

Alteraciones de la función autónoma

- Hipotensión ortostática
- Motilidad intestinal (estreñimiento, sialorrea, disfagia)
- Disfunción sexual y de esfínteres
- Sudoración excesiva

Acatisia, dolor muscular y neuropático, y piernas inquietas.

- ❑ Se manifiesta cuando **el 80% de las células nerviosas de la sustancia negra** sufren deterioro o muerte.
- ❑ Los síntomas de la EP progresan **durante 10-20 años hasta una inmovilidad total.**
- ❑ La muerte sobreviene por **infecciones, úlceras por presión, alteraciones nutricionales, traumatismos, complicaciones con los fármacos...**



- Existen varios **síndromes parkinsonianos** o “**parkinsonismos**” que cursan con síntomas parecidos a la EP, como el temblor **pero con origen y pronóstico diferentes**.
- Algunas enfermedades se asemejan al parkinson →→ enfermedad de **Huntington, Alzheimer, Creutzfeldt-Jacob**, todas ellas degenerativas.
- Otra confusión frecuente se hace con la **demencia con cuerpos de Lewy** que es la **2ª causa de demencia** entre la población

Importante hacer un diagnóstico diferencial para abordar su tratamiento de forma eficaz.



Epidemiología

- ❑ 3ª enfermedad neurológica en frecuencia, y una de las causas más frecuentes de incapacidad neurológica en la vida adulta.
- ❑ Prevalencia mundial: oscila entre **31 casos/100.000** habitantes/año (**Libia**) y los **328 casos/100.000** habitantes/año (**comunidad Parsi de Bombay**).
- ❑ Suele ocurrir entre los **50-80 años** y afecta a **hombres y mujeres por igual** // **Parkinson juvenil congénito < 40 años**.
- ❑  **5-6 millones con EP**

Etiología

Para la mayoría de los pacientes se desconoce la causa de la EP (75 % de los casos es idiopática).

Carácter progresivo e irreversible (degenerativa)

Múltiples factores endógenos y exógenos parecen contribuir al desarrollo de esta enfermedad.

- ❑ Genéticos (Parkinson juvenil)
- ❑ Ambientales (contacto con tóxicos)
- ❑ Dietéticos (peso elevado y consumo de Fe y Mn)
- ❑ Reacciones de oxidación con la generación de radicales libres

Los factores genéticos no desempeñan un papel determinante en la etiología de la EP, aunque pueden ejercer cierta influencia en la susceptibilidad a la enfermedad.

Muy probable que exista algún factor ambiental, hasta el momento no identificado, implicado en la pérdida de neuronas dopaminérgicas.



El caso de los drogadictos paralizados...

- 1982 un grupo de jóvenes ingresó en un hospital de California en estado de parálisis. Eran incapaces de hablar, pero uno de ellos podía mover la mano. El equipo de William Langston le dio papel y lápiz y el joven escribió "heroína".
- MPTP neurotoxina *1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina*. Compuesto 2º formado a partir de la síntesis de meperidina o heroína sintética.
- Destrucción de neuronas en la sustancia negra. Síntomas muy similares a los observados en la EP. Síndrome parkinsoniano indistinguible desde el punto de vista semiológico de la EP.
- Su sintomatología revertía con l-dopa o agonistas dopaminérgicos.
- La EP era reproducible con esta toxina en animales de laboratorio (primates).

Fisiopatología

- ❑ **Alteración de los ganglios basales*** → → El contenido de dopamina de la sustancia negra y del cuerpo estriado en el cerebro de pacientes con EP es muy bajo (autopsias).
- ❑ **Destrucción de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra que se proyectan en el cuerpo estriado** → → **Disminución de los niveles de dopamina estriatales.**

Principal alteración bioquímica de la EP y el mecanismo fisiopatológico básico

* Acumulaciones de cuerpos de células nerviosas que se hallan cerca de la base del cerebro, dentro del telencéfalo.

Los síntomas aparecen cuando el contenido de dopamina en el estriado se reduce hasta un 20% del contenido normal.



Sección de corte de la parte media del cerebro donde es visible una porción de la sustancia negra



El movimiento voluntario

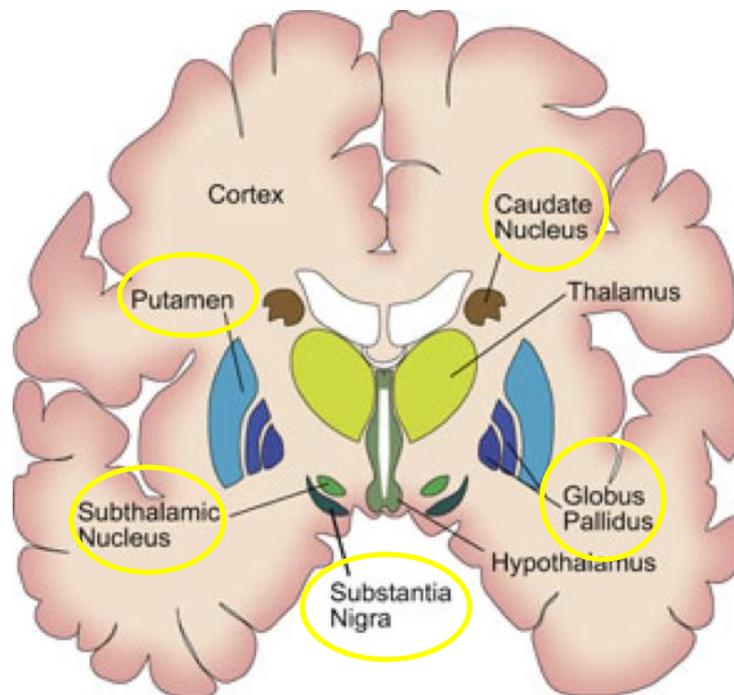
- La **actividad motora voluntaria** → Resultado de una serie de **movimientos perfectamente coordinados**. La intención de la realización de estos movimientos parte de la **corteza motora**.
 - Desde la corteza **2 vías o sistemas actúan para transmitir la señal: piramidal y extrapiramidal**. La mayoría de los movimientos requieren la participación conjunta de ambos sistemas.
 - **Piramidal:** constituida por axones cuyos cuerpos neuronales están en la corteza motora del lóbulo frontal. A través de estas neuronas la corteza manda impulsos hasta la medula donde contacta con la 2ª neurona motora. Los axones de esta 2ª neurona motora mandan la información directamente a los músculos → **Movimiento torpe y poco fino**.
 - El movimiento fino es realizado gracias a los **ganglios basales** (núcleos subcorticales).
- 

Ganglios basales

- **Acumulaciones de cuerpos de células nerviosas** que se hallan cerca de la base del cerebro, que forman un circuito de núcleos interconectados entre sí cuya función es la iniciación e integración del movimiento.
- Las fibras nerviosas y sensitivas que conectan la corteza cerebral y médula espinal pasan entre estos ganglios basales.
- Localizados alrededor del tálamo.



Ganglios basales: **Sustancia negra**, cuerpo **estriado** o **nigroestriado** (núcleo caudado y putamen), **globus pallidus** y **núcleo subtalámico**).



- La corteza motora envía impulsos a la médula por el sistema piramidal y también a los ganglios basales (**vía extrapiramidales**).
- Estos impulsos son regulados y matizados, y cuando abandonan el sistema de ganglios basales vuelven a la corteza motora modulando el propio impulso originado en ella.
- De este modo, la orden que le llega a la médula es más perfecta y controlada y en consecuencia, así es el movimiento resultante del músculo esquelético.



Vías dopaminérgicas

- **Ganglios basales** → Efecto regulador sobre el flujo de información desde la corteza cerebral hacia las neuronas motoras de la médula espinal.
- En este circuito, el cuerpo estriado desempeña un importante papel integrador.
- En la parte compacta de la sustancia negra se encuentran cuerpos neuronales que proporcionan **inervación dopaminérgica** a las neuronas estriatales, donde hacen **sinapsis liberando dopamina**, con el fin de modular la respuesta motora.
- Esta **inervación regula la actividad de las 2 vías que parten del estriado.**

- Vía directa (receptores D_1)
- Vía indirecta (receptores D_2)



- En la **EP** la destrucción de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra **rompe el equilibrio de estos complejos circuitos:**

Inhibiendo al tálamo y la corteza motora



- El síntoma más relacionado con la deficiencia de dopamina →→→ **Hipocinesia.**
- En la **rigidez y en el temblor intervienen** mecanismos neuroquímicos más complejos que implican a **otros transmisores: como la acetilcolina.**



El 1% de las neuronas del estriado son colinérgicas y son interneuronas (que no se proyectan).

Una parte de estas neuronas al parecer están intercaladas entre la vía aferente dopaminérgica nigroestriada y la vía eferente gabaérgica del estriado.

Se acepta la existencia en condiciones normales de una función contrapuesta y equilibrada entre la actividad dopaminérgica y la colinérgica, de forma que la disminución de una se acompaña de hiperactividad de la segunda

En la EP hay un descenso de la actividad dopaminérgica y un aumento de la actividad colinérgica.



TRATAMIENTO DE LA EP

- Básicamente **farmacológico** y en algunos casos quirúrgicos.
- La farmacoterapia va dirigida a restablecer el equilibrio entre los sistemas dopaminérgico y colinérgico:

BASES DEL TRATAMIENTO DE LA EP



- ❑ Aumentando el contenido DA o estimulando los receptores dopaminérgicos.
- ❑ ↓ Actividad colinérgica

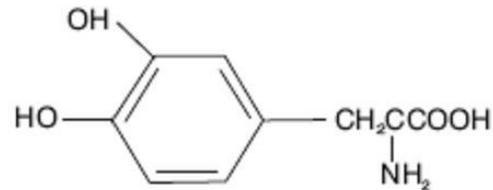


TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

- 1. Fármacos precursores de la dopamina (levodopa)**
- 2. Fármacos que mejoran la respuesta de la l-dopa**
 - Inhibidores de la dopa-descarboxilasa (IDD)
 - Inhibidores de la COMT
 - Inhibidores de la MAO tipo B
- 3. Agonistas dopaminérgicos**
- 4. Liberadores presinápticos de la dopamina: Amantadina**
- 5. Bloqueantes de receptores muscarínicos**

FÁRMACOS PRECURSORES DE LA DOPAMINA

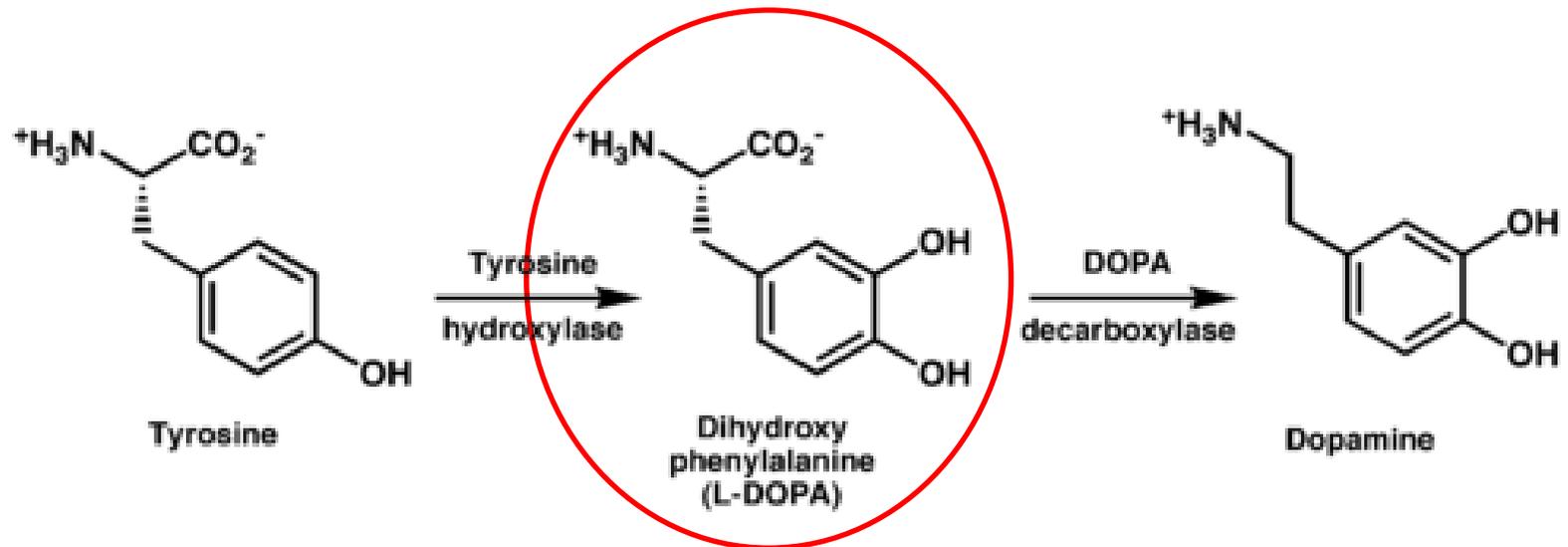
LEVODOPA



Principal y más efectivo fármaco antiparkinsoniano.

La dopamina no tiene utilidad en el tratamiento de la EP porque no atraviesa la BHE.

Su precursor, l-dopa, aminoácido producto de la metahidroxilación de la tirosina, si es capaz de atravesar la BHE.



- L-dopa es prácticamente inactiva.
- Sus efectos terapéuticos/adversos se deben a su descarboxilación a dopamina por la enzima dopa-decarboxilasa, presente en la mayoría de los tejidos, no solo el cerebral.
- La dopamina presenta una gran cantidad de efectos secundarios por la estimulación de receptores dopaminérgicos periféricos.
- Buena absorción intestinal. Inactivación parcial por la MAO en la pared intestinal.
- Metabolizada a dopamina → 90% intestino y 9%, en sangre y tejidos periféricos (está muy difundida la actividad dopadecarboxilásica).



- Menos del 1% del fármaco penetra en el cerebro, donde se produce una descarboxilación rápida.
- El efecto antiparkinsoniano de la l-dopa depende de la formación de dopamina en el cerebro.
- Se necesitan dosis elevadas y frecuentes (3-8 g/diarios y 3 ó 4 dosis).
- Vm aprox. 2 horas.



Efectividad terapéutica

- Mejoría de todos los síntomas, en especial la bradicinesia, en el **80%** de los pacientes, y aproximadamente el **20%** de ellos recuperaban casi por completo la función motora normal.
- No detiene la progresión de la enfermedad.
- Su efectividad disminuye de forma gradual con el tiempo (5-7 años) y paralelamente aumenta sus efectos secundarios → Gran limitación de la l-dopa

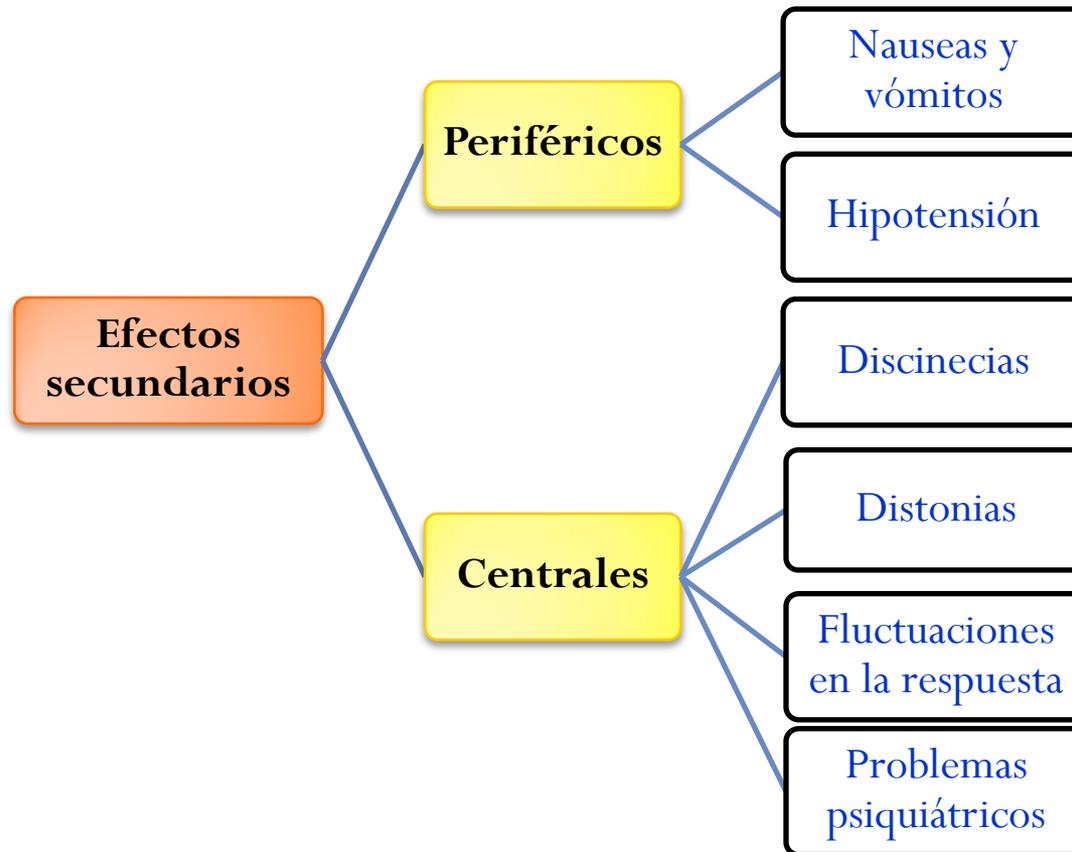


- La pérdida de efectividad de la l-dopa refleja la progresión natural de la enfermedad.
- En cualquier caso la l-dopa constituye el principal y más eficaz tratamiento disponible.



Efectos secundarios

- Numerosos. Su control es uno de los principales retos de la terapéutica de la EP.



Efectos periféricos (dosis dependientes y disminuyen con los IDDC).

Náuseas y vómitos.

- La dopamina estimula el centro del vómito. El 60% de los pacientes sienten náuseas cuando comienzan a tomar l-dopa.
- La dopamina circulante alcanza la ZGQ a través de una región permeable de la BHE.
- Se considera periférico porque la ZGQ no está protegida por la BHE.
- Se mejorara aumentando la dosis de inhibidor o administrando la medicación durante las comidas.



Hipotensión y arritmias

- Hipotensión no muy importante. Es debida, en parte, a un efecto central y, en parte, **a la acción vasodilatadora de la dopamina en la periferia.**
- También pueden aparecer **arritmias cardíacas.**



Efectos centrales (los más comunes).

- Después de recibir un importante beneficio con el tratamiento de l-dopa durante unos 5-7 años, aparecen complicaciones derivadas del tratamiento:

- ❑ **Discinesias** (movimientos involuntarios).
- ❑ **Distonías** (contracciones involuntarias y sostenidas de grupos musculares).
- ❑ **Fluctuaciones en la respuesta de la sintomatología parkinsoniana** (fenómenos on/off, o de wearing off).
- ❑ **Problemas psiquiátricos.**



Discinesias

- Movimientos anormales e involuntarios de corta duración que varían de una zona corporal a otra.
- Temblor, masticación repetitiva, movimiento oscilatorio mandibular o gesticulaciones faciales, en el 80% de los pacientes después de 3 años de tratamiento.
- El margen entre el efecto beneficioso y las discinesias se va acortando progresivamente → la intensidad de las discinesias suele agravarse con el tiempo.



Distonias

- Contracciones musculares anormales y sostenidas que provocan posiciones forzadas y dolorosas para los pacientes.
- Afectan a las masas de la musculatura estriada a distintos niveles (bucofacial, tronco y extremidades)
- Duración 30 min - 5 h. Altamente discapacitantes.
- Desaparecen si la dosis de l-dopa disminuye; pero esta disminución de la dosis provoca de nuevo la rigidez.



Fluctuaciones rápidas del estado clínico.

- En fases tardías, desaparición/aparición muy brusca de los síntomas propios del párkinson (*fenómeno "on -off"*) → Hipocinecia y rigidez, y aumento imprevisible del temblor

- **Hay pérdida de movilidad:** el paciente llega a cesar de andar de forma brusca y siente como si echara raíces en un lugar, o se siente incapaz de levantarse de una silla en la que estaba sentado. Posteriormente mejoran.



- Frecuentes los fenómenos de *wearing off*, (deterioro fin de dosis).
- Disminución de las funciones motoras al final del intervalo de dosificación, justo antes de la dosis siguiente.
- Con el paso del tiempo la buena respuesta a la l-dopa se hace más corta (tiempo “on”) y el tiempo durante el cual la respuesta es deficiente (tiempo “off”) puede alargarse.



Problemas psiquiátricos

- Al incrementar la actividad dopaminérgica en el cerebro, puede producirse **un síndrome parecido a la esquizofrenia, en las que el paciente tiene ilusiones y alucinaciones.**
- Un efecto más común y que padecen en torno al **20%** de los pacientes es la aparición de confusión, desorientación, insomnio o pesadillas.

Como algunas de estas complicaciones están claramente relacionadas con la duración del tratamiento, muchos autores recomiendan retrasar su empleo hasta que los síntomas sean discapacitantes.

En cualquier caso debe de utilizarse siempre la l-dopa a la menor dosis posible.



FÁRMACOS QUE MEJORAN LA RESPUESTA DE LA L-DOPA

1. Fármacos precursores de la dopamina (levodopa)
2. Fármacos que mejoran la respuesta de la l-dopa
 - Inhibidores de la DDC
 - Inhibidores de la COMT
 - Inhibidores de la MAO tipo B
3. Agonistas dopaminérgicos
4. Liberadores presinápticos de la dopamina: Amantadina
5. Bloqueantes de receptores muscarínicos

IDDC (Carbidopa y benserazida)

- La l-dopa en monoterapia tiene una baja disponibilidad (< 1% alcanza el SNC).



- Con los **IDDC** se aumenta la **biodisponibilidad de la l-dopa 2-3 veces, por inhibir la dopa-decarboxilasa a nivel periférico, pero no en el cerebro.**
- También permiten **reducir la dosis de la l-dopa entre 4-8 veces.**



Reducción considerable de los efectos secundarios periféricos de la dopamina.



Carbidopa + levodopa (**Sinemet®**)

Benserazida + levodopa (**Madopar®**)

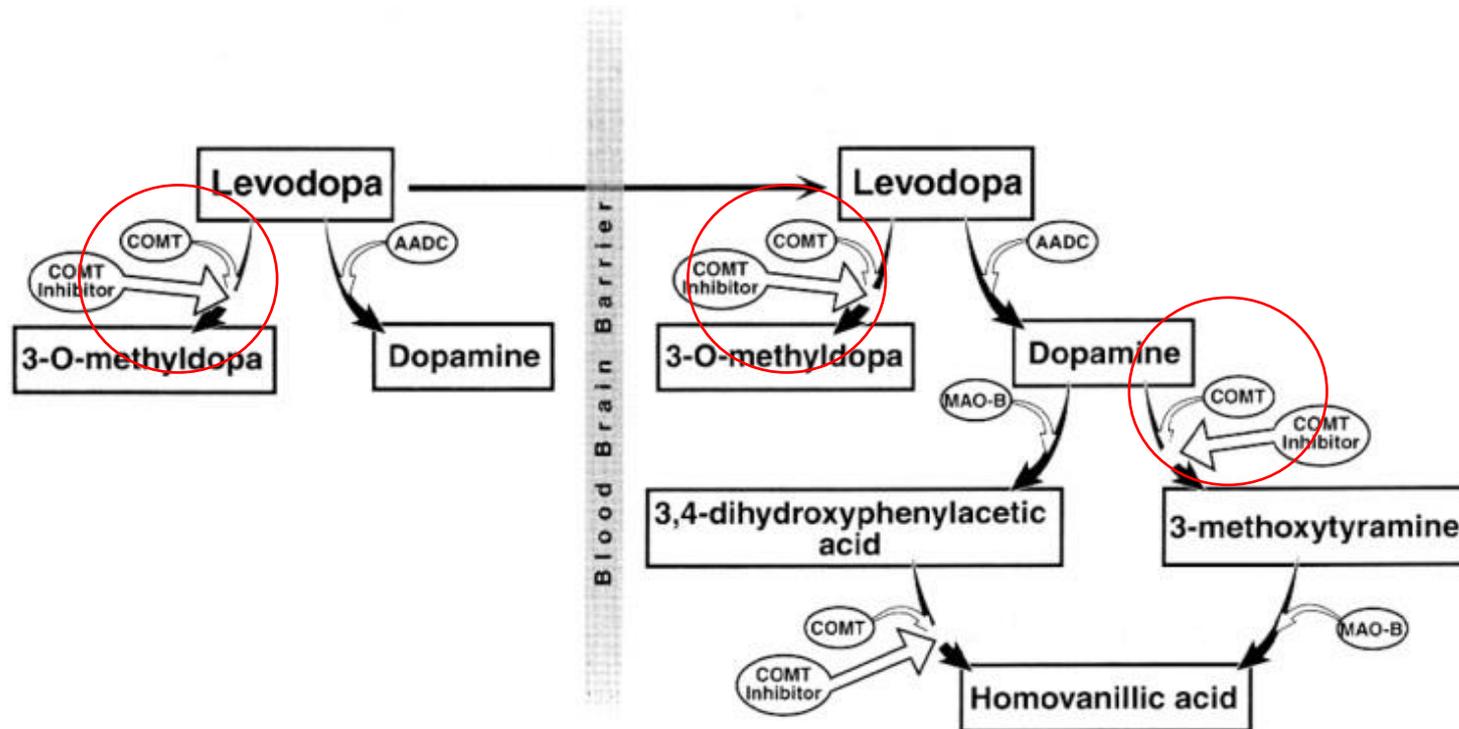


ICOMT (Tolcapona y entacapona)

1. Fármacos precursores de la dopamina (levodopa)
2. Fármacos que mejoran la respuesta de la l-dopa
 - Inhibidores de la DDC
 - **Inhibidores de la COMT**
 - Inhibidores de la MAO tipo B
3. Agonistas dopaminérgicos
4. Liberadores presinápticos de la dopamina: Amantadina
5. Bloqueantes de receptores muscarínicos

- Los inhibidores de la COMT impiden la O-metilación de la l-dopa y suponen una vía para bloquear el metabolismo de la l-dopa.
- Pueden actuar a nivel periférico y en el SNC.
- **Tolcapona y entacapona (Comtan®)** inhiben la metilación de la l-dopa, aumentando la semivida de ésta y disminuyendo los niveles de 3-OM-dopa.





AADC: *Aromatic L-amino acid decarboxylase* (EC 4.1.1.28, synonyms: DOPA decarboxylase)



- **Tolcapona.** $V_{1/2}$: 8-10 h. Efectos tanto centrales como periféricos.
- **Entacapona.** $V_{1/2}$: 2-3 h. Efecto solo periféricos, no atraviesa la BHE.
- **Aumentan la biodisponibilidad de la l-dopa hasta un 50%.**



- Levodopa+ Carbidopa + Entacapona (Stalevo®)



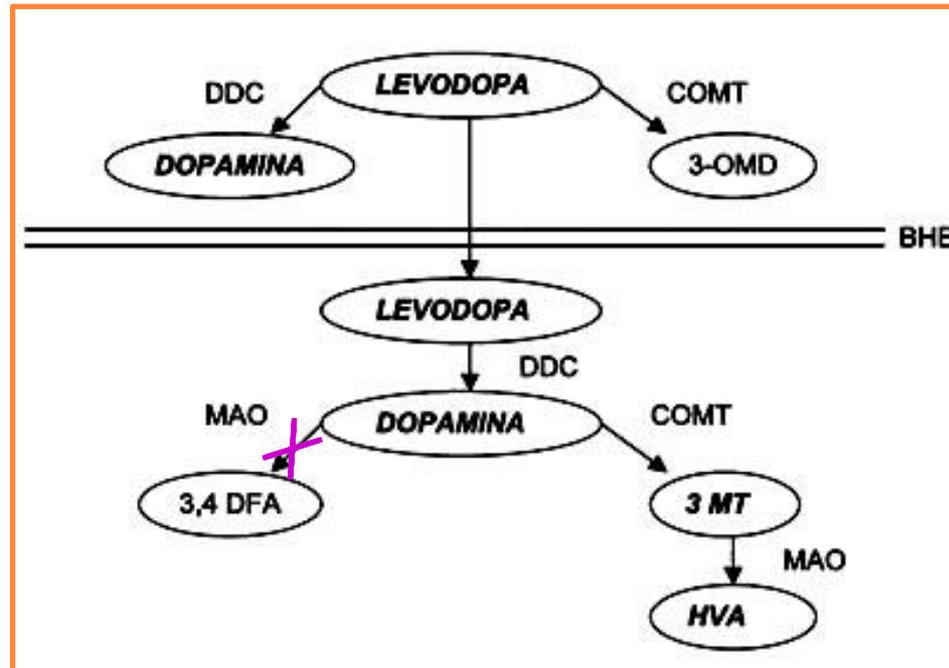
IMAO-B (Selegilina y rasagilina)

1. Fármacos precursores de la dopamina (levodopa)
2. Fármacos que mejoran la respuesta de la l-dopa
 - Inhibidores de la DDC
 - Inhibidores de la COMT
 - Inhibidores de la MAO tipo B
3. Agonistas dopaminérgicos
4. Liberadores presinápticos de la dopamina: Amantadina
5. Bloqueantes de receptores muscarínicos

- MAO → Familia de proteínas de la membrana mitocondrial.

- MAO-A oxida preferentemente a la NA y a la AC
- MAO-B oxida a la dopamina.

- Selegilina (Plurimen®) y rasagilina (Azilect®) son **inhibidores selectivos de la MAO-B**, enzima que **predomina en las regiones del SNC que contienen dopamina.**



3,4 Dihydroxyphenyl-acetic acid (DFA)
3-Methoxytyramine (3-MT)



- IMAO → ↓ Metabolización de dopamina → ↑ NT disponible en el estriado.
- No producen los efectos periféricos indeseados que causan los IMAO no selectivos → “Reacción del queso” o tiramínica.
- Utilizados tempranamente retrasan la evolución de la enfermedad y por tanto el momento de introducir la l-dopa.



Los IMAO-B reducen la formación de radicales libres y alargan la supervivencia de las neuronas productoras de dopamina.



- La selegilina es más efectiva asociada con l-dopa. Reduce por término medio la dosis de l-dopa un 30%.
- Su empleo conjunto mejora la respuesta de la l-dopa
- Se utiliza normalmente como coadyuvante de la L-dopa en los estadios avanzados de la enfermedad, mejorando las fluctuaciones de “fin de dosis”.
- Principal efecto adverso →→ Insomnio.



AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Derivados ergóticos

Derivados no ergóticos

1. Fármacos precursores de la dopamina (levodopa)
2. Fármacos que mejoran la respuesta de la l-dopa
 - Inhibidores de la DDC
 - Inhibidores de la COMT
 - Inhibidores de la MAO tipo B
3. **Agonistas dopaminérgicos**
4. Liberadores presinápticos de la dopamina: Amantadina
5. Bloqueantes de receptores muscarínicos

- **Estimulan directamente los receptores de dopamina** (D_1 y D_2) de las neuronas del estriado, además de otros posibles receptores.
- **Menos efectivos que la l-dopa en el control de la bradicinesia y el temblor** → Tratamiento coadyuvante (menos dosis de l-dopa).
- Farmacocinética es más sencilla que la l-dopa. **Especialmente útiles en el tratamiento de las fluctuaciones de la sintomatología motora.**



- Se puede utilizar en monoterapia al inicio del tratamiento → **Para retrasar al máximo el inicio de la l-dopa**
- Efectividad no condicionada al estado funcional de las neuronas dopaminérgicas.
- **Efectos adversos motores** (discinecias o fluctuaciones) **más raros que con l-dopa**. Al tener semividas más prolongadas, las fluctuaciones son menos frecuentes.
- **Efectos adversos generales** mucho más frecuentes con estos agentes → → **Pueden limitar su utilidad**

- Náuseas
- Vómitos
- Somnolencia
- Hipotensión ortostática
- Confusión y alucinaciones



BROMOCRIPTINA

- Prototipo de este grupo. Derivado del alcaloide natural ergocriptina. Potente agonista de los receptores D₂ en el SNC.

Se introdujo en un principio como tratamiento de la galactorrea y de la ginecomastia al inhibir la liberación de prolactina.

- Su eficacia como fármaco de primera elección en la EP es inferior a la l-dopa (sólo un 1/3 de los pacientes responden satisfactoriamente).
- Su administración en fases tempranas puede ralentizar el deterioro de progresivo de los pacientes.



- Combinada con l-dopa prolonga el tiempo de acción terapéutica de esta y útil para retrasar las complicaciones motoras (on/off) y las discinesias.
- Efectos terapéuticos y colaterales muy similares a los de la l-dopa, aunque causa, con menor probabilidad, movimientos involuntarios y el efecto *on-off*.
- Duración de acción más prolongada ($V_{1/2}$ 6-8 horas) que la l-dopa. No necesita una administración tan continuada.
- Actualmente se usa muy poco, al igual que el resto de derivados ergóticos, tras la introducción de agonistas de estructura no ergótica.



CABERGOLINA, LISURIDA Y PERGOLIDA

- Estos derivados ergóticos presentan **diferentes semividas**: Cabergolina (Sorgilen®) 65 h, pergolida 24 h y lisurida de 2 h, lo que **repercute en sus pautas de administración**.
- **Principales efectos adversos:**

- Náuseas y vómitos (ZGQ)
- Hipotensión ortostática
- Alucinaciones (activación de la corteza cerebral)
- Vasoconstricción (activación adrenérgica a nivel periférica)

En general el uso de los derivados ergóticos ha decaído mucho debido a su demostrada relación con la aparición de valvulopatías y otras reacciones fibróticas.



PRAMIXEPOL, ROPINIROL Y ROTIGOTINA

- Los derivados ergóticos han sido remplazados por **pramipexol** (Mirapexin ®), **ropinirol** (Requip ®) y **rotigotina** (Neupro®)
- Mejor tolerados que los ergóticos y sin presentar las fluctuaciones de eficacia asociadas a la l-dopa.
- Solos o asociados con l-dopa cuando el efecto de la l-dopa desaparece o se convierte en irregular y se producen fluctuaciones del efecto terapéutico.
- **Rotigotina** → **Parches transdérmicos** que la liberan de manera continuada durante 24 horas.



- También en **el tratamiento sintomático del síndrome de piernas inquietas idiopático.**
- **En general causan somnolencia,** fundamentalmente el **pramipexol**, que puede originar crisis de sueño súbitas → **No realizar actividades de riesgo.**
- En el caso del **pramipexol** se ha descrito **edemas en extremidades inferiores.**
- **A veces alucinaciones y parece ser que predisponen a conductas compulsivas (ludopatía, adicción a la comida, sexo).**



Una anécdota...

En 2008, un tribunal estadounidense decretó una indemnización de 8,2 millones de \$ a un demandante que se convirtió en jugador compulsivo (con la consiguiente pérdida económica) después de haber tomado pramipexol para el tratamiento de la EP, como consecuencia de un efecto secundario que el laboratorio fabricante del fármaco conocía.



APOMORFINA

- Agonista dopaminérgico, derivado de la morfina, más antiguo y potente en la práctica clínica. Desprovisto de actividad analgésica pero con una potente acción agonista D_1 y D_2
- Se administra por vía s.c. (escasa biodisponibilidad).
- Usada como fármaco de rescate en los períodos “off” de las fluctuaciones del tratamiento con l-dopa o de acinesia aguda provocados por la l-dopa.
- **Inconveniente:** potente emético → Usar con metoclopramida.
- **Otros efectos adversos:** cambios estado de ánimo y comportamiento, arritmias, hipotensión → Último recurso



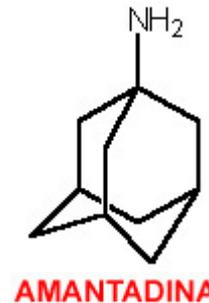
LIBERADORES PRESINÁPTICOS DE LA DOPAMINA

AMANTADINA

- La amantadina, introducido en 1969 como **antivírico**, se descubrió por casualidad su beneficio en el tratamiento de la EP.
- Mecanismo de acción múltiple:

- ↑ Síntesis y liberación y ↓ Recaptación de dopamina
- Acción directa sobre los receptores de dopamina
- Efecto anticolinérgico indirecto

1. Fármacos que reemplazan a la dopamina (levodopa)
2. Fármacos que mejoran la respuesta de la l-dopa
 - Inhibidores de la DDC
 - Inhibidores de la COMT
 - Inhibidores de la MAO tipo B
3. Agonistas dopaminérgicos
4. Liberadores presinápticos de la dopamina: Amantadina
5. Bloqueantes de receptores muscarínicos



- Actúa sobre el temblor, la rigidez y la bradicinesia.
- Poco potente y no surge efecto en todos los pacientes. Útil en las primeras fases de la enfermedad.
- Efectos limitados, pierde eficacia en pocos meses →→ Se recomienda uso intermitente.
- Efectos secundarios menos graves que los de la l-dopa:

- Inquietud, irritabilidad, agitación, insomnio
- Confusión, alucinaciones visuales, psicosis tóxica aguda
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Edema de extremidades inferiores
- Decoloración de la piel (livedo reticularis)
- Retención urinaria



ANTAGONISTAS MUSCARÍNICOS

BIPERIDENO (AKINETON®)
PROCICLIDINA
TRIHEXIFENIDILO (ARTANE®)

1. Fármacos que reemplazan a la dopamina (levodopa)
2. Fármacos que mejoran la respuesta de la l-dopa
 - Inhibidores de la DDC
 - Inhibidores de la COMT
 - Inhibidores de la MAO tipo B
3. Agonistas dopaminérgicos
4. Liberadores presinápticos de la dopamina: Amantadina
5. **Bloqueantes de receptores muscarínicos**

- Pocos anticolinérgicos comercializados para el tratamiento de la EP.
 - **Bloqueantes muscarínicos** que penetran en el SNC, **antagonizan la actividad excitatoria colinérgica cerebral, exacerbada por la deficiente acción dopaminérgica** → **Intentan equilibrar actividad colinérgica/dopaminérgica.**
 - **También posiblemente inhiban la recaptación de dopamina** por las neuronas presinápticas.
- 

- Disminuyen el temblor, más que la rigidez o la hipocinesia (sus efectos más incapacitantes).
- Se usan poco debido a su baja eficacia y a sus numerosos efectos secundarios tanto a nivel periférico como central.



Indicaciones

- Casi exclusivamente en los pacientes más jóvenes y con temblor grave, desproporcionado con respecto a otros signos, y de carácter bilateral
- Como coadyuvantes en los pacientes que responden poco al tratamiento con la l-dopa.
- Parkinsonismo iatrogénico producido por el consumo de antipsicóticos antidopaminérgicos.



The face of
drug-induced
parkinsonism
can be changed
with...



AKINETON[®] (biperiden)

- relieves extrapyramidal reactions
- reduces akinesia and rigidity
- combines well with other anti-parkinson agents
- more than ten years of clinical experience

WARNINGS, PRECAUTIONS, ADVERSE REACTIONS: Isolated instances of mental confusion, euphoria, agitation and disturbed behavior have been reported in susceptible patients. Use with caution in manifest glaucoma, prostatic and cardiac arrhythmia. Dry mouth, blurred vision and drowsiness appear infrequently. Some decrease in urinary flow has been noted in a few patients. If gastric irritation occurs, it may be avoided by administering during or after meals. With parenteral administration, mild transient postural hypotension may be avoided. The only known contraindication is sensitivity to Akineton (biperiden). **DOSEAGE:** Orally: Parkinsonism: 1 tablet, 2 mg., 3 or 4 times daily. Drug-induced extrapyramidal disorders: 1 tablet, 2 mg., 1 to 3 times daily. Parenterally: the average adult dose is 2 mg. intramuscularly or intravenously. May be repeated every half-hour until resolution of symptoms is effected, but not more than 4 consecutive doses should be administered in a 24-hour period. **SUPPLIED:** Tablets—2 mg. (bisected) Akineton HCl. Ampules—1 ml. containing 5 mg. Akineton lactate in an aqueous 1.4% sodium lactate solution.



KNOLL PHARMACEUTICAL COMPANY · WHIPPANY, NEW JERSEY 07981
· TORONTO, CANADA

New agent for parkinsonism



Akineton[®]

brand of biperiden



DRUG-INDUCED EXTRAPYRAMIDAL DISORDERS
parkinsonism — dyskinesia — akathisia

ACTION

By controlling drug-induced extrapyramidal disturbances, AKINETON makes it possible to continue tranquilizer therapy of psychotic or other conditions requiring relatively large continuous doses of phenothiazines or reserpine.

SIDE EFFECTS

Minimum (mainly dry mouth or blurred vision).

DOSAGE

Individual adjustment of dosage is necessary in all instances. Average daily dose: 2 mg. (1 tablet) one to three times daily.

AVAILABLE

Supplied as the hydrochloride salt, 2 mg. bisected tablets, bottles of 100 and 1000.

Complete information furnished upon request.

KNOLL PHARMACEUTICAL COMPANY

ORANGE
NEW JERSEY



Efectos adversos periféricos

- Sequedad de boca
- Estreñimiento
- Retención urinaria
- Visión borrosa por parálisis de la acomodación



Efectos adversos centrales*

- Trastornos en la memoria y la concentración
- Alucinaciones y confusión
- Somnolencia

Los pacientes que padecen EP tienen, con alguna frecuencia, cierto grado de demencia, en la que puede tener influencia la pérdida de neuronas colinérgicas corticales.

Y la inhibición realizada por los antagonistas muscarínicos puede exacerbar este hecho.

* Ancianos son especialmente vulnerables.

COREA DE HUNTINGTON

- **Trastorno genético hereditario que ocasiona la degeneración progresiva del cerebro**, hecho que se suele poner de manifiesto en la mitad de la vida.
- Demencia progresiva y movimientos de contorneo involuntarios y muy marcados, que provocan que el habla y la acción de alimentarse sean progresivamente más difíciles.

Conocida antiguamente como baile de San Vito o mal de San Vito



- Esta enfermedad genética **autosómica dominante** →→ cualquier niño en una familia en la cual uno de los progenitores esté afectado, tiene, al menos, un **50% de probabilidades de heredar la mutación que causa la enfermedad.**
- **Defecto genético en el cromosoma N.º 4** («gen de la huntingtina»). El defecto hace que una parte del ADN, llamada **repetición CAG** (citosina-adenina-guanina), ocurra muchas más veces de lo que se supone que debe ser.
- **Normalmente**, esta sección del ADN se repite de **10 a 28 veces**, pero en una persona con **la enfermedad de Huntington**, se repite de **36 a 120 veces.**



- A medida que el gen se transmite de padres a hijos, el número de repeticiones tiende a ser más grande. **Cuanto mayor sea el número de repeticiones, mayor será la posibilidad de presentar síntomas a una edad más temprana.**
- **Hay pérdida extensa de células corticales → Demencia.**
- **También se pierden células del cuerpo estriado → Alteración motora.**

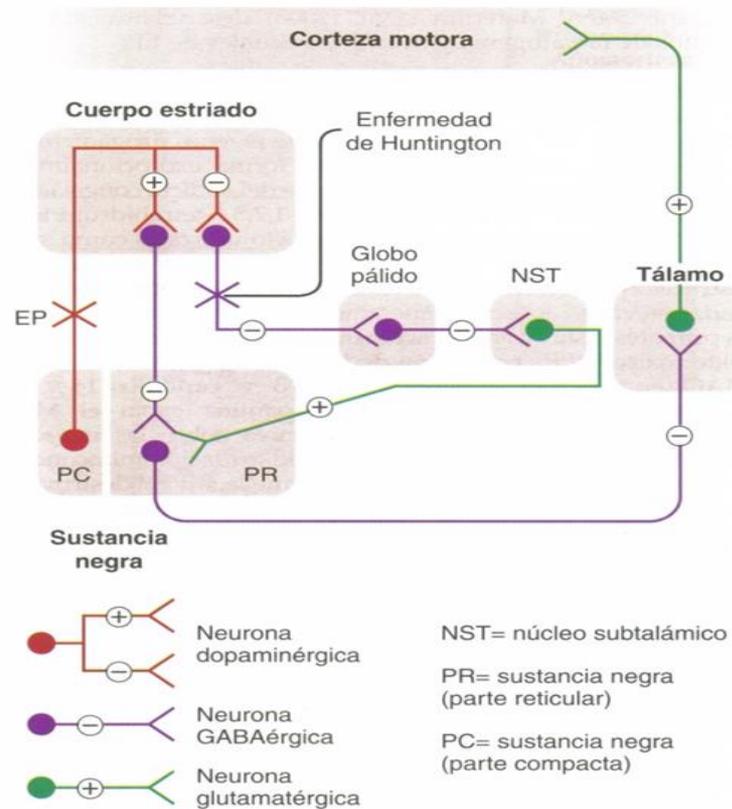


- En un estudio con cerebros de cadáveres de pacientes que habían padecido corea de Huntington:

- Contenido de dopamina del estriado normal o ligeramente incrementada.
- Reducción del 75% en la actividad de la descarboxilasa del ácido glutámico (enzima responsable de la síntesis del GABA).
- Disminución en la actividad de la acetilcolintransferasa



- Hay aumento de la dopamina y disminución de la actividad de la transmisión colinérgica, por lo que este síndrome es, en relación a algunos de sus aspectos, una imagen especular del parkinsonismo.



Fuente: Farmacología. Rang and Dale



- No existe tratamiento que cure la enfermedad ni que impida la **progresión**. La medicación se limita a contrarrestar la sintomatología.
- La cirugía cerebral puede disminuir considerablemente el progreso de la enfermedad.
- Los antagonistas dopaminérgicos, como clorpromacina, o haloperidol, reducen los movimientos involuntarios.
- Los antidepresivos son útiles para tratar la depresión; y el litio puede ayudar a controlar las variaciones en el estado de ánimo
- Los fármacos antiparkinsonianos, como la l-dopa y la bromocriptina, empeoran la enfermedad.

