



Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es un proceso neurodegenerativo de etiología desconocida, cuyo sustrato patológico (pérdida de neuronas dopaminérgicas en sustancia nigra) y sus consecuencias neuroquímicas (déficit de dopamina a nivel estriatal) permite que sus síntomas puedan ser tratados de una manera más o menos exitosa reponiendo la dopamina deficitaria mediante el uso de fármacos. La levodopa, por lo tanto, constituye la base del tratamiento farmacológico, si bien tiene una serie de inconvenientes tales como:

- No frena ni lentifica el curso de la enfermedad.
- La administración por vía oral, como sucede en la práctica habitual, provoca estimulación pulsátil de los receptores dopaminérgicos, lo cual origina complicaciones motoras como las disquinesias (DQ).
- Se asocia con efectos adversos como alteraciones psiquiátricas y cognitivas.
- Aunque la EP es una enfermedad predominantemente motora y dopaminérgica, también se afectan otros sistemas de neurotransmisión (serotonina, acetilcolina, noradrenalina), sobre los cuales la levodopa no ejerce ningún efecto. Esta afectación multisistémica puede ser responsable de la aparición de síntomas no motores y motores resistentes a la terapia.

Fundamentos del Tratamiento

El tratamiento de la EP debería, por lo anteriormente dicho, abordarse desde diferentes perspectivas y con distintos objetivos:

- A. **Tratamiento neuroprotector (estrategias para modificar curso de la enfermedad):** implica actuar sobre los mecanismos implicados en el proceso de muerte neuronal. Al momento habría sólo un fármaco que tiene potencial efecto neuroprotector que ha sido comercializado recientemente: la RASAGILINA, con una dosis recomendada es de 1 mg/día por vía oral. Se trata de una propargilamina de segunda generación con capacidad de inhibir la monoaminoxidasa (MAO) irreversiblemente. Se indica como:
- monoterapia en EP *de novo*, oligosintomática y en pacientes jóvenes
 - coadyuvante en cuadros avanzados buscando efecto neuroprotector y levemente sintomático.
- B. **Tratamiento farmacológico:** fármacos dopaminérgicos, cuya acción sobre los receptores D₁ y D₂ estriatales se considera la base del efecto antiparkinsoniano.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	11/06	26/06



Principales Fármacos Antiparkinsonianos

Es importante tener siempre en cuenta para la elección del tratamiento que éste sea individualizado en función del conjunto sintomático, problemas sociales, profesionales y emocionales de cada paciente.

Fármacos Disponibles		
Levodopa + carbidopa o benserazida	Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (I-COMT)	Inhibidores de la MAO (IMAO)
Agonistas dopaminérgicos	Anticolinérgicos	Amantadina

Levodopa

Es el fármaco fundamental en el tratamiento de la EP, aplicable a todos los pacientes en cualquier momento evolutivo de la enfermedad. Produce rápida mejoría inicial de los signos y síntomas, efecto que se mantiene a lo largo de toda la evolución. La falta de respuesta debe hacer pensar que el paciente es portador de un parkinsonismo y no de EP idiopática. Como la administración crónica de levodopa puede provocar complicaciones a largo plazo, las actuales pautas de tratamiento inicial recomiendan utilizar la mínima dosis necesaria para el control sintomático. Se ha de tener en cuenta que todo paciente *de novo*, menor de 75 años, sin contraindicaciones clínicas y neurológicas, debería comenzar con un tratamiento alternativo con el fin de retrasar el uso de levodopa.

Existen preparados de levodopa de liberación prolongada que actuarían beneficiosamente sobre la aparición de fluctuaciones motoras. Cuando se indican, se debe recordar reducir la frecuencia de administración, pero aumentar la dosis total diaria. Su principal uso en la actualidad es la indicación como última dosis para mejorar la acinesia nocturna y de las primeras horas de la mañana. Se destaca que sus efectos adversos pueden ser periféricos (náuseas, vómitos, hipotensión ortostática) y centrales (fluctuaciones motoras, DQ y trastornos cognitivos o conductuales).

I-MAO

Incluyen la selegilina (10 mg /día, vía oral) y la rasagilina (1 mg/día, vía oral). Se recomiendan en pacientes con EP *de novo*, jóvenes y oligosintomáticos, como monoterapia y/o terapia adyuvante en enfermedad avanzada. Se debe recordar que se considera a la segunda como único tratamiento neuroprotector en este momento.



Es fundamental no combinar el uso de IMAO con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) por la probabilidad de provocar un síndrome serotoninérgico.

Agonistas Dopaminérgicos

Son agentes farmacológicos que estimulan directamente los receptores dopaminérgicos. Tienen vida media más larga y mayor duración de acción que la levodopa, por lo cual retrasarían el inicio de las fluctuaciones motoras comunes a ésta. Están recomendados como monoterapia en fases iniciales de la EP, sobre todo en pacientes jóvenes sin comorbilidad clínica ni neurológica, o bien como terapia adyuvante en estadios más avanzados. Por sus efectos adversos (alteraciones cognitivas/conductuales, trastornos del sueño y trastornos de control de impulsos) no se recomienda su uso en pacientes mayores a 75 años y con comorbilidades.

En la actualidad los indicados son los agonistas no ergóticos: pramipexol, ropirinole y rotigotina. La rotigotina transdérmica y las formulaciones de liberación prolongada de pramipexol y ropirinole producen niveles plasmáticos más estables que favorecerían una eficacia clínica más intensa y mantenida, que se prolongaría durante el sueño, así como una mejor tolerancia y adherencia por parte del paciente.

Las dosis efectivas para cada uno de ellos son:

- Pramipexol 1.5 a 4.5 mg/día
- Ropirinole: 6 a 24 mg/día
- Piriberdil: 200 a 250 mg/día
- Rotigotine (parche transdérmico): 8 a 16 mg/día.

I-COMT

Incluyen el entacapone y el tolcapone. En la práctica clínica se utiliza el entacapone (carece de hepatotoxicidad) en dosis de 200 mg junto a cada toma de levodopa. Está indicado para pacientes con fluctuaciones motoras sobre todo del grupo de *wearing-off*, ya que produce prolongación en el tiempo del efecto dopaminérgico.

Anticolinérgicos

El trihexifenidilo y el biperideno, en la práctica clínica actual, casi no se utilizan por sus efectos adversos potenciales, sobre todo los trastornos cognitivos, así como xerostomía, visión borrosa, retención urinaria, alucinaciones y confusión.



Amantadina

En la actualidad se utiliza en pacientes con DQ por su efecto antidisquinético. La dosis efectiva es de 100 a 300 mg/día, vía oral. Los efectos adversos incluyen edema, insomnio, xerostomía, nerviosismo, cefalea, *livedo reticularis*, alopecia, depresión, alucinaciones, ideas paranoides. Se contraindica en pacientes con glaucoma, prostatismo, íleo paralítico.

Terapia Quirúrgica

Comprenden la palidotomía y la estimulación profunda subtalámica (EPST)/palidal. Actuando sobre el globo pálido se mejorarían las DQ, mientras que la estimulación sobre el núcleo subtalámico optimizaría los síntomas y signos de la EP. La eficacia de la EPST bilateral se mantiene al menos durante 5 años, luego se observa un empeoramiento sintomático debido a la progresión natural de la enfermedad.

Los candidatos a tratamiento quirúrgico son los pacientes con síntomas resistentes a toda medicación y con notable alteración en su calidad de vida. Las contraindicaciones involucran a pacientes mayores a 70 años con trastornos clínicos de importancia, alteraciones cognitivas /conductuales y con lesiones en la resonancia magnética.

Terapias en Estudio

En este grupo se describen las terapias celular y génica y el uso de factores tróficos. La terapia celular representa la posibilidad de reemplazar células nerviosas perdidas por un proceso patológico de cualquier naturaleza. En la EP se basa en la idea de que la implantación de células con fenotipo neuronal productoras de dopamina en el estriado desnervado podría ser capaz de sustituir a las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas perdidas.

En los estudios hasta el momento realizados se observó mejoría de la escala *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) no tan clínicamente significativa como se esperaba, con empeoramiento de las DQ y deterioro sintomático tras suspender la inmunosupresión. Se ha informado además carcinogénesis.

Otros Fármacos Útiles en EP

- Antipsicóticos: los síntomas psiquiátricos en EP comprenden desde simples trastornos del sueño hasta la psicosis. Cuando un paciente presenta un síntoma psiquiátrico, se debería primero descartar causas clínicas y luego reducir hasta suspender los



fármacos antiparkinsonianos dejando sólo levodopa en la dosis mínima necesaria para el control motor. Si con estas maniobras no cesan los síntomas, es recomendable agregar neurolépticos atípicos (clozapina y quetiapina) por su perfil favorable de efectos adversos.

- Antidepresivos: antidepresivos tricíclicos o IRSS.
- Hipnóticos
- Tratamiento de los trastornos disautonómicos:
 - Hipotensión ortostática: primero mediante medidas generales higiénicas, luego con fármacos como la fluorocortisona y los agentes simpaticomiméticos.
 - Sensaciones anormales de calor o frío, alteraciones de la sudoración, hipotermia. Estas sensaciones suelen mejorar adecuando el tratamiento con levodopa.
 - Disfagia: se adecúa el tratamiento con levodopa y el tipo de dieta. Se efectúan ejercicios fonodeglutorios. En casos graves se indica nutrición enteral por sonda nasogástrica o gastrostomía.
 - Constipación: medidas higiénico/dietéticas.
 - Trastornos urinarios y sexuales: la nicturia es frecuente y puede ser tratada con reducción de la ingesta de líquidos hacia las últimas horas de la tarde y la noche, así como mediante el uso de oxibutinina. La disfunción eréctil es la alteración sexual más frecuente; en estos casos puede indicarse sildenafil.
- Trastornos cognitivos: se destacan los trastornos disejecutivos y las alteraciones visuoespaciales. El 30% de los pacientes evolucionan con demencia de predominio subcortical en las fases avanzadas de la enfermedad. Están indicados los fármacos anticolinesterásicos.

Complicaciones Motoras

A lo largo de la evolución de la EP pueden surgir complicaciones motoras y no motoras, algunas relacionadas con el tratamiento crónico y otras secundarias a la evolución de la enfermedad. Entre ellas, se encuentran las fluctuaciones motoras y las DQ, que afectarán a más del 50 % de los pacientes tras 5 años de enfermedad. El enfoque de las complicaciones motoras deberá dirigirse a la prevención, y luego a su manejo una vez que están instauradas.

- a) Prevención: comienza cuando se decide cómo iniciar el tratamiento de la EP. Las maniobras sugeridas son:
 - Iniciar tratamiento sintomático como monoterapia o como terapia conjunta con un fármaco neuroprotector: rasagilina
 - Iniciar tratamiento con agonistas dopaminérgicos para retrasar el inicio del uso o administrar la mínima dosis necesaria de levodopa



- b) Tratamiento sintomático de las complicaciones: generalmente, al principio, las complicaciones que se presentan son deterioro de fin de dosis (*wearing-off*), DQ en *on* y distonía matinal, que son fácilmente controlables con mínimos cambios terapéuticos. Más tarde, con la evolución de la enfermedad, van surgiendo complicaciones motoras impredecibles de marcada intensidad como las DQ bifásicas y la distonía en *off*, ya resistentes a las acciones terapéuticas y con compromiso de la calidad de vida del paciente.
- Manejo de *wearing-off*: se sugiere:
 - a) Aumento de dosis de levodopa por vez.
 - b) Disminución en el intervalo entre dosis
 - c) Agregar formulaciones de levodopa de liberación prolongada
 - d) Agregar drogas, como I-COMT.
 - DQ en *on*: muchas veces, el hecho de implementar las estrategias antes comentadas suele repercutir en la aparición de otras complicaciones, como DQ. Las acciones sugeridas para su control son:
 - a) Reducir nuevamente la dosis de levodopa por vez, buscando un equilibrio entre el *off* y la intensidad de las DQ
 - b) Agregar medicación como amantadina si el estado del paciente imposibilita realizar los cambios anteriormente comentados.
 - Otra estrategia importante para el control de las fluctuaciones motoras es optimizar la cinética periférica de la levodopa, mejorando la velocidad de vaciamiento gástrico y el nivel de absorción a nivel gastrointestinal. Se puede lograr, por ejemplo, administrando la levodopa lejos de las comidas, con bebidas gaseosas o cítricos y recomendando una dieta con redistribución proteica.
 - Para complicaciones impredecibles (períodos *on-off*, *off* bruscos e inesperados, distonías en *off*) se puede implementar la aplicación subcutánea de apomorfina o formulaciones de levodopa dispersables. Se debe recordar que éstas son de muy difícil manejo.



Recomendaciones de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas / Sociedad de Movimientos Anormales Sección Europea (EFNS/MDS-ES) para manejo terapéutico en EP	
Niveles de recomendación para tratamiento de la EP temprana	
Clase A	
Levodopa	Levodopa de liberación controlada
Pramipexol	Pramipexol de liberación prolongada
Rotigotina	Piribendil
Selegilina	Rasagilina
Ropirinole y ropirinole de liberación prolongada	
Clase B	
Amantadina	Anticolinérgicos
No Recomendada	
I-COMT	Cirugía

Bibliografía

1. Micheli, Luquin-Pulido. Movimientos anormales, clínica y terapéutica. Capítulo 8. Editorial Panamericana. Bs. As. Argentina, Enero 2012
2. Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. NEJM 2004; 351:2498-508
3. Linazasoro G, Van Blercom N. Rasagilina en enfermedad de Parkinson. Neurología 2008; 23:238-245
4. Poewe W. The role of COMT inhibition in the treatment of Parkinson's disease. Neurology 2004; 62(S1):42-5
5. Verhagen Metman L, Del Dotto P, Van den Munchhof P et al. Amantadine as a treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. Neurology 1998; 50: 1323-6.
6. Fahn Stanley. Levodopa-Induced Dyskinesias. Annals of Neurology 2000; 47(S1): 2-9.
7. Ferreira JJ, Katzenschlager R et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. European Journal of Neurology 2013; 20: 5-15.