

SÍNDROME PARKINSONIANO



Gemma Alonso Verdegay
10 Diciembre 2008

Definición de EP

- Bradicinesia
- Temblor de reposo
- Rigidez
- Pérdida de reflejos posturales
- Postura flexionada de cuello, tronco y extremidades
- Episodios de bloqueo motor (festinación o freezing)





Causas de parkinsonismo

PRIMARIO

E. PARKINSON IDIOPATICA

PARKINSON PLUS

PSP

AMS

DCB

Demencia Cuerpos Lewy

E. Huntington

E. Hallervorden- Spatz

P-Demencia -ELA

E. Priónicas

SECUNDARIO

- Inducido por fármacos
- Inducida por tóxicos
- Lesiones compresivas: MAV, tumores
- Hidrocefalia crónica del adulto
- Vascular
- Infecciosas: LMP, VIH, Neurolúes, toxoplasmosis, encefalitis letárgica
- Traumáticos: Demencia pugilística, HSC
- Enfermedad de Wilson
- Síndrome de premutación del X frágil



Causas de parkinsonismo

FRECUENCIA

1. Enfermedad de Parkinson (85.5%)
2. Parkinsonismo medicamentoso (7.2%)
3. PSP (1.4%)
4. AMS (1.4%)

Alrededor de 10% de personas con síntomas parkinsonianos son incorrectamente tratados con levodopa por ser diagnosticados erróneamente de EP



SOSPECHOSO.....

- Todo enfermo con temblor en una mano, en reposo o mientras camina, es sospechoso de parkinsonismo.
- Todo enfermo que acude con torpeza, síndrome depresivo, trastorno de la marcha, envejecimiento rápido o lentitud para hacer las cosas.

NO TODOS LOS PARKINSONISMOS CURSAN CON TEMBLOR

Parkinsonismo farmacológico

- NEUROLEPTICOS: sobre todo los típicos
- ANTIEMETICOS: metoclopramida
- ANTAGONISTAS Ca⁺⁺: Flunarizina, Cinaricina, Diltiazem
- FAES: DPH, VPA
- ANTIARRITMICOS: amiodarona, procaina, mexiletine, aprindine.
- ESTEROIDES: etinilestradiol, norgestrel
- OPIACEOS: meperidina, petidina
- ANTIISTAMINICOS: cimetidina
- ANTIHTA: metildopa, captopril, reserpina
- ANSIOLITICOS Y ANTIDEPRESIVOS: Loracepam, diazepam, buspirona, pirlindone, nortriptilina, fluoxetina, fenzina

Síndrome rígido- acinético

Ausencia de temblor

Acatisia

Discinesia bucolingual y crisis oculogiras

Tratamiento: suspender medicación
Si síntomas muy graves: dar Levodopa



Parkinsonismo vascular

- Infarto / hemorragia estratégico
- Lesiones isquémicas subcorticales bilaterales o en ggb

NO RESPONDE A LEVODOPA

Predominio en MMII
Gran alteración de reflejos posturales
Freezing y marcha a pequeños pasos
Escasa rigidez y no temblor de reposo
Asocia: síndrome pseudobulbar, llanto y risa inmotivados,
RCB+, DC e incontinencia



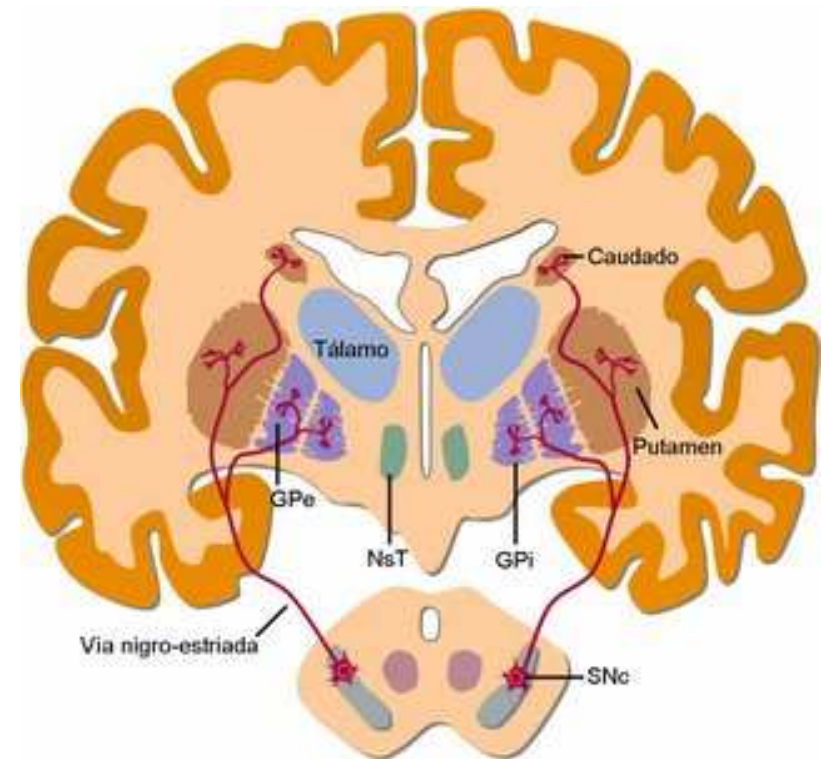
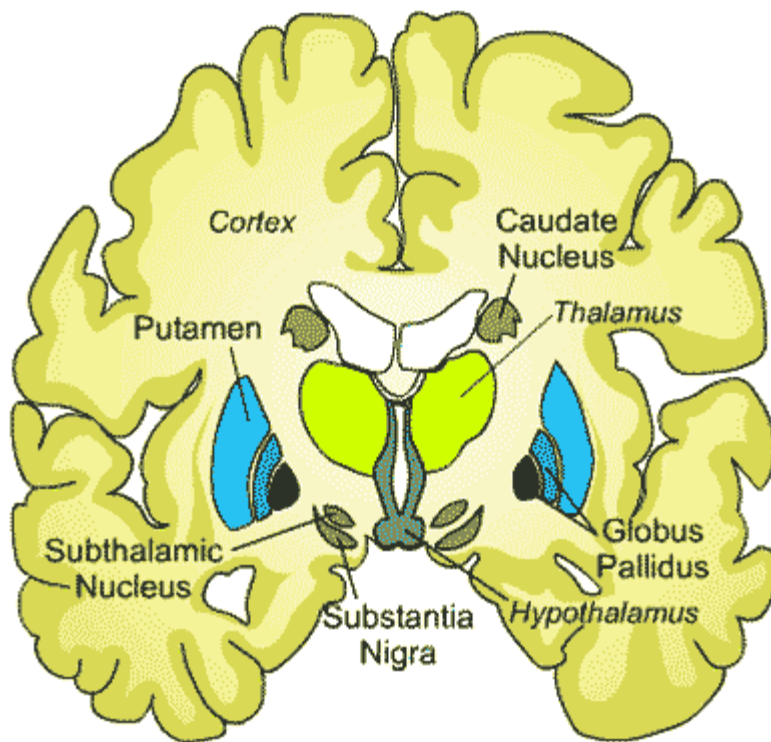
Enfermedad de Parkinson



Epidemiología de la EP

- Incidencia: 4,5 – 21/ 100.000
- España: Prevalencia: 270 /100. 000
- Edad: >50-60 años (15% en Jóvenes)
- Sexo: M = H
- Europa y Norteamérica

Fisiopatología de la EP

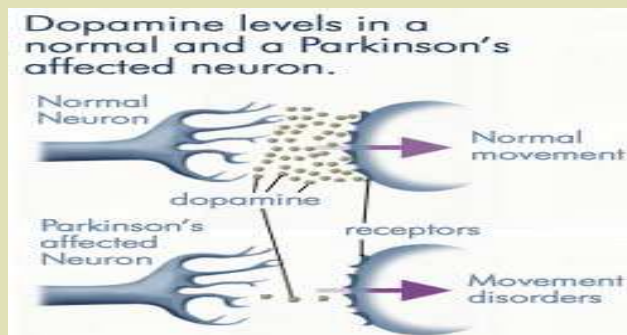


Fisiopatología de EP

➤ Déficit dopaminérgico de la vía nigroestriada

Pérdida de neuronas dopaminérgicas de SNpc

Lesión de receptores estriatales



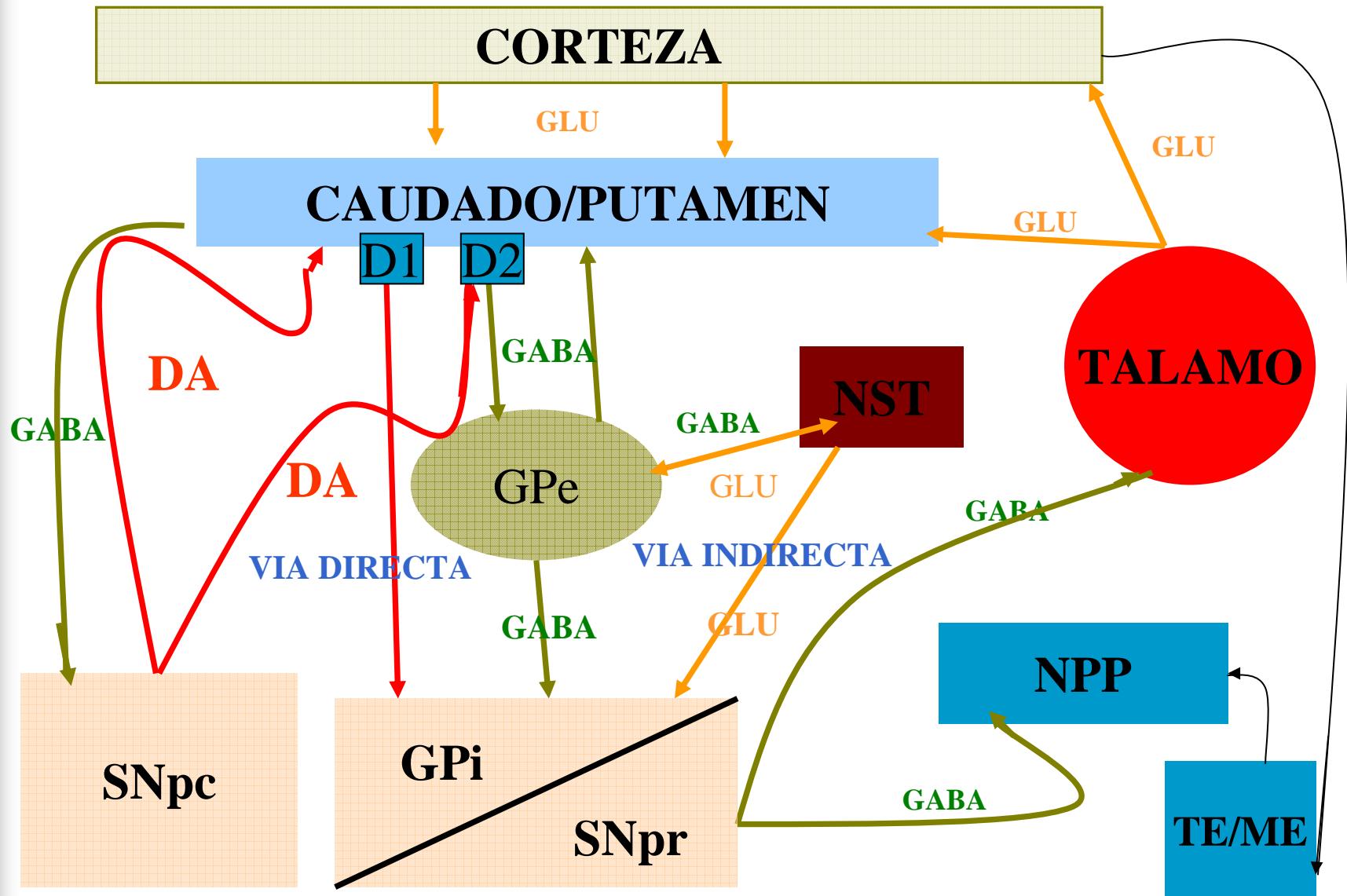
Disminución de la respuesta a la DA



Fisiopatología de la EP

- Aumenta producción de dopamina en neuronas presinápticas intactas
- Aumento en número de receptores dopaminérgicos postsinápticos
- Aumenta sensibilidad de receptores postsinápticos a DA
- Hipofunción NA

Fisiopatología de la EP. Circuito motor



Etiopatogenia de la EP

- **Factores genéticos:** 10% PATRON FAMILIAR
- Park-1 (Alfa- sinucleina) en CR4. HAD. FORMAS INICIO PRECOZ, RESPUESTA A LEVODOPA
- Park-2 (PARKINA) en CR6. HAR. INICIO JUVENIL, NO REPUESTA A LEVODOPA. NO CUERPOS DE LEWY
- Park- 3 en CR2. HAD. EP TÍPICA
- **OTROS:** UCHL1, PINK1, DJ1/PARK7, DARDARINA/LRRK2

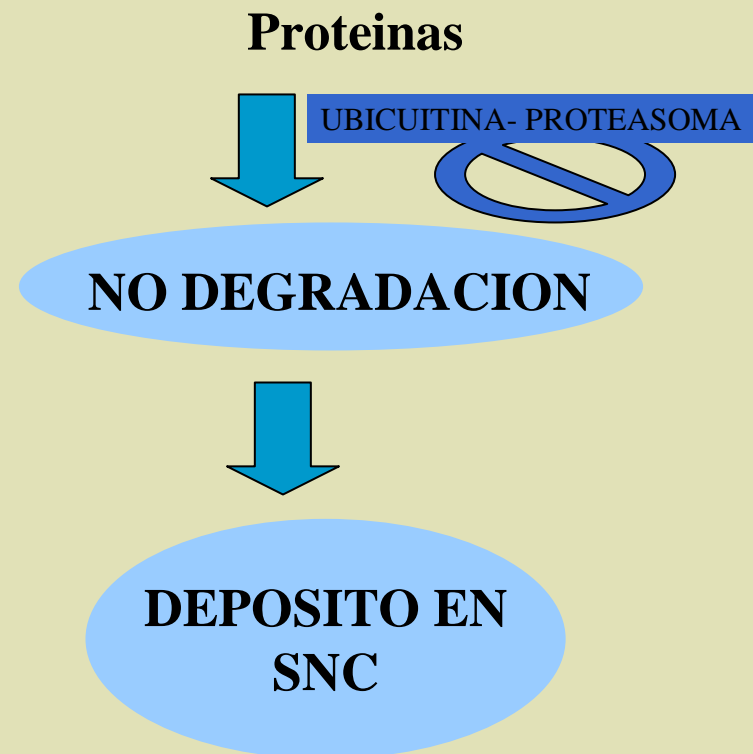
MÁS DE 11 MUTACIONES DISTINTAS

Etiopatogenia de la EP

■ Factores ambientales:

- MPTP
- Metales pesados. Manganeso
- Monóxido de carbono
- Herbicidas, pesticidas (paraquat, con manganeso)
- FACTORES PROTECTORES: tabaco, dieta antioxidante, cafeína.

■ Factores endógenos: Envejecimiento





Clínica de EP

- Síntomas motores --- Síndrome parkinsoniano

- Síntomas no motores



Clínica de EP. Síntomas no motores

■ TRASTORNOS AFECTIVOS

- **DEPRESIÓN:** 10-20%. Al inicio o como síntoma prodrómico
- **ANSIEDAD:** CRISIS DE ANGUSTIA en los periodos off
- **PSICOSIS.** Secundaria a fármacos

■ TRASTORNOS COGNITIVOS

- Si demencia precoz pensar en P. plus
- Bradifrenia, bradipsiquia, alteraciones visuoespaciales, dificultades en la planificación, ejecución e iniciación de las conductas voluntarias, alteración del lenguaje, del aprendizaje...
- **30-40% Demencia subcortical** (en estadios avanzados)

Clínica de EP. Síntomas no motores

- ALTERACIONES EN LA VOZ:
TAQUIFEMIA
- TRASTORNO SENSITIVO: dolor, acorchamiento, hormigueos...
- TRASTORNOS CARDIACOS
valvulopatías de carácter restrictivo, pericarditis constrictivas
- TRASTORNOS RESPIRATORIOS:
pleuritis (por agonistas), distrés respiratorio (en periodos off), insuficiencia ventilatoria, infecciones respiratorias broncoaspirativas...
- TRASTORNOS DIGESTIVOS: Nauseas, disfagia, trastornos nutricionales, anorexia, sialorrea, estreñimiento...
- TRASTORNOS DE SUEÑO:
hipersomnsa diurna, alteraciones conducta REM

- TRASTORNOS URINARIOS: por alteración del detrusor (hasta el 15% sonda permanente).Infecciones de repetición
- ALTERACIONES SEXUALES:
impotencia, pérdida de la libido...
- HIPOTESIÓN ORTOSTÁTICA.
SÍNCOPE DE REPETICIÓN.
- PATOLOGÍA VASCULAR
PERIFÉRICA: eritromelalgia, edemas, lívedo reticularis.
- P. OLFATORIA: anosmia
- P. DERMATOLÓGICA: Dermatitis seborreica



Diagnostico de EP

- Historia detallada
- Exploración neurológica adecuada
- Pruebas complementarias

- La EP suele iniciarse con síntomas unilaterales
- El temblor de reposo suele indicar una EP
- Si respuesta a levodopa suele indicar EP

Diagnostico de EP. Pruebas complementarias

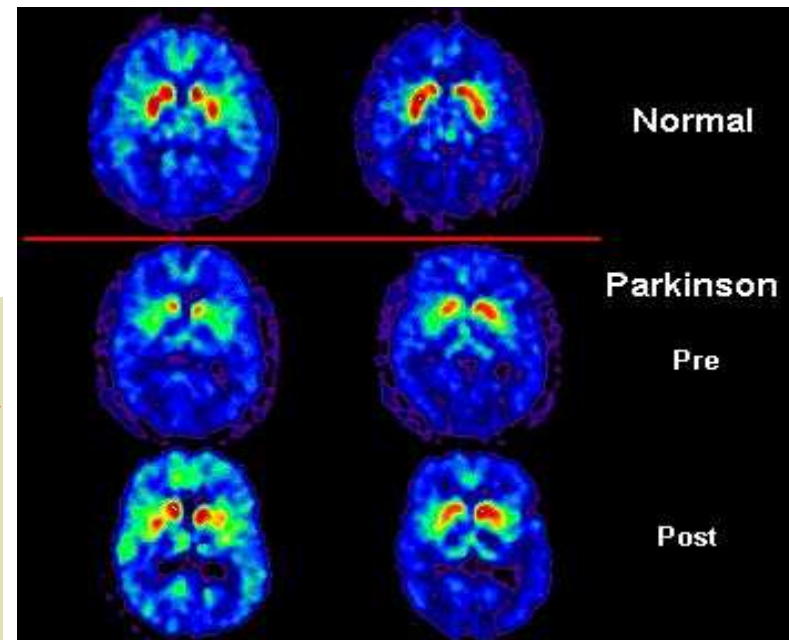
NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL

- **TAC CRANEAL** (hidrocefalia o lesiones vasculares).
- **RM CRANEAL:** hallazgos característicos de parkinsonismo atípico.
- **ECOGRAFIA - DUPPLEX TC:** hiperecogenicidad en SN (90% EP)

- SPECT- DatScan: integridad presináptica
- SPECT- IBZM: integridad post-sinaptica
- SPECT- MIBG: denervación miocárdica

NEUROIMAGEN FUNCIONAL

- SPECT
- PET



Diagnostico de EP. Pruebas complementarias

SPECT- DAT SCAN

SNE alterado

Hipofunción
o degeneración
de la de la SN

Denervación por
degeneración estriatal

SNE
indemne

EP

AMS
PSP
DCB

VASCULAR
FARMACOLOGICA
PSICOGENA

SPECT- IBZM
SPECT- MIBG





Diagnostico de EP. Pruebas complementarias

■ OTRAS PRUEBAS:

- Estudios neurofisiológicos: registros del temblor
- Estudios genéticos (EP precoz o varios afectos)
- Test de función olfatoria
- Test de disfunción autonómica
- Polisomnografía
- Estudios neuropsicológicos



Diagnóstico diferencial de EP

- Si inicio con temblor: **Temblor esencial**
- Si inicio con torpeza o debilidad en extremidad: **STC, radiculopatía, ictus**
- Si inicio con rigidez: **enfermedades músculo-esqueléticas**
- Si inicio con trastorno de la marcha: **estado lacunar, hidrocefalia, enfermedades músculo-esqueléticas**

Diagnóstico diferencial de EP

■ Datos en contra de EP:

– Demencia en el primer año

EA, DCL, DCB,
PSP, DFTP

– Alucinaciones, fluctuación, trastornos sueño,
HS a NL

DCL

PSP, VASCULAR

– Trastorno precoz marcha, caídas frecuentes

– T. autonómicos precoces

AMS

– D. cognitivo, incontinencia

HIDROCEFALIA CRONICA

– Alteración movilidad ocular

PSP

– Mala respuesta levodopa

Evolución en EP

■ FASE INICIAL:

- Síntomas y signos presentes pero no afectación en vida diaria
- No tratamiento farmacológico
- Sí rehabilitación y educación sanitaria

■ FASE INTERMEDIA O RESPUESTA TERAPEUTICA EXCELENTE

- Afectación de la vida diaria
- Buena respuesta terapéutica

■ FASE AVANZADA O RESPUESTA TERAPEUTICA COMPLICADA

- Aparecen las complicaciones farmacológicas, trastornos cognitivo...

■ FASE FINAL

- No respuesta o aparición de toxicidad a dosis subterapéuticas



Estadios evolutivos en EP

ESCALA HOEHN- YAHR

- ESTADIO I: unilateral
- ESTADIO II: bilaterales, asimétrica, no pérdida equilibrio
- ESTADIO III: pérdida del equilibrio

- ESTADIO IV: ayuda para ABVD
- ESTADIO V: en silla de ruedas

Tto De Enfermedad De Parkinson

NEUROPROTECTORES

INH. DE LA MAO: *SELEGILINA*
(*PLURIMEN*), *RASAGILINA*
(*AZILECT*)

ANTI GLUTAMATÉRGICOS
AMANTADINA, RILUZOL,
REMACENIDA

**REGULADORES DE
LA FUNCIÓN MITOCODRIAL:**
CO.Q10

FACTORES TRÓFICOS: *GDNF*

TTO DE LOS SINTOMAS MOTORES

DOPAMINÉRGICOS:
*LEVODOPA, AGONISTAS
DOPAMINÉRGICOS*

ANTICOLINÉRGICOS:
TRIHEXIFENIDILO, BIPERIDENO

ANTI GLUTAMATÉRGICOS:
AMANTADINA

NUEVOS TTOS:
**ANTAGONISTAS DE LOS
RECEPTORES A2a,**
**INH. RECAPTACIÓN DE
DOPAMINA**
(*BRASOFENSINA*)

Tto De Enfermedad De Parkinson

TTO DE LOS SÍNTOMAS NO MOTORES

DEPRESIÓN:

ISRS y antidepresivos tricíclicos

DETERIORO COGNITIVO:

dopaminérgicos, inh. de la acetilcolinesterasa

ALUCINACIONES Y PSICOSIS:

neurolépticos atípicos

TTO DE LAS COMPLICACIONES MOTORAS

Ajuste de dosis y tipo de administración de levodopa

INH. DE LA COMT: Entacapona

APOMORFINA s.c intermitente y continua

ANTI GLUTAMATÉRGICOS

AGONISTAS SEROTONINÉRGICOS:

Sarizotán

ANTAGONISTAS DE LOS ALFA2:

Fipamezol

CIRUGÍA

ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA

TRANSPLANTE DE CÉLULAS FETALES



Tratamiento de EP

NORMAS GENERALES

1. Comenzar con dosis bajas y subir lentamente (intervalos semanales)
2. Evitar fármacos antidopaminérgicos
3. Utilizar domperidona si intolerancia digestiva
4. No usar anticolinérgicos en mayores de 60 años
5. Si efectos secundarios no graves, disminuir la medicación y no suspender bruscamente.

Tto de síntomas motores de EP

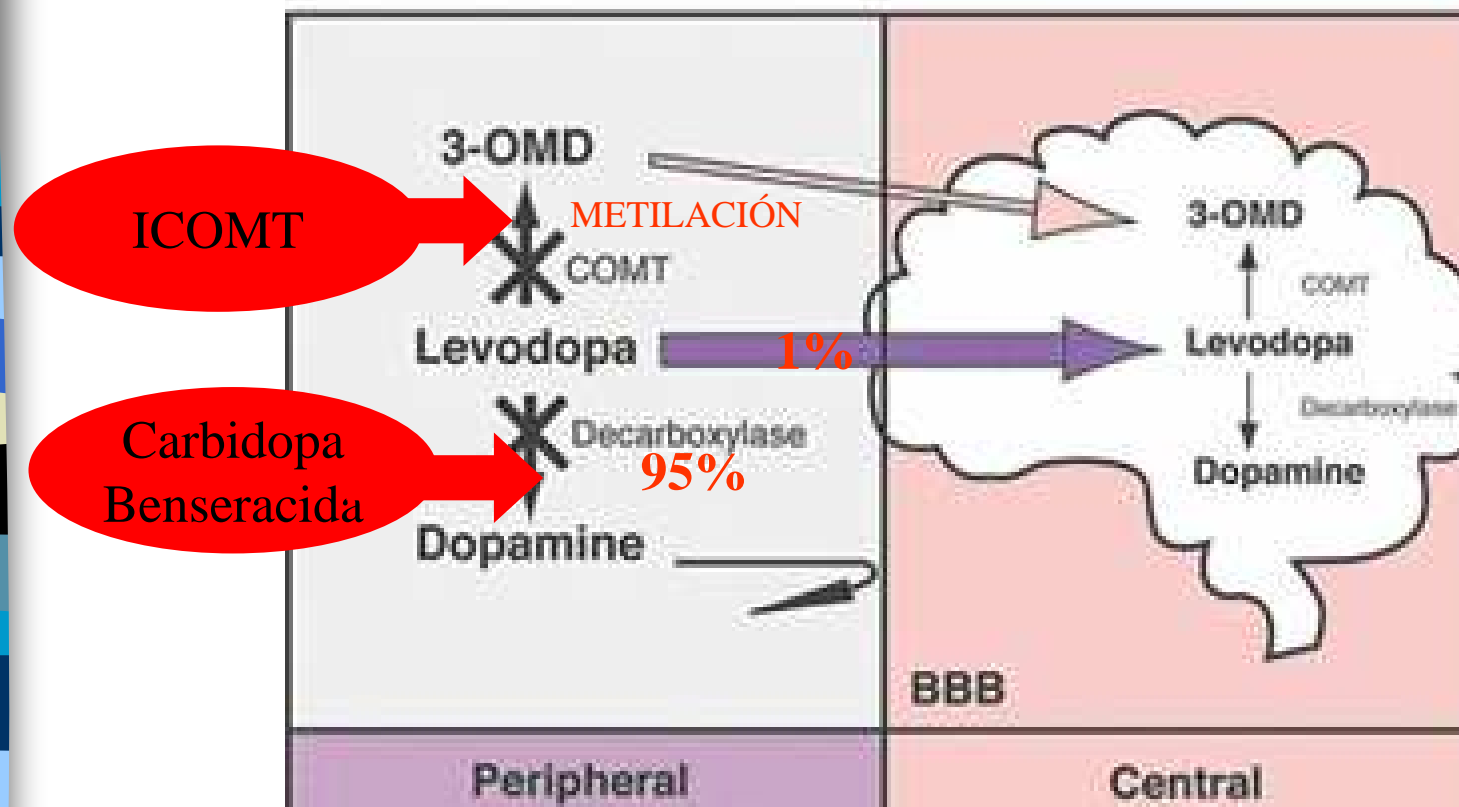
■ LEVODOPA

- Fármaco que consigue una mejoría más clara de los síntomas motores de la EP
- No enlentece ni frena la evolución de la enfermedad
- Efectos adversos:
 - **Periféricos:** náuseas, vómitos, hipotensión ortostática, arritmias cardiacas, alteración sueño...
 - **Centrales:** complicaciones motoras y alteraciones psiquiátricas

COMPLICACIONES MOTORAS

	5 años	5-10	>10
Fluctuaciones motoras	60%	70%	100%
Discinesias	40%	60%	

Tto de síntomas motores de EP



- **LEVODOPA + CARBIDOPA:** SINEMET, SINEMET PLUS, SINEMET RETARD Y SINEMET PLUS RETARD
- **LEVODOPA + BENSERACIDA:** MADOPARD
- **LEVODOPA + CARBIDOPA + ENTACAPONA:** STALEVO

Tto de síntomas motores de EP

- SINEMET (25 /250)
- SINEMET RETARD (50 /200)
- SINEMET PLUS (25/100)
- SINEMET PLUS RETARD (25/100)
- MADOPARD (200/ 50)



■ STALEVO





Tratamiento de síntomas motores EP

- **ICOMT (ENTACAPONA Y TOLCAPONE)**
- **ENTACAPONA:** 200 MG con cada dosis de levodopa
 - Disminuyen el metabolismo de la levodopa y estabilizan sus niveles plasmáticos → Aumenta la biodisponibilidad, la vida media y la duración de levodopa. → Aumenta la respuesta motor
 - (Útiles para disminuir las complicaciones motoras y reducir los periodos off (DETERIORO FIN DE DOSIS)
- **TOLCAPONE :** NUEVAMENTE COMERCIALIZADO

Efectos secundarios:

- Nauseas
- Hipotensión ortostática
- Aumento de la intensidad y duración de las discinesias en “on”

Tto de síntomas motores de EP

■ **AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS:**

- Estimulan los receptores dopaminérgicos del sistema nigroestriado
- Potencian los efectos de la levodopa
- Retrasan la aparición de complicaciones motoras

*En E.P no muy severa y edad de inicio
< 70 años*

Efectos secundarios:

Nauseas ,vómitos y molestias digestivas
Alucinaciones
Somnolencia
Hipotensión ortostática
Edemas en MMII
Crisis súbitas de sueño

Tto de síntomas motores de EP

AGONOSTAS DOPAMINERGICOS

	ESTRUCTURA	VIDA MEDIA (h)	DOSIS (MG/DIA)	EFFECTOS SECUNDARIOS	INDICACIONES
PERGOLIDA (PHARKEN* 0,25; 0,5 Y 1MG)	D2 (D1 Y D3) ERGÓTICO	15-42	0,75-5	Molestias digestivas hipotensión, confusión, alucinaciones	■ DE NOVO ■ COADYUGANTE ■ En desuso por valvulopatías cardiacas
CABERGOLINA (SOGILEN* 1 y 2 MG)	D2 ERGÓTICO	> 65	3-6	Hiperprolactinemia	■ 1 DOSIS ■ DE NOVO ■ COADYUGANTE
ROPINIROL (REQUIP* 0,25; 1; 2 Y 5 MG)	D2 NO ERGÓTICO	6	6-24		■ 3 VECES/ DIA ■ DE NOVO ■ COADYUGANTE
PRAMIPEXOL (MIRAPEXIN* 0,18 Y 0,7 MG)	D2 Y D3 NO ERGÓTICO	8-12	2-5		■ 3 VECES / DIA ■ DE NOVO ■ COADYUGANTE
ROTIGOTINA (NEUPRO)	NO ERGÓTICO				■ DE NOVO ■ COADYUGANTE VIA TTD
APOMORFINA (APOKINON*) (APO-GO-PEN)	D1 Y D2 NO ERGÓTICO	0.5	3-10 MAX: 30	ORAL: TOLERANCIA Bostezos, somnolencia, hipot. ortostática, nódulos sc	PERIODOS EN "OFF" VÍA SC / EN INFUSIÓN/ INTRANASAL/ SUBLINGUAL

Tratamiento de síntomas motores EP

■ **ANTICOLINÉRGICOS:** Trihexifenidilo (ARTANE*),
Biperideno (AKINETON*)

- Opción terapéutica en pacientes jóvenes (<70años) donde el temblor sea muy discapacitante y no se haya podido controlar con fármacos dopaminérgicos

Efectos secundarios:

Alucinaciones visuales
Alteración de la memoria
S. confusional
Sequedad de boca
Retención urinaria
Estreñimiento
Hipertermia

Tto de síntomas motores de EP

■ NEUROPROTECTORES:

- Los ensayos clínicos no han demostrado eficacia hasta ahora en humanos
- Algunos fármacos “in vitro” (en animales) sí han demostrado efecto neuroprotector
 - **INH. DE LA MAO:** *SELEGILINA (PLURIMEN*)*, *RASAGILINA (AZILECT*)*
 - **ANTI GLUTAMATÉRGICOS:** *AMANTADINA*, *RILUZOL (RILUTEK*)*, USADO EN LA ELA), *REMACENIDA*
 - **REGULADORES DE LA FUNCIÓN MITOCODRIAL:** *COENZ.Q10*
 - **FACTORES TRÓFICOS:** *GDNF*



Tratamiento de síntomas motores EP

■ AMANTADINA (Antiglutamatergico, anticolinérgico y dopaminérgico)

- En monoterapia o en terapia combinada a dosis de 200 - 300mg/día
- Control leve de la bradicinesia y mínimo sobre el temblor
- ALGUNOS ESTUDIOS: disminución del 60% de las discinesias producidas por la levodopa

Efectos secundarios:

- Edemas maleolares
- Lívedo reticularis
- Alucinaciones visuales
- S. confusional



Tto de síntomas motores de EP

¿ Cuando comenzar tratamiento con levodopa?

- Cuando no hay respuesta satisfactoria a otros fármacos
- En pacientes mayores de 65- 70 años diagnosticados de novo
- En pacientes con gran discapacidad funcional de cualquier edad

oUsaremos la dosis mínima a la que se obtengan los máximos beneficios

oSiempre fuera de las comidas

oLas formulaciones “retard” nunca deben partirse ni masticarse

Tratamiento de síntomas motores EP

ALGORITMO TERAPEUTICO

**Jóvenes (65-70 años)/
No discapacidad**

**Agonista dopaminergico
IMAO-B**

**Levodopa + Agonista dopaminergico
IMAO- B**

**> 70 años) /
Discapacidad**

LEVODOPA





Tto de síntomas no motores

■ Psicosis (sueños vividos, alucinaciones, psicosis francas...)

- Retirar : anticolinérgicos, amantadina, selegilina y agonistas.
- Reducir levodopa
- NL atípicos: clozapina, quetiapina, olanzapina y ondasetrón.

■ Depresión

- ADT e ISRS

■ Trastornos de sueño:

- Higiene de sueño
- Si trastornos de conducta del sueño REM: clonacepam 0,25-1 MG/día
- Si depresión: nortriptilina/ amitriptilina 25- 75 MG/ día



Tto de síntomas no motores

■ Estreñimiento:

- Retirar anticolinérgicos
- Dieta rica en fibra, aumento líquidos
- Laxantes, domperidona, enemas

■ Nauseas y vómitos:

- Domperidona

■ Hipotensión postural:

- Modificar fármacos
- Evitar cambios bruscos posturales
- Aumento ingesta hídrica y sal
- Fludrocortisona

■ Disfunción eréctil:

- Sildenafil

■ Urgencia miccional/ incontinencia urinaria:

- Programar micciones a intervalos
- No ingesta líquidos antes de acostarse
- Oxibutina

■ Disfagia y sialorrea:

- Dieta triturada
- Gastrostomía
- T. botulínica



GRACIAS