

Progresión y terapia de la enfermedad de Parkinson

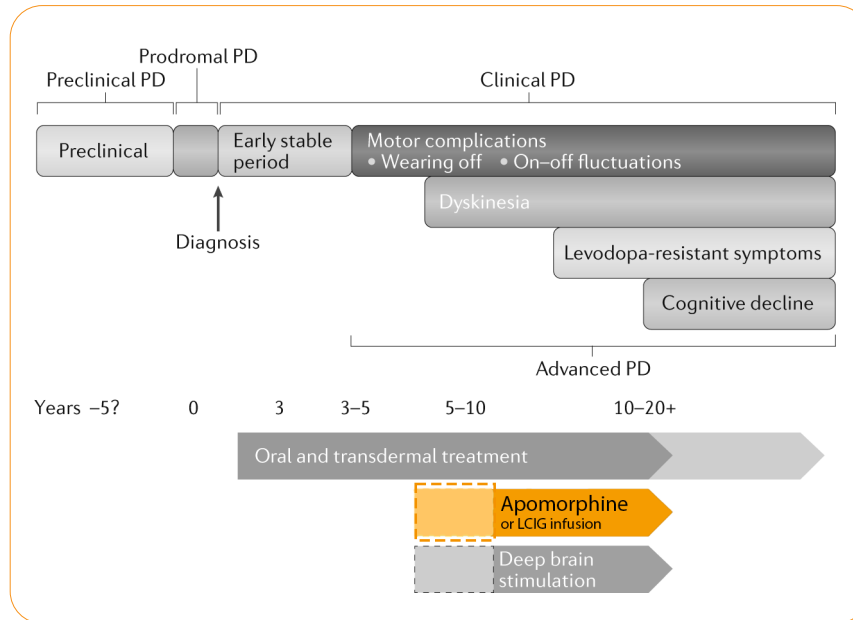


Figura 2: muestra la etapa de la enfermedad de Parkinson (PD) desde el punto de vista prodroma hasta el punto de vista avanzado, incluido el desarrollo tardío de síntomas resistentes a la levodopa.

Las flechas horizontales indican el momento actual de la infusión de apomorfina oral y transdérmica y la infusión de lcig y la terapia quirúrgica (línea sólida). La sombreada más ligera al final de la flecha de tratamiento oral y transdérmico se refiere al período de reducción de la eficacia debido a la aparición de síntomas resistentes a la levodopa. Las líneas punteadas indican el tiempo de oído propuesto para introducir estos rapies en el manejo de pd.

(adaptado de Antonini et Jenner, 2018)

El estudio de Toledo debería alentar a los neurólogos a considerar la aplicación temprana de la infusión de apomorfina u otras terapias asistidas por dispositivos antes de que el paciente se deteriore y tenga una discapacidad grave y una discinesia problemática. (Antonini y Jenner, 2018)

Estudio Toledo

Los resultados muestran una reducción significativa y clínicamente significativa del tiempo de desactivación de aproximadamente 2 horas más que el placebo, y una extensión similar del tiempo de desactivación sin problemas de disquinesia

Singapore Airlines. La dosis de infusión se optimiza individualmente entre 3 y 8 mg/h y se administra diariamente durante 16 ± 2 horas. (katzenschlager y otros, 2018)

La infusión de apomorfina es un tratamiento eficaz, bien tolerado y mínimamente invasivo asistido por dispositivos para la pd, fácil de administrar y a menudo puede comenzar sin la necesidad de ingresar en el hospital. Para tener éxito, requiere la concordancia del paciente y la familia y el apoyo clínico de un equipo experimentado de médicos y enfermeras, especialmente en los primeros meses del tratamiento. (Henriksen y otros, 2023)

Apomorfina para infusión subcutánea continua se puede administrar con dacepton 5 mg/ml en 20 ml de frascos y bomba D-rine (o un accionador de jeringa adecuado).

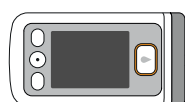
Literatura:

1. Antonini y otros, Curr Medical Research Opin 2018; 34 (12): 2063-2073
2. Antonini A, Jenner P. Apomorfina infusion in avanzed Parkinson disease. Nature Reviews Neurology. 2018.
3. Katzenschlager y otros. Infusión subcutánea de apomorfina en pacientes con enfermedad de Parkinson con fluctuación motora persistente (TOLEDO): un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo. Nervio de Lancet. 17,749-759 (2018)
4. Calandrella et al., Parkinsonism Relat Disord. 2012 January; 18 Suppl 1: S120-2.
5. Schapira et al., Levodopain the treatment of Parkinson's disease. EurJ Neuron. 2009; 16:982-989.
6. Olanow et al., Nat Clin Pract Neurol. Julio de 2006; 2(7):382-92.
7. Henriksen et al., Revista de Transmisión Neural 2023, volumen 130, páginas 1475-1484



**Transferencia a
Infusión continua
Terapia de bomba**

Fluctuaciones y discinesia
Enfermedad de PARKINSON



Uso subcutáneo

Dacepton[®]
Clorhidrato de apomorfina

Introducción

La falta de dopamina hace que sea imposible controlar o dirigir el movimiento. Esta es la razón por la cual la enfermedad de Parkinson (PD) es dominante por la disorsión del movimiento. Además, la enfermedad puede tener síntomas no motores pronunciados, como disfunción cognitiva, síntomas depresivos o déficit sensorial.

Los tratamientos orales, como los agonistas de levodopa y dopamina, son efectivos en el tratamiento de los síntomas motores tempranos en las etapas tempranas o moderadas de la enfermedad. A medida que la enfermedad progresa, los efectos beneficiosos de los medicamentos orales se vuelven menos predecibles.

Los síntomas progresivos se pueden controlar reduciendo el intervalo de apuesta entre la ingesta de medicamentos orales durante un cierto período de tiempo. Sin embargo, las fluctuaciones motoras caracterizadas por un fenómeno de "final de dosis" o "desgaste" se vuelven cada vez más prevalentes. La estimulación pulsátil no fisiológica de los receptores de dopamina con levodopa conduce al desarrollo de disquina inducida por levodopa con períodos alternativos de "encendido" y "desencendido" un tratamiento efectivo (calandrella y otros, 2012).

Limitaciones clínicas de la medicación oral

Las neuronas dopaminérgicas en los ganglios basales normalmente se disparan continuamente. Sin embargo, en un estado de desplazamiento de dopamina, la dosis oral intermitente de levodopa induce la estimulación discontinua del receptor estriatal de dopa, lo que conduce a cambios fisiológicos en los ganglios basales y complicaciones motoras. Estos efectos se redujeron cuando se administran terapias dopaminérgicas de manera más continua y fisiológica (Olanow, et al., 2006).

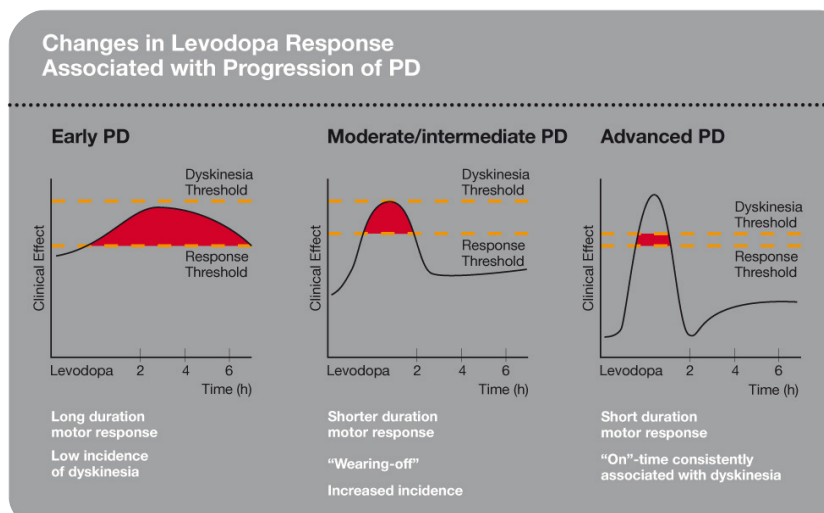


Figura 1: cambios en la respuesta de levodopa asociados con la progresión de pd. (adaptado de schapira y otros, 2009)

Varios informes y ensayos clínicos han demostrado que cuando la pérdida de dopamina fisiológica se compensa por levodopa, la estimulación pulsátil resultante altera el patrón de disparación de las neuronas de salida de ganglios basales y conduce a complicaciones como fluctuaciones motoras y discinesia. Por lo tanto, la administración continua de fármacos (CDD) es una estrategia importante para regular la eficacia terapéutica (Rascol, 2011).

¿Cuándo considerar la transición a las terapias continuas de desvío?

A medida que progrese la pd, los pacientes pueden depender cada vez más de los cuidadores, y la discapacidad es causada por síntomas motores (MS) y síntomas no motores (NMS), que pueden ser resistentes a los medicamentos dopa-minérgicos y/o orales. El manejo de síntomas avanzados de la pd (APD), especialmente fluctuaciones motoras, discinesia y horas fuera de tiempo, puede requerir la optimización de la terapia oral (incluida la polifarmacía, la fraccionación de dosis y la reducción de la dosis) o el uso de terapias avanzadas como la estimulación cerebral profunda (DBS), la infusión subcutánea continua de apomorfina (CSAI) o la infusión intestinal o subcutánea de levodopa carbidopa.

La falta de consenso mundial sobre las consideraciones sobre el momento de la terapia basada en dispositivos puede conducir a la heterogeneidad en la atención. Para ayudar a guiar a los neurólogos sobre las características clave del paciente que pueden indicar la transición y el uso adecuado de la terapia basada en dispositivos para el manejo de los síntomas de la enfermedad de Parkinson, se buscó un consenso entre los especialistas en trastornos del movimiento a través de un estudio de delphi modificado que involucró a 17 principales especialistas en trastornos del movimiento de 10 países. El estudio consistió en cuatro rondas. En la tercera ronda, se pidió a los especialistas en trastornos de movimiento que clasificaran los indicadores de consenso en tres grupos de síntomas discretos. En total, se llegó a un consenso sobre 15 indicadores clínicamente pertinentes:

Ranking	Clinically important indicators (n = 15) ^b
Motor symptom	
1	Moderate level of troublesome motor fluctuations
2	At least 2h of the waking day with "Off, symptoms
3	At least 1 h of the day with troublesome dyskinesia
4	Moderate level of dyskinesia
5	Troublesome dysphagia
6	Daily oral levodopa doses "At least 5 times a day" ^b
Non-motor symptom	
1	Mild level of dementia
2	Non-transitory troublesome hallucinations
3	Moderate level of psychosis
4	NMS fluctuations
5	Moderate level of nighttime sleep disturbances
Functional impacts	
1	Repeated falls ^c despite optimal treatment
2	Needs help with ADLs at least some of the time
3	Not able to perform complex tasks at least some of the time
4	Moderate impaired mobility

Tabla 1: clasificación de los indicadores clínicamente importantes de pacientes con sospecha de apd. ADL, actividades de vida cotidiana; APD, di-sease avanzada de Parkinson; NMS, síntomas no motores. (adaptado de antonini et al., 2018)

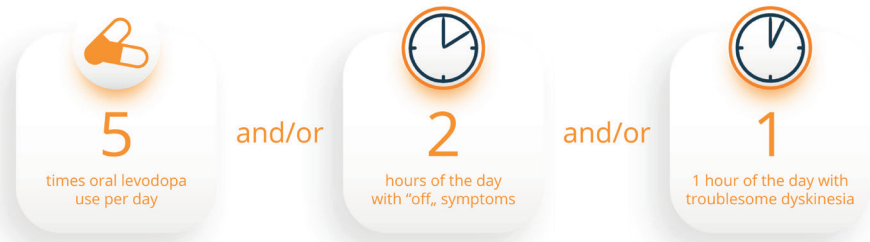
APD = PD avanzado
ADL = Actividades de la vida cotidiana

El panel de especialistas en trastornos de movimiento determinó que los niveles moderados de fluctuaciones motoras molestas y discinesia son indicadores que los médicos pueden detectar, preocupan a los pacientes y interfieren significativamente en la vida cotidiana.

Conclusión

Los resultados de este modelo delphi proporcionan un conjunto preliminar de indicadores para identificar pacientes que se transfieren a APD, identificar pacientes que necesitan terapias no orales/basadas en dispositivos y tomar elecciones clínicas entre las terapias basadas en dispositivos más ampliamente disponibles.

Algorithm "5-2-1"



Los indicadores descriptivos específicos identificados por el grupo de principales especialistas en trastornos del movimiento en este estudio proporcionan información objetiva sobre los indicadores de pacientes que no están controlados adecuadamente con medicamentos orales y que pueden beneficiarse de la transición a la terapia basada en dispositivos.

Los criterios 5: 2: 1 ayudan a los neurólogos a tomar decisiones sobre pd avanzado y ajustar el manejo de rapy a tiempo para mejorar la calidad de la atención y los resultados del paciente.

¿Qué estrategia terapéutica puede reducir el tiempo dedicado a "desactivación" y discinesia?

El avance de la enfermedad de Parkinson generalmente se asocia con complicaciones motoras potencialmente desactivadas (como fluctuaciones motoras y discinesia) y ventanas de la peutis de la enfermedad.

La estimulación dopaminérgica continua (CDS) se ha convertido en uno de los principales conceptos en la investigación actual de la enfermedad de Parkinson (PD).

Cuando la estrategia de ajuste del medicamento oral para proporcionar una estimulación dopaminérgica más continua falla, el paciente puede ser candidato a una de las tres terapias asistidas por dispositivo: infusión continua de apomorfina subcutánea, infusión continua de bomba duodenal/yeyunal levodopa/carbidopa o estimulación cerebral profunda (DBS).

Un grupo de especialistas en trastornos de movimiento llegó a un consenso sobre los indicadores motores, no motores e funcionales clave de los pacientes con pd que pueden sospechar que tienen pd y un perfil previo de los pacientes con pd que pueden ser candidatos a terapia basada en dispositivos. (Antonini y otros, 2018)

Dado el impacto en la calidad de vida tanto de los pacientes como de los cuidadores, es necesario establecer estrategias de tratamiento que proporcionen una estimulación más continua del receptor de dopamina.