

FARMACOLOGÍA DE LAS DROGAS ANTIPARKINSONIANAS

L. Malgor- M.Valsecia

Los fármacos antiparkinsonianos son drogas de utilidad terapéutica en la enfermedad de Parkinson. Esta enfermedad neurológica fue descrita en 1871 por James Parkinson y afecta a millones de personas. Su incidencia es generalmente mayor después de los 60 años, edad en la que se estima que aproximadamente el 1 - 1,5 % padecen la enfermedad. El advenimiento de fármacos antiparkinsonianos, principalmente los dopaminérgicos, modificó totalmente el pronóstico de esta enfermedad neurológica. Aunque las drogas no son curativas, sino supresoras, evitan, cuando son bien administradas, haciendo uso racional de los conocimientos farmacológicos de las mismas, el progreso de la enfermedad, permitiendo una mejor calidad de vida. En la actualidad no se observan o no se deben ver más los pacientes en la etapa terminal de la enfermedad de Parkinson, conocida como parálisis agitante, verdadera tragedia humana, que hasta no hace mucho tiempo constituía la fase final inevitable de este padecimiento neurológico.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. Síndrome de deficiencia nigro-estriatal de dopamina.

La enfermedad de Parkinson es una disfunción crónica de la función motora, de carácter progresivo cuyas características sintomatológicas fundamentales son el **temblor**, **la rigidez** y **la aquinesia** (o bradiquinesia).

El temblor, de carácter permanente, ocurre a pesar de la hipertonicidad de los músculos agonistas y antagonistas, por lo que los movimientos se hacen lentos y dificultosos. El temblor es estático o de reposo y por lo general desaparece durante un movimiento voluntario. La **aquinesia** se desarrolla al mismo tiempo que el temblor. Los movimientos asociados, automáticos y los movimientos auxiliares involuntarios se reducen mar-

cadamente con lo que la dificultad para moverse aumenta progresivamente.

Por ello para algunos autores la bradicinesia es el signo más importante de la enfermedad de Parkinson. El paciente tiende a permanecer inmóvil y cuando se mueve lo hace más lentamente que las personas normales.

La **rigidez**, el otro signo específico también aparece y se intensifica con el tiempo. Toma principalmente los músculos del tronco. La rigidez evoluciona progresivamente y determina que el paciente vaya adoptando poco a poco una posición de flexión (encorvado hacia adelante) con un desplazamiento del centro de gravedad que lo obliga, progresivamente a caminar en puntas de pie, a pequeños pasos, flexionado hacia adelante.

La pérdida de la función motora ocasiona los signos y síntomas más importantes: Cara de máscara (o máscara facial), sin movimientos, no hay parpadeo (mirada reptiliana), al mirar hacia un lado el paciente mueve los ojos pero no la cabeza, disminución de la convergencia ocular, microfonía o casi afonía, microfagia (ingestión de bocados muy pequeños) y al caminar lo hace sin balancear los brazos.

Al mismo tiempo hay un desarrollo de síntomas autonómicos: sialorrea, (que ocasiona un "babeo" muy molesto), hiperhidrosis y seborrea.

El paciente en las etapas avanzadas, ya no puede caminar, queda como congelado" en una silla de ruedas con un temblor cada vez más intenso que hace que ya no pueda atender a sus necesidades diarias y depende totalmente de la atención de sus familiares. La esfera psíquica también se afecta marcadamente con el desarrollo de un cuadro de depresión de intensidad creciente, que puede llegar a ser muy grave. Un 30%

de los pacientes sin tratamiento puede llegar a la demencia.

Etiología

La mayoría de los casos de enfermedad de Parkinson pueden ser clasificados como **idiopáticos**, es decir que las causas no son conocidas con exactitud. Los casos de enfermedad de Parkinson conocidos se relacionan con **hipoxia cerebral crónica** (por arterioesclerosis senil o prolongada exposición a manganeso) y trastornos neurológicos remanentes de **encefalitis** de diversas etiologías. Entre 1918 a 1926 hubo una pandemia de una encefalitis letárgica, descrita por Von Economo, que dejó millones de casos de enfermedad de Parkinson. Finalmente un síndrome de Parkinson puede desarrollarse como **consecuencia del uso de drogas**, principalmente los neurolepticos (fenotiazina, butirofenonas y otros) que son bloqueadores de los receptores de dopamina D2 y la reserpina, que provoca una depleción de la dopamina, por inhibición de la recaptación granular, en los núcleos de la base y la sustancia nigra.

También se ha demostrado la existencia de algunas sustancias químicas tóxicas capaces de desencadenar la enfermedad de Parkinson como el N-metil-fenil-tetrahidropiridina (MPTP) y se ha sugerido que ésta u otras sustancias tóxicas existentes en el medio ambiente podrían ser responsables de un porcentaje de casos de Parkinson.

Neuroquímica del Sistema Motor Extrapiramidal

El principal trastorno de la enfermedad de Parkinson consiste en una afectación de la vía extrapiramidal, a nivel de los núcleos de la base. El sistema motor extrapiramidal constituye un mecanismo de integración de los movimientos involuntarios y el tono postural. Este sistema comprende zonas corticales del SNC, núcleos vestibulares, la formación reticular, el núcleo rojo y los ganglios o núcleos de la base.

Los ganglios de la base son un conjunto de estructuras grises del encéfalo constituidas por:

1. El *cuerpo estriado o neostriado*, formado a su vez por el núcleo caudado y el putamen,

que es la parte más externa del núcleo lenticular.

2. El *globus pallidus* (parte interna del núcleo lenticular)

3. La *sustancia nigra o locus niger*, es una masa nuclear que contiene numerosas neuronas dopaminérgicas cuyos axones se conectan principalmente con el cuerpo estriado. El *cuerpo o núcleo subtalámico de Luys* también forma parte de los núcleos de la base.

Los núcleos de la base también tienen conexiones eferentes con la médula espinal, con el tálamo, la corteza cerebral y el hipotálamo. Las conexiones aferentes provienen de la corteza cerebral, del tálamo y de la sustancia nigra, de donde llegan axones al neostriado con colaterales al globus pallidus y a la corteza.

Las funciones de los núcleos de la base son complejas y de gran importancia en los mecanismos de la actividad motora involuntaria. El cuerpo estriado y el globus pallidus aparecen como centros fundamentales de los dispositivos extrapiramidales y para la integración del movimiento.

El cuerpo estriado forma parte de un mecanismo inhibitorio de la actividad motora, estando sus núcleos conectados con la sustancia nigra desde donde llegan axones neuronales. La sustancia nigra hace sentir sus influencias al cuerpo estriado a través de la síntesis y liberación del neurotransmisor **dopamina** que interacciona en esa zona con receptores D2 principalmente.

El globus pallidus, en cambio forma parte de un mecanismo excitador o estimulador de la actividad motora, siendo la acetilcolina, el neurotransmisor responsable de esta acción excitadora. En el putamen, el caudado y el pallidus existen cantidades grandes de las enzimas colinacetilasa y acetilcolinesterasa y por supuesto acetilcolina.

La dopamina y acetilcolina se liberan coordinadamente, manteniendo la integración de los movimientos y el tono postural, a través de los mecanismos extrapiramidales. La dopamina inhibe la actividad de las neuronas del estriado y la **acetilcolina** la facilita. Parece existir un antagonismo mutuo entre

las influencias dopaminérgicas y colinérgicas que convergen sobre las neuronas del estriado. En la enfermedad de Parkinson se ha demostrado claramente que por destrucción de la sustancia nigra se pierde la influencia inhibitoria de la dopamina, mientras permanece inalterada la acción estimuladora de la acetilcolina. La concentración de dopamina en las neuronas de la sustancia nigra y las terminaciones axónicas de la vía nigro-estriada, se halla muy disminuida, determinando que el balance del sistema se rompa a favor de la acetilcolina. Ello ocurre por una degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra. Cuando la depleción de dopamina supera el 80-90% los síntomas de la enfermedad de Parkinson se hacen evidentes en forma progresiva. En este estado, las neuronas del pallidus, liberadas de la influencia inhibitoria de la dopamina, aumentan su actividad enviando impulsos excitadores que actúan por medio de dos vías: 1-A través de los núcleos ventrales talámicos anterior y lateral, sobre la corteza cerebral motora que resulta estimulada y 2A. Por influencias palidales que llegan al tegumento mesencefálico ventrolateral, estimulando la formación reticular activadora de donde surgen impulsores facilitadores de las neuronas fusimotoras.

La disminución de las concentraciones y producción de dopamina, resulta evidente por la disminución de sus metabolitos. El metabolito más importante de la dopamina es el **ácido homovanílico** (HVA) que se forma principalmente por acción de la monoaminooxidasa (MAO) sobre la dopamina. En la sustancia nigra existe el neurotransmisor, el HVA, las enzimas tirosina-hidroxilasa y dopa-decarboxilasa, las que en la enfermedad de Parkinson están disminuidas francamente.

Considerando la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson y las bases de una terapéutica farmacológica racional a la luz de los conocimientos actuales, en estos momentos se lleva a cabo el tratamiento de la siguiente manera con:

1. DROGAS DOPAMINÉRGICAS: Incrementan la actividad dopaminérgica disminuida en los núcleos de la base.

2. DROGAS ANTICOLINÉRGICAS CENTRALES: Disminuyen la actividad de la acetilcolina.

CLASIFICACIÓN DE DROGAS ANTIPARKINSONIANAS

I-Drogas que aumentan el tono dopaminérgico

1- AUMENTAN LA SÍNTESIS DE DOPAMINA:

L-Dopa (Larodopa, Doparkine)
L-Dopa + Carbidopa (Sinemet)
L-Dopa + Benzerazida (Madopar)

2- AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS DIRECTOS

a. ERGOLÍNICOS

Bromocriptina (Parlodel)
Lisurida (Dopagon)
Pergolida
Cabergolina (de acción prolongada)

b. NO ERGOLÍNICOS

Apomorfina
N-propilnoraporfina
-Ropirinol (*Requip*) Aprobada por FDA
-Pramipexol (*Mirapex*) aprobada FDA

c. AUMENTAN LA LIBERACIÓN DE DOPAMINA:

Amantadina (Virosol)

3- INHIBEN LA DEGRADACIÓN DE L-DOPA Y DOPAMINA:

a. IMAO-B : Deprenil o Selegilina (Jumex)
b. I-COMT: Entacapone
Tolcapone

4- ANTIMUSCARÍNICOS ACCIÓN CENTRAL

a- Bloqueantes muscarínicos:

Trihexifenidilo (Artane)
Biperideno (Akineton)
Cicrimina
Prociclidina
Caramifeno
Fenglutarimica

b- Anticolinérgicos con acción antihistamínica agregada

Dietazina (Diparcol)
Benzatropina
Difenhidramina y sus derivados: Clorfenoxamina, Orfenadrina y Mometazona

c- Fenotiazinas

Etopropazina
Profenamina

DROGAS DOPAMINÉRGICAS

La dihidroxifenilalanina o DOPA es el precursor inmediato de la dopamina en el proceso biosintético de las catecolaminas. Su administración clínica constituye actualmente el tratamiento primordial de la enfermedad de Parkinson.

Otras drogas de acción dopaminérgica son la **amantadina**, que produce un incremento de la liberación de dopamina en los núcleos de la base, la **bromocriptina** y derivados que son agonistas de los receptores dopaminérgicos o el **deprenil** que es un inhibidor de la MAO-B, que inhibe la degradación de la dopamina y facilita su repleción en las neuronas.

Receptores dopaminérgicos

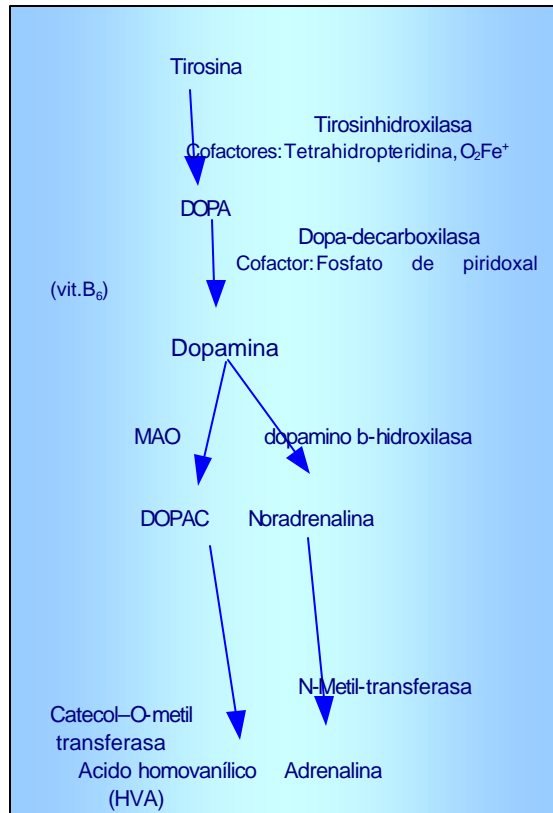
Existen por lo menos 5 subtipos de receptores dopaminérgicos: D1, D2, D3, D4 y D5. La dopamina se une con similar afinidad a estos receptores.

La activación de los D1, lleva a la activación de una proteína G estimuladora (Gs) que induce la activación de la adenilciclase con la producción del segundo mensajero celular AMPc. Este subtipo de receptores predomina en el cuerpo estriado, el núcleo acumbens y el tubérculo olfatorio, siendo menor su concentración en la corteza frontal, el hipocampo y el cerebelo y el tegmento ventral.

Los receptores D2 estarían relacionados con la activación de una proteína G inhibitoria (Gi) que inhibe la enzima adenilciclase con la disminución de la producción de AMPc. Algunas investigaciones recientes demostraron que el receptor D2 estaría acoplado a más de un tipo de mecanismo transductor. Algunos receptores D2 estarían relacionados además de la inhibición de adenilciclase, con la estimulación del intercambio de fosfoinosítoles como el inositol trifosfato y el diacilglicerol (IP3 y DAG), con la apertura de canales de potasio y modificaciones de canales de calcio. Es decir que son receptores heterogéneos. Los receptores D2 predominan en el cuerpo estriado, el lóbulo anterior de la hipófisis, la retina, y el área límbica. El antagonista selectivo de este subtipo de receptor es la sulpirida.

El receptor D3 se ha caracterizado recientemente, es semejante al D2, por ello los fármacos antipsicóticos bloqueantes D2 también bloquean el D3. Este subtipo de receptores (D3) se localiza principalmente en el sistema límbico, es pre y postsináptico y está asociado con funciones cognitivas, emocionales y endócrinas. Parece estar implicado en los efectos antipsicóticos de los neurolepticos.

Las técnicas de biología molecular han permitido seguir identificando subtipos de receptores de dopamina. Muy recientemente (Van Tol y cols., 1991; Sunahara y cols. 1991) han descrito los receptores D4 (similares a los D2 y D3) y los receptores D5 (similares a los D1). Los receptores D4 predominan en amígdala y corteza frontal (dos áreas morfológicas donde se han encontrado con frecuencia anomalías en esquizofrénicos).

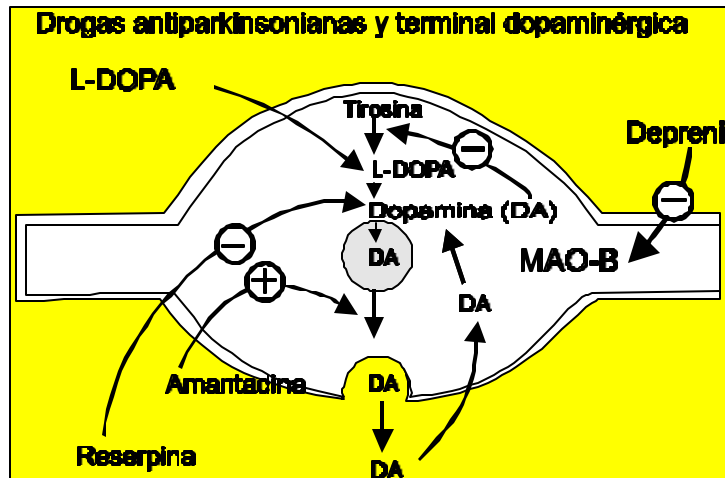


(DOPAC: Acido dihidroxifenilacético)

I-DROGAS QUE AUMENTAN EL TONO DOPAMINÉRGICO

L-DOPA

Es la forma levógiro de la 3-4 dihidroxifenilalanina. Se sintetiza a partir de la L-tirosina por acción de la tirosin-hidroxilasa, que necesita una tetrahidropteridina, O₂ y Fe⁺⁺ como cofactores. La L-Dopa es a su vez un sustrato de la Dopa-decarboxilasa (una decarboxilasa de aminoácidos aromáticos) y necesita como cofactor al fosfato de piridoxal (vitamina B6).



La L-Dopa es un profármaco que en el organismo se transforma en dopamina, que sería el metabolito activo, cuya deficiencia provoca la enfermedad de Parkinson. La dopamina puede unirse a diversos receptores: α , β y dopaminérgicos. La dopamina actuaría como terapéutica de reemplazo en esta enfermedad.

Farmacocinética de L-Dopa y papel de la benserazida y carbidopa.

La L-Dopa cuando se administra por vía oral es absorbida en el intestino delgado a través de un sistema transportador de aminoácidos aromáticos los que pueden competir por el mismo transportador, disminuyendo la absorción de la L-Dopa. El uso de agentes bloqueadores muscarínicos en forma conjunta o de antidepressivos tricíclicos que poseen acciones anticolinérgicas puede interactuar con la L-Dopa ya que enlentecen el vaciamiento gástrico retrasarían la absorción de la L-Dopa.

Una vez absorbida la L-Dopa sufre rápida biotransformación por la MAO y la COMT con una vida media de pocos minutos y se produce el metabolito ácido homovanílico (HVA) que se excreta por orina. Sin embargo, la mayor parte de una dosis de L-Dopa se descarboxila a dopamina por acción de la **dopa-decarboxilasa**. Esta enzima se halla ampliamente distribuida en los tejidos, siendo intestino, hígado y riñones los órganos más importantes de descarboxilación. Si la levodopa se administra sola, la mayor parte es transformada a dopamina periféricamente (y no atraviesa la barrera hematoencefálica) alcanzando el SNC solo una pequeña parte. Se requieren entonces dosis muy altas con

una mayor incidencia de efectos adversos debido a su transformación periférica a dopamina. Debido a esto se han desarrollado agentes inhibidores de la Dopa-decarboxilasa periférica que no atraviesan la barrera hematoencefálica: **La carbidopa y la benserazida**.

Es coherente y racional desde el punto de vista farmacológico la administración conjunta de L-Dopa con un inhibidor de la Dopa-decarboxilasa, como la carbidopa o la benserazida, que no atraviesan la barrera hematoencefálica y bloquean o disminuyen significativamente la formación de dopamina periférica.

La **carbidopa** es la α metil-dopa hidracina y la benserazida la DL-serina (2,3,4 trihidroxi-bencil) hidracida. Se absorben bien por la vía oral. La administración de cualquiera de ellos en combinación con levodopa, resulta en un significativo aumento de la vida media de levodopa, ya que la misma no se metaboliza, o lo hace escasamente, a nivel periférico. De esta manera los efectos adversos de la levodopa, que son principalmente periféricos (cardíacos gastrointestinales y vasculares), disminuyen marcadamente y además las dosis pueden ser reducidas ya que la droga permanece por mucho mayor tiempo en plasma, aumentando por esa razón su pasaje al SNC, a través de la barrera H-E. Se estima que la dosis óptima efectiva de levodopa puede ser reducida en un 75 % y es alcanzada mas rápidamente. Como resultado, el porcentaje de pacientes que experimenta una clara mejoría aumenta marcadamente. Por supuesto, los efectos adversos centrales, fluctuaciones motoras, disquinesia, trastornos psíquicos, y confusión mental entre otros, aparecen con la misma

frecuencia y algunos pueden ser mas intensos y precoces.

En resumen, realizaron asociaciones fijas de L-Dopa con estos agentes y se obtienen así los siguientes beneficios:

- Dosis de L-Dopa mucho menor, permitiendo que la mayor parte ingrese al SNC.
- Se hace más prolongada la vida media de la L-Dopa (1-3 hs).
- Se reduce la incidencia de efectos adversos de la dopamina a nivel periférico principalmente cardiovasculares y digestivos.

La Levodopa es transportada a través de la barrera hematoencefálica por un transportador de aminoácidos grandes neutros sodio dependiente y saturable. Puede existir competencia entre levodopa y otros aminoácidos. Una vez en SNC la levodopa es decarboxilada a dopamina a nivel de las terminales dopaminérgicas.

Aproximadamente un 10% de L-Dopa se transforma en 3-O-metildopa por acción de la COMT (catecol- O - metiltransferasa). Este metabolito tiene una vida media prolongada (15 hs) y tiende a acumularse más que la L-Dopa en tratamientos crónicos. La 3-O-metildopa atraviesa la barrera hematoencefálica usando el mismo transportador que la L-Dopa y puede limitar el ingreso de esta en tratamientos prolongados.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS.

1. Efectos neurológicos:

Los efectos neurológicos de la levodopa son evidentemente los mas importantes en la enfermedad de Parkinson. Los mismos dependen de la efectiva conversión de la dopa en dopamina a nivel central para mejorar la deficiencia de este neurotransmisor en los núcleos de la base. La enzima dopa-decarboxilasa presente en las neuronas de la substancia nigra, aunque disminuida en su concentración conserva aún suficiente actividad como para biotransformar la dopa en dopamina. Se estima que solamente el 1 % de la levodopa puede atravesar la barrera H-E, mientras que el 95% de la dosis administrada se decarboxila en la periferia, formando importantes cantidades de dopamina, origen a su vez de numerosos efectos adversos. Por eso es conveniente y racional desde el punto de vista farmacológico, la administración conjunta de levodopa con un

inhibidor periférico de la dopa-decarboxilasa, como la carbidopa y la benserazida, que no atraviesan la barrera H-E y bloquean o disminuyen marcadamente la formación periférica de dopamina.

la levodopa mejora rápidamente la bradiquinesia y la rigidez y en menor grado el temblor. Con la continuidad del tratamiento, mejora progresivamente la actividad motora del paciente, su capacidad funcional, los movimientos asociados, el habla, la marcha, la escritura, la deglución y la expresión facial. El tratamiento debe comenzar con dosis bajas de levodopa, a fin de minimizar los efectos adversos iniciales.

2. Efectos psicológicos:

A medida que progresa el tratamiento, los efectos de la levodopa también se extienden al área psíquica. Mejora la apatía, el interés personal, el vigor general, la función mental y los síntomas depresivos. En la fase crónica de la terapéutica con levodopa, pueden aparecer efectos adversos de tipo psicológico, que deben ser tenidos en cuenta, como trastornos de conducta, síntomas maníacos o hipomaniacos, ansiedad, paranoia y otros.

3. Efectos cardiovasculares:

La decarboxilación periférica de la levodopa y el incremento consecutivo de la dopamina, origina una serie de efectos en el área cardiovascular, que a veces constituyen verdaderos efectos adversos, que deben ser controlados en el paciente en tratamiento anti-parkinson. La dopamina activa los receptores adrenérgicos α y β , además de los dopaminérgicos periféricos. Por eso los pacientes tratados con levodopa pueden padecer de efectos cardiacos estimulantes como taquicardia, arritmias, efecto inotrópico positivo, incremento del consumo miocárdico de O_2 (efectos estimulantes beta) vasodilatación renal y mesentérica, aumento del flujo sanguíneo renal, hipotensión ortostática (efectos dopaminérgicos). En tratamientos crónicos, es frecuente observar la aparición progresiva de tolerancia a estos efectos cardiovasculares, especialmente a la hipotensión ortostática.

4. Otras acciones farmacológicas:

La dopamina inhibe la secreción de prolactina, posiblemente a través de una acción

moduladora de la actividad hipotálamo hipofisaria. Por eso, la bromocriptina, agonista dopaminérgico ha sido utilizado para suprimir la secreción láctea y por el contrario los antagonistas dopaminérgicos, como los neurolepticos, pueden producir galactorrea. La dopamina también estimula la zona quimiorreceptora gatillo en el tronco encefálico, por lo que es frecuente el desarrollo de náuseas, vómitos y anorexia. La dopamina estimula la liberación de somatotrofina, sobre todo en personas normales, pero en el enfermo de Parkinson este efecto carece de importancia. Para todos estos efectos también aparece tolerancia en tratamientos prolongados.

EFFECTOS ADVERSOS.

Los efectos adversos mas comunes de la terapéutica con levodopa en las primeras semanas de tratamiento son náuseas, vómitos e hipotensión ortostática. Estos efectos se relacionan con la rapidez en alcanzar los picos plasmáticos de levodopa, por lo que es racional administrar el fármaco después de las comidas, para retrasar su absorción. Las náuseas y vómitos se producen por estímulo de la dopamina en la zona quimiorreceptora gatillo (ZQG) en el piso del cuarto ventrículo cuyas neuronas estimulan el centro del vómito. La ZQG se halla fuera de la barrera hematoencefálica y recibe inervación dopaminérgica. Los mismos pueden ser controlados con la administración de domperidona, que bloquea los receptores D2 en la zona quimiorreceptora gatillo, la domperidona no llega a los núcleos de la base porque prácticamente no atraviesa la barrera H-E, no se exagera el parkinsonismo, situación que sí puede ocurrir con otros bloqueantes dopaminérgicos como la metoclopramida o la sulpirida. La domperidona puede administrarse en dosis de 10 ó 20 mg, 1 hora antes de la levodopa. Luego de algunos meses de tratamiento, el desarrollo de tolerancia a los efectos adversos mencionados, permite suspender la administración de domperidona.

Otro efecto adverso frecuente es la hipotensión ortostática, que puede afectar a un 30 % de los pacientes tratados con levodopa. Para el tratamiento de este molesto efecto adverso un incremento de las ingestas de agua y sal puede ser suficiente. En algunos casos puede ser de utilidad la administra-

ción de corticosteroides, buscando retención de agua y sodio, por cortos períodos de tiempo. También pueden observarse arritmias cardíacas, extrasistolia auricular y ventricular, taquicardia y eventualmente angina de pecho.

Efectos adversos centrales de levodopa.

El tratamiento crónico con levodopa se asocia frecuentemente con trastornos motores, sobre todo disquinesia, fluctuaciones en la movilidad, confusión mental y alteraciones psíquicas. La incidencia y severidad de estos efectos no se modifica con la administración conjunta de carbidopa o benserazida, ya que estos inhibidores de la dopa decarboxilasa no atraviesan la barrera H-E.

Los trastornos psíquicos mas frecuentes son la confusión mental, alucinaciones sobre todo visuales, paranoia, episodios maníacos y trastornos de la conducta. Paradójicamente en algunos pacientes puede aparecer o incrementarse la depresión psíquica. Algunos enfermos desarrollan progresivamente una demencia de muy difícil tratamiento y reacciones psicóticas graves. Se han observado algunos síntomas premonitorios de las reacciones psicóticas, como pesadillas, sueños vívidos y trastornos del sueño.

Estos efectos adversos se han descrito con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada y como los mismos son ocasionados por la terapéutica antiparkinsoniana, la única posibilidad de solución es la supresión del tratamiento o la reducción de las dosis. Como los síntomas psicóticos son un fenómeno nocturno, se ha sugerido disminuir las dosis de levodopa de la tarde y noche, en principio. El tratamiento de las psicosis con neurolepticos está contraindicado por los efectos parkinsonianos que los mismos desarrollan. Se ha sugerido el uso del antipsicótico clozapina, que no bloquea o lo hace muy escasamente, a los receptores D2 de los núcleos de la base, pero sus acciones son inconsistentes y se corre el riesgo de la aparición de agranulocitosis, efecto adverso de la clozapina.

Otras reacciones adversas importantes son las **fluctuaciones motoras o disquinesias**. Aproximadamente el 50 % de los pacientes tratados por mas de 5 años con levodopa, puede presentar algún tipo de

fluctuación motora. Son fenómenos dosis-dependientes y se ha sugerido que ocurren por supersensibilidad de los receptores dopaminérgicos postsinápticos. Son movimientos involuntarios, a veces de tipo coreoate-tósico, que pueden limitarse a un miembro, o son bilinguales, muecas, inclinaciones de cabeza, movimientos distónicos de los brazos. A veces tienden a generalizarse y coinciden, aparentemente, con los picos de máxima concentración plasmática de la levodopa. Por eso se ha indicado subdividir las dosis, administrando la levodopa en dosis menores, pero más frecuentes, para disminuir los picos plasmáticos elevados manteniendo la misma dosis diaria. Muchas veces es indispensable la disminución de las dosis, o la supresión de la levodopa y su sustitución por otros agonistas dopaminérgicos.

Las disquinesias del tratamiento crónico del Parkinson con levodopa, tiene a veces **carácter bifásico** con la característica del desarrollo de episodios de disquinesia - mejoría - disquinesia en el periodo interdosis. Otro efecto adverso descrito es el **fenómeno on - off**, en el cuál se alternan periodos de disquinesias y movilidad (**on**) con periodos de completa aquinesia (**off**). El fenómeno denominado **"freezing" (congelado)** consiste en la aparición de episodios de completa aquinesia sin periodos previos de disquinesia. Estos fenómenos son impredecibles y no se conoce su mecanismo de producción.

Interacciones farmacológicas. Contraindicaciones y precauciones.

Una interacción que resulta inconveniente en la terapéutica de la Enfermedad de Parkinson, puede ocurrir con el fosfato de piridoxal, piridoxina o vitamina B6. El fosfato de piridoxal es un cofactor de la enzima dopa - decarboxilasa y por lo tanto facilita su acción. Por eso, si se administra piridoxal a pacientes tratados con levodopa, se potencia la acción de la dopa - decarboxilasa y se incrementa la conversión periférica de la levodopa a dopamina. Así, la disponibilidad cerebral de la levodopa puede disminuir marcadamente o anularse por completo y el efecto terapéutico antiparkinsoniano se revierte o desaparece. La vitamina B6 forma parte de muchos preparados multivitamínicos y suplementos alimentarios que pueden indicarse empíricamente a pacientes parkin-

sonianos. Los medicamentos multivitamínicos que en realidad carecen de eficacia terapéutica demostrada, pueden en este caso ser francamente perjudiciales.

Los inhibidores inespecíficos de la MAO, como la fenelzina, isocarboxazida, nialamida y otros están contraindicados en pacientes en tratamiento con levodopa. Se recomienda un intervalo de por lo menos 2 semanas sin inhibidores de la MAO antes de comenzar la administración de levodopa. La MAO metaboliza la dopamina, adrenalina, noradrenalina y otras catecolaminas, y por lo tanto la administración conjunta con levodopa (que induce un aumento de dopamina periférica y cerebral) puede generar una grave intoxicación catecolamínica si la MAO se encuentra inhibida. Puede ocurrir una crisis hipertensiva severa, hiperpirexia, taquiarritmias y otras manifestaciones cardíacas. Esta interacción no ocurre con el deprenil o selegilina, inhibidor específico de la MAO - B, isoenzima de predomina en el SNC. Por el contrario, el deprenil puede ser de utilidad en la terapéutica de enfermos de Parkinson tratados con levodopa, ya que inhibe localmente la degradación metabólica de la dopamina.

Las drogas neurolépticas o antipsicóticas, como los derivados fenotiazínicos, o de la butirofenona están también contraindicados en la enfermedad de Parkinson. Estos agentes son bloqueadores competitivos de los receptores D2 en los núcleos de la base, inducen un síndrome de Parkinson y se oponen a los efectos de la levodopa. Por ello, estos agentes no deben ser usados para el tratamiento de las reacciones psicóticas, ni los vómitos y náuseas que pueden presentar los enfermos de Parkinson, como consecuencia de la terapéutica con levodopa.

Los agentes antiparkinsonianos anticolinérgicos centrales como el biperideno y el trihexifenidilo actúan sinérgicamente con la levodopa y pueden ser administrados conjuntamente. Sólo debe tenerse en cuenta la prolongación del tiempo de evacuación gástrica que pueden producir, dificultando la absorción de la levodopa.

La levodopa no debe emplearse, o usarse con extrema precaución, en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho por la midriasis que puede producir, o en pacientes con psicosis, o úlcera gastrodudena, o melano-

mas (la levodopa es también un precursor de la melanina), en pacientes con enfermedades cardiovasculares descompensadas, insuficiencia hepática o renal crónica. El uso conjunto con antihipertensivos puede potenciar la hipotensión ortostática.

La levodopa puede alterar algunas pruebas de laboratorio: elevación de la uremia, transaminasas, bilirrubina, láctico deshidrogenasa, fosfatasa alcalina, y test de Coombs positivo.

Preparados

Levodopa + carbidopa (10:1) (Sinemet) comp. 250 mg de L-Dopa

Levodopa + carbidopa (4:1) (Sinemet CR) comp.de liberación prolongada de 200 mg de L-Dopa.

Levodopa + Benserazida (4:1) (Madopar) Compr. de 200 mg de levodopa; (Madopar HBS): comprimidos de liberación prolongada de 100 mg de levodopa, con liberación mayor a 8 horas.

FÁRMACOS QUE AUMENTAN LA LIBERACIÓN DE DOPAMINA (agonistas indirectos):

AMANTADINA (VIROSOL)

La amantadina es un agente antiviral utilizado para la profilaxis del virus de la **Influenza tipo A₂**, que posee efectos antiparkinsonianos.

Mecanismo de acción: Se han descrito varios mecanismos antiparkinsonianos para amantadina, pero el más importante es el aumento de la liberación de dopamina de los depósitos neuronales. In vitro, en dosis altas, inhibe la recaptación axonal de dopamina.

La amantadina posee también propiedades anticolinérgicas.

Este agente tiene menor eficacia que la L-Dopa y la bromocriptina, aunque es más potente que los anticolinérgicos.

Debido a que es capaz de aumentar la liberación de dopamina, la amantadina puede ser de indicación en los primeros estadios de la enfermedad, para retardar el comienzo de la terapéutica con L-Dopa o como coadyuvante de otros agentes antiparkinsonianos.

Este agente actúa sobre el temblor, la aquinesia y la rigidez. Sus acciones antiparkinsonianas tienden a declinar en 8 a 12 semanas de tratamiento continuo, por ello se emplea solo por 2-3 semanas.

La amantadina no se metaboliza, se excreta por orina, debe reducirse la dosis en insuficiencia renal.

La suspensión brusca de amantadina puede producir graves exacerbaciones del Parkinson.

Efectos adversos: Tiene una baja incidencia de efectos adversos. Puede producir disminución de la capacidad de concentración, confusión, insomnio, alucinaciones, mareos, letargia, edema periférico, hipotensión ortostática, sequedad de boca, anorexia, náuseas, vómitos, sequedad de boca, constipación, rash, leucopenia, psicosis tóxica, convulsiones y visión borrosa.

Preparados y dosis:

Amantadina (Virosol). Compr. de 100 mg
Se administran con frecuencia 200 mg 2 veces al día.

INHIBEN LA DEGRADACIÓN DE DOPAMINA (MAO-B):

DEPRENIL O SELEGILINA

Este fármaco es un inhibidor selectivo de la monoamino oxidasa tipo B (MAO-B), la mayor parte de las monoamino oxidasas presentes en los ganglios de la base son de tipo B (80%), gran parte de las MAO del aparato gastrointestinal son de tipo A. Los inhibidores de MAO no selectivos potencian los efectos tóxicos de la L-Dopa, pudiendo provocar crisis hipertensivas del mismo modo que al ingerir alimentos ricos en tiramina, en cambio la selegilina o deprenil al inhibir selectivamente la MAO-B evita la degradación intracerebral de dopamina e impide la activación del metabolito N-metil 4 feniltetrahidropteridina (MPTP) que estaría involucrado en la patogenia de la enfermedad de Parkinson y que requiere MAO-B para causar neurotoxicidad.

En algunos ensayos clínicos controlados con placebo de pacientes con Parkinson incipiente, fue observado que la selegilina o deprenil podía retrasar la necesidad de L-Dopa durante 6 meses (Tetrud, J., Langston, Science 1989, 245:519; Myllila V., et al,

Neurology, 1992; 42: 339, Parkinson Study Group, N.Engl.J. Med 1993, 328:176) Aún no se ha establecido plenamente si solo redujo los síntomas o se debe a un enlentecimiento en la progresión de la enfermedad (Olanow C., Calne D., Neurology 1992, 42, suppl. 4:13)

Algunos clínicos empiezan el tratamiento con selegilina cuando diagnostican la enfermedad de Parkinson y reservan la administración de L-Dopa cuando los síntomas son incapacitantes. Debido a su mecanismo de acción inhibitor del metabolismo cerebral de dopamina, se puede administrar conjuntamente con L-Dopa-carbidopa en aquellos pacientes donde se producen fluctuaciones para disminuir los efectos "on-off" y prolongar la eficacia de la L-Dopa. Birkmayer y col. (J. Neural Transm. 654(2):113-27, 1985), reportaron que pacientes que recibieron deprenil con levodopa parecen tener una más larga expectativa de vida que los tratados con L-Dopa sola (neuroprotección?). Ante estos hallazgos y la nueva hipótesis respecto al rol del stress oxidativo, que propone que la enfermedad de Parkinson es producida por un exceso de sustancias oxidativas que lesionan la terminal dopaminérgica se diseñaron ensayos clínicos multicéntricos, controlados, para examinar la posibilidad que el deprenil solo o en combinación con un antioxidante, el tocoferol (**vitamina E**), pueda retardar la progresión del proceso degenerativo de la enfermedad de Parkinson. En estos 2 estudios (Parkinson Group Study, N.Engl.J. 1993, 378-176) el Deprenil (selegilina) y el tocoferol (vitamina E) fueron administrados a pacientes no tratados previamente. Luego de 12 meses de seguimiento el 76% de los pacientes pudieron permanecer sin L-Dopa, mientras que los tratados con placebo solo el 50% no requirieron L-Dopa ($p < 0.0001$). El deprenil retardó significativamente la aparición de síntomas discapacitantes prolongando la iniciación de la L-Dopa terapia, el efecto neuroprotector y barredor de radicales libres fue controvertido. Es decir que no se puede probar si los beneficios son debido a la disminución de los síntomas (incremento de transmisión dopaminérgica) o a un efecto protector (disminución de la tasa de muerte neuronal)

En general, el deprenil o selegilina se usa asociado a L-Dopa con el objeto de aumentar la efectividad de ésta última y disminuir

la incidencia de fluctuaciones motoras. Puede administrarse a los pacientes que se está deteriorando la respuesta a la L-Dopa. Para no aumentar la toxicidad de L-Dopa se deben administrar a dosis iniciales de 2,5 mg/día y aumentar gradualmente hasta 5 mg/2 veces al día. La dosis habitual es de 5 mg con el desayuno y 5 mg con el almuerzo, para reducir la posibilidad de insomnio no debe administrarse a la tarde.

Los efectos colaterales más frecuentes son la excitación psicomotriz, insomnio y trastornos psiquiátricos.

Deprenil o Selegilina (Jumex)
Compr. de 5 mg

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS DIRECTOS:

BROMOCRIPTINA

LERGOTRILO

LISURIDA

PERGOLIDA

La L-Dopa, amantadina y deprenil o selegilina podrían ser considerados agonistas indirectos de la dopamina, ya que su aumento depende de la concentración de dopamina en la terminal sináptica. La eficacia terapéutica de estos agentes depende de la que haya suficientes neuronas dopaminérgicas funcionantes, debido a que el sistema nigroestriatal sufre una degeneración progresiva, a veces las escasas neuronas existentes no pueden sintetizar suficiente dopamina y se pierde gradualmente la repuesta a los fármacos mencionados.

Sin embargo los agonistas dopaminérgicos directos producen algunos trastornos, debido a que no son agonistas selectivos pueden ocupar receptores de 5-HT o adrenérgicos, muchas veces se comportan como agonistas parciales (recordar que existen varios subtipos de receptores de la dopamina) y se debe tener en cuenta que los receptores dopaminérgicos no solo están en la vía nigroestriatal lesionada sino en otras áreas cerebrales, lo que podría producir numerosos efectos colaterales al ser activados. (Nauseas, vómitos por activar ZQR, psicosis tóxica, alteraciones endocrinas, cefalea, sedación, congestión nasal, etc)

Los agonistas dopaminérgicos directos, en general, se utilizan como tratamiento coadyuvante con L-Dopa en pacientes que presentan fluctuaciones motoras.

En un estudio clínico doble ciego con 22 pacientes no tratados con dopaminérgicos anteriormente, se vio que iniciar el tratamiento con L-Dopa más bromocriptina, no era más eficaz que si se trataban con L-Dopa sola,.

BROMOCRIPTINA

La bromocriptina es un derivado de los alcaloides del ergot, agonista potente de los receptores de dopamina (D2) en el SNC, aunque también es agonista parcial alfa adrenérgico y triptaminérgico y es antagonista de los receptores D1. Este fármaco ejerce un poderoso efecto sobre la hipófisis anterior, donde la dopamina inhibe la liberación de prolactina. Siendo de utilidad en el diagnóstico y tratamiento de las hiperprolactinemias, la supresión de la lactación, en la ginecomastia, en la acromegalia (aumenta la liberación de hormona del crecimiento, pero en acromegalia, la disminuye), en el síndrome de tensión premenstrual, en la encefalopatía hepática y síndrome de Cushing. También es de utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

La bromocriptina se comporta como la L-Dopa con efectos farmacológicos y colaterales similares. Su duración de acción es más prolongada. Se suponía que la bromocriptina podría ser útil en pacientes resistentes a L-Dopa, debido a pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas del cuerpo estriado, pero no fue demostrado con claridad.

Se utiliza sobre todo en pacientes que no responden a L-Dopa, también puede combinarse con L-Dopa con dosis submáximas (más pequeñas) de ésta, disminuyendo o desapareciendo los efectos adversos y conservando buenos resultados. Es decir como tratamiento coadyuvante.

Farmacocinética

Se administra por vía oral, se absorbe incompletamente a nivel digestivo (30%), en la primera porción del intestino delgado, se une en un 90-96% a proteínas plasmáticas, se metaboliza en el hígado y su eliminación principal es biliar. Su vida media es de 4-6 horas.

La administración se inicia con dosis bajas (1,25 mg /día), de acuerdo a la respuesta ir aumentando, la dosis diaria oscila entre 15 y

30 mg/día, fraccionados 2 veces al día con las comidas.

Efectos adversos: Puede producir hipotensión ortostática (que puede limitar su uso). A veces puede ocurrir el fenómeno de la "primera dosis". Puede producir efectos dopaminérgicos periféricos como arritmias cardíacas y náuseas, que pueden ser bloqueados con el antagonista dopaminérgico domperidona. Los efectos adversos "ergóticos" como eritema, edema, dolor y espasmos digitales en las extremidades, son de poca frecuencia, lo mismo que la aparición de fibrosis retroperitoneal que fuera comunicada.

La bromocriptina puede producir psicosis y confusión, y pueden potenciar la psicosis tóxica y la disquinesia de la L-Dopa. Causa menos disquinesia que L-Dopa porque activa los receptores dopaminérgicos D2, pero bloquea los D1.

Interacciones: Pueden producir interacciones con antihipertensivos.

Bromocriptina (Parlodol, Axialit, Patrinel, Serocryptin) Compr. 2,5 y 5 mg.

LISURIDA

Es agonista D2 y antagonista D1, se une también a receptores adrenérgicos y triptaminérgicos, pero la mayoría de sus efectos son por activación de receptores D2 de dopamina.

Es más hidrosoluble que bromocriptina, por lo que puede utilizarse por vía parenteral, tanto para pruebas diagnósticas como para situaciones donde no se puede usar la vía oral (postoperatorios). Su vida media es de alrededor de 2 horas.

La lisurida es efectiva en revertir todos los síntomas mayores del parkinsonismo y e ha utilizado sola en los primeros estadios de la enfermedad y también como coadyuvante a L-Dopa cuando la eficacia de ésta disminuye. La lisurida puede disminuir en este caso la severidad de las fluctuaciones motoras, los movimientos involuntarios anormales y distónicos que aparecen con el tratamiento crónico con L-Dopa.

Lisurida (Dopagon) Compr. 0,2 mg

PERGOLIDA

Es un agonista dopaminérgico de receptores D1 y D2. No se comercializa en nuestro país.

LERGOTRILO

Es otro dopaminérgico que ha sido retirado del mercado a causa de la grave toxicidad hepática que producía.

Dosis equivalentes

Bromocriptina: 5-10 mg

Lisurida: 0.5-1 mg

Pergolida: 0.5-1 mg

Son equivalentes a 100 mg de L-Dopa + 25 mg de carbidopa o 25 mg de benserazida.

APORFINAS:

APOMORFINA

N-PROPILNORAPORFINA

La apomorfina es un agonista dopaminérgico, derivado semisintético de la morfina. Se emplea generalmente como emetizante en el tratamiento de las intoxicaciones, es nefrotóxica y no se emplea en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, su derivado, la N-propilnoraporfina parece ser mejor tolerado, aunque su empleo es aún experimental.

II-DROGAS QUE DISMINUYEN EL TONO COLINÉRGICO O ANTICOLINÉRGICAS CENTRALES

BLOQUEANTES MUSCARÍNICOS:

Trihexifenidilo (Artane)

Biperideno (Akineton)

Cicrimina

Prociclidina

Caramifeno

Fenglutarimica

Benzotropina

ACCIÓN ANTIHISTAMÍNICA AGREGADA

Dietazina (Diparcol)

Orfenadrina (Distalene)

En la enfermedad de Parkinson hay un desbalance dopaminérgico-colinérgico a nivel del estriado, y el responsable primario de este efecto sería el déficit estriatal de dopamina, llevando a una liberación de las vías colinérgicas que normalmente están inhibidas por las dopaminérgicas. Por ello los agentes anticolinérgicos tendrían su indicación en esta patología. Estos agentes fueron la terapéutica más importante para el Parkinson antes que se descubriera la L-Dopa.

Los anticolinérgicos son útiles para controlar el temblor y la rigidez, pero no la aquinesia. Son útiles para aliviar el parkinsonismo producido por los neurolépticos, ya que la L-Dopa antagoniza la acción antipsicótica.

Son problemáticos para su utilización en la enfermedad de Parkinson, por lo que solo son utilizados como coadyuvantes en enfermos que presentan fluctuaciones motoras poco por L-Dopa, sobre todo para disminuir el temblor y el babeo. Comparados con la atropina estos fármacos ejercen menos efectos periféricos.

Efectos colaterales: Con mayor frecuencia son centrales: confusión, alucinaciones, delirio, alteración de la memoria reciente, psicosis tóxica e hipertermia, aunque pueden producir sequedad bucal, visión borrosa, empeoramiento del glaucoma, constipación, retención urinaria y taquicardia, sobre todo en pacientes geriátricos.

En casos de sobredosis se puede utilizar fisostigmina por vía parenteral (2-4 mg)

Algunos antihistamínicos bloqueantes del receptor H1 suelen emplearse en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, sobre todo en pacientes que no toleran los anticolinérgicos más potentes.

La Dietazina (Diparcol) y la Orfenadrina (Distalene), por sus efectos anticolinérgicos, reducen el temblor y son débiles sedantes si se administran al acostarse.

Trihexifenidilo (Artane) Compr. de 5 mg

Biperideno (Akineton) Compr. de 5 mg, cápsulas de liberación prolongada de 4 mg y ampollas de 5 mg.

La suspensión brusca de cualquiera de estos fármacos puede ocasionar una exacerbación grave de los síntomas.

MANEJO DE LAS REACCIONES ADVERSAS DE LA TERAPÉUTICA DEL PARKINSON

Los problemas más comunes que ocurren durante las primeras semanas de tratamiento son náuseas e hipotensión. Estos efectos colaterales se asocian, en general, a concentraciones pico de los agentes dopaminomiméticos y pueden minimizarse administrando el agente con las comidas.

Las náuseas pueden disminuirse o eliminarse con **domperidona**, que inhibe los receptores D2 en la zona quimiorreceptora gatillo, como no cruza la barrera hematoencefálica no exacerba el parkinsonismo.

Se administran 10-20 mg (2 o 3 veces por día) de domperidona, 30 a 60 minutos antes que la droga dopaminérgica. Después de unas pocas semanas o meses las náuseas y vómitos disminuyen, y se puede parar la administración de domperidona.

La domperidona no tiene efectos sobre la hipotensión ortostática producida por L-Dopa o por otros agentes dopaminérgicos. Para disminuir este efecto colateral, se puede incrementar la ingesta de agua y sal, o administrar corticoides o agonistas alfa adrenérgicos, tratando de disminuir la hipotensión.

Los efectos colaterales psiquiátricos son muy difíciles de manejar (confusión, alucinaciones, paranoia) Los pacientes ancianos son generalmente propensos a estos efectos. Los problemas psiquiátricos generalmente comienzan generalmente como fenómenos nocturnos, se pueden disminuir si **no se** administran los agentes al atardecer. Los neurolepticos en general están contraindicados ya que exacerban el parkinsonismo. La **clozapina** es una excepción, es un antipsicótico atípico con poca tendencia a causar parkinsonismo. La clozapina tiene acciones sobre numerosos receptores: histamina, serotonina, acetilcolina y dopamina. Tiene 10 veces más afinidad sobre receptores D4 que por los D2 o D3. Ha mostrado ser útil en el tratamiento de la psicosis inducida por L-Dopa, sugiriendo que sus beneficios terapéuticos se deben a un bloqueo de los receptores de dopamina que no son esenciales para la regulación motora pero si con los efectos psicóticos de la L-Dopa. La clozapina disminuye también el temblor en pacientes psicóticos y no psicóticos. Esta droga es controvertida en su utilización por la posibilidad de producir agranulocitosis.

También se ha utilizado la terapia electroconvulsiva para disminuir la psicosis.

Antidepresivos

La depresión acompaña frecuentemente a la enfermedad de Parkinson y debe ser tratada para que el enfermo se beneficie con el tratamiento antiparkinsoniano.

Normalmente los fármacos de elección son los antidepresivos tricíclicos (imipramina o análogos) o la trazodona. Se han descrito empeoramiento de los síntomas del Parkinson con fluoxetina. Los IMAO-A no deben administrarse porque pueden producir oscilaciones de la presión arterial en pacientes con L-Dopa.

Nuevos tratamientos en investigación para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

I- Trasplantes

Tejido fetal

Cultivos celulares

II- Vías de administración no convencionales

-Inyección

-Infusión

-Inhalación

III- Nuevas drogas

-Agonistas dopaminérgicos de larga duración de acción: **Cabergolina**

-Agonistas de dopamina no derivados del ergot:

Ropinirol

-Agonista parcial de dopamina: **Tergurida**

-Inhibidores de la COMT: **Ro 40-7592**

-Inhibidores de la liberación de glutamato: **Lamotrigina**

-Antagonistas del receptor NMDA: 3-propil-N-fosfonato

I- Trasplantes de tejido mesencefálico fetal

La posibilidad de implantar células dopaminérgicas de tejido cerebral de fetos humanos en el cerebro de pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, para aliviar síntomas motores, es un área de interés internacional en investigación.

El optimismo inicial sobre los beneficios de trasplantes autólogos de médula adrenal fue declinando al tener moderada mejoría clínica y limitada supervivencia del material injertado.

Los datos obtenidos en animales de experimentación con alteraciones motoras similares a las que ocurren en el Parkinson, demostraron que el injerto de tejido mesencefálico ventral fetal que contiene neuronas dopaminérgicas puede sobrevivir en el parénquima cerebral, reinervar el striatum deplecionado de dopamina, mejorar el comportamiento y tener manifestaciones electrofisiológicas como un cerebro intacto. Luego se iniciaron estrategias terapéuticas para implantar células productoras de dopamina de donantes fetales criopreservados en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática o en aquellos con parkinsonismo inducido por MPTP (metil fenil tetrahidro

piridina). Los resultados demostraron moderada y variable mejoría clínica.

Los estudios proveen evidencias de sobrevida de un gran número de neuronas dopaminérgicas fetales en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática que tienen mejoría clínica después del injerto. La tomografía de emisión de positrones revela incremento de la captación de fluorodopa dentro del injerto y de las regiones cerebrales reinervadas. En estos pacientes disminuyeron los síntomas y signos del Parkinsonismo durante 18 meses de evaluación. (N.Engl.J Med. 1992, 327:1541-8; 1449-55).

Después de la muerte de un paciente por embolia pulmonar, se hizo un análisis neuropatológico demostrando la sobrevida del injerto en cada una de las áreas implantadas, con organización neuronal típica y crecimiento de neuritas alrededor. Esta es una demostración de que las células dopaminérgicas implantadas pueden sobrevivir por más de 18 meses y reinervar el striatum del huésped. Una pérdida de la larga sobrevida del injerto podría estar asociada a un deterioro de la mejoría clínica y ser debida a una progresiva degeneración como ocurre en el Parkinson y no se sabe la causa. Estos estudios clínicos servirían para establecer las bases científicas para ulteriores implantes de tejido fetal en pacientes con severa enfermedad de Parkinson. (N.Engl.J Med. 1995, 332:1163-4).

Existen numerosas consideraciones éticas para la utilización de tejido fetal criopreservado, proveniente de abortos, (edad gestacional 7 a 11 semanas).

Además se ha comunicado que hay una reducción en la medicación después del injerto pero no hay comunicaciones de pacientes libres de L-Dopa. Aunque los resultados son alentadores, los injertos de tejido fetal aún son un tratamiento experimental para la enfermedad de Parkinson.

Cultivos celulares

Incluye la implantación de células desarrolladas en cultivos celulares y con un perfil de propiedades biológicas deseables desarrolladas por ingeniería genética.

Procedimientos quirúrgicos

También se encuentra en investigación la palidotomía posteroventral en varios centros de estudio de enfermedad de Parkinson.

II- Vías de administración no convencionales

Hace varios años que se estudia la administración de drogas antiparkinsonianas por inyección, infusión, absorción transdérmica, nasal o sublingual. Se han obtenido beneficios y menores efectos adversos con apomorfina. Ninguno de estos estudios ha aportado un mayor avance en la terapéutica.

III- Nuevas drogas

-Agonistas dopaminérgicos de larga duración de acción: **Cabergolina**, es un nuevo agonista dopaminérgico con una vida media de 72 hs.

-Agonistas de dopamina no derivados del ergot: **Ropinirol**, con estructura totalmente diferentes a los agentes conocidos.

-Agonista parcial de dopamina: **Tergurida**, es un agente que parece ser útil para el tratamiento de las diskinesias.

El **Talipexol**, es un agonista dopaminérgico que parece tener alta afinidad por receptores presinápticos, más que otras drogas.

-Inhibidores de la COMT: **Ro 40-7592 y nitecapone** son inhibidores de la catecolometil transferasa, enzima que produce la degradación extracelular de dopamina y levodopa. El Ro-40-7592 entra al cerebro.

-Inhibidores de la liberación de glutamato: **Lamotrigina**, algunos estudios sugieren que la reducción en la influencia de aminoácidos excitatorios como el glutamato podría proteger las neuronas nigro-estriales de daño tóxico. Los antagonistas de glutamato también potencian la acción de L-Dopa en monos con parkinsonismo inducido por drogas.

-Antagonistas del receptor NMDA: 3-propil-N-fosfonato, este agente es un inhibidor del receptor de glutamato, especialmente el NMDA, lamotrigina impide la liberación de glutamato, ambas drogas son potenciales agentes antiparkinsonianos en humanos.

Consideraciones farmaco-clínicas de la enfermedad de Parkinson

El manejo clínico y la estrategia terapéutica de la enfermedad de Parkinson, asentadas principalmente en el avance de la farmacología molecular, se ha modificado sustancial y favorablemente en los últimos 20-25 años. Paralelamente se modificó el pronóstico y la evolución de un padecimiento neurodegenerativo, como el Parkinson, que en su fase terminal constituía la expresión patética de una de las más profundas desgracias que puede afectar al ser humano: **la parálisis**

agitante, como se describió anteriormente. Un paciente que a su sufrimiento agrega el de toda su familia, que luego de muchos años desea la muerte, la que finalmente llega, como una liberación, generalmente por complicaciones causadas por la inmovilidad, como una embolia pulmonar por trombosis venosa profunda, o por una neumonía broncoaspirativa o hipostática, entre otras.

El conocimiento actual de la neuroquímica cerebral en general, y particularmente el del sistema motor extrapiramidal, que ha dilucidado el rol de los neurotransmisores, enzimas, procesos biosintéticos y mecanismos de acción de los centros nerviosos que controlan los movimientos involuntarios, ha permitido el desarrollo de nuevas entidades moleculares de utilidad terapéutica en la enfermedad de Parkinson.

El uso racional de los fármacos disponibles, si bien no lleva a una curación, permite sin embargo un control efectivo de la enfermedad. La combinación de las drogas antiparkinsonianas, basada en el conocimiento de sus mecanismos de acción a nivel molecular, permite un manejo terapéutico beneficioso para el paciente.

Todos los fármacos antiparkinsonianos pueden combinarse en la terapéutica, utilizando los individualmente como monofármacos. La levodopa constituye la base del tratamiento. La amantadina que casi carece de efectos adversos con los esquemas terapéuticos habituales puede utilizarse con fines diagnósticos o como apoyo sinérgico en las primeras etapas de la enfermedad.

Los agonistas dopaminérgicos bromocriptina, lisurida y otros, también potencian la acción de la L-Dopa. Ambos, amantadina y ergolinas, en general permiten una reducción de las dosis de L-Dopa para un mejor control de los efectos adversos de la misma.

Los anticolinérgicos antiparkinsonianos coadyuvan en el control de signos clásicos de Parkinson y el temblor. Pueden combinarse con L-Dopa buscando siempre la reducción de las dosis de ésta, también como único tratamiento pero son menos eficaces que L-Dopa.

El deprenil, inhibidor de MAO-B, preserva la dopamina en los ganglios de la base, permite una reducción de las dosis de L-Dopa, una prolongación de los intervalos interdosas.

Lamentablemente es poco útil en las etapas avanzadas de la enfermedad. Es una arma terapéutica más, a tener en cuenta y utilizar en los tiempos oportunos.

En resumen, la estrategia terapéutica de la enfermedad de Parkinson, correctamente orientada, contando con el arsenal terapéutico actual y las nuevas perspectivas de tratamiento, aunque no conduzcan a una curación, permiten alcanzar los objetivos que el médico puede aspirar por el momento:

1- Aliviar positivamente al enfermo, mejorar las condiciones clínicas, físicas y mentales del mismo y a sus familiares del sufrimiento asistencial.

2- Evitar definitivamente el progreso de la enfermedad para no alcanzar el estado final de parálisis agitante.

3- Mejorar la calidad de vida de todos.

Referencias bibliográficas

- Melmon and Morelli's, Clinical Pharmacology, Basic Principles in therapeutics.3a. edición. 1992
- Velazquez. Farmacología. 14 edición. 1992
- Goodman y Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8a. edición. 1990.
- Drug information . AHFS .1994
- The medical Letter, Medicamentos para la enfermedad de Parkinson, vol 35 N° 894, 51-54, abril 1993.
- Rang and Dale. Farmacología, 1992
- Clane D., Wood M. Treatment of Parkinson's Disease. N.Engl.J Med. 1993, 329:1021- 10278).
- Freed and col. Survival of dopaminergic neurons in fetal tissue grafts.N.Engl.J Med. 1995, 332:;1163-4
- Kopin I. The Pharmacology of Parkinson's disease: An Update. Annu. Rev. Pharm. and Toxicol. 1993, 32 : 467-95, 1993
- Freed and col. Survival of implanted fetal dopamine cells and neurologic improvement 12-46 month after trasplantation for Parkinson's disease. N.Engl.J Med. 1992, 327: 1449-55.
- The Parkinson Study Group.Effects of derrenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. 1989. N.Engl.J Med. 321: 1364-71.
- Spencer D., Robbins R. and co workers. Unilateral trasplantation of human fetal mesencephalic tissue into the caudate nucleus of patients with Parkinson's disease. N.Engl.J Med. 1992, 327:1541-8; 1449-55.
- Parkinson's disease Research Group in the United Kindom. Comparisons of therapeutic effects os levodopa, selegiline and bromocriptine in patiens with early, mild Parkinson'disease: three year interim report. BMJ. 1993, 307: 469-72.