



# T21.- FARMACOS ANTIPARKINSONIANOS

## OBJETIVOS DOCENTES

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurológico degenerativo que produce una incapacidad lenta y progresiva del movimiento. Entre los síntomas característicos de la enfermedad se encuentran el temblor, la rigidez muscular, la acinesia (pobreza de movimientos) y las alteraciones posturales. En esta clase se expondrán las alteraciones anatómo-clínicas y neuroquímicas cerebrales que subyacen en la enfermedad de Parkinson; en base a ello estableceremos la base racional sobre la que descansa la terapéutica de esta enfermedad. Mostraremos una visión general de las estrategias terapéuticas actualmente en vigor para tratar al enfermo de Parkinson, con sus luces y sombras (importantes efectos secundarios a largo plazo de los fármacos más eficaces). Pero la principal limitación de los fármacos anti-parkinsonianos es su incapacidad para prevenir la progresión de la enfermedad, objetivo terapéutico que ha cobrado una gran atención en los últimos años.

## 1. BASE ANATOMO-CLÍNICA Y NEUROQUÍMICA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. ESTRATEGIA TERAPÉUTICA.

- 1.1. Importancia de los tractos estriatales en el control de los movimientos voluntarios.
- 1.2. Déficit de dopamina por degeneración de las vías dopaminérgicas nigroestriadas.
- 1.3. Las neuronas colinérgicas del estriado, inhibidas tónicamente por las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales en sujetos sanos, incrementan su actividad en pacientes con Parkinson.
- 1.4. **Etiopatología:** en la mayoría de los casos se desconoce la etiología de esta enfermedad, aunque recientemente se ha sugerido que algún factor tóxico ambiental y/o radicales libres producidos durante el metabolismo de la dopamina endógena pudieran estar involucrados en la destrucción de las neuronas dopaminérgicas.
- 1.5. **Estrategia terapéutica:** potenciación de la actividad dopaminérgica central, ya sea directa o indirectamente; en ciertos estadios se recurre a la reducción de la hiperactividad colinérgica. En los últimos años ha cobrado especial interés la búsqueda de fármacos neuroprotectores que impidan la progresión de la enfermedad.

## 2. MECANISMO DE ACCION DE LOS FARMACOS ANTIPARKINSONIANOS:

- 2.1. **Inhibición de la hiperactividad colinérgica central:** trihexifenidilo, prociclidina y biperideno.
- 2.2. **Incremento de la función dopaminérgica central:**
  - Sustitutivo del neurotransmisor deficitario dopamina: levodopa (L-DOPA)
  - Inhibidores de la dopa-decarboxilasa periférica: carbidopa y benserazida

- Agonistas de los receptores dopaminérgicos: bromocriptina, pergolida, lisurida, cabergolina.
- Incremento de la síntesis y liberación de dopamina en neuronas funcionales: amantadina.
- Inhibidores del catabolismo de levodopa a través de la inhibición de la enzima responsable mayoritario de su degradación (catecol-O-metiltransferasa, COMT): entacapone y el tolcapone.

**2.3. Neuroprotectores:** inhibidores selectivos de la MAO-B: selegilina

### **3. FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS:**

**3.1. Mecanismo de acción y efectos farmacológicos**

**3.2. Efectos adversos**

**3.3. Eficacia:** útiles en pacientes con síntomas leves, especialmente temblor y rigidez. Con frecuencia se administran asociados a L-DOPA.

### **4. LEVODOPA (L-DOPA)**

**4.1. Mecanismo de acción.**

**4.2. Farmacocinética**

**4.3. Efectos farmacológicos**

**4.4. Reacciones adversas:**

- Cardiovasculares
- Movimientos involuntarios anormales: movimientos coreoatetósicos
- Fenómenos de esfumación de respuesta
- Fenómenos "on-off"
- Alteraciones psíquicas

**4.5. Formas farmacéuticas de liberación controlada de L-DOPA**

**4.6. Contraindicaciones:**

- Psicosis
- Patología cardiovascular, endocrina.

**4.7. Interacciones de L-DOPA con otros fármacos, algunas de ellas aprovechables desde el punto de vista terapéutico.**

### **5. INHIBIDORES DE LA DOPA-DECARBOXILASA (DD) PERIFÉRICA: CARBIDOPA Y BEN-SERAZIDA.**

**5.1. Mecanismo de acción**

**5.2. Ventajas de la asociación L-DOPA + inhibidores de la DD:**

### **6. AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS**

**6.1. Mecanismo de acción**

**6.2. Vida media mayor que la L-DOPA**

- 6.3. Interés de su combinación con L-DOPA, ya que permite reducir la dosis de los dos fármacos y por tanto disminuir los efectos secundarios.
- 6.4. Efectos adversos: parecidos a los de L-DOPA pero con distinta incidencia,
  - Efectos secundarios propios que no aparecen con L-DOPA (hinchazón, enrojecimiento, dolor de piernas y fibrosis pulmonar).

## **7. AMANTADINA:**

- 7.1. Mecanismo de acción.
- 7.2. Efectos farmacológicos: parecidos a los de la L-DOPA, pero de menor intensidad.
- 7.3. Desarrollo de tolerancia a los efectos terapéuticos.

## **8. TRATAMIENTO NEUROPROTECTOR: SELEGILINA:**

- 8.1. Mecanismo de acción: inhibidor selectivo de la MAO-B.
- 8.2. Eficacia: ensayos clínicos
- 8.3. Efectos adversos

## **9. ESTRATEGIAS ACTUALMENTE EN EVALUACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DEL PARKINSON**

- 9.1. Transplantes celulares: células embrionarias de sustancia negra, células manipuladas por ingeniería genética.
- 9.2. Estrategias farmacológicas:
  - Agonistas dopaminérgicos de larga duración de acción
  - Moduladores de factores neurotróficos capaces de promover el crecimiento de neuronas dopaminérgicas adultas.