

Supercurso de actualizacion en los aspectos farmacologicos del tratamiento de la Enfermedad de Parkinson

<http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/1225/1/Supercurso-de-actualizacion-en-los-aspectos-farmacologicos-del-tratamiento-de-la-Enfermedad-de-Parkinson.html>

Autor: Dr. Marco J. Albert Cabrera

Publicado: 11/09/2008

Los trastornos degenerativos del sistema nervioso central (S.N.C.) se caracterizan por la pérdida progresiva e irreversible de neuronas de regiones específicas del cerebro. Entre las diversas funciones que tienen los ganglios basales, destaca su capacidad de controlar la actividad motora; de ahí que sus enfermedades se expresen por una pobreza de movimientos con rigidez muscular, síndromes acinético-rígidos, o bien por un exceso de movimientos involuntarios anormales, síndromes discinéticos. Entre los síndromes acinético-rígidos se encuentran la enfermedad de Parkinson y los diversos tipos de parkinsonismo (sintomático o iatrogénico), las atrofas multisistémicas, la parálisis supranuclear progresiva, la enfermedad de Wilson y otras enfermedades degenerativas. Los síndromes discinéticos comprenden los temblores (no parkinsonianos), las coreas, las mioclonías, los tics y las distonías.

Supercurso actualizacion aspectos farmacologicos del tratamiento de la Enfermedad de Parkinson.1

Supercurso de actualización en los aspectos farmacológicos del tratamiento de la Enfermedad de Parkinson.

- 1- Dr. Marco J. Albert Cabrera. Máster en Ciencias. Especialista de 1^{er} y 2^o Grados en Medicina Interna. Especialista de 2^o Grado en Medicina Familiar. Profesor Auxiliar en Medicina Interna.
- 2- Dra. Lina Martínez Acosta. Especialista de 1^{er} Grado en Medicina General Integral. Profesor Asistente del ISCMH.
- 3- Dra. Alina Álvarez Crespo. Especialista de 1^{er} Grado en Medicina General Integral. Diplomada en Farmacoepidemiología. Profesor Instructor del ISCMH.
- 4- Lic. E. Arelys Reyes Expósito. Máster en Ciencias. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Profesor Instructor del ISCMH.

Trastornos degenerativos del sistema nervioso central (S.N.C.)



Los trastornos degenerativos del sistema nervioso central (S.N.C.) se caracterizan por la pérdida progresiva e irreversible de neuronas de regiones específicas del cerebro. Entre las diversas funciones que tienen los ganglios basales, destaca su capacidad de controlar la actividad motora; de ahí que sus enfermedades se expresen por una pobreza de movimientos con rigidez muscular, síndromes acinético-rígidos, o bien por un exceso de movimientos involuntarios anormales, síndromes discinéticos.

Entre los síndromes acinético-rígidos se encuentran la enfermedad de Parkinson y los diversos tipos de parkinsonismo (sintomático o iatrogénico), las atrofas multisistémicas, la parálisis supranuclear progresiva, la enfermedad de Wilson y otras enfermedades degenerativas. Los síndromes discinéticos comprenden los temblores (no parkinsonianos), las coreas, las mioclonías, los tics y las distonías.

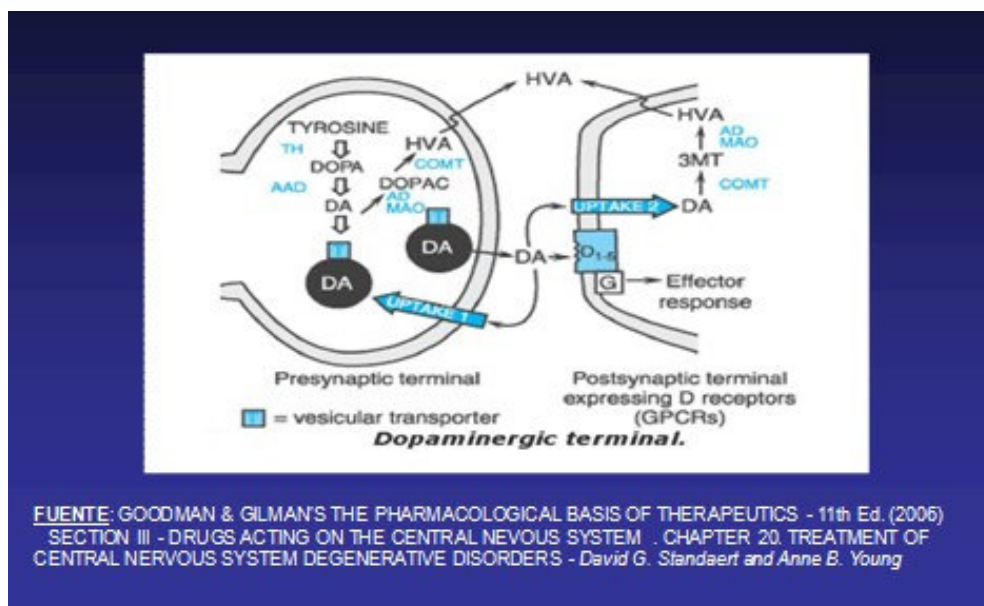
Síntomas de la enfermedad



Los síntomas característicos de la enfermedad son el temblor, la rigidez, la acinesia y las alteraciones posturales, son tenues y se producen gradualmente. Las personas afectadas pueden sentir temblores leves o tener dificultad para levantarse de una silla. A medida que evoluciona la enfermedad, el temblor que afecta a la mayoría de los pacientes con Parkinson puede comenzar a interferir con las actividades cotidianas.

En la enfermedad de Parkinson, la rigidez sobreviene cuando, en respuesta a señales del cerebro, el delicado equilibrio de los músculos opuestos se perturba. Los músculos permanecen constantemente tensos y contraídos y la persona tiene dolor, o siente rigidez o debilidad. Las personas con Parkinson a menudo desarrollan la llamada marcha parkinsoniana que comprende una tendencia a inclinarse hacia adelante, dar pasos pequeños y rápidos como apurándose hacia adelante (llamada festinación), y balanceo disminuido de los brazos. Las personas afectadas pueden desarrollar una postura encorvada en la cual la cabeza está inclinada y los hombros caídos.

Transmisión dopaminérgica



La dopamina (DA) es sintetizada en las terminaciones neuronales a partir de la tirosina por la actividad por la actividad seriada de la hidroxilasa tiroxina (TH) que produce los productos intermediarios L-hidroxifenilalanina (L-DOPA) y la descarboxilasa de L- aminoácido aromático (AAD). La dopamina es transportada al interior de las vesículas de almacenamiento por medio de un transportador T, La liberación desencadena la despolarización y penetración de Calcio, permitiendo que la dopamina actúe en distintos receptores postsinápticos para dopamina.

Las acciones de la dopamina en los sitios postsinápticos que poseen diferentes tipos de receptores causan consecuencias importantes en la función de los circuitos neuronales. Las acciones de la dopamina terminan con los procesos de recaptación 1 (donde la dopamina penetra nuevamente al interior de la terminación nerviosa) o recaptación 2 (donde la dopamina penetra al interior de la célula postsináptica donde es metabolizada por diferentes enzimas entre las cuales se encuentran la Catecol-O-Metiltransferasa (COMT), la Monoaminoxidasa (MAO) y la aldehído-deshidrogenasa (AD).

Supercurso actualizacion aspectos farmacologicos del tratamiento de la Enfermedad de Parkinson.2

Fisiopatología de la enfermedad de Parkinson

La neurona dopaminérgica de la sustancia negra tiene un especial protagonismo; su lesión provoca una de las alteraciones más características, como es la enfermedad de Parkinson donde ocurre una degeneración de los núcleos pigmentados del tronco; por lo tanto, hay una lesión degenerativa de esta vía, con pérdida profunda de dopamina en la sustancia negra y el estriado mayor de 80%. La disminución de los niveles de Dopamina ocasiona un predominio colinérgico excitatorio.

La hipofunción dopaminérgica es responsable de los síntomas característicos de la enfermedad, que son el temblor, la rigidez, la acinesia y las alteraciones posturales.

Posibilidades terapéuticas de la enfermedad de Parkinson

La estrategia terapéutica en la enfermedad de Parkinson se basa, fundamentalmente en la potenciación de la actividad dopaminérgica central, ya sea por acción:

- 1- Directa: levodopa. Agonistas: Bromocriptina, pergolida, Apomorfina (subcutánea) y los más nuevos y más selectivos Ropinirol y Pramipexol y activadores dopaminérgicos).
- 2- Indirecta: inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) (Seleginina) y de la Catecol-O-Metiltransferasa (COMT) (Tolcapona y Entacapona, en E.U.).
- 3- Mediante el bloqueo de la función colinérgica con anticolinérgicos centrales (trihexifenidilo, mesilato de bantzropina y clorhidrato de difenhidramina).

Mecanismo de acción de la Levodopa

Puesto que la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica, se recurre al aminoácido precursor inmediato, la levodopa (o L-dopa) que atraviesa la barrera por transporte facilitado. La levodopa difunde a las neuronas y se convierte en dopamina dentro de aquellas que poseen la enzima L-aminoácido-aromático-descarboxilasa (LAAD).

Dentro del sistema nervioso central (S.N.C.), que se halla presente por lo menos en neuronas dopaminérgicas, noradrenérgicas y serotoninérgicas, en particular en las terminaciones nerviosas. Fuera del sistema nervioso central (S.N.C.), existe en las células de la mucosa intestinal, del capilar cerebral y del hígado; de este modo, el 95% de la levodopa administrada se convierte en dopamina

fuera del sistema nervioso central (S.N.C.), es decir, queda inutilizada para actuar en el cerebro, luego, si se administra sola, hay que emplear grandes cantidades que se desaprovechan o que incluso perjudican.

En la práctica, generalmente se administra la levodopa en combinación con un inhibidor de acción periférica de la descarboxilasa del L-aminoácido aromático como Carbidopa o Benseracida, que al no atravesar ellas mismas la barrera hematoencefálica, inhiben la L-aminoácido-aromático-descarboxilasa (LAAD) en los tejidos periféricos impidiendo que la dopa se convierta en dopamina y, en consecuencia, consiguen aumentar la cantidad de dopa que accede al cerebro y en éste se convierte en dopamina.

Preparados de la Levodopa con inhibidores de la L-aminoácido-aromático-descarboxilasa (LAAD)

Los inhibidores de la L-aminoácido-aromático-descarboxilasa (LAAD) son sustancias relacionadas estructuralmente con sustratos naturales de la enzima L-aminoácido-aromático-descarboxilasa (LAAD), a la que consiguen inhibir. Su administración conjunta con levodopa resulta muy ventajosa porque reducen alrededor del 75% la cantidad de dopa que debe administrarse, aumentan la semivida de la levodopa y contribuyen a mantener niveles cerebrales más estables. Por todo ello, su administración consigue mayor eficacia clínica, que se manifiesta en una acción más rápida y mayor número de enfermos beneficiados. Al mismo tiempo, disminuye la cantidad de dopamina en tejidos periféricos, responsable de algunas de las reacciones adversas (p. ej., náuseas, hipotensión en su componente periférico o acción cardíaca).

Supercurso actualización aspectos farmacológicos del tratamiento de la Enfermedad de Parkinson.3

Características farmacocinéticas de la Levodopa.

La levodopa se absorbe principalmente en la parte alta del intestino delgado y muy poco en el estómago.

La absorción varía enormemente de unos individuos a otros, por varias razones:

- a) por las características de vaciamiento;
- b) por las diferencias en la capacidad de metabolización de la levodopa por parte de la L-aminoácido-aromático-descarboxilasa (LAAD) de la mucosa gástrica e intestinal y de las bacterias de la luz intestinal, y
- c) por las características de absorción.

El tiempo que se tarda en alcanzar la concentración máxima ($t_{m\acute{a}x}$) varía entre 1 y 2 horas, y la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) es enormemente variable. Sin inhibidores de la L-aminoácido-aromático-descarboxilasa (LAAD), la biodisponibilidad es del 30% y con ellos aumenta 2 o 3 veces. La semivida de eliminación plasmática es muy rápida, de alrededor de 1 hora, pero el efecto farmacológico depende de la cantidad de dopamina formada y actuante en el sistema nervioso central (S.N.C.).

El metabolismo de la levodopa se lleva a cabo fundamentalmente por descarboxilación. Más del 80% se descarboxila a dopamina (en intestino, hígado, riñón y capilares), no se une a proteínas plasmáticas. El paso de la barrera hematoencefálica es por difusión facilitada.

Reacciones adversas e interacciones de las formulaciones de Levodopa

Digestivas. Se manifiestan por anorexia, náuseas y vómitos; los vómitos se deben principalmente a la acción de la dopamina en la zona quimiorreceptora del área postrema. Estos efectos han disminuido notablemente al asociar los inhibidores de la L-aminoácido-aromático-descarboxilasa (LAAD), ya que entonces disminuye la cantidad de dopamina que actúa en el área postrema.

Cardiovasculares. En el aparato cardiovascular, el aumento de dopamina en el tronco cerebral puede ser responsable de la hipotensión postural y supina. A nivel periférico, la activación de receptores dopaminérgicos situados en terminaciones noradrenérgicas inhibe la actividad simpática, pudiendo originar bradicardia y vasodilatación.

Discinesias y distonías. Pueden aparecer en las primeras fases del tratamiento, como consecuencia de un desajuste de dosis; en este caso, basta reducir la dosificación para eliminarlas.

Fluctuaciones en la respuesta de la sintomatología parkinsoniana. Se trata de la aparición de bruscas oscilaciones de la sintomatología motora del paciente.

Interacciones. De carácter farmacocinético y farmacodinámico, pueden ser importantes. Entre las primeras destacan las producidas por fármacos que aceleran o demoran el vaciamiento gástrico. La alfa-metildopa, puede incrementar su contenido, mientras que la reserpina y la tetrabenazina deplecionan sus depósitos. Los bloqueantes dopaminérgicos (fenotiazinas, butirofenonas y benzamidas) interfieren gravemente en la acción farmacológica de la levodopa.

Aplicaciones clínicas de la Levodopa. Enfermedad de Parkinson.

La levodopa asociada a un inhibidor de la L-aminoácido-aromático-descarboxilasa (LAAD) continúa siendo el mejor fármaco para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Estos preparados son muy útiles, tomados antes de acostarse, para mantener al paciente en un estado de estimulación dopaminérgica aceptable durante el sueño nocturno.

La asociación se halla incorporada en el comprimido en forma de levodopa/carbidopa o en forma de levodopa/benserazida. Levodopa tiene mucho éxito en la reducción de temblores y otros síntomas de Parkinson durante las etapas tempranas de la enfermedad, aunque generalmente ayuda más con la bradicinesia y la rigidez. Los problemas con el equilibrio y otros síntomas no motores pueden no aliviarse en absoluto.

Agonistas y activadores dopaminérgicos. Derivados ergóticos.

Son los agonistas más empleados en la terapéutica antiparkinsoniana. La bromocriptina, el fármaco más conocido y prototipo del grupo, deriva del alcaloide natural ergocriptina. La pergolida y la lisurida son ergolinas que mantienen el núcleo fundamental ergótico, pero carecen de cadena peptídica. Muy recientemente se ha desarrollado la cabergolina, un derivado de acción prolongada.

La mayor parte de los agonistas dopaminérgicos tienen acciones de duración más prolongadas que la levodopa.

Supercurso actualización aspectos farmacológicos del tratamiento de la Enfermedad de Parkinson.4
Acciones farmacológicas de los derivados ergóticos.

La mayor parte de las acciones derivan de su capacidad de activar receptores dopaminérgicos. La activación de estos receptores en diversas estructuras explica sus acciones:

- a) en el estriado, mejora el cuadro clínico parkinsoniano, sobre todo la acinesia, pudiendo llegar a producir hiperactivación con manifestación de discinesias
- b) en el eje hipotálamo-hipofisario, reduce la liberación de prolactina, aumenta la de la hormona de crecimiento en individuos normales y la disminuye en individuos acromegálicos.
- c) en la corteza cerebral, puede producir fenómenos psicóticos.

15/06/2009

<http://www.portalesmedicos.com...>

La bromocriptina tiene mayor afinidad por los receptores D₂ (y, en menor medida, D₃) postsinápticos que por los presinápticos y ejerce cierto antagonismo sobre los D₁. La lisurida y, especialmente, la pergolida activan intensamente los receptores D₃ y D₂, pero también estimulan los D₁. El ropinirol y pramipexol tienen actividad selectiva sobre receptores D₂.

La eficacia clínica de todos estos ergóticos es relativamente similar. Sin embargo, puede ocurrir que un enfermo no responda a uno de ellos y lo haga a otro.

Características farmacocinéticas de los derivados ergóticos

Todos se absorben en el tracto gastrointestinal, pero sufren intensa metabolización hepática, por lo que su biodisponibilidad es baja: 6% para la bromocriptina y 20% para la lisurida y pergolida. Se unen intensamente a proteínas plasmáticas y tisulares. La metabolización varía mucho de un individuo a otro.

La duración de la acción de los agonistas de la dopamina (8-24 h) a menudo es más prolongada que la de la levodopa (6-8 h) y son particularmente eficaces en pacientes que han presentado fenómenos de "encendido y apagado".

Reacciones adversas e interacciones de los derivados ergóticos

Muchas de ellas, dependientes de la activación dopaminérgica, son similares a las descritas para la levodopa: las náuseas y los vómitos, controlables con domperidona, y la hipotensión, que es producida en menor grado por la pergolida.

Las alteraciones psiquiátricas son más frecuentes que con levodopa, quizá porque comprometan a otros receptores (serotoninérgicos y noradrenérgicos); la lisurida puede producir estos cuadros con mayor frecuencia, sobre todo si se administra en infusión continua. Sin embargo, los agonistas

dopaminérgicos ergóticos producen con menor frecuencia alteraciones discinéticas

Aplicaciones clínicas de los agonistas dopaminérgicos

En la actualidad muchos expertos se inclinan por los agonistas dopaminérgicos como terapia inicial en personas jóvenes con enfermedad de Parkinson, y por la levodopa en sujetos de mayor edad que pudieran ser vulnerables a los efectos adversos en la esfera cognitiva, que tienen los agonistas. Para paliar fenómenos de fluctuación y esfumación en la levodoterapia (levodopaterapia): si no se consigue mejorar con cambios en la dosificación y el ritmo de levodopa, suele ser útil la administración de agonistas que, por su cinética, mantienen un nivel más estable de activación de receptores dopaminérgicos.

Agonistas y activadores dopaminérgicos. Derivados no ergóticos

Se encuentran en avanzado estado de desarrollo, como posibles antiparkinsonianos, varios agonistas dopaminérgicos de estructura no ergótica. Entre ellos se encuentran el ropirinol, muy similar estructuralmente a la dopamina, y el derivado benzotiazólico pramipexol.

Estos nuevos agonistas presentan una alta afinidad por los receptores D₂-D₃-D₄ —con cierta predominancia del D₃ en el caso del pramipexol— y una muy escasa actividad del D₁. Con un t_{1/2e} relativamente corto, de alrededor de 3 horas, y un perfil farmacodinámico similar al de los agonistas ergóticos, los resultados iniciales indican que su eficacia antiparkinsoniana no parece diferenciarse claramente de la que presentan los agonistas actualmente en uso. Comparten también las reacciones adversas dependientes de la activación dopaminérgica (alteraciones psiquiátricas, hipotensión, etc.), aunque carecen de los síntomas y signos de carácter ergótico.

Supercurso actualización aspectos farmacológicos del tratamiento de la Enfermedad de Parkinson.5

Apomorfina

Derivado sintético de la morfina, muy utilizado en experimentación como prototipo de agonista dopaminérgico; carece de acción analgésica, pero tiene intensa actividad emetizante por estimular la zona quimiorreceptora del área postrema. Estimula intensamente los receptores dopaminérgicos D₁ y D₂, se puede aplicar por inyección subcutánea. Presenta efectos adversos graves que incluyen prolongación de QT, reacciones en el sitio de inyección y la aparición tras el abuso en el consumo, de alucinaciones, discinesia y comportamiento anormal. Además se pueden presentar reacciones vegetativas: náuseas y vómitos, hipotensión ortostática, palidez, sudoración, mareo, lagrimeo, salivación, sed y bradicardia. Varios de estos síntomas son controlables con domperidona.

La apomorfina tiene gran afinidad por los receptores D₄, es fuertemente emética, por lo que hay que recurrir a antieméticos antes y después del tratamiento.

Amantadina

Fármaco antivírico útil para prevenir epidemias de influenza, con moderada actividad antiparkinsoniana. Ésta se debe a su capacidad de liberar dopamina y de inhibir su recaptación en las terminaciones sinápticas; tiene también ligeros efectos anticolinérgicos. Se absorbe por vía oral con un tiempo que se tarda en alcanzar la concentración máxima (tm_{ax}) entre 1 y 4 horas, y una semivida de 2-10 horas. Se elimina por riñón sin metabolizarse en el 90%, por lo que se acumula rápidamente en casos de insuficiencia renal.

Entre las reacciones adversas destacan el edema y la livedo reticularis en el dorso de los pies y las manos, sin trascendencia patológica. En caso de acumulación, provoca estados de confusión, alucinaciones, psicosis tóxica y convulsiones. La dosis de amantadina es de 200-300 mg/día. Su eficacia clínica es ligera, útil en los estadios iniciales de la enfermedad; produce tolerancia detectable a los 2-3 meses de tratamiento.

Inhibidores del catabolismo de Levodopa y Dopamina.

La Catecol-O-Metiltransferasa (COMT) y la monoaminoxidasa (MAO) se encargan de la catabolia de la levodopa y la dopamina. Cuando se administra levodopa por vía oral, cerca del 99% del fármaco se cataboliza y no llega al encéfalo.

Inhibidores de la Monoaminoxidasa (MAO –B).

El fármaco de mayor interés dentro de este grupo es la selegilina (deprenilo). Es un derivado fenilisopropilamina utilizado desde hace tiempo como coadyuvante de la levodopa. Recientemente se ha propuesto su utilidad terapéutica en los estadios muy precoces de la enfermedad de Parkinson.

Inhibidores de la Catecol-O-Metiltransferasa (COMT).

Los nitrocatecoles son un grupo de fármacos inhibidores selectivos y no reversibles de la enzima Catecol-O-Metiltransferasa (COMT), que se encuentran actualmente en estudio como tratamiento coadyuvante a la levodopa en la enfermedad de Parkinson. Los fármacos más representativos de este grupo farmacológico son el entacapone y el tolcapone.

Mecanismo de acción de los inhibidores de la Catecol-O-Metiltransferasa (COMT).

Una estrategia alternativa en el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson pudiera ser la inhibición de la enzima responsable mayoritario de la degradación de la levodopa.

La mayor parte de la levodopa se convierte en la periferia, por medio de la

15/06/2009

<http://www.portalesmedicos.com...>

descarboxilasa de L- aminoácidos aromáticos (AAD) en dopamina, lo cual produce náuseas e hipotensión. La adición de un inhibidor de la AAD como la carbidopa, reduce la formación de dopamina pero aumenta la fracción de levodopa que se metila mediante la Catecol-O-Metiltransferasa (COMT). La principal acción terapéutica de los inhibidores de la Catecol-O-Metiltransferasa (COMT) es bloquear esa conversión periférica de la levodopa en 3-O-metil DOPA ; ello aumenta tanto la semivida plasmática de la levodopa, como la fracción de cada dosis que llega al sistema nervioso central (S.N.C.). La tolcapona también ejerce efectos en el sistema nervioso central (S.N.C.).

Estos nitrocatecoles se diferencian casi exclusivamente en su capacidad de paso de la barrera hematoencefálica, pobre para el entacapone y elevada para el tolcapone, con lo que se incrementan los niveles plasmáticos de levodopa. Por su capacidad de paso de la barrera hematoencefálica, el tolcapone también inhibe la degradación de levodopa y dopamina a nivel cerebral.