



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: Parkinson: Aspectos biológicos de la
enfermedad y nuevos tratamientos.**

Autor: Manuel Valle González

Fecha: Febrero 2020

Tutor: Juan Domingo Sánchez Cebrián

Índice

1. Resumen.....	3
2. Introducción.....	3
2.1. Definción.....	3
2.2. Epidemiología.....	3
2.3. Impacto social.....	4
2.4. Etiología.....	4
2.5. Fisiopatología.....	4
2.6. Parkinsonismos.....	6
2.7. Sintomatología y progresión.....	6
3. Objetivo.....	7
4. Metodología.....	7
5. Resultados y discusiones.....	7
5.1. Tartamamiento farmacológico.....	7
5.1.1. Objetivos	7
5.1.2. Clasificación.....	8
5.1.3. Precursores de la dopamina.....	8
5.1.4. Agonsitas dopaminérgicos.....	11
5.1.5. Inhibidores de la degradación de la dopamina.....	12
5.1.6. Antimuscarínicos centrales.....	14
5.1.7. Amantadina.....	15
5.1.8. Nuevos horizontes en el tratamiento del Parkinson.....	15
6. Conclusiones.....	18
7. Bibliografía.....	19

1. Resumen.

La enfermedad de Parkinson, es una enfermedad neurodegenerativa de evolución progresiva caracterizada por síntomas motores y no motores ¹ El objetivo del tratamiento actual pretende retrasar lo máximo posible su evolución para evitar la pérdida de independencia del paciente; en este trabajo, tras el estudio de las bases biológicas, se pretende revisar los tratamientos farmacológicos actuales basados en la restauración de los niveles de actividad dopaminérgica, entre los que podemos destacar la levodopa, los agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la catecol-*o*-metiltransferasa (COMT) e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO);² además se abordará como paliar los síntomas no motores, y el futuro de la farmacoterapia. Este trabajo pretende plantear la enfermedad de Parkinson desde un punto de vista multidisciplinar con el fin de obtener una visión más integral y amplia de la misma.

Palabras clave: Parkinsonismo, levodopa, IMAO, agonistas dopaminérgicos, inhibidores COMT, amantadina, antimuscarínicos centrales, neurodegeneración y alfa-sinucleína.

2. Introducción.

2.1. Definición.

Enfermedad neurodegenerativa de progresión lenta y de causa más bien desconocida caracterizada por una deficiencia en el sistema dopaminérgico, más concretamente la vía nigroestriatal, por degeneración de las neuronas de la sustancia negra. Este déficit dopaminérgico es responsable de la sintomatología más característica de esta enfermedad, tanto motora como no motora. También se verán afectados en menor medida el sistema colinérgico, noradrenérgico y serotoninérgico, lo que genera una mayor variabilidad en la sintomatología.^{1, 3, 4,6}

2.2. Epidemiología.

En la actualidad es la segunda enfermedad neurodegenerativa más prevalente en el mundo (150-200 personas por cada 100000 habitantes) después del Alzheimer, siendo la prevalencia ligeramente mayor entre los varones, alcanzando el 1,5% en mayores de 65 años. A pesar de ello, es cada vez mayor el número de personas jóvenes diagnosticadas, siendo 1 de cada 5 menores de 50 años.³ Tampoco debe olvidarse que ciertas etnias como la caucásica se ven más afectadas que los afroamericanos y asiáticos.⁴

La enfermedad tiene una mayor prevalencia en la población mayor de 60 años aunque últimamente ha aumentado la incidencia entre los menores de 40 años debido a, entre otros factores, a la mejora de los métodos diagnósticos. Desde el punto de vista epidemiológico se denominan **juveniles** cuando afectan a individuos menores de 21 años y de **inicio temprano** en edades comprendidas entre los 21 y 40 años. Parece ser que entre los grupos más jóvenes la enfermedad tiene un componente más genético, mientras que en edades avanzadas, mucho más común, se produce de forma más “esporádica”.⁵

2.3. Impacto social.

Inicialmente el paciente logra mantener una **relativa independencia** gracias a la medicación. Sin embargo, según avanza la enfermedad, la **dependencia del cuidador va incrementándose de forma significativa hasta llegar a ser completa**. Las vidas de los familiares más cercanos y sobre todo la del paciente, se ven mermadas tanto emocionalmente como económicamente. Además, el aumento de la prevalencia, debido al envejecimiento de la población en los países desarrollados, supone un mayor gasto en la sanidad pública y en ayuda a la dependencia.⁵ Por ejemplo, se calcula que en España más de 160.000 personas se ven afectadas por el Parkinson y que el gasto sociosanitario por paciente asciende a 17.000 euros anuales por paciente.⁶

2.4. Etiología.

Actualmente no se conoce a ciencia cierta la etiología de la enfermedad, es decir el causante de la degeneración de las células dopaminérgicas; sin embargo, se acepta que una serie de **factores genéticos y medioambientales** junto al envejecimiento y estrés oxidativo celular pueden contribuir a dicha degeneración.^{7,8}

El **15% de los pacientes con Parkinson tienen antecedentes familiares**,⁹ lo que nos indica que la genética, aun cuando no se conocen bien los mecanismos moleculares, tiene un gran impacto. La **alfa-sinucleína** es una proteína presente en el cerebro, cuyas funciones no se conocen bien, aunque se piensa que modula la liberación de neurotransmisores en la sinapsis. Un **plegamiento anormal** de la **alfa-sinucleína** genera los denominados cuerpos de Lewy que al acumularse de forma excesiva son responsables de la muerte de las neuronas de la sustancia negra.⁹ De este modo, se han identificado diversos genes, entre los que podemos destacar **PARK-1 y PARK-4**, cuyas mutaciones están íntimamente relacionadas con la **agregación anormal** de la alfa-sinucleína, siendo responsables de formas **autosómicas dominantes de la enfermedad**.^{9,10}

A su vez, **deficiencias en los principales mecanismos de degradación** de la **alfa-sinucleína**, el sistema **ubiquitina-proteosoma**⁹ y la vía de la **autofagia lisosomal**,¹¹ también pueden contribuir a la acumulación de esta proteína y consiguiente agregación. Por ello, mutaciones el gen **PARK-2** que codifican la **E3 ubiquitin ligasa** del sistema **ubiquitina-proteosoma**, están involucrado en formas **autosómicas recesivas** de la enfermedad.^{9,10} Igualmente, la mutación más común del Parkinson, presente hasta en un 10% de los pacientes en EEUU, tiene lugar en el gen **GBA1**, de la beta-glucocerebrosidasa localizada en los lisosomas.¹¹

Entre los factores ambientales contribuyentes debe destacarse una exposición prolongada a **pesticidas y herbicidas**.^{7,8}

2.5. Fisiopatología.

El **Circuito ganglios basales-tálamo-cortical** es responsable de la regulación del movimiento mediante el fino equilibrio de la Vía directa (facilitadora del movimiento) con respecto a la indirecta (inhibitoria del movimiento).^{2,12}

En condiciones normales la **vía indirecta** se encuentra inhibida por la dopamina liberada por la sustancia negra que actúa sobre los receptores D2 de neuronas estriales del núcleo caudado y putamen, de modo que en última estancia el tálamo estimula a la corteza motora. En la enfermedad de Parkinson se produce

una desinhibición de la vía indirecta por la disminución de los niveles de dopamina, lo que se traduce en una menor liberación de glutamato del tálamo a la corteza motor, viéndose restringida la actividad motora.^{2, 12,14}

Por otro lado **la vía directa** en condiciones fisiológicas normales se encuentra excitada por la dopamina que ejerce su acción sobre los receptores D1 en el núcleo caudado y putamen; este estímulo excitatorio es transmitido hasta la corteza motora que es estimulada. En la enfermedad del Parkinson esta estimulación es mermada debido a que la bajada de los niveles de dopamina se traduce en una menor liberación de glutamato por el tálamo a la corteza motora.^{2, 12,14}

Dicho de otra forma, en **la enfermedad del Parkinson el déficit de dopamina desinhibe la vía indirecta favoreciendo su efecto inhibitorio del movimiento, e inhibe la vía directa, o estimuladora del movimiento**. Por esta razón, el paciente de Parkinson sufre una disminución en la velocidad y limitación de los movimientos o bradiquinesia.^{12, 13,14}

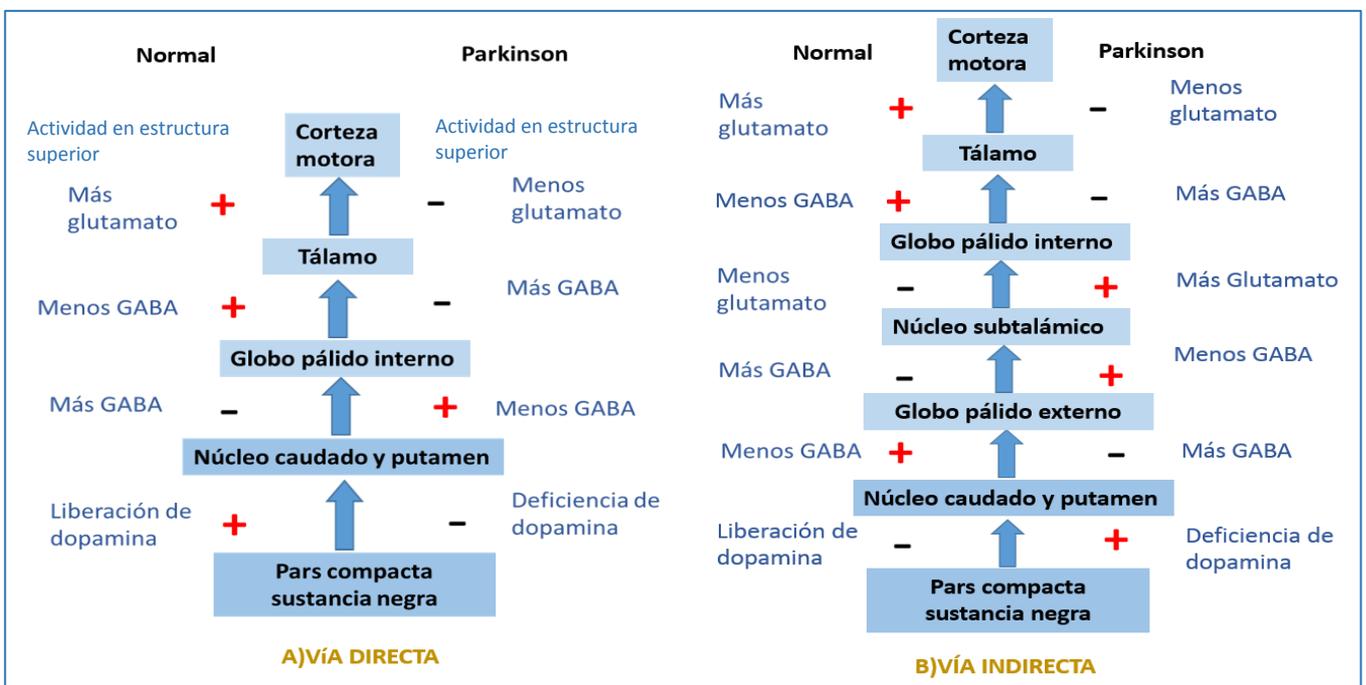


Figura.1. Alteración de la vía directa e indirecta en la enfermedad de Parkinson.^{2,12,13,14}

*En primer lugar debe de tenerse en cuenta que GABA es un neurotransmisor inhibitorio de forma que una bajada en sus niveles provoca indirectamente la estimulación de las estructuras siguientes, mientras que una subida un efecto inhibitorio. Por otro lado, el glutamato se trata de un neurotransmisor excitatorio, por lo que en este caso, una disminución de sus niveles desencadena una inhibición y una subida una estimulación.

a) Vía directa: En condiciones fisiológicas normales, la vía directa es estimulada por la dopamina procedente de la sustancia negra. Al tratarse de una vía excitatoria esta estimulación promueve el movimiento:

- 1) La liberación de dopamina por la sustancia negra ejerce un efecto excitatorio sobre el núcleo caudado y putamen.
- 2) El núcleo caudado y putamen liberan una mayor cantidad de GABA lo que disminuye la actividad del globo pálido interno
- 3) El globo pálido interno libera menos GABA y de este modo estimula al tálamo
- 4) El tálamo libera más glutamato y por tanto excita la corteza motora.

En la enfermedad del Parkinson la vía directa es estimulada en menor medida por la sustancia negra ya que se produce una disminución en los niveles de dopamina. Por esta razón, la secuencia descrita anteriormente ocurre de forma inversa de manera que el tálamo libera una menor cantidad de glutamato a la corteza motora, lo que favorece una mayor restricción en los movimientos.

b) **Vía indirecta:** En condiciones fisiológicas normales, la vía indirecta, es inhibida por la dopamina. La inhibición de una vía inhibitoria favorece la actividad motora:

- 1) El globo pálido externo es por tanto estimulado de modo que libera una mayor cantidad de GABA.
- 2) El núcleo subtalámico se ve inhibido por lo que liberara una menor cantidad de glutamato.
- 3) Una menor liberación de este neurotransmisor excitatorio se traduce en una menor actividad del globo pálido externo que va a producir menos GABA.
- 4) El tálamo es excitado indirectamente y libera más glutamato.
- 5) La corteza motora es estimulada favoreciendo la locomoción.

En la **enfermedad de Parkinson** la vía indirecta es desinhibida por los bajos niveles de dopamina, se revierte el proceso descrito anteriormente. Por consiguiente la corteza motora es inhibida en mayor medida lo que desencadena una menor actividad motora.

2.6. Parkinsonismos.

La enfermedad de **Parkinson no es un sinónimo del término parkinsonismo**. El parkinsonismo es un síndrome que se caracteriza por síntomas como la rigidez, la bradiquinesia e inestabilidad postural. Es cierto que la **enfermedad de Parkinson** es la causa más extendida del parkinsonismo, pero no la única, ya que otras alteraciones como la **degeneración corticobasal (DCB)**, la **atrofia multisistémica (AMS)** y la **parálisis supranuclear progresiva (PSP)** se engloban también dentro de las posibles causas del denominado síndrome.³ Estas se diferencian del Parkinson en la evolución y en alguna característica en la sintomatología. Los parkinsonismos se dividen en dos grupos:

Primario constituido principalmente por la enfermedad de Parkinson idiopática (esporádica) y la forma genética; además de otros parkinsonismos como PSP, DCB y AMS.

Secundario generado por tóxicos, traumatismos craneoencefálicos, toxinas (metanol y cianuro), enfermedades infecciosas⁹ y fármacos como antipsicóticos y antagonistas de dopamina empleados en el vértigo, ansiedad y trastornos digestivos.¹⁵

2.7. Evolución y sintomatología.

La enfermedad va desarrollándose de forma progresiva, aunque la velocidad varía de un individuo a otro. A continuación, se muestran la clasificación por estadios de **Hoehn-Yahr** que resume la evolución de la enfermedad en cinco estadios.³

Diagnóstico reciente		Afectación moderada		Afectación severa
Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4	Estadio 5
Efectos Unilaterales	Bilateral	Movimientos corporales lentos	Bradquinesia y rigidez severa	Elevada dependencia
Síntomas leves y no incapacitantes	Ligeramente incapacitado	Equilibrio deficiente	Marcha limitada	No puede caminar
Temblores en una extremidad	Postura y marcha alterada	Aumenta la dependencia	No es posible vivir solo	Dificultad para mantenerse en pie

Tabla.1. Estadios Hoehn-Yahr.³

Con respecto a la sintomatología debe de tenerse en cuenta que no todo el mundo desarrolla los mismos síntomas siendo los más característicos la bradiquinesia, temblor e inestabilidad postural. Según avanza la enfermedad, se van dando manifestaciones refractarias y fluctuaciones motoras generadas por la propia medicación; como se puede observar en la siguiente tabla, los síntomas se dividen en motores y no motores.³

	Síntomas	Descripción
Motoras	Rigidez	Dificultad de movimiento y rigidez muscular, por aumento en el tono muscular en ocasiones doloroso.
	Bradiquinesia	Lentitud en el movimiento. Expresiones faciales poco evidentes (hipomimia), dificultad en coordinaciones motoras finas y pestañeo de los ojos muy reducido y lento; además de caligrafía muy pequeña, micrografía .
	Temblores	Lentos y rítmicos, normalmente comienzan afectando un lado del cuerpo y más tarde ambos. Temblores en reposo más intensos y mayoritarios en comparación con aquellos durante el movimiento voluntario ; también padecen temblores internos imperceptibles por los demás.
	Inestabilidad postural	En estadios más tardíos, propensión a caer hacia detrás (retropulsión), debido que la postura tiende a estar encorvada hacia delante .
	Dificultades al andar Marcha Parkinsoniana	En estadios iniciales el braceo disminuye. Los pasos se vuelven muy pequeños y cada vez más rápidos, incluso no pudiendo llegar a detenerse (festinación). Tendencia a propulsarse hacia delante; el paciente arrastra los pies y le cuesta iniciar la marcha; en estadios muy tardíos, tiene la sensación de que se le pegan los pies al suelo.
	Síntomas vocales	Voz suave y monótona; momentos de habla muy rápida y difícilmente comprensible en estadios más tardíos.
No motoras	Psiquiátricas	Demencia, trastornos cognitivos leves, apatía, depresión, ansiedad, delirios y alucinaciones
	Trastornos del sueño	Síndrome de piernas inquietas, somnolencia diurna y sueño fragmentado
	Disautonomas	Sudoración excesiva, disfunción urinaria (urgencia urinaria, aumento en la frecuencia de urinario y dificultad en comenzar la micción), seborrea, hipotensión ortostática y disfunción sexual
Otros	Anosmia, hiposmia, pérdida de peso debido al estreñimiento crónico y depresión. Problemas gastrointestinales como náuseas, vómitos, estreñimiento y pérdida de salivación. Mayor riesgo de padecer melanomas .	

Tabla .2. Resumen de los síntomas de la Enfermedad de Parkinson: Como se puede observar en la siguiente tabla los síntomas, muy variables entre un individuo a otro, se dividen en motoras y no motoras.^{2,4,9}

3. Objetivo.

El objetivo del presente trabajo es llevar a cabo una búsqueda bibliográfica sobre el Parkinson; se abordan las bases biológicas de la enfermedad así como su epidemiología e impacto en la sociedad para más tarde adentrarse en el tratamiento farmacológico. Por último se presentan los nuevos horizontes terapéuticos que están adquiriendo gran relieve en los últimos años basados en cómo retrasar la degeneración neuronal.

4. Metodología.

Realización de una búsqueda de fuentes; se han consultado fuentes primarias, artículos, a través del buscador, PubMed, y fuentes terciarias como guías de actuación, páginas webs de instituciones acreditadas, libros de referencia en farmacología e informes de la OMS.

5. Resultados y discusiones

5.1 Tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

5.1.1. Objetivos de la terapia farmacológica.

Actualmente la farmacología es mayoritariamente sintomática, ya que solo tratan los síntomas no el proceso degenerativo subyacente. Esto significa que permite al individuo en los estadios iniciales controlar los síntomas incapacitantes, pero no a la larga.⁸ La gran parte del arsenal terapéutico se basa en la restauración de los niveles de dopamina actuando directamente sobre la vía nigroestria² a excepción de ciertos anticolinérgicos que logran este efecto de forma indirecta.

5.1.2. Clasificación.

Por este motivo los fármacos se pueden dividir en cuatro grupos principales según donde intervengan en el metabolismo de la dopamina:¹²

- 1) Precursores de la dopamina: levodopa
 - 2) Agonistas dopaminérgicos.
 - 3) Inhibidores de la degradación de la dopamina: ICOMT e IMAO.
 - 4) Amantadina.
- Otros: Antimuscarínicos de acción central.¹²

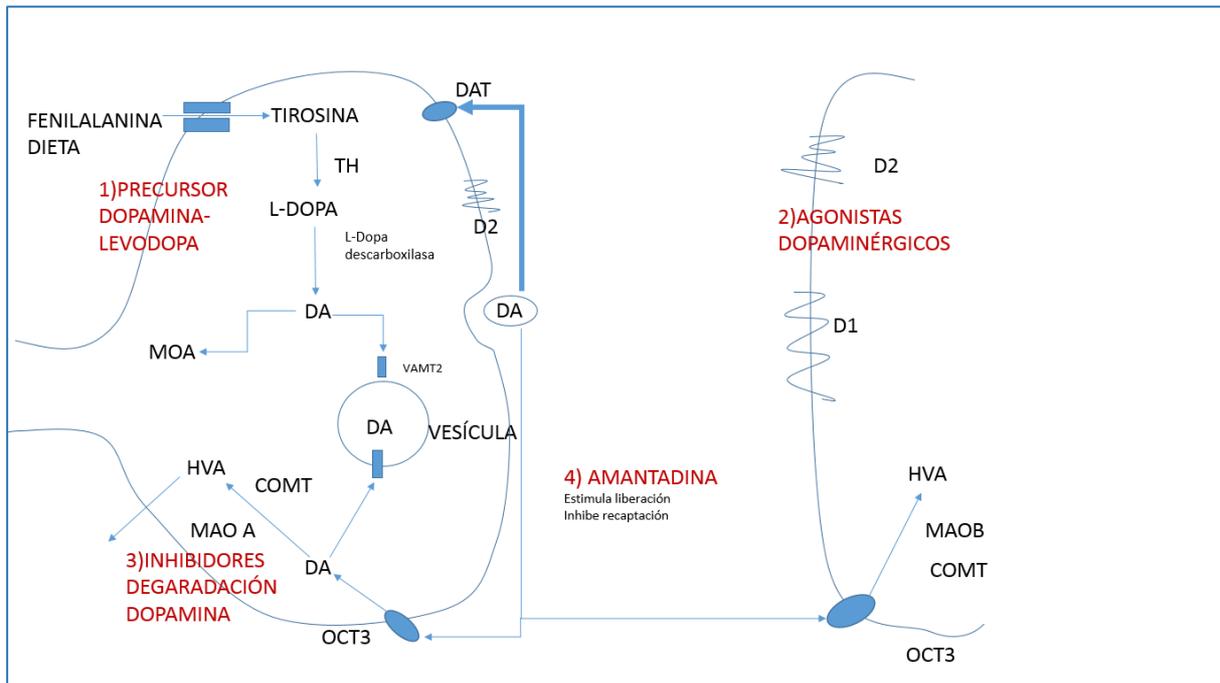


Figura.2. Resumen del metabolismo de la dopamina y punto en el que actúan los diferentes grupos de fármacos contra el Parkinson.

- 1) Síntesis de levodopa a partir de la tirosina por la tirosina hidroxilasa citoplasmática; la dopamina es formada a partir de la levodopa por la L-Dopa descarboxilasa.
- 2) A continuación la dopamina es metabolizada por la MAO o captada en la vesícula por el transportador de aminas VMAT2.
- 3) Tras la exocitosis, la dopamina es captada por el transportador de alta afinidad de monoaminas, DAT, o de baja afinidad, OCT3 en la membrana presináptica
- 4) Una vez en su interior será o bien metabolizada por MAO-A o captada por VMAT2 en la vesícula sináptica. Si la dopamina es captada por la neurona post sináptica esta puede ser desaminada por la isoforma MAO-B o metilada por la catecol-O-metil transferasa seguida por una desaminación. La inhibición de la degradación tiene efectos notables en los niveles de dopamina, de modo que se trata de una estrategia en la enfermedad de Parkinson. La dopamina es degradada con afinidad similar por la MAO-A que por MAO-B.^{12,16}

5.1.3. Precursores de la dopamina.

La **dopamina** es sintetizada a partir de la **tirosina** en una serie de reacciones en cadena; esta no tiene la capacidad de atravesar la **barrera hematoencefálica (BHE)** por lo que por sí misma no puede utilizarse con un fin terapéutico; no obstante, su precursor más cercano la **levodopa**, debido a su analogía estructural con fenilalanina,¹⁷ es introducida por un transportador de aminoácidos neutrales localizado en la BHE del sistema nervioso central. Una vez en el sistema nervioso central, levodopa es transformada en dopamina por la **L-Dopa descarboxilasa**, donde actúa sobre los receptores dopa-

minérgicos.^{3, 12,17} Por esta razón, las comidas ricas en proteínas pueden disminuir la efectividad de la **levodopa** debido a que los aminoácidos aromáticos compiten por este transportador.⁸

La levodopa administrada oralmente es convertida en dopamina mayoritariamente a nivel periférico (hasta 80%) lo que minimiza la cantidad que llega a la BHE. La generación de dopamina en los tejidos periféricos no solo reduce la eficacia del tratamiento sino que es responsable de algunos efectos adversos. Por ejemplo, a nivel periférico la activación de los receptores beta-adrenérgicos del corazón provocan taquicardia y arritmias a dosis altas. Además, la acción de la dopamina a nivel de los receptores dopaminérgicos en el **área postrema puede provocar náuseas**.¹²

Con el fin de paliar este problema, la levodopa se administra junto a **inhibidores competitivos irreversibles de la L-dopa descarboxilasa** entre los que deben destacarse la **benserazida** y **carbidopa**.^{1,2,3,12} Se tratan de análogos estructurales de los sustratos de este enzima que no atraviesan la BHE, gracias a que presenta dos grupos fenoles, uno carboxílico y uno hidrazina que aumentan la polaridad de la molécula encontrándose esta ionizada a PH fisiológico.¹⁷ Por ende, no se ve inhibido el metabolismo de levodopa a dopamina en el sistema nervioso central pero si a nivel periférico.¹³ Esto aumenta hasta en un 10% la cantidad que llega a la diana terapéutica, lo que permite reducir dosis y por tanto efectos adversos.³ El mecanismo de la carbidopa se basa en la unión covalente irreversible del grupo hidrazina al cofactor piridoxal fosfato.¹⁸

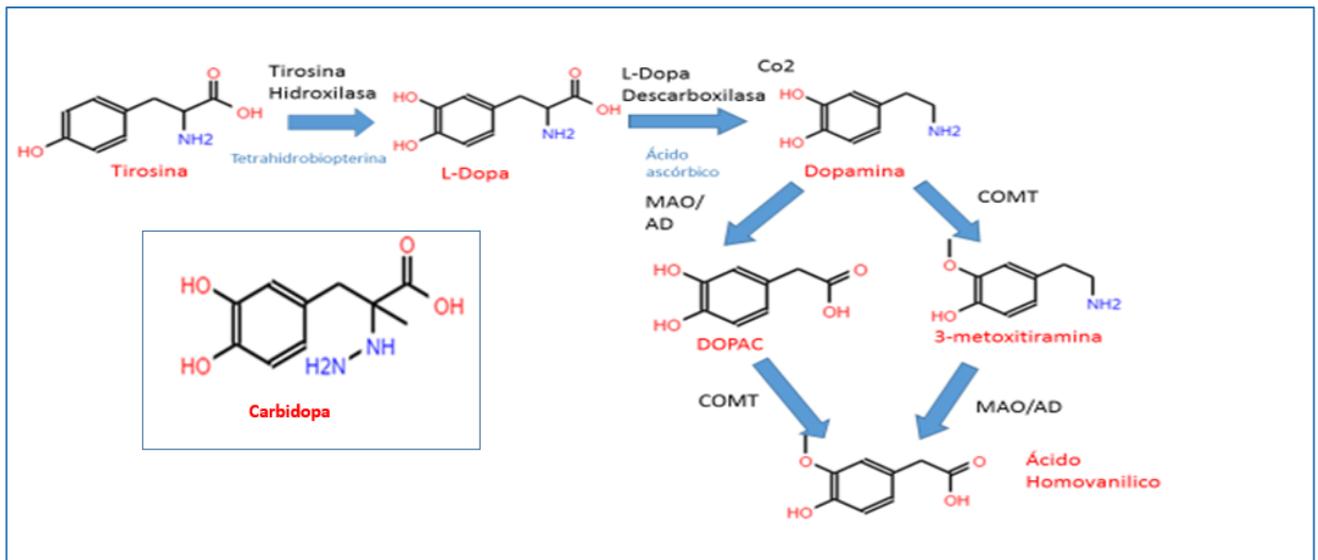


Figura.3. Síntesis y degradación de la dopamina y estructura de la carbidopa.^{12, 17}

1) La dopamina como el resto de las catecolaminas es sintetizada a partir de la tirosina. En primer lugar la tirosina es oxidada en la posición tres del benceno para dar levodopa por la tirosina hidroxilasa; se requiere el cofactor **tetrahidrobiopterina** que es oxidado a dihidrobiopterina para formar el grupo hidroxilo. A continuación, la levodopa descarboxilasa escinde el grupo carboxilo en la posición alfa de la etilamina para dar la dopamina. En esta reacción se requiere el cofactor piridoxal fosfato.¹⁷

2) La dopamina es degradada ácido homovanílico en reacciones sucesivas. La dopamina es oxidada en DOPAL por reacciones sucesivas de la monoaminoxidasa y aldehído deshidrogenasa. Entonces DOPAL es oxidada en ácido homovanílico por la Catecol-o-metiltransferasa. De forma análoga, la dopamina también puede ser primero oxidada por la catecol-O-metiloxidasa para ser después oxidada por las sucesivas reacciones catalizadas por monoaminoxidasa y aldehído deshidrogenasa.^{16, 17}

Con respecto a los mecanismos enzimáticos, la monoaminoxidasa transforma la amina en un aldehído mediante una desaminación oxidativa; el grupo aldehído formado es oxidado en un grupo carboxílico a través de aldehído deshidrogenasa. Por otro lado, la catecol-

O-metiltransferasa transforma el grupo 3-hidroxi en un 3-metoxi mediante la transferencia de un grupo metilo procedente de la S-adenosilmetionina.¹⁶

El tratamiento con levodopa suele ser muy **efectivo inicialmente**, pero en fases tardías de la enfermedad su efectividad declina y se dan fenómenos de **tolerancia**, es decir, se produce un estrechamiento de la ventana terapéutica y los pacientes requieren dosis cada vez más altas para mantener la funcionalidad motora.⁸ A esto hay que añadirle la aparición de **fluctuaciones motoras** (aparecen en un 50% de los pacientes al quinto año) denominadas **periodos “on” y “off”**, constituidas por periodos de rigidez (periodos off) seguidos de periodos con una actividad motriz normal o incluso excesiva, disquinesias (periodo on).² Los periodos “on” ocurren sobre todo justo después de la administración de levodopa en bolo, mientras que los periodos off ocurren a medida que los niveles plasmáticos van disminuyendo.¹²

En un principio, las fluctuaciones motoras pueden ser controladas con dosis más pequeñas y una mayor frecuencia de administración de levodopa,¹² y mediante el uso de IMAO y ICOMT que, de forma conjunta, al menos teóricamente, pueden minimizar las fluctuaciones de los niveles plasmáticos del fármaco.¹⁷ A pesar de los problemas motores provocados por la levodopa a largo plazo, sigue siendo el principal recurso terapéutico.¹⁶

Esta predecible pérdida de eficacia ha llevado a los clínicos a preguntarse en qué momento, sobre todo en pacientes jóvenes, debe introducirse el fármaco.^{2, 12} Por ello, se han realizado **estudios** como **ELLDOPA** (Earlier versus Later Levodopa Therapy in Parkinson’s disease) y **LEAP** (Levodopa early in parkinson disease) que pretendían aclarar si la levodopa presenta efectos modificadores del progreso de la enfermedad, mediante un inicio más temprano o tardío de la levodopa. Los resultados no son completamente concluyentes. El inicio temprano del tratamiento no es obligatorio, debido a que no resulta en una progresión más lenta de la enfermedad, pero tampoco se indica un retraso inicial estricto del tratamiento, dicho de otro modo, debe iniciarse en el momento que sea necesario para que el paciente tenga una actividad satisfactoria en su vida diaria.¹⁹

La levodopa está **contraindicada** en el uso conjunto con un **IMAO no selectivo** ya que potencia la toxicidad cardiovascular pudiendo provocar crisis hipertensivas graves sobre todo en pacientes con una dieta rica en quesos curados caracterizados por sus altos niveles de tiramina.^{15,20}

Es necesario tener precaución en la coadministración con antihipertensivos como clonidina y metildopa por riesgo de hipotensión postural; además de en la administración conjunta con antidepresivos tricíclicos ya que la actividad de estos últimos puede verse exacerbada aumentando el riesgo de hipertensión y disquinesias. Por último, los antagonistas del receptor D2 (algunos antipsicótico y antiemético), la papaverina y fenitoína pueden desencadenar una pérdida de respuesta terapéutica.²

	Efectos adversos	Causas	Soluciones
Aparato cardiovascular	<i>Hipotensión postural, taquicardia, extrasístoles ventriculares y arritmias.</i> ²	Aumento de dopamina en el tronco cerebral, responsable de hipotensión postural, y de estimulación de los receptores beta en el corazón (taquicardias). ²	Para las arritmias uso de beta bloqueantes . ³ levodopa con inhibidores de LAAD . ^{2,15}
Digestivos	<i>Naúseas y vómitos.</i> ²	Estimulación de los receptores dopaminérgicos del área postrema y quimiorreceptora . ²	Antagonistas dopaminérgicos que no atraviesen la BHE; por ejemplo domperidona . ²
Alteraciones psiquiátricas	<i>Alteraciones del sueño, sueños vividos, alucinaciones, manías e hipersexualidad.</i> ²		Retirada de anticolinérgicos y uso de antipsicóticos atípicos como clozapina (antagonista D4, por tanto no parkinsonizante) ² , quetiapina ² o pimavanserina . ²²
Motoras	<i>Fluctuaciones motoras.</i> ³	Cambios en el número y distribución receptores pre y post sinápticos y progresión natural de la enfermedad. ²	Disminuir dosis y aumentar frecuencia de administración. Administración conjunta de levodopa con un inhibidor de la COMT . ¹⁶ Vía enteral con infusión de levodopa . ³ Tratamiento de rescate con apomorfina . ³
	<i>Disquinesias y distonías</i>	Desajuste en la dosis y cambios en la distribución de los receptores. ²	Disminución de la dosis de levodopa. ²

Tabla.3. Efectos adversos de levodopa, causas y posibles soluciones.

La pimavanserina es el único antipsicótico autorizado para la psicosis en el parkinsonismo; es un agonista inverso muy selectivo del receptor 5-HT2a, sin riesgo de empeoramiento del parkinsonismo ya que no actúa sobre receptores dopaminérgicos.²²

La clozapina no tiene efectos parkinsonianos, debido a que es un antagonista D4, pero puede producir agranulocitosis por lo que se requieren análisis sanguíneos de forma regular.²

5.1.4. Agonistas dopaminérgicos.

Otra estrategia para favorecer la neurotransmisión dopaminérgica es mediante el **uso de agonistas dopaminérgicos cuyo blanco son los receptores postsinápticos en el estriado**. Aunque todos presenten una gran afinidad por la subfamilia de receptores D2, hay diferencias entre los agonistas en su afinidad por los diferentes subtipos de receptores (tabla 4). A pesar de esto, presentan todos una eficacia clínica similar.^{8, 17}

Se dividen en dos grupos según su estructura, ergóticos (bromocriptina) y no ergóticos (pramipexol, ropinirol y rotigotina).^{2,3,8,16}

	Estructura	Afinidad por subtipo de receptor dopaminérgico				Metabolismo	Semivida(h)	Administración
		D1	D2	D3	D4			
Pramipexol	No ergótico	-	+	3(+)	2(+)	Escaso(10%)	8 a 12 h	Oral
Ropinirol	No ergótico	-	+	2(+)	+	Hígado(Cyp450)	6h	Oral
Rotigotina	No ergótico	+	3(+)	4(+)	2(+)	Hígado(Cyp450)	5 a 7 h	Transdérmica
Bromocriptina	Ergótico	+	3(+)	3(+)	+		3 a 6 h	Oral

Tabla .4. Tabla resumen de la farmacodinámica y farmacocinética de los antagonistas dopaminérgicos más usados en clínica.²

Los derivados ergóticos fueron los primeros en ser descubiertos, pero actualmente su uso está restringido ya que aumentan el riesgo de fibrosis cardiaca.^{2, 3, 12,17}

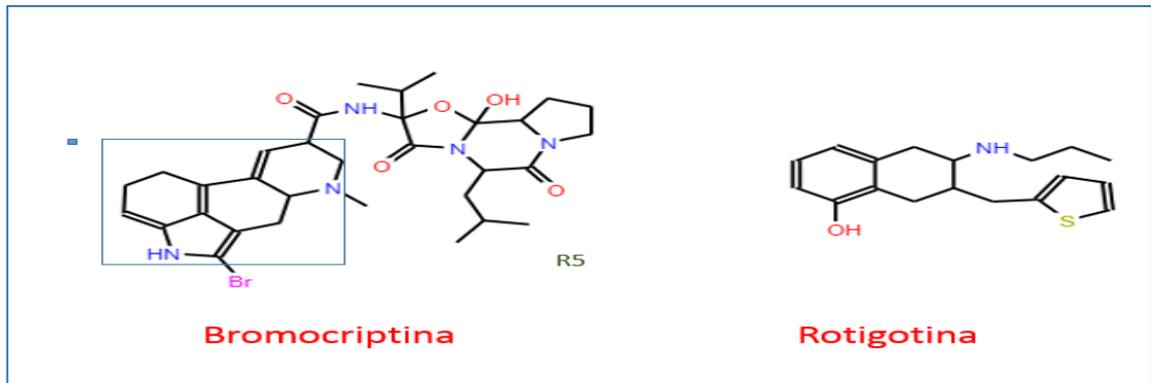


Figura.4. Agonistas dopaminérgicos ergóticos y no ergóticos.¹⁷

Los agonistas dopaminérgicos ergóticos presentan la estructura alcaloide marcada con el recuadro azul denominada **ergolina**.²³ Los agonistas dopaminérgicos no ergóticos como la rotigotina presentan estructuras variadas.

La utilidad clínica de los agonistas dopaminérgicos erradica en que **mejoran la discapacidad del paciente, retrasan la aparición de disquinesias** y permiten retrasar al máximo el uso de levodopa. Por ello, actualmente muchos clínicos utilizan los agonistas dopaminérgicos como monoterapia en pacientes jóvenes.¹² Además, la rotigotina parece ser útil en relación a los trastornos del sueño en el Parkinson debido a que favorece la correcta evolución de las escalas de sueño.³

La efectividad de los agonistas de dopamina ha sido demostrada tanto en monoterapia como en combinación con levodopa; su uso en pacientes jóvenes se ha relacionado con una menor incidencia de complicaciones motoras a los cinco años de tratamiento con respecto al uso de levodopa²⁴

Sin embargo, la principal limitación son los **efectos adversos, dopaminérgicos centrales** (psicosis, alucinaciones, mareos y disquinesias) y **efectos adversos periféricos** (nauseas, hipotensión ortostática y edemas); también pueden provocar ataques de sueño, especialmente peligrosos durante la conducción, trastornos de control de impulsos (ludopatía, hipersexualidad, alimentación compulsiva o adicción a las compras) y el síndrome de la cabeza caída.¹⁶

La **retirada** de estos medicamentos debe de hacerse de manera progresiva para evitar **síndrome de abstinencia dopaminérgico**.¹⁶

5.1.5. Inhibidores de la degradación de la dopamina.

Inhibidores de la MAO-B.

La **selegilina y rasagilina** ejercen una inhibición **irreversible suicida a nivel periférico**, de manera que el enzima oxida el grupo propinil formando un **intermedio que inhibe la MAO-B**.² A dosis terapéuticas tienen una alta selectividad por la isoforma B, pero a dosis más elevadas también inhiben la isoforma A.¹⁷ La rasagilina es diez veces más potente que la selegilina.²

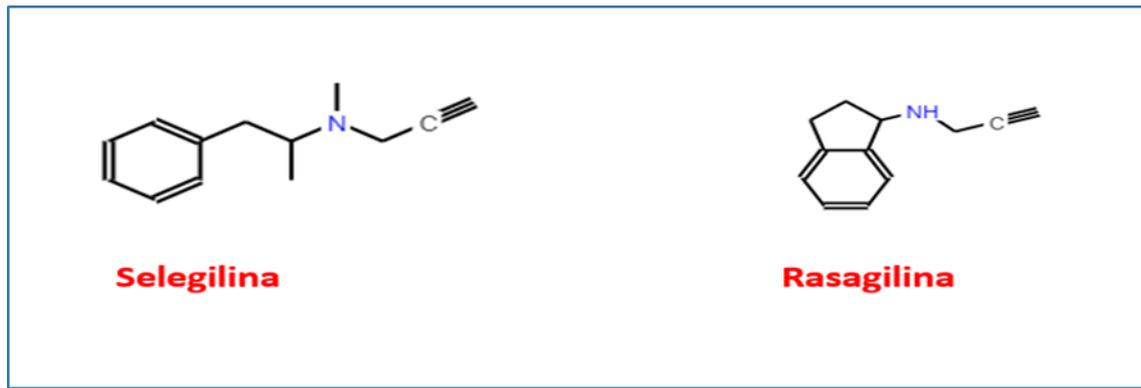


Figura.5. Inhibidores MAO-B.

La **oxidación por MAO-B** de los sustratos con grupo **amina** genera un **producto aldehído (DOPAL)**, H_2O_2 y **amoniaco**. Es evidente que la actividad de este enzima produce radicales libres de oxígeno (por la dismutación de H_2O_2) y aldehídos, ambos potencialmente tóxicos, de manera que se considera la un factor contribuyente a la neurodegeneración. Por ende, se han propuesto propiedades neuroprotectoras de los **inhibidores de MOA-B** como la selegilina además de efectos antiapoptóticos en preparados celulares.¹⁶

Su utilidad clínica radica en que pueden ser combinados con los agonistas de dopamina, memantina o anticolinérgicos para potenciar su efecto;¹⁶ e incluso pueden ser utilizados en monoterapia en pacientes intolerantes a la levodopa.² En monoterapia su efecto es mucho menor que el de los agonistas dopaminérgicos pero sus efectos adversos son también menos severos.¹⁶

No obstante, se utilizan **mayoritariamente junto a la levodopa en estadios avanzados de la enfermedad** generando una cierta mejoría en los síntomas motores y en las fluctuaciones de fin de dosis.² Asimismo, se ha demostrado que la resegilina favorece el sueño en pacientes con trastornos del sueño.¹⁶

Con respecto a la farmacocinética, la selegilina está sujeta a un metabolismo de primer paso hepático muy potente que genera metabolitos anfetamínicos potencialmente tóxicos.^{2,16}

Por si solos normalmente tienen una tolerancia muy buena aunque puedan ocasionar náuseas, dolor abdominal y otros síntomas digestivos.²

La **safinamida** tiene un **mecanismo de acción reversible** y es **utilizada de coadyuvante de la levodopa**. Posee propiedades antagonistas sobre los canales de calcio y sodio e inhibe la liberación de glutamato, mecanismos posiblemente responsables de su efecto neuroprotector.¹⁶ Sus efectos adversos más comunes son las disquinesias, caídas, náuseas e insomnio.

Por último, es importante mencionar, que su **coadministración con petidina está contraindicada** ya que incrementa el riesgo de síndrome serotoninérgico en administración conjunta con opioides y anti-depresivos.²⁵

Inhibidores COMT.

La enzima **catecol-O-metiltransferasa(COMT)** participa en el metabolismo de **catecolaminas endógenas**, incluida la dopamina, mediante la **conversión de 3-hidroxi en el anillo fenólico a un grupo 3-metoxi** reduciendo en gran medida su afinidad por los receptores; actúa del mismo modo a nivel de la

levodopa, impidiendo la conversión de esta en dopamina.¹⁶ La fuente de los grupos metilos provienen de la **S-adenosilmetionina** (SAM); la depleción de grupos metilo por exceso de degradación de levodopa y dopamina está siendo estudiada como posible fuente de toxicidad ya que estos participan en reacciones de detoxificación.¹⁶

Los **nitrocatecoles** son inhibidores **reversibles y selectivos de la COMT** utilizados en combinación con la levodopa;² se dividen en dos grupos principales: **inhibidores periféricos** (entacapona y opicapona de tercera generación)²⁶ y **activos centrales** (tolcapona). Los periféricos actúan sobre la degradación de la dopamina mientras que los activos centrales actúan tanto a nivel de la degradación de la dopamina como el de la levodopa. La tolcapona, al actuar sobre el sistema nervioso central, parece ejercer efectos beneficiosos en la depresión.¹⁶

La administración de **opicapona** debe de llevarse a cabo una vez al día tras la administración de la última dosis de levodopa para evitar interacciones. Asimismo, debe de considerarse la reducción de dosis en pacientes con problemas hepáticos por su mayoritario metabolismo hepático.²⁶

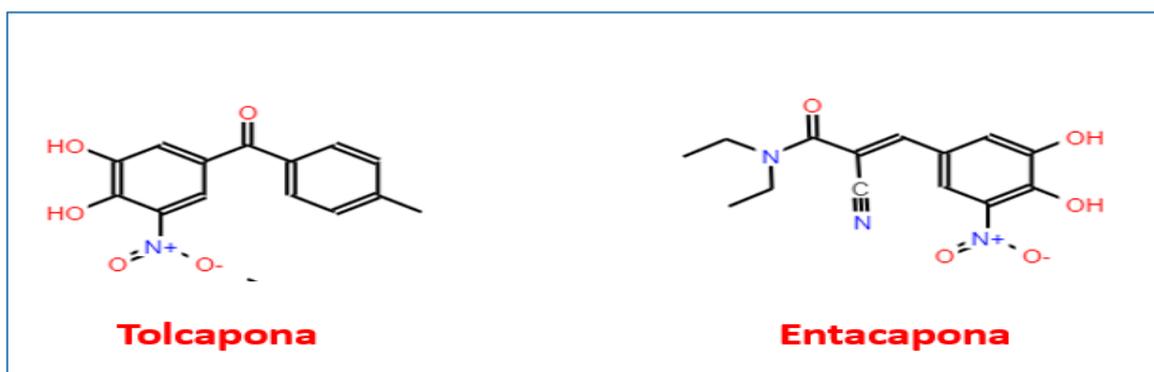


Figura.6. Inhibidores COMT,nitrocatecoles.²

El **efecto adverso** más común de la **entacapona** es un incremento en las **discinesias**, que se puede controlar disminuyendo la dosis de levodopa. Otros efectos secundarios son insomnio, vómitos, confusión, alucinaciones, diarrea y orina amarillenta. La **tolcapona** puede provocar, diarrea, náuseas y alteraciones hepáticas, desde un aumento en las transaminasas a toxicidad. Además, potencia la toxicidad de simpaticomiméticos y antidepresivos IMAO así como el efecto de la warfarina.²

5.1.6. Antimuscarínicos de acción central

Las células dopaminérgicas de la sustancia negra se proyectan sobre las células colinérgicas, por lo que un aumento de la actividad colinérgica en el estriado empeora los síntomas motores del Parkinson. La relación de ambos sistemas no está completamente aclarada pero en líneas generales la hiperactividad de las neuronas colinérgicas promueve una hipofunción dopaminérgica.²

Hoy en día se encuentran en desuso debido a que su efecto limitado en la actividad motora no compensa las pérdidas cognitivas y alteraciones psiquiátricas que presentan como efectos adversos más comunes.^{2,3} En la práctica clínica, se usan principalmente los **anticolinérgicos puros, trihexifenidilo y biperideno**.³

5.1.7. Amantadina.

Se trata de un **antiviral** que **reduce** ligeramente los **trastornos de movimiento**. Presenta un mecanismo de acción múltiple: Aumenta la liberación de de dopamina, inhibe parcialmente su recaptación y es un **agonista dopaminérgico y del receptor NMDA**.³ Entre sus reacciones adversas destacan, aumento en la libido, reticularis y edemas; en caso de acumulación puede generar psicosis tóxica.²

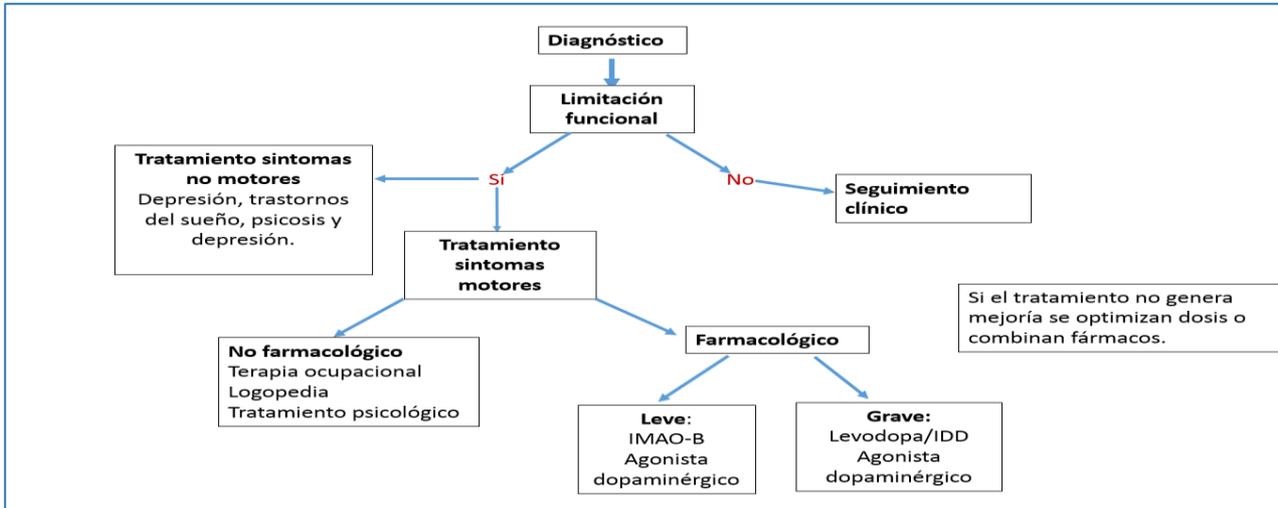


Figura.7. Algoritmo del tratamiento del Parkinson de diagnóstico reciente (Adaptación Guía de actuación para la enfermedad de Parkinson para profesionales de atención primaria y farmacia comunitaria).³

5.1.8. Nuevos horizontes en el tratamiento contra el Parkinson.

Tradicionalmente, el tratamiento contra el Parkinson se basa en **restablecer los niveles de dopamina** sinápticos, con la consiguiente mejoría de los síntomas motores. En cambio, **esto no supone una corrección del mecanismo subyacente responsable de la enfermedad**.⁸

De ahí que en los últimos años, se pretende dilucidar los mecanismos de **neurodegeneración** con el fin de desarrollar fármacos que retarden su progresión haciendo especial hincapié en las deficiencias en el metabolismo de la alfa-sinucleína.

Metabolismo de las alfa-sinucleínas.

Los niveles de **alfa-sinucleínas** dependen de un estrecho **equilibrio entre su síntesis, polimerización, agregación y aclaramiento**; tanto **deficiencias** en los mecanismos de degradación y eliminación (sistema ubiquitina-proteosoma y la degradación lisosomal) como un aumento de la síntesis y formación de fibrillas pueden provocar su acumulación y consiguiente formación de **cuerpos de Lewy**.^{27,28}

La alfa-sinucleína actúa de forma análoga a una **proteína-prion** ya que es capaz de propagarse y formar agregados nocivos. Presenta una **isoforma nativa soluble (alfa)** que en condiciones de estrés oxidativo se transforma en una **lámina beta insoluble** y resistente a las proteasas, punto de partida de la agregación neurotóxica.²⁹

La **alfa-sinucleína** existe en diversos estados reversibles que se encuentran en equilibrio dinámico según las condiciones termodinámicas; los monómeros interactúan para formar dímeros inestables que crecen

lentamente para formar **oligómeros de morfología variada**, que pueden polimerizarse a su vez en fibrillas que a su vez forman los cuerpos de **Lewy tóxicos**.

De forma análoga a otras **proteínas-priones**,²⁹ esta **agregación patológica se puede extender fácilmente de célula a célula** por endocitosis, penetración directa o internalización mediada por receptores. Los pequeños agregados se propagan como semillas de célula a célula de manera exponencial, formando nuevas fibrillas y oligómeros.²⁷

Según los estudios de Braak et al, **la alfa-sinucleína proviene del intestino**; esta se desplaza a través del nervio vago para colonizar el mesencéfalo donde se propaga como si se tratase de un prion.²⁹ Es probable que alteraciones en la **microbiota** predispongan al individuo en la acumulación de alfa-sinucleína en el intestino, siendo por tanto esencial que se continúe estudiando la relación dieta-microbiota-parkinson.³⁰

Las deposiciones de alfa sinucleína están directamente relacionadas con la muerte de las células dopaminérgicas por un desajuste de la homeostasis sináptica y del recambio de neurotransmisores, así como por una alteración en la funcionalidad del citoesqueleto. Sin embargo, todavía se requieren estudios adicionales al respecto para profundizar más en los mecanismos implicados.²⁸

Así, la reducción de los niveles de alfa-sinucleínas intracelulares y de la formación de oligómeros (mediante la estabilización de los monómeros o desestabilización de las fibrillas y oligómeros) así como la minimización de su transmisión directa son estrategias muy interesantes que pretenden retrasar la degeneración neuronal.²⁸

Actualmente, existen tres enfoques posibles en el **tratamiento del Parkinson** actuando directamente sobre el metabolismo de las alfa-sinucleínas:

- 1) **El silenciamiento genético.**
- 2) **La interrupción de la formación de los agregados con moléculas de muy pequeño peso molecular.**
- 3) **La inmunoterapia.**²⁸

El **silenciamiento génico** se basa en la reducción de la expresión de la proteína usando terapia génica. Aunque conceptualmente el planteamiento sea perfecto, en la práctica tiene muchas limitaciones técnicas y ciertos riesgos como el posible desarrollo de déficits funcionales en el sistema nigroestriatal.

Por tanto, una mejor estrategia sería **interrumpir la formación de los agregados y polímeros actuando de forma directa sobre su ensamblaje mediante el uso de inhibidores de bajo peso molecular**. Estas moléculas, en fase de investigación, se pueden dividir en dos grupos según su estructura, **polifenólicas** y **no polifenólicas**.²⁸

-Las polifenólicas, como la epigallocatequina galato, presentan una estructura rica en grupos OH, que rompen los puentes de hidrógeno que se establecen entre los componentes de los agregados, además de anillos aromáticos que forman interacciones π - π fácilmente asociables a las láminas beta de la alfa sinucleína

-Las moléculas no polifenólicas, como los terpenoides, presentan una estructura también plana y rica en anillos aromáticos de modo que los estudios estructura-actividad demuestran que estas características son esenciales en la actividad antiagregante.²⁷

A pesar de su actividad intrínseca, muchas de estas moléculas, como por ejemplo la curcumina tienen un baja biodisponibilidad, rápido metabolismo y baja estabilidad, por lo que se tendrán que desarrollar diferentes estrategias (como el uso de ciclodextrinas) para contrarrestar estas limitaciones y poder aplicarlas en modelos in vivo.²⁷

Con relación a la **inmunoterapia**, en la actualidad existen **anticuerpos monoclonales extracelulares** a nivel de ensayos clínicos, cuya diana son los agregados de alfa-sinucleína. Los anticuerpos monoclonales extracelulares todavía presentan una selectividad parcial por su diana lo que conlleva a la necesidad de sucesivas administraciones. Otra estrategia serían los **anticuerpos intracelulares**, fragmentos de anticuerpos recombinantes, que actúan sobre proteínas producidas por la célula que al mismo tiempo fabrica los propios anticuerpos; esta técnica incrementa en gran medida **la selectividad**.²⁸

Otras dianas terapéuticas en investigación.

Además de los mecanismos de estabilización y ensamblaje de los agregados de la alfa-sinucleína ^{27,28} existen otras dianas en investigación como el receptor de adenosina A1,³¹ el receptor de adenosina A2a,³² los receptores de estrógenos,³³ la quinasa LRRK2^{34,35} y la PARP-1.³⁶ Estas actúan mayoritariamente de forma indirecta sobre la neurodegeneración neuronal.

Diana	Mecanismo fisiopatológico.	Posibles aplicaciones en el tratamiento del Parkinson
Receptores de Adenosina A2a	La actividad adenosinérgica mediada por los receptores A2 inhibe la actividad dopaminérgica en los ganglios basales llegando a proponerse un mecanismo basado en la estimulación de la vía indirecta, inhibitoria del movimiento. ³²	Una acción antagónica sobre el receptor A2 podría potencialmente favorecer la actividad motora. ³²
Receptores estrogénicos	La activación de los receptores nucleares estrogénicos favorece la protección neuronal en ratones ya que se ve aumentada la transcripción de las E3 ligasas que potencian la degradación de sustratos involucrados en la degeneración neuronal como PARP-1. Las E3 ligasas transfieren la ubiquitina al sustrato para que pueda ser más tarde detectado y degradado por el proteosoma. ³³	En la actualidad está siendo investigada la liquirtigenina , procedente del regaliz, en la activación de los receptores estrogénicos. ³³
Receptores de adenosina A1	Los receptores de adenosina A1 presentan propiedades neuroprotectoras a corto plazo. Sin embargo, su activación sostenida en el tiempo interrumpe el transporte de la alfa-sinucleína a los lisosomas , por lo que incrementa su acumulación. ³¹	

LRRK2	<p>Se trata de una serin treonin quinasa relacionada con múltiples procesos celulares como la función mitocondrial, la regulación de la autofagia y la señalización celular.⁴ Numerosos estudios están demostrando que presenta un papel importante en la modulación vesicular.³⁵ Algunas formas mutantes de LRRK2 (gen PARK8) están asociadas a formas hereditarias de la enfermedad Parkinson autosómicas recesivas, contribuyendo a la formación de cuerpos de Lewy.³⁴</p>	<p>Las mutaciones exacerbaban la actividad kinasa de LRRK2, por lo que su inhibición es una de las principales estrategias terapéuticas en investigación. Con este fin, se están desarrollando inhibidores de LRRK2 con estructuras variadas en la actualidad poco selectivos. Por esta razón, se teoriza con nuevas modalidades de fármacos heterobifuncionales denominados PROTAC, se unen simultáneamente a la proteína diana, en este caso las formas mutadas de LRRK2, y a la ubiquitin ligasa³⁷ permitiendo la degradación selectiva de la primera por el proteosoma.³⁴</p>
PARP-1 (Poli ADP ribosa polimerasa-1)	<p>PARP-1 es una polimerasa que modifica las proteínas nucleares mediante la adición de unidades de poli ADP ribosas. Se ha observado que la inyección de fibrillas de alfa-sinucleínas preformadas en el cerebro del ratón inducen daño en el ADN mediado por monóxido de nitrógeno que activa PARP-1, el cual añade unidades de PAR a la alfa-sinucleína. Esto facilita la polimerización de los monómeros en fibrillas y la transmisión a otras células.³⁶</p>	<p>La inhibición de PARP-1 podría tener relevancia en el tratamiento del Parkinson y otras alfa sinucleinopatías.³⁸</p>

Tabla5. Otras Dianas terapéuticas en investigación en la Enfermedad de Parkinson.

6. Conclusiones.

- La enfermedad de Parkinson se caracteriza por una progresión lenta pero que acaba incapacitando al paciente. El envejecimiento de la población supone un mayor impacto de esta enfermedad, aunque en la actualidad hasta un 20% de los pacientes son menores de 50 años
- En la enfermedad de Parkinson, la vía indirecta se encuentra sobre estimulada con respecto a la directa en los ganglios basales
- La farmacología existente permite retrasar la incapacidad pero no interrumpe el proceso neurodegenerativo subyacente.
- La farmacología aplicada en la clínica se basa en la restauración de los niveles de dopamina; la levodopa sigue siendo la principal pieza del arsenal terapéutico a pesar sus efectos adversos y falta de eficacia a largo plazo.
- La farmacología en investigación se basa en retrasar al máximo los procesos neurodegenerativos que conllevan a la muerte neuronal de la sustancia negra. En la actualidad se está haciendo especial hincapié en la alfa-sinucleína y posibles maneras de retrasar su agregación y acumulación en la formación de

cuerpos de Lewy. Se están investigando moléculas que actúan directamente sobre la alfa sinucleína y otras dianas que están asociadas su agregación de forma indirecta.

7. Bibliografía

(1) Guide Parcours de soins maladie de parkinson [Internet] 5 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX : Haute Autorité de Santé Service information – communication ; 2016 [actualizado 2016 ; citado 5 oct 2019] ; Disponible en :

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_parkinson.pdf

(2) Pazos A; Pascual. Farmacología de los movimientos anormales. Fármacos anti espásticos. En: Jesús Flórez, editores. Farmacología Humana. 6ª edición. Lugar de publicación: Elsevier España SI; 2014.p. 502-518.

(3) Juan Prieto Matos. Guía de actuación sobre la enfermedad de Parkinson para profesionales de atención primaria y farmacia comunitaria [Internet] Consejo General de colegios de farmacéuticos Federación Española Parkinson SEMERGEN Sociedad Española de neurología; 2019 [citado 10 oct 2019]; Disponible en:

<https://www.portalfarma.com/Ciudadanos/saludpublica/enfermedadesneurodegenerativas/parkinson/Documents/2019-guia-parkinson.pdf>.

(4) David G. Standeart. Parkinson's disease handbook [Internet]. 135 Parkinson Avenue Staten Island, NY 103051-800-223-2732: American parkinson disease association [citado en 20/9/2019)]. Disponible en :

https://www.apdaparkinson.org/wp-content/uploads/2017/02/APDA1703_Basic-Handbook-D5V4-4web.pdf?eType=EmailConfirmation&eld=455d2e4f-e619-42fb-9d01-39665e022f1

(5) Rita Levi Montalcini .Neurological Disorders public health challenges [Internet] 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland : World Health organization; 2007 [10/2019]; Disponible en :

https://www.who.int/mental_health/neurology/neurodiso/en/.

(6) www.isanidad.com [internet]. Isanidad [actualizado 6 abr 2018, citado 20 dic 2019]. Disponible en:

<http://isanidad.com/109637/el-parkinson-implica-un-gasto-sociosanitario-de-hasta-mas-de-17-000-euros-anuales-por-paciente/>

(7) [esparkinson.es](http://www.esparkinson.es) [internet]. Madrid: Federación española Parkinson [citado 7 Oct 2019]. Disponible en:

<https://www.esparkinson.es/espacio-parkinson/conocer-la-enfermedad/#causas>.

(8) American Parkinson Disease association [internet]. 135 Parkinson Avenue Staten Island, NY 10305 : American parkinson disease association [citado 24/09/2019]. Disponible en: <https://www.apdaparkinson.org/what-is-parkinsons/causes/>

<https://www.apdaparkinson.org/what-is-parkinsons/causes/>

(9) Mahlon R. De Long, Jorge L. Juncos. Enfermedad del Parkinson y otros trastornos extrapiramidales del movimiento. En: Anthony S. Fauci. Harrison Principios de Medicina interna. Vol2. 18ª edición. Mexico: Mc Graw Hill; 2008. P 2514-2554.

(10) Romo Gutierrez. Genetic factors associated with dementia in parkinson disease. Gaceta Médica de México [internet]. 2015 [15/10/2019]; Vol 151:110-118. Disponible en:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Factores+gen%C3%A9ticos+de+la+demenia+en+la+enfermedad+de+Parkinson+\(EP\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Factores+gen%C3%A9ticos+de+la+demenia+en+la+enfermedad+de+Parkinson+(EP))

(11) Srinivansa Reddy Bonam, Fenjuan Wang. Lysosomes as a therapeutic target [Internet]. Nature Reviews Drug Discovery. 2019 [citado 24 octubre 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31477883>.

- (12) David G standaert. Pharmacology of Dopaminergic Neurotransmission. En: David E Golan. Principles of Pharmacology. 4ª edición. China: Wolters Kluwe; 2017. 207-226
- (13) Marín D, Carmona H, Ibarra M, Gámez M. Enfermedad de Parkinson: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Rev Univ Ind Santander Salud [internet]. 2018 [citado 15 dic 2019]; vol 50(1): 79-92. Disponible en: <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/article/view/8004/8155>
- (14) synapticpg.com [Internet]. SPG comunicaciones 2018-2019 [citado 13 dic 2019]. Disponible en: http://synapticpg.com/epark_fisiopatologia.html
- (15) Enric Duaso Magaña. Guía de buena práctica en geriatría Enfermedad de parkinson. 1ª edición. España: Sociedad Española de Geriatría y Gerontología, Sociedad Española de Neurología y ELSEVIER ESPAÑA, S.L; 2009. Disponible en: <https://www.segg.es/media/descargas/Acreditacion%20de%20Calidad%20SEGG/CentrosDia/GUIA%20GERIATRIA.%20Parkinson.pdf>
- (16) John P.M Fingberg. Inhibitors of MOA-B and COMT : their efectos on brain dopamine levels and uses in Parkinson's disease. Journal of neural transmission [internet]. 2018 [10/2019]; vol16: 433-448. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1952-7>
- (17) Graham L.Patrik. Medicinal Chemistry. 5ª ed. Oxford: Oxford university press; 2013.
- (18) Montioli R, Voltattorni CB, Bertoldi. Parkinson's Disease: Recent Updates in the Identification of Human Dopa Decarboxylase Inhibitors. Curr Drug Metab [internet]. 2016; vol 17(5):513-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27025882>
- (19) Paolini Cánovas F, Trambasco N, Parnerttil. Levodopa treatment in Parkinson's disease : Earlier or later ? Ann Transl Med. 2019; vol7 (suppl 6): s189.
- (20) Alonso Cánovas A, Luquin Piudo R, García Ruiz-Espiga P, Burguera JA, Campos Arillo V, Castro A, et al. Agonistas dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson. Neurología. 2014; vol 29: 230—241
- (21) CIMA [Internet]. Madrid: Agencia española del medicamento y productos sanitarios; 2017 [octubre 2017; octubre 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/59872/FT_59872.html
- (22) Kelly E. Lyons, Rajesh Pathwa, Neal Harmanowith, Thomas Davis, Fernando Pagan. Changing the treatment paradigm for Parkinson's disease psychosis with pimavanserin. Expert review of clinical pharmacology [internet]. 2019 [10/2019] ; 12 : 681-691. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17512433.2019.1623669?journalCode=ierj20>
- (23) Diccionario médico [internet]. Navarra: Clínica universidad de Navarra; 2019 [16 diciembre 2019] Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/ergolina>
- (24) Alonso Canovas A, Luquin Piudo R, Garcia Ruiz Espiga et al. Agonistas dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson. Neurología. 2014; vol29: 230-241.
- (25) Australian Prescriber [Internet]. Sydney: NPs Medicine wise; 2019 [Febrero 2019; octubre 2019]. Disponible en: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/safinamide-for-parkinsons-disease>

- (26) András Salamon, Dénes Zádori, László Szpisjak, Péter Klivényi, László Vécsei. Opicapone for the treatment of Parkinson's disease an update. Expert Opinion on Pharmacotherapy [Internet].2019 [11/2019] ; Vol20 :2201- 2207. Disponible en : <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14656566.2019.1681971>
- (27) Valentina Oliveri. Toward the discovery and development of effective modulators of α -synuclein amyloid aggregation. Eur J Med Chem [Internet] .2019 [11/2019] ; Vol 167:10-36 Disponible en : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523419300650>
- (28) Longhena F, Faustini G, Brembati V, Pizzi M, Bellucci A. The good and bad of therapeutic strategies that directly target α -synuclein. IUBMB Life [Internet]. 2019 [11/2019];1–11. Disponible en : <https://doi.org/10.1002/iub.2194>
- (29) Alex Mazurskyy, Jason Howitt. Initiation and Transmission of α -Synuclein Pathology in Parkinson's Disease. Neurochem Res [Internet]. 2019 [11/2019] ; Vol 44 :2685-2694. Disponible en : <https://link.springer.com/article/10.1007/s11064-019-02896-0#citeas>
- (30) Carmen D. Rietdijk, Paula Perez-Pardo, Johan Garssen, Richard J. A. van Wezel,3,4 and Aletta D. Kraneveld. Exploring Braak's Hypothesis of Parkinson's Disease. Front Neurol. [internet].2017 [12/2019]; Vol8: 37. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5304413/>
- (31) Alex France. M Monteiro et al. Computational studies applied to flavonoids against Alzheimer's and Parkinson's diseases. Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity [Internet]. 2018[11/2019] ; Volume(2018). Disponible en : <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2018/7912765/>
- (32) Lv YC, Gao AB, Yang J, Zhong LY, Jia B, Ouyang SH, Gui L, Peng TH, Sun S, Cayabyab FS. Long-term adenosine A1 receptor activation-induced sortilin expression promotes α -synuclein upregulation in dopaminergic neurons. Neural Regen Res [Internet].2020 [10/2019];vol 15:712-23. Disponible en: <http://www.nrronline.org/text.asp?2020/15/4/712/266916>
- (33) Hjoyung Kim et al. Estrogen receptor activation contributes to RNF146 expression and neuroprotection in Parkinson's disease models. Oncotarget [internet].2017 [10/2019]: 106721-10679. Disponible en: <http://www.oncotarget.com/>
- (34) Sofia Domingos, Teresa Duarte, Lucília Saraiva, Rita C Guedes, Rui Moreira. Targeting leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) for the treatment of Parkinson's disease. Future Med Chem [Internet].2019 [10/2019] ; vol11 : 1953–1977. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31517532>
- (35) Rassu M, Biosa A, Galioto M, et al. Levetiracetam treatment ameliorates LRRK2 pathological mutant phenotype. J Cell Mol Med [internet]. 2019[11/2019];vol23: 8505–8510.Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31560168>
- (36) Tae-in Kam, Xiabo Mao. Poly(ADP-ribose) drives pathologic α -synuclein neurodegeneration in Parkinson's disease. Science [internet].2018[12/2019]; vol 362. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/362/6414/eaat8407/tab-pdf>.
- (37) Mu X, Bai L2, Xu Y, Wang J3, Lu. Protein targeting chimeric molecules specific for dual bromodomain 4 (BRD4) and Polo-like kinase 1 (PLK1) proteins in acute myeloid leukemia cells. Biochem Biophys Res Commun [internet].2019 [11/2019]; vol 521:833-839 Disponible en : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X19321278>
- (38) Abby L Olsen, Mel B. Feany. PARP Inhibitors and Parkinson's Disease. N Engl J Med [internet]. 2019[12/2019] ; vol 380 : 492-494. Disponible en : <https://www.nejm.org/10.1056/NEJMcibr1814680>

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia y el/la Tutor/a no se hacen responsables de la información contenida en el mismo.