

8. U. Bonuccelli, P. del Dotto. Nuevos horizontes farmacológicos en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. *Neurology* 2006;67:S30-S38. Muchos de los fallos motores que definen la enfermedad de Parkinson (EP) son resultado directo de la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. En la actualidad, la levodopa continúa siendo el fármaco más poderoso para el tratamiento sintomático de esta enfermedad. Sin embargo, las complicaciones motoras del tratamiento crónico con L-dopa constituyen una importante limitación para esta terapia. Lentificar o posponer el avance de la enfermedad con tratamientos neuroprotectores puede retrasar la necesidad de L-dopa. En los últimos años se han producido nuevos avances en la investigación de los mecanismos patogénicos de la neurodegeneración en la EP.

Las deficiencias en la función mitocondrial, el incremento de la agresión oxidativa, la apoptosis, la excitotoxicidad y la inflamación son parte de los procesos que desembocan en la neurodegeneración. Los fármacos que actualmente se encuentran bajo escrutinio clínico como neuroprotectores comprenden moléculas que combinan una o más de las siguientes propiedades: 1) inhibición de la monoaminoxidasa (rasagilina, safinamida); 2) mejoría mitocondrial (coenzima Q10, creatina); 3) actividad antiapoptótica; 4) actividad antiinflamatoria; 5) inhibición de la agregación de proteína, y 6) actividad neurotrófica. Con la enfermedad de Parkinson en estado avanzado, la combinación del avance de la enfermedad con el tratamiento de L-dopa conduce a la aparición de complicaciones motoras, especialmente la desaparición prematura del efecto de la dosis, fluctuaciones bruscas e imprevisibles de la respuesta, discinesia y distonías. La estimulación pulsátil no fisiológica de los receptores estriados de dopamina, que producen los fármacos dopaminérgicos actualmente disponibles, puede provocar un desajuste de muchos sistemas neurotransmisores dentro de los ganglios basales, principalmente situados en las neuronas estriadas de la espina media. Éstas comprenden alteraciones de los receptores glutamatérgicos, serotoninérgicos, adrenérgicos y de adenosina A_{2A} . Las nuevas estrategias de intervención farmacológica con terapias no dopaminérgicas prometen ofrecer un control eficaz y hasta la desaparición de las complicaciones de la respuesta motora. De especial interés son los fármacos antagonistas de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) y ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (AMPA), así como los fármacos que actúan sobre los receptores 5-HT subtipo 2A, alfa-2-adrenérgico y de adenosina A_2 . Las futuras estrategias también podrán enfocarse en los componentes presinápticos y postsinápticos que regulan el patrón de disparo de las neuronas de los ganglios basales, como por ejemplo las proteínas de la vesícula sináptica, los mecanismos no sinápticos de conexión comunicante, o los sistemas de transducción de señal que modulan el estado de fosforilación de los receptores glutamatérgicos.