

Universidad Autónoma del Estado de México
 Facultad de Medicina
 Unidad de Aprendizaje: Farmacología
 Programa Educativo: Médico Cirujano
 Espacio Académico: Facultad de Medicina
 Responsable de la Elaboración: M.A.M. Ricardo Paulino José Gallardo Díaz
 Fecha de elaboración: Septiembre de 2019

Guion Explicativo

La Unidad III de la Unidad de Aprendizaje de Farmacología de la Licenciatura de Médico Cirujano, comprende FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO

CENTRAL entre los que se encuentra la Subunidad número 2.2.6.

FÁRMACOS DE LAS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO.

ENFERMEDAD DE PARKINSON

DIPOSITIVA	EXPLICACIÓN
1	Portada e Identificación Institucional, título y quien es el autor
2	Título de la diapositiva: OBJETIVO DE LA PRESENTACIÓN. Al finalizar la revisión de la temática el lector habrá entendido y comprendido la importancia del estudio de las trastornos del movimiento, específicamente de la Enfermedad de Parkinson. El lector deberá analizar todos y cada uno de los conceptos relacionados con las patologías señaladas dado que cada vez su presencia en la clínica es más frecuente dado la presencia de poblaciones más viejas cada año. Finalmente el alumno dispondrá de un arsenal terapéutico para que en la clínica pueda opinar y en su caso otorgar un tratamiento farmacológico.
3	El estudio del Sistema Nervioso implica para el estudiante saber y conocer los mecanismos de control relacionados con los neurotransmisores y la aplicabilidad de las drogas para excitar o inhibir las respuestas en el interés de controlar las funciones y los padecimientos propios al SNC y SNA, considerando entre ellos a los Trastornos del Movimiento, incluyendo la Enfermedad de Parkinson.
4	Se comentan los trastornos del movimiento, que se clasifican en "hipocinéticos e hiperkinéticos". La Enfermedad de Parkinson se enlista dentro de los trastornos hipocinéticos, la que es considerada como una lesión en los ganglios basales que se expresa como una anomalía en el movimiento.
5 y 6	Dentro de los trastornos hipocinéticos se menciona a la Parálisis

	supranuclear progresiva, que imposibilita el movimiento de los ojos y debilita la musculatura de la garganta. Se muestra una fotografía de una persona con parálisis supranuclear progresiva.
7	TRASTORNOS HIPERCINÉTICOS. Son: temblor, mioclonías, corea, atetosis, balismo, distonías, esterotipias, tics. Se comentan cada uno de ellos, definiéndolos como trastornos del movimiento; señalando las posibilidades de tratamiento medicamentoso, el cual es sintomático; pues en la mayoría de tales anomalías se desconoce su causa. Se presentan tres columnas: en la de la izquierda está el NOMBRE del padecimiento, en la segunda se conceptúa la enfermedad y en la de la derecha se mencionan los fármacos que pueden llegar a emplearse para el control de los síntomas.
8 y 9	En las dos diapositivas se muestran los trastornos del movimiento (columna de la izquierda), en la columna central se detallan las características clínicas de los trastornos enlistados; en tanto que en la de la derecha se observan los fármacos que pueden emplearse.
10	ENFERMEDAD DE PARKINSON. En la diapositiva se conceptúa a la Enfermedad de Parkinson como un: trastorno degenerativo y lentamente progresivo del sistema nervioso que presenta varias características particulares: temblor de reposo, lentitud en la iniciación de movimientos y rigidez muscular. Es una lesión de los ganglios basales, en la que hay disminución de dopamina y el exceso de acetilcolina provoca la sintomatología propia de tal enfermedad.
11	Título de la diapositiva: Enfermedad de Parkinson . Se conceptúa la enfermedad como: El Parkinson o parálisis agitante es un trastorno que suele presentarse en edades avanzadas de la edad media (después de los 45 años de edad). Se comenta la posibilidad de origen genético de la enfermedad. Se menciona la PATOGENIA: se relaciona con una combinación de degradación alterada de proteínas, acumulación y agregación intracelular de proteínas, estrés oxidativo, lesión mitocondrial, secuencias inflamatorias y apoptosis; como causas de la enfermedad que nos ocupa.
12	Se presenta el Cuadro Clínico de la enfermedad que nos ocupa: Postura encorvada, rigidez y lentitud de movimientos (parálisis cerúlea), inexpresividad facial, temblor rítmico que se presenta con los movimientos voluntarios (parálisis agitante).
13 y 14	Inhibición, excitación; acetilcolina y dopamina. En las diapositivas se comenta en un cerebro normal donde se encuentran los niveles de dopamina y acetilcolina en equilibrio e igualados en sus funciones inhibitorias y excitatorias . Y cuando se reducen los niveles de dopamina, se rompe dicho equilibrio pues la acetilcolina comienza a tener un exceso en

	<p>su actividad excitatoria, lo que provoca la enfermedad de Parkinson. Ubicando la dopamina que se encuentra en la Pars Compacta de la sustancia negra y se ignoran las causas por las que sus neuronas mueren y dejan de mantener el sistema en equilibrio sobre el Cuerpo Estriado. Desde el núcleo caudado y el putamen, existe una vía hacia la sustancia negra que segrega el neurotransmisor inhibitorio GABA (ácido gamma aminobutírico).</p>
15	<p>Esquema en el que se muestra cómo funciona el cerebro normal en relación con los neurotransmisores de acetilcolina, dopamina y GABA con la Vía nigroestriada. Se menciona como en la Enfermedad de Parkinson se pierde la dopamina, con ello la vía colinérgica (Acetilcolina) comienza a excitar de manera excesiva a los ganglios basales; provocando la sintomatología propia de la enfermedad. Se señala a los ganglios basales para el Control de los movimientos voluntarios. Incluyen cuerpo estriado, Globo Pálido, Núcleo subtalámico y sustancia negra</p>
16	<p>SUBTITULO: Tratamiento farmacológico de la Enfermedad de Parkinson</p>
17 y 18	<p>ANTIPARKINSONIANOS. Para un máximo beneficio medicamentoso se considera que deben ocuparse los receptores D1 y D2. Así como el efecto de los antiparkinsonianos dopaminérgicos depende de la estimulación de los receptores D2. Además, es posible se requiera la estimulación de los receptores D1 para un beneficio máximo. Localizando los receptores D1 en la zona compacta de la sustancia negra, y de manera Pre-sináptica en axones del cuerpo estriado que provienen de neuronas corticales y de las células dopaminérgicas de la sustancia negra. En tanto que los D2 se localizan Postsinápticamente en neuronas del cuerpo estriado y Presináptica en los axones en la sustancia negra de los Ganglios Basales.</p>
19	<p>Antiparkinsonianos. Los fármacos empleados para controlar la Enfermedad de Parkinson son: LEVODOPA, LERGOTRILO, BROMOCRIPTINA, SELEGILINA, RESAGILINA, ENTACAPONA, TOLCAPONA, AMANTADINA y BLOQUEADORES DE ACETILCOLINA. Aparecen clasificados por grupo.</p>
20	<p>LEVODOPA. La dopamina es un neurotransmisor sintetizado en el cerebro. Cuando se administra por V.O. NO atraviesa la barrera hematoencefálica y directamente en la circulación carece de efectos terapéuticos. Sin embargo, la -3(3,4-dihidroxifenil)-L-alanina; precursor inmediato de la dopamina; penetra al cerebro donde es descarboxilado a dopamina.</p>

21, 22 y 23	<p>LEVODOPA. Farmacocinética. Levodopa se absorbe rápidamente en el I.D.; lo que depende del vaciamiento gástrico y del pH. Los alimentos retrasan la aparición de levodopa en el plasma. Algunos aminoácidos compiten con la levodopa para su transporte en el I.D. y sangre-cerebro. La concentración plasmática se alcanza en 1-2 hrs. Su excreción: Los metabolitos aparecen en orina a las 8 hrs., son: ÁCIDO 3-METOXI-4-HIDROXIFENILACETICO (HVA) y ÁCIDO DIHIDROXIFENILACETICO (DOPAC). Se considera que sólo el 3% de la dosis penetra al cerebro. Biotransformación, Levodopa, es descarboxilada a Dopamina; no penetra el cerebro. Para que llegue al cerebro la levodopa se administra en combinación con un inhibidor de la DOPA DESCARBOXILASA, que no penetra la barrera hematoencefálica: CARBIDOPA. Se menciona el medicamento SINEMET, así como las concentraciones que se encuentran en el mercado.</p>
24	<p>LEVODOPA + CARBIDOPA. La levodopa atraviesa la barrera hematoencefálica y penetra al SNC para convertirse en DOPAMINA, la cual controlará el Parkinson. La Carbidopa es un inhibidor de la DOPA DESCARBOXILASA, enzima que convierte la L-DOPA en DOPAMINA; no atraviesa la barrera hematoencefálica.</p>
25	<p>USOS CLÍNICOS. Mejores resultados en los primeros años del tratamiento, después de 3-4 disminuyen. Puede presentarse el efecto variable: disminuye el efecto de la dosis, incluso puede perderse por completo la capacidad de respuesta por desaparición de las terminaciones nerviosas nigro-estriadas dopaminérgicas o por padecimientos que afectan los receptores dopaminérgicos del Cuerpo Estriado. Es importante señalar que el tratamiento con levodopa no detiene la progresión del padecimiento, sin embargo, cuanto más temprano es el inicio del tratamiento menor es la mortalidad.</p>
26, 27, 28, 29 y 30	<p>EFFECTOS ADVERSOS. Son diversos y afectan diferentes órganos: anorexia, náusea y vómito; disminuyen administrando el medicamento con los alimentos o con la posología separada. La combinación Levodopa+ carbidopa: disminuyen los efectos hasta en un 80% de los pacientes. Pueden minimizarse si la dosis del fármaco se divide con las comidas. Entre los cardiovasculares tenemos: Arritmias cardíacas: taquicardia, extrasístoles, fibrilación auricular; por formación periférica de catecolaminas. Se deben al incremento en la formación periférica de catecolaminas. Hipotensión postural o HAS (IMAO o simpaticomiméticos no selectivos). Se comentan las Discinecias y efectos conductuales provocados por el consumo del fármaco. En la diapositiva 30 se habla de las</p>

	<p>“Fluctuaciones en la respuesta”, destacando el fenómeno de “ENCENDIDO y APAGADO”. Como efectos adversos diversos se presenta: Midriasis, Precipitación del ataque de glaucoma agudo, Discrasias sanguíneas, Coombs positiva con datos de hemolisis, Bochornos, Agravamiento o precipitación de la gota, Anormalidades del gusto u olfato, Coloración parduzca de la saliva, orina o secreciones vaginales, Priapismo, Aumento leve del nitrógeno ureico, de las transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina séricas.</p>
31	<p>Se comenta que la SUSPENSIÓN DEL FÁRMACO Puede ser útil para alivio de las reacciones adversas, poco útil en el control del encendido-apagado. En tanto que las interacciones medicamentosas suelen suceder con: Piridoxina, potencia el metabolismo extracerebral de levodopa; evita el efecto terapéutico. Se corrige con carbidopa. No utilizarse en pacientes que toman IMAOA; riesgo de HAS.</p>
32	<p>Contraindicaciones. Psicóticos, exacerba el trastorno mental, Glaucoma de ángulo cerrado, Cardiopatas, Úlcera péptica activa, Pacientes con antecedentes de melanoma maligno o en pacientes con lesiones cutáneas no diagnosticadas.</p>
33	<p>SUBTÍTULO. AGONISTAS DE DOPAMINA. Son fármacos que alcanzan el cerebro, atraviesan la “barrera hematoencefálica” y deben de considerarse como coadyuvantes en el tratamiento del Parkinson.</p>
34	<p>AGONISTAS DE DOPAMINA. Actúan directamente sobre el receptor de dopamina. Tienen un efecto benéfico adicional. Son: PIRIBEDIL que manifiesta efectos adversos intensos; LERGOTRIL. Ambos fármacos no son útiles en clínica. BROMOCRIPTINA, pertenece a los alcaloides del Cornezuelo; al igual que PERGOLIDA, PRAMIPEXOL y ROPINIROL.</p>
35	<p>AGONISTAS DE DOPAMINA. Sus usos se relacionan con una menor incidencia de la variación de la respuesta y las discinesias por levodopa. El tratamiento se inicia con un agonista de dopamina y posteriormente se agrega la levodopa+carbidopa. La dosis del agonista se incrementa gradualmente, dependiendo de la respuesta y la tolerancia.</p>
36	<p>BROMOCRIPTINA. Agonista D2; se usa en Parkinson e Hiperprolactinemia. Absorción variable en el tubo digestivo.; alcanza concentraciones máximas en 1-2 hrs.. Excreción en bilis y heces. Dosis de 7.5 a 30 mgs; se incrementa en 2-3 meses, según la aparición de reacciones adversas</p>
37	<p>PERGOLIDA. Agonista de dopamina, derivado del Cornezuelo del Centeno. Agonista de receptores D1 y D2. Incrementa el</p>

	tiempo de variación de la respuesta, disminuir levo dopa. Dosis 0.05 mg/día/4 semanas y se incrementa por beneficio.
38	PRAMIPEXOL. Se usa por V.O. Actúa sobre receptores D3. Se emplea en Parkinson moderado y enfermedad avanzada, para disminuir la dosis de levodopa. Tiene un efecto neuroprotector: limpiar de peróxido de hidrógeno e incrementa la actividad neurotrófica en el cultivo dopaminérgico mesencefálico.
39	ROPIRINOL. Es un agonista de receptores D2. Aminorar la respuesta a la levodopa y la variación en pacientes crónicos. Se biotransforma en el hígado por CYP1A2. La fotografía corresponde a sangrado del tubo digestivo por Agonistas de DOPAMINA
40	Efectos adversos de los agonistas de dopamina. Son <i>Gastrointestinales</i> : Anorexia, náusea y vómito, estreñimiento, dispepsia y síntomas de esofagitis por reflujo y hemorragia por úlcera péptica. Los <i>cardiovasculares</i> se expresan por: hipotensión postural, vasoespasmo digital no doloroso, arritmias cardíacas que obligan a suspender el tratamiento, además edema periférico. La Pergolida , suele causar valvulopatía cardíaca. Los agonistas de dopamina también causan <i>trastornos mentales</i> como: confusión, alucinaciones y otros trastornos psiquiátricos.
41	Se muestran otros <i>Efectos adversos de los agonistas de dopamina</i> . Diversos: cefalea, congestión nasal, aumento en el despertar, infiltrados pulmonares, fibrosis pleural y retroperitoneal, eritromelalgia, tendencia incontrolable para dormir.
42	INHIBIDORES DE LA MAO . Selegilina y Rasagilina, son fármacos que elevan las concentraciones de dopamina, que se emplean como co-adyuvantes para el Parkinson
43	SELEGILINA . Es un inhibidor selectivo de la MAO B, su mecanismo de acción es retardar la degradación de dopamina, potencia y prolonga el efecto antiparkinsoniano de la levodopa. Es considerado como co-adyuvante en pacientes con declinación o fluctuaciones de la respuesta a levodopa, suele disminuir el fenómeno de encendido-apagado. Se menciona la dosis de la Selegilina.
44	RASAGILINA . Es un inhibidor de la MAO B, más potente que la selegilina. Previene el parkinson experimental producido por MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridinio), y se utiliza en el tratamiento sintomático temprano. Posiblemente funcione como neuroprotector. No usarse en pacientes que tomen meperidina. Precaución con antidepresivos tricíclicos o ISRS. No usarse en combinación con levodopa.

45	INHIBIDORES DE LA CATECOL-O-METILTRANSFERASA. Son dos fármacos: Tolcapona y Entacapona. Se muestra la fotografía de la Tolcapona
46, 47 y 48	La inhibición de la dopa descarboxilasa se relaciona con la activación compensatoria de otras vías de metabolismo de la levodopa, especialmente la COMT que aumenta las concentraciones plasmáticas de la: 3-OMD (3-O-metildopa). Concentraciones altas de 3-OMD se relacionan con una respuesta deficiente de la levodopa. Éste fármaco y 3-OMD compiten por el mismo mecanismo de transporte. Tolcapona y Entacapona prolongan la duración de la levodopa al disminuir su metabolismo periférico. La depuración de levodopa está disminuida y su biodisponibilidad es mayor. Es útil en pacientes que reciben levodopa y tienen variación en la respuesta.
49	Farmacocinética de los ICOMT. Se administran por vía oral, uniéndose en la circulación a las proteínas plasmáticas. Tolcapona, tiene efectos centrales y periféricos más potentes y dura más el efecto farmacológico del medicamento. Entacapona también tiene efectos periféricos. Tienen Vida Media corta de 2 hrs aproximadamente.
50	Efectos adversos de los ICOMT. Se relacionan con aumento de la exposición de la levodopa: discinesia, náuseas y confusión, diarrea, dolor abdominal, hipotension ortostática, trastornos del sueño y orina anaranjada. Tolcapona, incrementa las enzimas hepáticas y rara vez se ha relacionado con la muerte.
51	OTROS FÁRMACOS CON EFECTO ANTIPARKINSONIANO. Se enlistan los fármacos que se comentan más adelante: Apomorfina, amantadina, bloqueadores de acetilcolina (Antimuscarínicos de acción central: BENZOTROPINA, BIPERIDEN, ORFENADRINA, PROCICLIDINA, TRIHEXIFENIDIL)
52	APOMORFINA. El clorhidrato de apomorfina es un potente agonista de dopamina. Eficaz para el alivio temporal (rescate) de los periodos de apagado de la acinesia. Se usa por vía parenteral y su efecto se inicia a los 10 minutos después de la administración y persiste hasta por 2 hrs. Suele haber náuseas por lo que puede administrarse un antiemético – trimetobenzamida- discinesia, somnolencia, dolor torácico, diaforesis, hipotensión y equimosis
53	AMANTADINA. Es un Antiviral, al que se le reconocen propiedades antiparkinsonianas; potencia la función dopaminérgica al influir en la síntesis, liberación o recaptura de dopamina.

54	BLOQUEADORES DE ACETILCOLINA. Son fármacos con efecto antimuscarínico de acción central, son liposolubles para ingresar al encéfalo. Son: BENZOTROPINA, BIPERIDEN, ORFENADRINA, PROCICLIDINA, TRIHEXIFENIDIL. Su efecto es competir con la acetilcolina por el mismo tipo de receptor colinérgico.
55	PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS. TALAMOTOMÍA, PALIDOTOMIA POSTEROVENTRAL, ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA. Son procedimientos que aún están en experimentación, pues la sobrevida de los pacientes sometidos a tales técnicas no ha demostrado una significancia estadística.
56	TRATAMIENTO NEUROPROTECTOR. Aunque las terapias sintomáticas son muy útiles en las primeras etapas de la enfermedad, la calidad de vida de los pacientes va empeorando a medida que la enfermedad progresa y comienza la aparición de los efectos adversos relacionados con la medicación. Por ello, el propósito último de los investigadores debe ser el de bloquear el desarrollo de la enfermedad utilizando fármacos neuroprotectores o neurorestauradores que resulten al mismo tiempo eficaces y seguros. Entre estos debemos considerar: Antioxidantes, Agentes antiapoptosicos, Antagonistas del, Glutamato , Factor neurotrópico derivado de la glia, Enzima Q10, antiinflamatorios
57	GENOTERAPIA. Es la inyección en el cuerpo estriado de un adenovirus de tipo 2 como vector de genes. Los genes corresponden a la descarboxilasa de ácido glutámico –precursor de GABA: inhibidor- que se inyectan en el núcleo subtalámico para provocar inhibición. Los de la descarboxilasa de ácido aromático se inyectaron en el putamen para aumentar el metabolismo de la levodopa a dopamina, así como los de neurturina
58	Diapositiva del campo mexicano en la que se dan las gracias por la atención a la presentación: <i>FÁRMACOS ANTIPARKINSONIANOS.</i>
60	BIBLIOGRAFÍA Katzung, B.G., Trevor, A.J. Farmacología Básica y Clínica; McGraw Hill; 19ava. Ed.; China; p 492-510 Lorenzo, P. Moreno, A. Leza, J.C., Lizasoain, I. Lizasoain, M.A. Y Portolés, A. Velazquez, Farmacología Básica y Clínica; Ed. Panamericana; 19ª. Edición; China; p 259-270