

# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO



**Título:**

**FÁRMACOS DE LAS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO.**

**ENFERMEDAD DE PARKINSON**

**Unidad de Aprendizaje: Farmacología**

**Programa educativo: Médico Cirujano**

**Espacio educativo: Facultad de Medicina**

**Responsable de la elaboración:**

**M.A.M. Ricardo Paulino Gallardo Díaz**

**Fecha de la Elaboración: Septiembre de 2019**



# Objetivo de la presentación

- Al finalizar la revisión de la temática el lector habrá entendido y comprendido la importancia del estudio de los 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.



# JUSTIFICACIÓN ACADÉMICA

- 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.



# TRASTORNOS HIPOCINÉTICOS. ENFERMEDAD DE PARKINSON

Se presentan como estados hiperkinéticos o hipocinéticos.

El prototipo de trastorno hipocinético es la enfermedad de Parkinson y también la representa la patología más frecuente dentro de los trastornos del movimiento.

Patología relativamente frecuente en la práctica médica diaria, tanto neurológica como en Atención Primaria.

Los trastornos del movimiento tienen como sustrato anatómico común los núcleos de los ganglios basales

# TRASTORNOS HIPOCINÉTICOS

- **Parálisis supranuclear progresiva.**
- Es un trastorno menos frecuente que la enfermedad de Parkinson que causa rigidez muscular, imposibilidad de mover los ojos y debilidad de la musculatura de la garganta.





# Parálisis supranuclear progresiva...

- Es un trastorno del cerebro poco común que afecta el movimiento, el caminar (la marcha), el equilibrio, el habla, la deglución, la visión, el estado de ánimo, el comportamiento y el pensamiento
- Puede emplearse ropirinol, levodopa, toxina botulínica, algunos antidepresivos.



# TRASTORNOS HIPERCINÉTICOS

- Son de una enorme variación y algunos de difícil tratamiento, otros se relacionan con los trastornos emocionales.
- Son: temblor, mioclonías, corea, atetosis, balismo, distonías, estereotipias, tics.

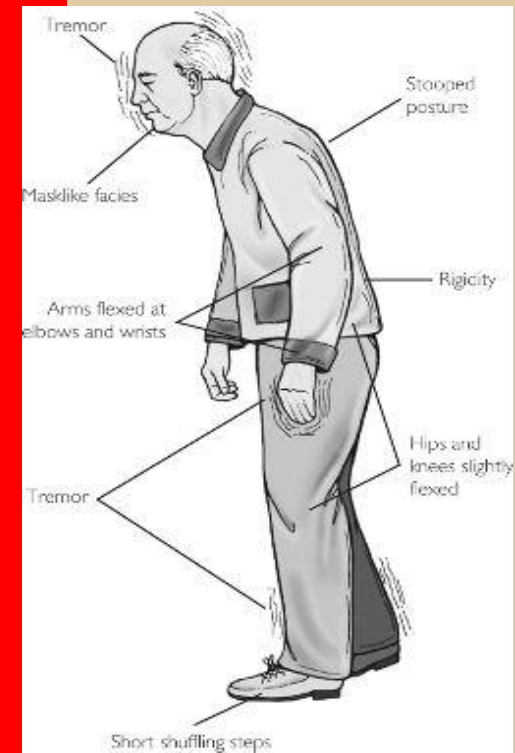
<p><b>Temblor</b></p>	<p>Movimientos rítmicos oscilatorios, alternante y oscilatorio producido por un patrón repetitivo de contracción y relajación muscular.</p>	<p>Puede emplearse PROPRANOLOL intrarterial o metoprolol. Puede usarse PRIMIDONA, TOPIRAMATO, ALPRAZOLAM o GABAPENTINA</p>
<p><b>Corea</b></p>	<p>Son movimientos involuntarios breves y sin finalidad aparente, de la parte distal de las extremidades y la cara, que pueden aparecer de forma imperceptible en el seno de actos con propósito que enmascaran el movimiento involuntario.</p>	<p>Debe emplearse: TETRABENAZINA, HALOPERIDOL, FLUFENAZINA, OLANZAPINA</p>
<p><b>Atetosis y distonias</b></p>	<p>Movimientos de contorsión, posturas alternantes de la zona proximal de los miembros que se entremezclan continuamente; cascada de movimientos.</p>	<p>No hay un tratamiento satisfactorio, pueden responder al DIAZEPAM, AMANTADINA, ANTIMUSCARÍNICOS, CARBAMAZEPINA, BACLOFENO, HALOPERIDOL O FENOTIACINAS</p>
<p><b>Balismo</b></p>	<p>Movimientos abruptos, impredecibles, de sacudida violenta, con frecuencia proximales y unilaterales.</p>	<p>Su abordaje terapéutico es semejante al de la corea. Pueden usarse: TERABENAZINA, HALOPERIDOL, PERFENACINA, HALOPERIDOL, ANTAGONISTAS DE DOPAMINA</p>



<p><b>Estereotipias</b></p>	<p>Movimientos repetitivos involuntarios que se parecen a los movimientos voluntarios que son frecuentes en acatisia (inquietud motora sensorial)</p>	<p>Benzodiazepinas (clonazepam), agonistas alfa adrenérgicos (clonidina), antagonistas opiáceos (naltrexona), bloqueantes, antiepilépticos (valproico, carbamacepina), antipsicóticos, tetrabenacina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</p>
<p><b>Distonia</b></p>	<p>Posturas anómalas mantenidas, con interrupción de los actos motores, como consecuencia de una alteración del tono muscular; contracción severa de los músculos antagonicos</p>	<p>Se comentó en la diapositiva anterior el tratamiento farmacológico</p>
<p><b>Mioclónicas. El Parkinson se trata por separado</b></p>	<p>Contracciones breves y bruscas (en relámpago), espasmódicas de uno o más músculos a menudo sensibles a estímulos</p>	<p>Acido valproico, zonisamida y levetiracetam, piracetam, beta bloqueantes, toxina botulínica, tetrabenacina</p>
<p><b>Tics, el crónico es el Síndrome de Gilles de Tourette</b></p>	<p>Movimientos breves, rápidos, simples o complejos e involuntarios que son estereotipados y repetitivos pero no rítmicos.</p>	<p>Antagonistas de dopamina: FLUFENAZINA, PIMOZIDA Y TETRABENAZINA, HALOPERIDOL, ARIPIRAZOL, CLONIDINA, GUANFACINA</p>

# ENFERMEDAD DE PARKINSON

- Es 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.
- La lesión degeneración de los ganglios basales; disminución de dopamina.





# Enfermedad de Parkinson

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)

Aunque se ha observado en grupos familiares, los factores genéticos no parecen tener una función relevante

**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

# Cuadro Clínico

Postura encorvada

Rigidez y lentitud de los movimientos;  
parálisis cerulea

Inexpresividad facial

Temblor rítmico que se presenta con los  
movimientos voluntarios o tras relajación  
completa; parálisis agitante



# Inhibición, excitación; acetilcolina y dopamina

Cerebro  
normal

Los niveles de dopamina y acetilcolina, se encuentran en equilibrio e igualados en sus funciones inhibitorias y excitatorias

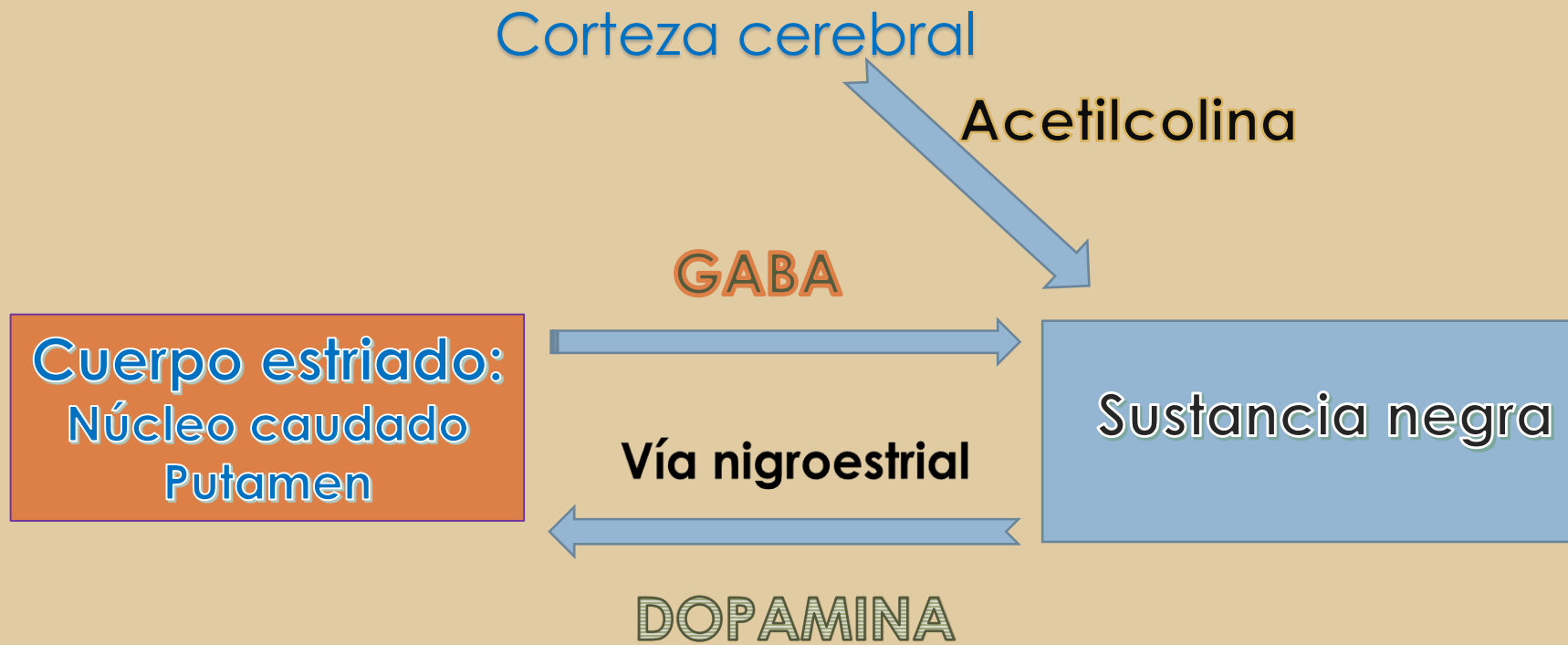
Cuando se **reducen los niveles de dopamina**, se rompe dicho equilibrio pues la **acetilcolina comienza a tener un exceso en su actividad excitatoria**, lo que provoca **enfermedad de Parkinson**



# Inhibición, excitación; acetilcolina y dopamina

La dopamina 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)



Enfermedad de Parkinson. **Se pierde la DOPAMINA**

Ganglios Basales.

**Controlan movimientos voluntarios,  
Incluyen cuerpo estriado, Globo Pálido,  
Núcleo subtalámico y sustancia negra**



**Tratamiento  
Farmacológico de la  
Enfermedad de Parkinson**



# Antiparkinsonianos

Maximo beneficio

El efecto de los antiparkinsonianos dopaminérgicos depende de la estimulación de los receptores D2

D2 y D1 para efecto máximo

Es posible se requiera la estimulación de los RCD1; beneficio máximo



# Antiparkinsonianos

## D2

- PostS en neuronas del cuerpo estriado
- PreS en los axones en la sustancia negra de los Ganglios Basales

## D1

- Zona compacta de la sustancia negra
- PreS en axones del cuerpo estriado que provienen de neuronas corticales y de las células dopaminérgicas de la sustancia negra

# Antiparkinsonianos

Levodopa

Agonistas de dopamina, derivados del cornezuelo del centeno (lergotrilo, bromocriptina)

IMAO: Selegilina,  
Resagilina

ICOMT: Entacapona,  
Tolcapona

Amantadina

Bloqueadores de acetilcolina



# LEVODOPA

Dopamina NO cruza  
la barrera  
hematoencefálica

Directamente en  
la circulación no  
tiene efecto  
terapéutico

La -3(3,4-dihidroxifenil)-L-alanina; precursor  
inmediato de la dopamina; penetra al  
cerebro donde es descarboxilado a  
dopamina

# LEVODOPA. Farmacocinética

Levodopa se absorbe rápidamente en el I.D.; 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

# LEVODOPA. Farmacocinética...

Concentración  
plasmática en  
1-2 hrs

VM de 1-3 hrs

Los metabolitos aparecen en orina a las 8 hrs.:  
ÁCIDO 3-METOXI-4-HIDROXIFENILACETICO (HVA) y  
ÁCIDO DIHIDROXIFENILACETICO (DOPAC)

Sólo el 3% de  
la dosis  
penetra al  
cerebro

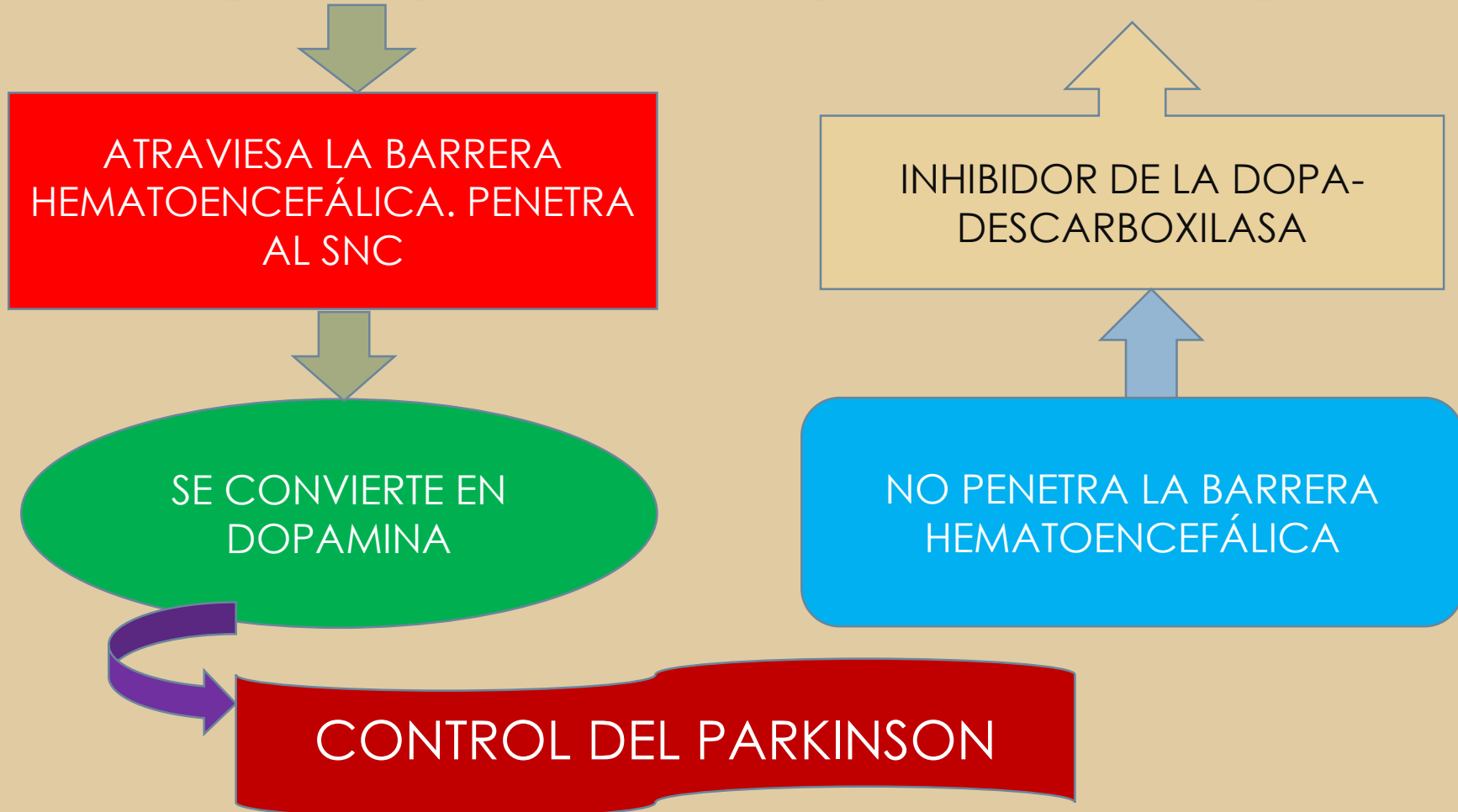
# LEVODOPA. Farmacocinética...

Levodopa, es descarboxilada a Dopamina; no penetra el cerebro

Levodopa se administra en combinación con un inhibidor de la DOPA DESCARBOXILASA, que no penetra la barrera hematoencefálica: CARBIDOPA

SINEMET: 1:10, 1:4;  
CARBIDOPA+LEVODOPA (carbidopa 25mg, levodopa 250mg)

# LEVODOPA + CARBIDOPA





# Usos Clínicos

Mejores resultados en los primeros años del tratamiento, después de 3-4 disminuyen

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

El tratamiento con **levodopa no detiene la progresión del padecimiento**, sin embargo, cuanto más temprano es el inicio del tratamiento menor es la mortalidad

# Efectos adversos

## GASTROINTESTINALES:

anorexia, náusea y vómito; disminuyen administrando el medicamento con los alimentos o con la posología separada

Levodopa+carbidopa

Disminuyen los efectos hasta en un 80% de los pacientes  
Pueden minimizarse si la dosis del fármaco se divide con las comidas

Cardiovasculares

Arritmias cardíacas: taquicardia, extrasístoles, fibrilación auricular; por formación periférica de catecolaminas  
Se debe al incremento en la formación periférica de catecolaminas  
Hipotensión postural o HAS (IMAO o simpaticomiméticos no selectivos)

# Efectos adversos...

## Cardiovasculares

- Arritmias cardíacas: taquicardia, extrasístoles, fibrilación auricular; por formación periférica de catecolaminas
- Incremento en la formación periférica de catecolaminas
- Hipotensión postural o HAS (IMAO o simpaticomiméticos no selectivos)



# DISCINESIAS

- Corea
- Balismo
- Atetosis
- Distonias
- Mioclono
- Tics
- Temblores

- Individualmente o combinados en la cara, tronco o extremidades
- La coreoatetosis de la cara y de las extremidades distales es la más común.

# EFFECTOS CONDUCTUALES

Depresión  
Ansiedad  
Agitación  
Insomnio  
Somnolencia,  
Euforia  
confusión

Ideas delirantes  
Alucinaciones  
Pesadillas  
Cambios en el estado de animo y/o personalidad



# Fluctuaciones de la Respuesta

- Se relaciona con horario de ingestión: desaparición del efecto o acinesia al termino de la dosis.
- Fenómeno de ENCENDIDO-APAGADO: periodos de desactivación con acinesia notoria se alternan en el transcurso de horas, con periodos de activación con movilidad mejorada; con discinecia notable.



# Efectos Adversos Diversos...

- Midriasis
  - Precipitación del ataque de glaucoma agudo
  - Discrasias sanguíneas
  - Coombs positiva con datos de hemólisis
  - 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



# Suspensión del fármaco

- Puede ser útil para alivio de las reacciones adversas, poco útil en el control del encendido-apagado

## Interacciones medicamentosas

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



# 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



# QUÍMICA BÁSICA DEL CEREBRO



Esquizofre



Acididad



Depresión



Amor



¿Listos para pelear?

Oxitocina

Noradrenalina

Adrenalina

Dopamina

Serotonina

AGONISTAS DE  
DOPAMINA





# AGONISTAS DE DOPAMINA

- Actúan directamente sobre el receptor de dopamina; efecto benéfico adicional
- Efectos adversos intensos, no son útiles en clínica:

**PIRIBEDIL, LERGOTRIL**

- Alcaloides del Cornezuelo del centeno:

**BROMOCRIPTINA**

- Agentes recientes:

**PERGOLIDA  
PRAMIPEXOL  
ROPINIROL**



# AGONISTAS DE DOPAMINA

**Su uso se relaciona 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**

# BROMOCRIPTINA

- Agonista D2. Se usa en Parkinson e Hiperprolactinemia
- Absorción variable en el T.D. 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



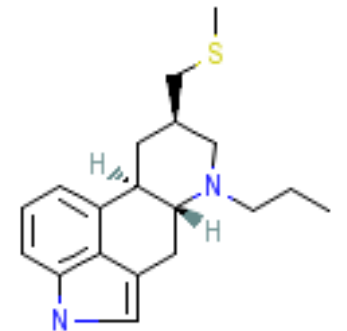
# PERGOLIDA

Agonista de dopamina, derivado del Cornezuelo del Centeno.

Agonista de receptores D1 y D2

Incrementa el tiempo de variación de la respuesta, disminuir levodopa

Dosis 0.05 mg/día/4 semanas y se incrementa por beneficio





# PRAMIPEXOL

Actúa sobre  
receptores D3

Parkinson moderado y  
enfermedad avanzada,  
para disminuir la dosis de  
levodopa

Efecto neuroprotector: limpiar de  
peroxido de hidrogeno e incrementa la  
actividad neurotrófica en el cultivo  
dopaminérgico mesencefálico

**Se usa por  
vía oral**

# ROPIRINOL

Agonista de  
receptores D2

Aminora la respuesta a la  
levodopa y la variación en  
pacientes crónicos

Dosis 0.25/3 veces/día,  
incrementando a 0.75  
mgs/día-4ta semana y  
posteriormente 1.5 mgs

Metabolismo **CYP1A2**





# Efectos adversos de los agonistas de dopamina

- **Gastrintestinales:** Anorexia, náusea y vómito, estreñimiento, dispepsia y síntomas de esofagitis por reflujo y hemorragia por ulcera péptica

**CARDIOVASCULARES:** hipotensión postural, vasoespasmo digital no doloroso, arritmias cardíacas; obliga a suspender el tratamiento. Edema periférico Pergolida, suele causar valvulopatía cardíaca

Pergolida, suele causar valvulopatía cardíaca

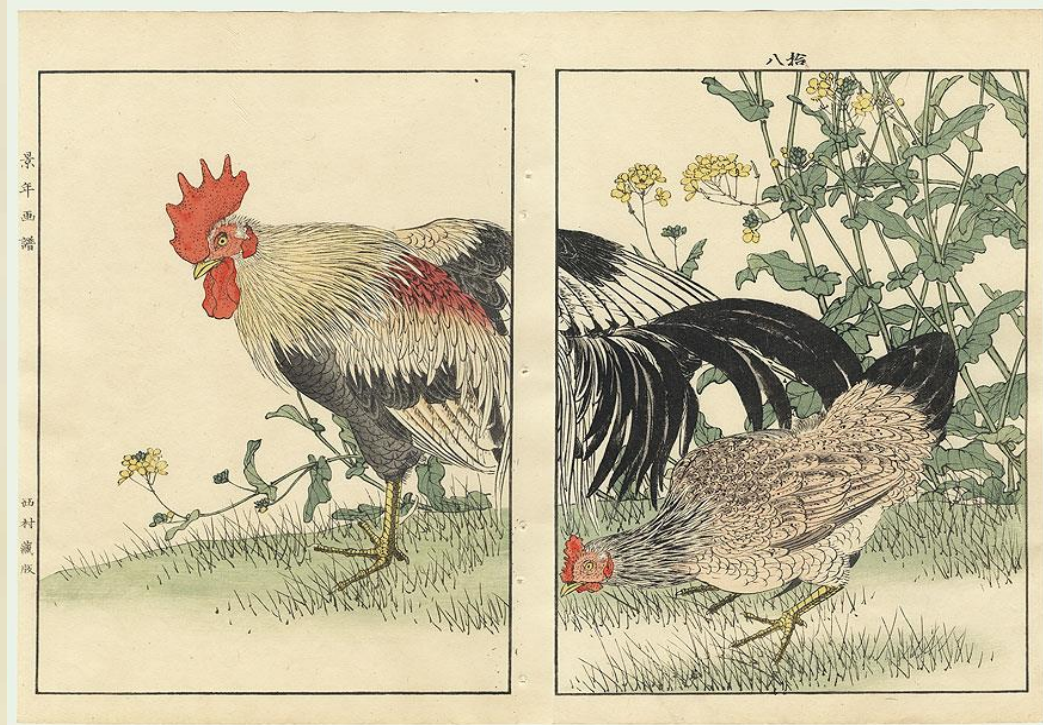
**TRASTORNOS MENTALES:** confusión, alucinaciones y otros trastornos psiquiátricos





# Efectos adversos de los agonistas de dopamina

**Diversos: cefalea, congestión nasal, aumento en el despertar, infiltrados pulmonares, fibrosis pleural y retroperitoneal, eritromelalgia, tendencia incontrolable para dormir**



# INHIBIDORES DE LA MAO

**SELEGILINA**  
**RASAGILINA**



# SELEGILINA

Es un inhibidor selectivo irreversible de la MAO B

Retarda la degradación de dopamina; potencia y prolonga el efecto antiparkinsoniano de la levodopa

Disminuye el fenómeno de encendido-apagado

Adyuvante en pacientes con declinación o fluctuaciones de la respuesta a levodopa

Dosis: 5 mgs en el desayuno y 5 mgs en el almuerzo.

# RASAGILINA

Inhibidor de la MAO B, más potente que selegilina

Previene el parkinson producido por MPTP y se utiliza en el tratamiento sintomático temprano

Dosis 1 mg/día, en tratamiento coadyuvante 0.5 a 1 mg/día para prolongar los efectos de levodopa y carbidopa

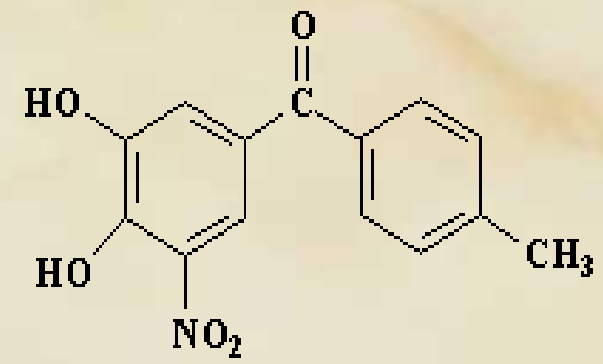
**Posiblemente funcione como neuroprotector**

No usarse en pacientes que tomen meperidina

Precaución con antidepresivos triciclicos o ISRS

No usarse en combinación con levodopa

Tolcapone  
 $C_{14}H_{11}NO_5$



# INHIBIDORES DE LA CATECOL-O-METILTRANSFERASA

TOLCAPONA  
ENTACAPONA





# ICOMT

- 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: 3OMD (3-O-metildopa)



# ICOMT

- Concentraciones altas de 3-OMD se relacionan con una respuesta deficiente de la levodopa
- Levodopa y 3-OMD compiten por el mismo mecanismo de transporte



# ICOMT

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



# Farmacocinética

Absorción por V.O. rápida

Se unen a proteínas plasmáticas

TOLCAPONA, tiene efectos centrales y periféricos, más potente y dura más

ENTACAPONA, efectos periféricos

VM. 2 hrs.

**MEJORA LAS FLUCTUACIONES MOTORAS  
REDUCE LA DOSIS TOTAL DE LEVODOPA/DÍA  
ELIMINA PRONTO LOS EFECTOS DE LA 3-OMD**



## Efectos adversos

- Se relacionan con aumento de la exposición de la levodopa: discinecia, náuseas y confusión, diarrea, dolor abdominal, hipotensión ortostática, trastornos del sueño y orina anaranjada.
- Tolcapona, incrementa las enzimas hepáticas y rara vez se ha relacionado con la muerte.



# OTROS FÁRMACOS CON EFECTO ANTIPARKINSONIANO



# Apomorfina

- El clorhidrato de apomorfina potente agonista de dopamina
- Eficaz para el alivio temporal (rescate) de los periodos de apagado de la acinesia
- 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, discinesia, somnolencia, dolor torácico, diaforesis, hipotensión y equimosis

A photograph of a dried plant specimen, possibly a branch of a tree, with several dark, elongated, pointed leaves. The plant is set against a light, textured background. A prominent red rectangular box is overlaid on the center of the image, containing white text. The text describes the properties of Amantadine, including its antiviral nature and its effect on dopamine-related functions.

# AMANTADINA

**Antiviral, con propiedades antiparkinsonianas; potencia la función dopaminérgica al influir en la síntesis, liberación o recaptura de dopamina**

The background of the slide features a light beige, marbled paper texture. On the left and right sides, there are dried, pressed leaves and stems, likely from a plant, showing natural brown and tan hues. The main text is centered in a dark brown, bold font.

# **BLOQUEADORES DE ACETILCOLINA**

**Antimuscarínicos de acción central:  
BENZOTROPINA, BIPERIDEN,  
ORFENADRINA, PROCICLIDINA,  
TRIHEXIFENIDIL**

# PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

TALAMOTOMÍA  
PALIDOTOMIA POSTEROVENTRAL  
ESTIMULACIÓN CEREBRAL  
PROFUNDA

# TRATAMIENTO NEUROPROTECTOR

**Antioxidantes**  
**Agentes antiapoptósicos**  
**Antagonistas del glutamato**  
**Factor neurotrópico derivado de la glia**  
**Enzima Q10**  
**antiinflamatorios**





# Genoterapia

- Inyección en el cuerpo estriado (núcleo subtalámico) de un adenovirus de tipo 2 como vector de genes
- Los genes corresponden a la descarboxilasa de ácido glutámico –precursor de GABA.
- Los de la descarboxilasa de ácido aromático se inyectan en el putamen para aumentar el metabolismo de la levodopa a dopamina, así como los de neurturina

¡GRACIAS!





# 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