



ENFERMEDAD DE PARKINSON Y PARKINSONISMOS.

Dr. Oscar Jiménez Leighton.

Introducción

La primera descripción detallada de la enfermedad conocida hoy día como Enfermedad de Parkinson (EP), fue realizada por James Parkinson el año 1817. Descrita en su "Ensayo sobre la Parálisis Agitante", como un trastorno crónico y progresivo del sistema nervoso central, de comienzo insidioso en la edad media de la vida, con aparición primeramente de un ligero temblor y debilidad de una mano que luego difunde y compromete las extremidades. Con la progresión de la enfermedad, el paciente adopta lentamente una postura anteflectada y una marcha en que apura los pasos como si fuese impulsado. Luego de un número variable de años la enfermedad avanza a un estado de invalidez.

A pesar de su conocimiento como entidad clínica por casi un siglo, no se conocía su correlato anatomopatológico ni etiología. Durante la segunda década del siglo XX, una pequeña epidemia de una desconocida enfermedad se presentó en el mundo. Descrita primeramente por von Economo en 1917, esta nueva enfermedad se caracterizaba por somnolencia de instalación gradual o aguda y parálisis de pares craneales oculomotores y bulbares, diskinesias coreiformes, espasmos de torsión, crisis oculogíricas, estado catatónico símil, y trastornos conductuales. Esta enfermedad, llamada *encefalitis letárgica*, *encefalitis epidémica*, o *enfermedad de von Economo*, se presentó en forma epidémica hasta 1926, luego de ese año se presentaron casos esporádicos hasta 1940. Los casos clínicos de comienzo de la epidemia se relacionaron con alta mortalidad en la fase aguda. Aquellos que sobrevivieron la fase aguda desarrollaron frecuentemente una disfunción neurológica lenta y progresiva que incluía síntomas y signos que semejaban la EP. Se denominó a esta condición como *parkinsonismo* y a la secuela de la encefalitis como *Parkinsonismo postencefalítico*.

Por muchos años la encefalitis letárgica fue la mayor causa de parkinsonismo. Con toda probabilidad causada por un virus neurotrópico, y los últimos intentos de aislar el agente causal implicó al virus *herpes hominis*, sin haber alcanzado certeza. El concepto de parkinsonismo como un síndrome de múltiple etiología pudo

establecerse desde el reconocimiento del parkinsonismo postencefalítico. Se han descrito numerosos síndromes clínicos que semejan EP: parkinsonismo arterioesclerótico, parkinsonismo sifilítico, parkinsonismo secundario a intoxicación por monóxido de carbono, por manganeso, farmacoinducido, etc. (R.Duvoisin.1976).

El desconocimiento de una buena correlación clínico patológica, llevó muchas veces a dudar de la independencia de la EP como entidad, incluso a considerar que todos eran parkinsonismos post encefalíticos. Sólo el desarrollo de las neurociencias las últimas décadas han podido explicar las bases patológicas y neurofisiológicas de la enfermedad, así como los trastornos en neurotransmisión y los cambios en receptores, permitiendo con este mejor conocimiento un tratamiento más apropiado y que ofrece mejor sobrevida a los pacientes.

La EP, en su forma degenerativa, comienza en la mayoría de los casos entre los 40 y los 70 años. Su inicio antes de los 30 años es muy rara. Por acuerdo, se considera como Parkinson juvenil a aquellos que se inician antes de los 45 años. No se observa una diferencia de presentación entre sexos. Se han considerado diversos factores como predisponentes o causales, sin demostración cierta para ninguno de ellos: trauma, trastornos de ansiedad, sobre trabajo, exposición al frío, etc. La enfermedad se ha observado en todas las naciones, grupos étnicos y clases socioeconómicas. En la raza blanca se estima una prevalencia en el rango de 66 a 187 por 100.000 habitantes, y se observa también una variación semejante en la tasa de incidencia anual que es estimada de 5 a 24 por 100.000 habitantes. La raza negra pareciera estar parcialmente protegida (R.J.Mantilla.1981).

Los casos familiares son raros, y pueden corresponder a parkinsonismo postencefalítico o a degeneración striatonigral. La enfermedad es frecuente al grado de afectar al 1 % de los mayores de 50 años, y con una incidencia similar entre diversos países. Considerando su frecuencia, la posibilidad que por coincidencia en una familia haya otro enfermo es tan alta como el 5 % (ADAMS D. Raymond; VICTOR M. & ROOPER A.H. Principles of Neurology CD/6ed. 1997).

Clasificación de los parkinsonismos. El concepto de parkinsonismo como expresión clínica de la disfunción de las vías dopaminérgicas nigroestriadas, además de la mejor comprensión de las alteraciones neuropatológicas subyacentes



en los pacientes con parkinsonismo, han permitido una mejor clasificación. La clasificación más práctica agrupa en siete grupos a los procesos que pueden afectar la *substantia nigra* y sus proyecciones al cuerpo estriado: parkinsonismo primario, parkinsonismo post encefálico, parkinsonismo iatrogénico, parkinsonismo plus, parkinsonismo juvenil, parkinsonismo secundario (o sintomático), y pseudoparkinsonismo.

Parkinsonismo primario.

La enfermedad de Parkinson (EP), Parkinson idiopático, o parálisis agitante, es reconocida como la forma prototipo de parkinsonismo. Está referida a la degeneración de un sistema neuronal, y su cuadro clínico y patológico parece ser una entidad nosológica. A pesar de la investigación epidemiológica, los avances en neurofisiología y neuropatología, su causa permanece aún incierta. No hay evidencias de que corresponda a una enfermedad por virus. Se han sospechado causas genéticas pero no se han demostrado agrupaciones familiares ni hereditarias.

Algunos pacientes diagnosticados clínicamente como Parkinson idiopático en vida han resultado presentar en la autopsia *degeneración striatonigral*. Habitualmente no puede distinguirse clínicamente entre EP idiopática y degeneración striatonigral. La característica más notable de la degeneración striatonigral es la atrofia y decoloración parda del putamen. Puede ocurrir despigmentación de la *substantia nigra*, pero la magnitud de la pérdida neuronal y la disminución del aporte de dopamina al estriado es menos relevante que en el Parkinson idiopático. Esto explicaría tal vez la pobre respuesta a la terapia sustitutiva con l-dopa en los pacientes con esa forma de parkinsonismo.

Parkinsonismo postencefalítico.

Representa la secuela clásica de la encefalitis letárgica, de la que muy pocos pacientes la sobreviven hasta hoy día. Los pacientes tenían un curso crónico de progresión muy lenta y con otros signos y síntomas asociados, como las crisis oculogiras, espasmos distónicos, tortícolis, etc. En forma esporádica se presentan casos de parkinsonismo post encefálicos producto de la afección por otros virus neurotrópicos (Coxsackie B, japonés B, y San Luis)(ADAMS D. Raymond; VICTOR M. & ROOPER A.H. Principles of Neurology CD/6ed. 1997).

Parkinsonismo iatrogénico.

Relacionado con la indicación de fármacos antipsicóticos antidopaminérgicos, que

siendo de amplio uso, se presenta más relacionado con la administración de dosis altas e indicación prolongada en pacientes psiquiátricos. Considerar efecto de fenotiazinas, clorpromazina, haloperidol, tioridazina, tranquilizantes, antidepressivos, reserpina. etc. También puede producirse por la indicación de otros fármacos como la flunarizina, y menos frecuentemente por metoclopramida.

Parkinsonismo plus.

Los síntomas y signos de parkinsonismo pueden presentarse en asociación con otras afecciones degenerativas del sistema nervioso central de presentación relativamente infrecuente. Ejemplo de esto lo constituyen la *Parálisis supranuclear progresiva* o síndrome de Steele-Richardson-Olzewski, las *atrofias olivo-pontocerebelosas*, y el *síndrome de Shy-Drager*.

Parkinsonismo juvenil.

Aunque la EP idiopática puede comenzar en pacientes menores de 45 años, es importante reconocer este grupo y considerar diagnósticos diferenciales distintos. debe estudiarse la posibilidad de una enfermedad de Wilson, degeneración hepatolenticular que determina trastorno extrapiramidal en jóvenes y es susceptible de tratamiento médico, con resultados importantes para su curso y pronóstico. El diagnóstico correcto se establece por la demostración de enfermedad hepática, pigmentación corneoescleral o anillo de Kayser-Fleischer, y las anomalías en el cobre plasmático, la ceruloplasmina plasmática, y aminoácidos urinarios.

Parkinsonismo sintomático o secundario.

Se presenta en asociación a trastornos que siendo frecuentes, por localización ocasional comprometen el mesencéfalo y la *substantia nigra*. Por ejemplo: lesiones traumáticas, isquémicas, hemorragias, tumores, neurosífilis, tuberculosis, etc. que rara vez están implicadas como causa de parkinsonismo.

Pseudoparkinsonismos.

Que incluye a un conjunto de afecciones con signos extrapiramidales, como el Temblor esencial benigno, el parkinsonismo arterioesclerótico, el hidrocéfalo normotensivo, y las alteraciones trémulo rígidas hipocinéticas producto del uso de sales de litio, asociadas a hipotiroidismo, a depresión, y trastornos de la marcha por distintas lesiones cerebrales.

Cuadro clínico y evolución de la enfermedad de Parkinson. La enfermedad tiene un comienzo insidioso y progresa con perfil



crónico progresivo lento en muchos años, a lo largo de 15 a 20, y a veces más años, antes de alcanzar la invalidez. Desconocemos porqué algunos pacientes están severamente incapacitados al cabo de 10 o pocos menos años. La enfermedad reduce la expectativa de vida, por el incremento de la incidencia de infecciones, caídas, y complicaciones relacionadas con la invalidez crónica. El apropiado control y tratamiento médico influencia de forma significativa la esperanza de vida, así como la velocidad de progresión de la incapacidad, como resultado de conocerse mejor factores protectores como el efecto antioxidante de la vitamina E, el resultado de una terapia racional con levodopa.

El diagnóstico en etapas tempranas suele ser un desafío y una enorme responsabilidad, considerando las implicancias de pronóstico vital y las limitaciones futuras en lo motor, para cada paciente diagnosticado. El curso clínico de la EP puede valorarse en cinco etapas, de acuerdo a la severidad de los síntomas y el grado de incapacidad, de acuerdo a la escala de Höen y Yahr. Sumariamente:

Grado I:

Los síntomas y signos son unilaterales, mas bien incómodos que limitantes. Los pacientes presentan temblor de reposo hemilateral o de una extremidad, pueden quejarse de atraso de una pierna al caminar, de torpeza motora fina y pérdida de agilidad. Su postura y la marcha pueden ser asimétricas, con ligera lateropulsión y pérdida del braceo, mostrando a veces temblor solamente en la mano que no bracea. Si el lado comprometido es el dominante acusan cambios en la escritura y micrografía.

Grado II:

Los síntomas se han hecho bilaterales, aunque tengan predominio por un lado, con los mismos signos de temblor de reposo, que ya puede comprometer los músculos faciales, cierto grado de rigidez plástica y/o en rueda dentada, retardo en la realización de tareas motoras con clara disminución de los movimientos asociados como el braceo, la presencia de una postura característica de la mano y del tronco ligeramente anteflectado. El paciente tiene una menor gesticulación facial y su discurso tiene una melodía monocorde. No presentan limitaciones importantes para realizar actividades cotidianas y laborales simples, su incapacidad sigue siendo discreta o mínima.

Grado III:

En este grado existe ya una expresión categórica del síndrome parkinsoniano, el que siendo

bilateral, presenta claras limitaciones en la capacidad para realización de tareas simples como vestirse, comer, y para asearse: con rigidez más que moderada del tronco y de las extremidades, con el resultado de posturas anormales características de las manos: leve hiperextensión de la muñeca, flexión de metacarpofalángicas con extensión de las interfalángicas, hipocinesia con retardo en la iniciación de los movimientos. Alteración de la marcha, con pasos cortos que se aceleran, como cayendo hacia adelante, en postura de anteflexión del tronco, mostrando los primeros signos de alteración del equilibrio. Los pacientes son incapaces de realizar una actividad de carácter laboral, y deben permanecer al cuidado y a expensas de terceros.

Grado IV:

La progresiva evolución lleva a la condición de incapacidad importante, incluso para realizar actos de carácter básico y cotidiano, con graves limitaciones y alteración del equilibrio, marcha festinante con propulsión o retropulsiones por pérdida de reflejos posturales. El temblor no presenta progresión e incluso puede ser menos relevante que en etapas más tempranas, en tanto se empobrece la capacidad de hacer cosas. Facies hipomímicas, mirada brillante sin parpadeo, frente seborreica, sialorrea y voz de tonalidad baja monocorde con disartria mordida que dificultan su comprensión. Pudiera haber hipotensión ortostática y deben considerarse el efecto de l-dopa o que el paciente padezca un síndrome de Shy-Drager.

Grado V:

Que representa la condición de invalidez plena, en que la marcha ya no es posible, y los pacientes permanecen rígidos acinéticos en la cama o en una silla con completa dependencia de la atención por parte de terceros. Estos grados y progresión de la enfermedad son modificados por el tratamiento con levodopa y otros medicamentos, pero en lo básico el curso de la afección es muy semejante, en plazos más prolongados.

Puede asociarse a la EP un proceso demenciante. En la serie de Lieberman, esta presente en 168 de 520 pacientes, en grado moderado a severo, alcanzando el 32 %, y una incidencia 10 veces superior a la esperada para la edad corregida. Lo anterior no significa que el compromiso intelectual esté presente desde el inicio, sino que se desarrolla en el curso de la enfermedad. Ha de presentarse atención a otra asociación que sí puede estar desde etapas tempranas: un 25 a 30 % de los pacientes presentan además depresión. La lentitud en los



movimientos, inestabilidad y leve rigidez se normalizan en algunos de estos pacientes por el tratamiento farmacológico (ADAMS D. Raymond; VICTOR M. & ROOPER A.H. Principles of Neurology CD/6ed. 1997).

Patología. Todos los neuropatólogos concuerdan con que la pérdida de neuronas pigmentadas en la Substantia nigra y otros núcleos pigmentados (locus ceruleus, etc.) constituyen el hallazgo más constante en la EP y parkinsonismo post encefalítico. La pérdida neuronal es muy pronunciada al examen microscópico de estas regiones, con cuerpos de inclusión eosinófilos citoplasmáticos en las neuronas llamados *cuerpos de Lewy*. Estos cuerpos se presentan en prácticamente todos los casos de EP. Se observan también cuerpos de Lewy en el parkinsonismo postencefalítico, pero son más relevantes los ovillos neurofibrilares. Ambas anomalías celulares aparecen ocasionalmente en la substantia nigra con el envejecimiento, y es posible que estos individuos hallan desarrollado EP de haber vivido más años. Se aprecian pérdidas neuronales pero de menor magnitud y de dudoso significado. La falta de una lesión consistente en el striatum o en el pallidum es notable, en consideración a las conexiones recíprocas con la substantia nigra, y a la depleción de dopamina en el estriado característica de la EP.

Bases neurofisiológicas del parkinsonismo. Luego de años de controversia se considera la degeneración de pars compacta de substantia nigra como el hecho patológico más relevante en EP, y tan importante como ello es el reconocimiento de tres hechos: *Primero*, se encontró dopamina en concentraciones importantes en el cuerpo estriado y en la substantia nigra. *Segundo*, depleción de dopamina en casos de EP y en animales con destrucción experimental de la substantia nigra. *Tercero*, la descripción de vías de proyección *nigro-estriadas* que utilizan a dopamina como neurotransmisor.

Se han descrito otras vías extrapiramidales entre los ganglios basales, y de éstas las más importantes son las proyecciones del núcleo caudado al putamen y globus pallidus (mediada por acetilcolina), la estríofugal a través del ansa lenticularis y fascículo talámico (de mediadores desconocidos), y la vía estríonigral (mediada por ácido gama aminobutírico -GABA-).

Como resultado del conocimiento mencionado, se postula que el funcionamiento

normal de los ganglios basales es al menos en parte el resultado del equilibrio e interacción entre un sistema estriopetal mediado por dopamina, y un sistema estríofugal mediado por acetilcolina y GABA así como otros neurotransmisores no identificados. Por extensión podría estimarse en un análisis simple que el parkinsonismo es el resultado de la disfunción del sistema dopaminérgico nigro- neoestriado producto de la degeneración de la substantia nigra. En el parkinsonismo el neoestriado parece estar liberado de la modulación inhibitoria que ejerce la dopamina por las proyecciones nigro neoestriadas, y como consecuencia el sistema colinérgico estríio talámicas y estriio nigrales se tornaría dominante.

En otros términos, los síntomas y signos de parkinsonismo pueden ser la expresión de una actividad anormal del estriado que al menos es parte está mediado por acetilcolina.

Este modelo teórico de parkinsonismo ofrece una base racional para entender el mecanismo de acción de diversos medicamentos empleados en EP. Los fármacos anticolinérgicos centrales disminuyen los signos y síntomas parkinsonianos, aparentemente actuando sobre neuronas del sistema estríofugal. Del mismo modo lesiones que interrumpen las principales eferencias estriotalámicas reducen o eliminan los síntomas en pacientes parkinsonianos. De hecho este ha sido el fundamento para la cirugía esterotáxica que interrumpe estas proyecciones por la lesión en globus pallidum (palidotomía), en el ansa lenticularis (campotomía), o en el núcleo ventrolateral del tálamo (talamotomía). Se comprende además la relación de EP, parkinsonismo post encefalítico, y los fármacos antidopaminérgicos.

Diagnostico diferencial. Aunque la EP sigue siendo la causa más común de parkinsonismo, debemos reconocer otras condiciones que producen similares manifestaciones de temblor, rigidez, akinesia y trastornos posturales. Puede resultar sencillo diferenciarla de otras, en presencia de características que no son propias de la EP. Los estudios necrópsicos permiten establecer que al menos un 25 % de los pacientes considerados como EP, tuvieron en realidad otra causa para su parkinsonismo.

Lo primero en un diagnóstico diferencial es obtener una buena historia de uso de medicamentos. *Medicamentos bloqueadores de*



receptores dopaminérgicos, utilizados para síntomas psiquiátricos y gastroenterológicos pueden provocar en el SNC una reacción idéntica a la EP, excepto en que es reversible al discontinuar la medicación. Habiéndose eliminado las drogas como eventual causa, las siguientes consideraciones deben diferenciar si el síntoma principal es el temblor o la hipo o akinesia.

Si el paciente presenta temblor, el diagnóstico más importante a considerar además de EP es el *Temblor esencial (TE)*. Hay diversas características que permiten una diferenciación entre las dos condiciones: Una voz trémula o un temblor cefálico, son signos de TE. En las extremidades, el TE produce un temblor de acción (y mantención de actitud), en tanto EP provoca temblor de reposo. Los pacientes con TE tienen habitualmente un antecedente familiar, y muchas personas creen erróneamente que padecen una EP familiar. La disminución del temblor luego de una ingesta moderada de alcohol es muy propia del TE. Los pacientes con TE, no presentan otros signos ni síntomas extrapiramidales parkinsonianos. El TE responde favorablemente a los betabloqueadores y a la primidona, mas no a levodopa.

Los pacientes que se presentan con akinesia representan un mayor desafío diagnóstico. A pesar de la afección subyacente, todos estos pacientes tienden a moverse lentamente, a pasos cortos, su escritura se torna pequeña, y parpadean con menos frecuencia, no bracean al caminar. Otros síntomas y signos incluyen la pérdida de la expresión facial (fascie de máscara), discurso de voz monocorde y de menor intensidad, dificultades para incorporarse de una silla, salir de un vehículo, y

para girar o moverse en la cama. En estos pacientes, debe buscarse alguna característica adicional que no se presente en EP, de aquí el concepto de "Parkinson plus". Estas diferencias pueden tomar a veces años en hacerse evidentes.

Muchos pacientes y familiares confunden los síntomas parkinsonianos y creen haber sufrido una afección cerebrovascular. En realidad los parkinsonismos de causa cerebrovasculares son infrecuentes, y se destaca en ellos un trastorno de la marcha de pasos arrastrados y freezing (congelamiento; el paciente permanece akinético, los pies pegados al piso, sin avanzar). La hidrocefalia también puede provocar parkinsonismos, con un marcado trastorno de la marcha y de la postura bípeda (astasia abasia).

En los jóvenes, debe considerarse siempre la enfermedad de Wilson y solicitarse los exámenes de laboratorio pertinentes.

De las numerosas causas de parkinsonismo secundario, hay tres que merecen particular mención para diagnóstico diferencial, por la confusión diagnóstica a que inducen: *Parálisis supra nuclear progresiva (PSP)*, *Atrofia multisistémica* y *la Degeneración córtico basal ganglionar*. Como para la EP, no existen en la actualidad elementos de laboratorio o de neuroimágenes que permitan un diagnóstico de certeza, el que sólo es posible en estudios post mortem.

La *Parálisis supra nuclear progresiva (PSP)*, conocida también como enfermedad de Steele Richardson Olszewski, tiene como característica distintiva primordial, el trastorno de los movimientos oculares, compromiso progresivo de las miradas verticales, los ojos van quedando fijos y el paciente tiene una fascie de perplejidad, al tiempo que tiene problemas para leer, caminar, incorporarse de una silla, y para comer. Sus movimientos son lentos, la expresión de voz se torna en disartria mordida, con disfagia y el trastorno de la marcha y del equilibrio son muy destacados. Los signos parkinsonianos presentes, tendrían un predominio axial. Por largo tiempo los pacientes conservan el intelecto, algunos tienen problemas de memoria y/o cambios de personalidad.

La Atrofia multisistémica comprende tres variantes, que antes se consideraba como enfermedades independientes: degeneración striato nigral, síndrome y enfermedad Shy-Drager, y la atrofia Olivopontocerebelosa. La degeneración striato nigral produce un síndrome parkinsoniano sin respuesta a levoterapia, por lo cual es posible distinguirla. En el síndrome y enfermedad Shy-Drager se observan los elementos clínicos de parkinsonismo asociados a hipotensión postural y marcada disfunción autonómica. Los pacientes con degeneración Olivopontocerebelosa presentan como hallazgos asociados, disartria, ataxia, nistagmus y espasticidad. En general la Atrofia multisistémica afecta a pacientes menores en edad que la EP.

Tratamiento. El tratamiento farmacológico de la EP (Samuels. 1991) se basa en las consideraciones previas referidas al desbalance dopaminérgico-colinérgico por la depleción de dopamina en el estriado, con el propósito de incrementar la oferta de dopamina y/o estimular los receptores dopaminérgicos en el



neoestriado, o reducir la actividad colinérgica central con agentes anticolinérgicos.

a) Anticolinérgicos: serían útiles en períodos tempranos de la EP y cuando el temblor es el síntoma predominante. Actualmente se intenta evitar su uso por el efecto sobre la memoria y funciones cognitivas (por su misma acción anticolinérgica). Los fármacos de uso más difundido son el trihexifenidilo (Artane®, Tonaril®), y el biperiden (Akineton®).

b) **L-dopa**, que estimula receptores de dopamina D1 y en menor medida D2, y se administra habitualmente con inhibidores de decarboxilasa periférica (Prolopa® y Sinemet®) a objeto de reducir los efectos colaterales como náuseas, vómitos, arritmias, hipotensión ortostática etc. Ofrece una favorable respuesta en la mayoría de los pacientes, con clara remisión de los signos y síntomas de parkinsonismo. Es deseable utilizar las dosis más bajas clínicamente efectivas (CHANA P.1998), ya que en estudios a largo plazo la L-dopa ha demostrado inducir cambios en los mismos receptores de dopamina, con lo que disminuyen los beneficios iniciales al cabo de 3 a 4 años en cerca de la mitad de los pacientes; induciendo movimientos anormales ("peak dose dyskinesia"), distonías, disminución del efecto y duración de la dosis ("end of dose" "wearing off"), y episodios de falta de respuesta (fenómeno "on - off") por cambios en la farmacocinética de la L-dopa, llamados en conjunto como *síndrome de largo plazo*.

La presencia de estos fenómenos determina la necesidad de modificar las dosis y los horarios de administración de la medicación, siendo lo más conveniente fraccionar dosis y repetir las a intervalos más frecuentes, cuidar que el vaciamiento gástrico sea eficaz y evitar la administración de L-dopa con comidas pesadas o con alto contenido proteico ya que los aminoácidos compiten en su absorción con L-dopa. Asociando agonistas dopaminérgicos a la administración de L-dopa, y administrando formulaciones de liberación controlada, disminuyen las fluctuaciones "on -off" y otros elementos del síndrome de largo plazo.

c) **Agonistas de dopamina:** de estimulación sinérgica de receptores de dopamina, entre los cuales destaca bromocriptina (Parlodel®) agonista D1 y **D2**, que es deseable asociar a L-dopa. Su administración asociada a L-dopa, permite reducir sus dosis, y al estimular receptores D2 prevendrían la aparición de diskinesias por mantener "inervados" los receptores D2 (y por tanto con su umbral intacto)

lograndose así postergar la aparición del síndrome de largo plazo. Hay otros fármacos agonistas como la pergolida (Celance®) de muy buen efecto clínico, y la lisurida de poca indicación y uso en nuestro medio. De reciente aplicación en pacientes parkinsonianos, el Sifrol® tiene resultados similares a Celance®. En condiciones ideales un tratamiento debería asociar bajas dosis de L-dopa y un agonista dopaminérgico D1 -D2 como la pergolida.

d) Inhibidores de MAO B. Selegilina (l-deprenyl). Han demostrado un claro efecto protector en la producción de parkinsonismo experimental en monos intoxicados con MPTP, y se postula que su efecto antioxidante es protector y retarda la progresión de la enfermedad, así como su acción inhibitoria de MAO B prolongaría el efecto de L-dopa al disminuir la catabolización de dopamina en el estriado, ocasionando de esta manera una menor tasa metabólica de las células de sustancia nigra. Los inhibidores de MAO B prolongan el efecto de la dosis de L-dopa y permiten así reducir las dosis clínicamente útiles y efectivas. Estas reflexiones, apoyadas en la experimentación, indujeron al uso de selegilina en los pacientes portadores de EP por lapso de varios años en los 1990. Una investigación reciente (A. Lees 1995), realizada por un estudio cooperativo en Gran Bretaña, demostró un incremento en la tasa de mortalidad en el grupo de pacientes tratados con L-dopa + selegilina vs. el grupo control, con importante crítica a los resultados de estudios previos, lo que ha tenido como consecuencia la suspensión de esta terapia en los pacientes en estadios tempranos de la enfermedad, manteniéndose en aquellos que presentan síndrome de largo plazo con deterioro de fin de dosis.

e) Inhibidores de COMPT: tolcapone (TASMAR®), con beneficio semejante a la administración de inhibidores de MAO B, determinan una reducción de la tasa metabólica neuronal en la sustancia nigra, por menor catabolización de L-dopa. Su administración demanda de un estricto control de exámenes de transaminasas hepáticas, y dado su potencial efecto hepatotóxico se han sintetizado otras drogas sin riesgo hepatotóxico, como el entacapone (COMPTANT®).

f) Amantadina (PK Merz®), es un agente antiviral, de efecto anticolinérgico moderado, y que promueve la liberación de dopamina de las vesículas presinápticas en el estriado, con resultados terapéuticos en reducción de la rigidez y de la hipocinesia, y en menor medida del



temblor. Su efecto suele ser beneficioso, pero se extingue al cabo de varios meses. Debe cautelarse por sus efectos colaterales ya que algunos pacientes desarrollan edema bimalear.

g) Programas no farmacológicos: corresponden fundamentalmente a educación del paciente y la familia sobre una serie de medidas a fin de permitir una mejor adaptación a las progresivas limitaciones que la enfermedad determina, a la ejecución de un programa de actividades y ejercicios que mantengan la mejor eficiencia neuromuscular y los rangos articulares, ya que la hipocinesia y la rigidez pueden determinar alteraciones secundarias al desuso, para lo cual el apoyo kinésico es de gran utilidad.

g) ¿Soluciones quirúrgicas?: los avances del conocimiento bioquímico de la EP y el parkinsonismo en general, así como en la organización funcional de los ganglios basales, han dado como consecuencia nuevos enfoques neuroquirúrgicos, que pretenden aliviar el déficit de dopamina en el estriado, o bien corregir los efectos compensatorios anormales que se producen en los circuitos neurales de los ganglios basales. Se realizaron técnicas de trasplantes de células procedentes de médula adrenal del propio paciente, y de células fetales dopaminérgicas de mesencéfalo, con mejores resultados para este último método. Esta opción requería realizar abortos sincronizados, con el propósito de obtener material encefálico fetal, lo que implica una ineludible objeción ética al método, además que no está claro aún la cantidad óptima de tejido ni el lugar más adecuado para el trasplante. Hoy se realizan trasplantes en casos muy seleccionados, y en los países en que el aborto es un procedimiento legal y moralmente aceptado (!).

También se ha empleado cirugía esterotáxica para provocar lesiones, con el fin de corregir las alteraciones neuronales con que el organismo intenta compensar los déficit asociados con la enfermedad. Las lesiones realizadas en las vías eferentes de los ganglios basales o en el tálamo ventral contralateral, pueden ayudar a aliviar el temblor y la rigidez, sin corrección de la hipocinesia. La palidotomía pósterovernal produce una regresión importante de los síntomas asociados a hipocinesia, mejor que la observada en los casos de trasplante de material fetal.

Se han publicado casos de implante de sondas de estimulación de ganglios basales, con alivio de temblor, alternativa terapéutica que en nuestro país se ha practicado en un paciente a la fecha (1999). Esta modalidad de tratamiento tiene la ventaja de no ser lesional, y no excluye al

paciente para una cirugía en un futuro próximo, en tanto se describan mejores resultados quirúrgicos, por mejor identificación del lugar para la cirugía esterotáxica. Lo anterior ha ofrecido una alternativa ética ante los trasplantes, de resultados concretos y para un mayor número de pacientes.

El tratamiento de los pacientes será como en muchas otras enfermedades, la conjunción apropiada del conocimiento propias de cada caso en particular, adecuando siempre lo necesario para alcanzar una buena capacidad de realización motora y mejor calidad de vida. Además de los fármacos referidos como antiparkinsonianos, puede ser necesario indicar ocasionalmente otros medicamentos, a objeto de aminorar síntomas depresivos, fomentar el vaciamiento gástrico (domperidona), corregir hipotensión ortostática y/o postural (Florinef®), y en los casos de confusión y delirio incluso considerar la suspensión transitoria de la medicación dopaminérgica ("drug holiday").

BIBLIOGRAFÍA:

ADAMS D.Raymond; VICTOR M. & ROOPER A.H. Principles of Neurology CD/6ed. 1997.

DUVOISIN Roger, M.D. Parkinsonism. Clinical Symposia CIBA. VOL 28 N°1. 1976.

MARTILLA, R.J. and Rinne, U.K. Epidemiology of Parkinson's Disease: An Overview. Journal of Neural Trasmision Vol.51, 135-148.1981.

LIERBERMAN A. et. al. Dementia in Parkinson disease. Ann. Neurol 6: 335, 1979.

W.BIRKMAYER and O.HORNYKIEWICZ. Advances in Parkinsonism. Ediciones "Roche", Basle. 1978.

RILEY David, MD. The Differential Diagnosis of Parkinson's Disease. World. Neurol Vol 13, Number 1 March 1998.

SAMUELS Martin A., M.D. Editor of Manual of Neurology. Diagnosis and Therapy. Sixth Edition. Lippincot Williams & Wilkins. 1999.

LEES A.J. on behalf of Parkinson's Disease Research Group of U.K. Comparison of



therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. British Journal of Medicine. Vol: 311: 1602-7. 16 Dec 1995.

CHANA Pedro. Dilemas en el tratamiento precoz de la Enfermedad de Parkinson.

Controversias Actuales en Neurología y Neurocirugía. Ed. Soc. de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía. Chile. 1998.

CASOS CLINICOS ENFERMEDAD DE PARKINSON

Dr. Oscar Jiménez Leighton.

Caso clínico Nº 24:

Zenon P. R. Paciente de 63 años quien tres meses antes habría sufrido una caída desde un vehículo agrícola que cargaba con pasto. Impacto dorso lumbar, y en región parietal izquierda. Compromiso de conciencia no mayor de 5 minutos. Ingresó a Hospital como accidente laboral: lúcido, sin paresias ni signos piramidales. Alta al cabo de tres días, se quejaba de limitaciones y dificultades para realizar su trabajo, por pérdida de fuerzas del hemicuerpo

Atendido por neurólogo se constató: Vigil, alerta, inteligencia con pensamiento concreto y de juicio elemental, sin trastorno de memoria. Pares craneales libres. Fondo de ojos, papilas de bordes netos, pálidas. Facsie hipomímica, con ojos brillantes por menor parpadeo. Voz monocorde y discurso en tono lastimero.

Marcha lenta, a paso corto y con postura en anteflexión. Rigidez plástica axial y de las 4 extremidades, de grado moderado a derecha leve a izquierda. Temblor de mantención de actitud leve y más evidente en reposo, mayor braquial izquierdo. Dificultad para incorporarse del decúbito. Sin paresias objetivas. Reflejos miotáticos vivos todos. Reflejo cutaneoplantar presente flexor bilateral. Reflejo cutaneoabdominal presente.

Se le diagnosticó: 1.-Traumatismo Encéfalo Craneal sin signos de complicación. Tuvo sólo una contusión cerebral leve. 2.-Síndrome extrapiramidal con parkinsonismo degenerativo. Clasificado como Hoen y Yahr II de predominio derecho, a predominio rígido hipocinético

Se le indicó Grifoparkin 1/2 tableta 8 y 12 horas y control en tres semanas. Rehabilitación

kinésica. Dieta liviana fraccionada con fibra vegetal. Ropa acorde a la estación, disponer en su casa el retiro de alfombras resbalosas, poner piso de goma dentro de la tina de su baño y poner un par de manillazo asas para tomarse mientras se baña y para facilitar su equilibrio. Se le aconsejó que solicite jubilación en su A.F.P., ya que no desea trabajar más.

En controles sucesivos semanas y meses siguientes se le indicó terapia combinada de L-dopa 250 mg al desayuno y 125 después del medio día + bromocriptina 2,5 mg x 2 veces en el mismo horario. Su condición clínica mejoró al grado de quedar evaluado en grado I de Hoen y Yahr en períodos en "on", con dolor leve y restricción articular a la abducción del hombro derecho, por lo cual se mantuvo en programa de ejercicios.

Caso clínico Nº 25:

Sr. Nelso H.V. 64 años, casado, 3 hijos, jubilado de Ferrocarriles del Estado, su esposa también trabajó para FFCC del E. activa hasta 6 años atrás.

Morbilidad previa: Apendicectomía. Pleuresía ¿TBC? durante su juventud. Bebedor con incapacidad para detenerse, hasta los 56 años. Hipertenso Arterial con normalización de cifras tensionales, sin terapia antihipertensiva al momento de consultar.

Sin antecedente familiar de afección extrapiramidal similar. Diagnosticado como Enfermedad de Parkinson idiopática, con trastorno de la marcha con clara hipocinesia hemilateral derecha. Alcanzó tal grado de limitación sintomática que trataba de escribir y de fumar con la mano izquierda. Se diagnosticó Depresión asociada, y asoció Imipramina + Bromazepam.

Al consultar luego de 6 años de evolución, recibía asociación de Levodopa + carbidopa 250mg, y Trihexifenidilo 2 mg, cuatro dosis diarias, con buena recuperación funcional, pero marcado estreñimiento y trastorno de memoria. Obeso de 95 Kg. Presión arterial 140/70 mm Hg. Se estimó como Parkinson III en on y IV al menos en off, con carácter rígido hipocinético preferente. Síndrome de largo plazo con fenómenos on - off, distonías y movimientos coreicos en peak de dosis, freezing matinal, y dificultades durante el sueño y horas nocturnas.

Comentario:

Transcurridos más de cinco años una proporción cercana al 50% de los pacientes que padecen enf. de Parkinson pueden presentar un



síndrome de largo plazo, que como los que padece este paciente se expresan como en este paciente con períodos de acción medicamentosa que alternan con períodos refractarios (períodos en “on” y períodos en “off”) los que corresponderían a alteraciones en la biodisponibilidad de la l-dopa. Las distonías y los movimientos coreicos, corresponden también a una alteración de la farmacocinética de l-dopa, con sobreestimulación de receptores dopaminérgicos en el estriado. El freezing matinal traduce falta de estimulación dopaminérgica y una dependencia de la l-dopa administrada para su transformación en dopamina exógena por descarboxilación. Las dificultades durante el sueño corresponden también a una hipo estimulación dopaminérgica nocturna. Tanto el freezing como los problemas nocturnos representan un grado avanzado de su degeneración neuronal en sustantia nigra mesencefálica, con poca capacidad de síntesis, de reserva y almacenamiento de la , por lo que es dependiente en gran medida del aporte farmacológico dopamina.

Se suspendió Trihexifenidilo, ya que su trastorno de memoria puede atribuirse a la acción anticolinérgica central de este fármaco, además de los síntomas depresivos acompañantes en este como un muchos pacientes de enf. de Parkinson. La constipación intestinal y el retardo en el vaciamiento gástrico y tránsito digestivo también aumentan por efecto anticolinérgico, perturbando además la absorción y biodisponibilidad de l-dopa y otra medicación.

Se cambio a Levodopa- benserazida (PROLOPA) en dosis fraccionada cada 4 horas (250-125-125-125) y una dosis complementaria en la noche de la forma retard (PROLOPA HBS), se adicionó progresivamente Bromocriptina 2,5 mg en 4 dosis también cada 4 horas (2,5 - 3,75-3,75 - 3,75), y Bromazepam.

Controlado, hubo se elevarse dosis de Prolopa en 60 mg adicionales cada dosis, y a 20 mg la dosis total diaria de Bromocriptina. El resultado de este cambio en la medicación fue mejoría del tono bibráquial, casi sin temblor, y marcha con paso breve casi dispráxico. Recuperó independencia para las actividades básicas de cada día, sin problemas para realizar tareas domésticas con limitaciones menores por el tiempo que demora en ellas.

Al control luego de un año fue evidente fenómeno de “wearing off”, con deterioro de fin de dosis luego de tres horas y media, y fenómeno de “off” luego de la dosis postprandial del mediodía.

Se le indicó por ello Domperidona antes del almuerzo, para mejorar vaciamiento gástrico y la tolerancia digestiva del tratamiento. Se asoció Selegilina a primeras dosis de la mañana, dividiendo las dosis de medicamentos del día en fracciones cada tres y media horas.

Comentario:

La afección tiene un curso progresivo, y la dependencia al aporte de l-dopa medicamentos se hizo más patente a través de este fenómeno de “wearing off” o deterioro de fin de dosis. También representa una falta de capacidad de acumular dopamina en los terminales y vesículas presinápticas de las neuronas nigro estriadas. La administración de Selegilina, un inhibidor de la MAO B, reduce la tasa de catabolismo de dopamina, con mayor acumulación del neurotransmisor en el espacio sináptico y mayor posibilidad de reabsorción, con efecto neto de prolongación de su acción y mejoría clínica. La domperidona mejora su vaciamiento gástrico y con ello la mejor absorción en el horario postprandial.

Reevaluado en dos meses: buena remisión de las alteraciones de “off” postprandial, con trastornos diskinéuticos coreiformes en “on” que prefiere a la hipocinesia rígida. Transcurridos ocho años de su diagnóstico se estima que ha desarrollado claro problema de equilibrio, y por impaciencia ha sufrido caídas. Se le considera en grado IV de Höen y Yahr.

Desde este último control han debido fraccionarse las dosis incluso cada 2 horas por problemas diskinéuticos coreicos y deterioro de fin de dosis.
