

ACTUALIZACIONES

TERAPEUTICA ESPECIFICA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

CIERTOS ASPECTOS DIAGNOSTICOS Y SU MANEJO

P. LORENZANA, A. J. LEES

Se hace un análisis clínico basado en 100 pacientes con enfermedad de Parkinson que asisten a la consulta externa del Departamento de Neurología de un hospital general.

Algunas formas poco frecuentes son analizadas: 11 pacientes con síntomas sensitivos primarios y 5 pacientes con caídas inexplicables.

Se hace una revisión farmacológica y terapéutica de las principales drogas empleadas actualmente en el manejo de la enfermedad de Parkinson y se analiza la terapéutica con levodopa a la luz de diez años de experiencia.

cología han hecho de la enfermedad de Parkinson uno de los campos de estudio más fascinantes, principalmente por dos razones: fue la primera enfermedad en la que la deficiencia de un neurotransmisor pudo ser comprobada, lo cual llevó a una hipótesis terapéutica con resultados positivos y abrió el campo a una nueva era en la neurología que, mediante el matrimonio entre la neurofisiología y la neurofarmacología, promete fabulosos avances en la etiopatogenia y la terapéutica de enfermedades hasta el momento de origen oscuro y por lo tanto intratables.

En 1960 en Viena, Ehringer y Hornykiewicz (1) informaron una marcada reducción en la concentración de dopamina en el cuerpo estriado, en autopsias de pacientes con enfermedad de Parkinson y parkinsonismo postencefalítico. Este hallazgo, junto con el modelo animal de la reversión del síndrome reserpínico en ratas por medio del inmediato precursor de la dopamina, L dopa, y la observación de que la reserpina, que depleta los tejidos de catecolaminas, produce parkinsonismo en el hombre, llevaron directamente a una

INTRODUCCION

Los avances realizados en los últimos 20 años en neurofisiología y neurofarma-

Dr. P. Lorenzana, Neurólogo en entrenamiento, The National Hospital Queen Square, London WC1; Dr. A. J. Lees MB, DM, MRCP, Senior Registrar, University College and Maida Vale Hospitals, London; Department of Neurology University College, London, WC1.

Solicitud de separatas al Dr. Lorenzana.

hipótesis terapéutica clara: si la reducción de dopamina en el cuerpo estriado fuera el factor causal del parkinsonismo, su reemplazo debería aliviar el síndrome. Se iniciaron entonces estudios terapéuticos con levodopa la cual es convertida rápidamente a dopamina en el sistema nervioso central. Las investigaciones iniciales hechas separadamente en Viena (2) y en Montreal (3) confirmaron que la levodopa mejoraba el síndrome parkinsoniano. Sin embargo, la mejoría era limitada porque las dosis usadas eran bajas y los efectos secundarios, especialmente náusea, imposibilitaban la terapia.

En 1967 Cotzias y sus colaboradores (4) informaron que las dosis de levodopa tolerables eran mucho mayores si se incrementaban lentamente. Con estas dosis los resultados eran mucho mejores, en algunas ocasiones dramáticos, con las limitaciones de los efectos secundarios. Los más problemáticos de éstos eran los movimientos involuntarios, disquinesias, que se iniciaban generalmente en la cara y tenían carácter coreo-atetósico. Otros problemas incluían náusea, inquietud, hipotensión arterial, alucinaciones y ocasionalmente arritmias cardíacas.

En ese mismo año Bartholini, Burkard y Pletscher (5) plantearon que los efectos secundarios de la levodopa se debían a la formación periférica de catecolaminas y sugirieron la posibilidad de mejorar los resultados terapéuticos administrando la droga junto con otra que bloqueara la descarboxilación de la levodopa en la periferia, pero que no pasara la barrera hematoencefálica. Nacieron así los inhibidores periféricos de la descarboxilasa, al-fametilidopahidrazina (Carbidopa) y seriltri-hidroxibenzilhidrazina (Benzeracida), cuyos resultados iniciales eran alentadores (6-10). La náusea se reduce bastante, muy importante en ciertos pacientes, y el riesgo de arritmias cardíacas también es menor (11). Sin embargo, uno de los factores limitantes en la dosis de la levodopa es la aparición de movimientos involuntarios

producidos por la acción farmacológica de la droga en el sistema nervioso central y que, por lo tanto, no disminuyen con la adición de los inhibidores de la descarboxilasa como tampoco lo hacen los efectos psiquiátricos secundarios (alucinaciones, cuadros confusionales).

Toda droga nueva con acción terapéutica despierta un entusiasmo inicial a veces excesivo que afortunadamente desencadena a su vez severa crítica a medida que el tiempo y la práctica dejan ver más y más efectos secundarios. Ya ha pasado una década desde cuando se introdujo en la práctica clínica la levodopa en dosis altas y es a la luz de la experiencia de estos diez años que analizaremos la importancia del diagnóstico y el manejo correctos de la enfermedad de Parkinson.

DIAGNOSTICO

Cuando el síndrome parkinsoniano se presenta completo en sus manifestaciones básicas de temblor, rigidez, bradiquinesia y alteraciones posturales, el diagnóstico no ofrece problema alguno. Las dificultades se presentan cuando una de las manifestaciones del síndrome predomina presentándose éste en forma incompleta, cosa frecuente ya que los diferentes componentes del cuadro clínico progresan en forma independiente.

Cuando predomina el temblor, una de las presentaciones más frecuentes variando entre el 38 y el 70% en las diferentes series (12-15), el diagnóstico diferencial más común se hace con el temblor esencial. De 856 pacientes estudiados por Hoen y Yahr (13), 39 (5%) tenían temblor esencial y habían sido diagnosticados como parkinsonianos. No existiendo una delimitación fisiopatológica clara entre las dos entidades, una guía clínica arbitraria ha sido aceptada para el diagnóstico del temblor esencial o familiar:

a) Comienza a cualquier edad, con o sin historia familiar.

b) El temblor es de tipo postural pero ocasionalmente puede verse franco temblor intencional.

c) Los sitios más frecuentemente afectados son los miembros superiores, cabeza, cuello, lengua y labios. El tronco y las extremidades superiores raramente lo son.

d) Generalmente es una condición monosintomática aunque en ocasiones puede encontrarse mínima rigidez.

Teniendo en cuenta los puntos anteriores y considerando que en un porcentaje considerable de parkinsonianos las características clásicas del temblor de reposo no son evidentes y más bien hay un componente postural o de intención, es importante recalcar la búsqueda de rigidez axial y periférica, de manifestaciones clínicas de bradiquinesia y de alteraciones de los reflejos posturales en todo paciente en el que predomine el temblor.

Gilbert (16) informó en 1976 de la presentación clínica, en dos pacientes, en forma de hemiparesia progresiva con compromiso facial, sin signos piramidales y sin ninguno de los otros componentes del síndrome parkinsoniano. Estos pacientes fueron sometidos a toda clase de procedimientos diagnósticos, incluyendo angiografía y mielografía, con resultados negativos. Cuando la enfermedad de Parkinson fue diagnosticada, la respuesta a la simple medicación anticolinérgica fue dramática. Esto muestra la importancia de sospechar y conocer este tipo de presentaciones parciales, no sólo para evitar al paciente innecesarios riesgos diagnósticos, sino porque la respuesta terapéutica en estos casos de compromiso unilateral es muy agradecida aún usando sólo anticolinérgicos.

Esta manifestación inicial ha sido reconocida desde tiempos de Charcot (17) y fue recalcada por Gowers (18), quien encontró que 16 a 20% de 115 pacientes se

presentaron con rigidez y bradiquinesia iniciándose en un miembro superior y extendiéndose después al miembro inferior del mismo lado, simulando una hemiparesia. La forma de diagnosticar tempranamente este tipo de pacientes es estando al tanto de estas presentaciones y buscando signos de mínima rigidez en rueda dentada y de bradiquinesia que, en ausencia de signos piramidales, puedan dar la clave. La explicación fisiopatológica de esta pseudohemiparesia es probablemente la presencia de bradiquinesia, ya que la rigidez es mínima si la hay y una verdadera pérdida de fuerza muscular, aunque muy discutida, ha sido aceptada por algunas autoridades (19). Aún más, la debilidad muscular es generalmente distal, lo que junto con el deterioro de movimientos finos y rápidos de las manos hace más difícil el diagnóstico diferencial con la debilidad de tipo piramidal.

Otra presentación de la enfermedad de Parkinson, importante por su frecuencia, son los síntomas sensitivos primarios: dolor, parestesias y sensaciones de calor o frío. Snider y Fahn (20) encontraron entre 101 parkinsonianos que 43% tenían síntomas sensitivos, 21% de los cuales los presentaron aisladamente, planteando difíciles problemas diagnósticos. En una revisión reciente (12) de 100 pacientes parkinsonianos que asisten regularmente a la consulta externa de un hospital general, 11% se presentaron con dolor generalmente alrededor de las articulaciones siendo diagnosticados como artritis u hombro congelado y recibieron fisioterapia, algunos por tiempo prolongado, hasta ser diagnosticados apropiadamente. Aunque el origen de estos síntomas no es muy claro, la idea común de que son secundarios a la rigidez no explica todo ya que es frecuente que se presenten en ausencia de ella. Por otra parte, existe evidencia experimental (20) de que el compromiso de la sustancia negra y el Locus Coeruleus contribuyen al origen central de estos síntomas sensitivos. Inicialmente es probable que sea imposible

hacer el diagnóstico cuando no hay otros síntomas o signos parkinsonianos (obviamente no debe haber signos de compromiso sensitivo). Por lo tanto, es preciso tener la guardia en alto y pensar en la enfermedad de Parkinson siempre que se esté en frente de síndromes dolorosos inexplicables: buscar signos mínimos de rigidez, alteraciones en la expresión facial o en la escritura, alteraciones de la marcha, etc.

La depresión es otra de las formas bajo las cuales se disfraza el parkinsonismo, predominando en la presentación inicial de 5 a 10% de pacientes en las diferentes series (12, 13, 21, 22). Celesia y Wanamaker (21) encontraron que, a diferencia de la demencia que tiende a presentarse tardíamente, pueden encontrarse cuadros depresivos en todas las fases de la enfermedad. No hay ninguna característica especial que permita diferenciar la depresión de origen parkinsoniano de la de otros orígenes, ni siquiera en la respuesta terapéutica a los antidepresivos comunes (tricíclicos) (24). Hay, sin embargo, una tendencia general a ser más resistentes a la terapia reactiva o endógena psicótica.

El origen de la depresión parkinsoniana es muy probablemente central, relacionada con alteraciones en neurotransmisores monoaminérgicos (23). En apoyo de esta hipótesis está la observación en varias series (21-24) de la falta de correlación entre depresión y alteración motora en enfermos con parkinsonismo y la modificación de la depresión, algunas veces agravándose y otras mejorando, con la terapia específica con levodopa (25).

La clave del diagnóstico en estos casos reside en un examen físico detenido de todo paciente con un cuadro depresivo, especialmente cuando el componente endógeno aparezca marcado o el componente reactivo no sea muy claro.

Una presentación aparentemente rara, 5% en nuestra serie (12), que se observa en

pacientes por encima de 60 años, es la de caídas inexplicables debido a la disminución de los reflejos posturales. Klawans y Topel (26) describieron 11 pacientes cuyas características comunes consistían en ser mayores de 60 años, haber sido enviados a consulta neurológica por caídas múltiples e inexplicables, no haber sido diagnosticados como parkinsonianos y que al examen físico demostraban disminución o pérdida de los reflejos posturales. De las otras manifestaciones del síndrome, el temblor estaba presente en cuatro pacientes sólo en forma intermitente y la rigidez era mínima. Cuando ésta estaba presente era detectada mejor en el cuello. Manifestaciones de braquiquinesia sólo se encontraron en un paciente. La importancia de diagnosticar apropiadamente estos casos salta a la vista no sólo por el peligro que representa una caída a esta edad, sino por la buena respuesta terapéutica a levodopa o amantadina, que los rehabilita en forma dramática. La forma de evidenciar la alteración de los reflejos posturales al examen físico consiste en un pequeño empujón en la región esternal con el paciente en posición firmes. Cuando los reflejos posturales están disminuidos el paciente entra en retropulsión y cae si no se le sostiene. Cuando están perdidos no hay respuesta postural alguna con peligro inminente de caída. Otra característica es la presencia frecuente de reflejo de succión y palmo-mentoniano en estos casos.

Presentaciones menos frecuentes, y que podríamos llamar misceláneas, consisten en alteraciones en la articulación del lenguaje: disminución del volumen de la voz y dificultad para pronunciar o emitir ciertas palabras teniendo que hacer esfuerzo para ello. La disfagia, aislada o acompañada por trastornos articulatorios, también se presenta.

ERRORES DIAGNOSTICOS

En series grandes los errores diagnósticos iniciales oscilan entre el 20 y el 25%

(12, 13, 27). Los diagnósticos más frecuentemente considerados en orden decreciente son artritis, bursitis, hombro congelado, "calambre del escritor", depresión, esclerosis múltiple, accidentes cerebrovasculares y tumor cerebral (28, 29).

Alternativamente, existen pacientes diagnosticados erróneamente como parkinsonianos, ya hemos comentado aquéllos con temblor esencial (5%) y otras enfermedades o condiciones en las que el parkinsonismo hace parte del cuadro clínico y que podríamos llamar parkinsonismo secundario (Tabla 1).

MANEJO

En el pasado, los tratamientos médicos de la enfermedad de Parkinson han consistido en administrar hongos, opio, can-

nabis, glándula paratiroidea (32), extracto de calabar y vacuna antitifoidea.

Gran cantidad de remedios físicos han sido prescritos incluyendo un viaje con buenas sacudidas en un vagón de tren, que favorecía Charcot (17), una silla vibratoria (30) y terapia electroconvulsiva. El entusiasmo que reinó en los años sesenta por la cirugía estereotáxica ha decaído notoriamente al observar que la talamotomía sólo produce buenos resultados en pacientes cuidadosamente seleccionados con temblor y rigidez unilateral, con efectos poco duraderos y que la cirugía bilateral puede causar franco deterioro en el lenguaje, equilibrio y funcionamiento intelectual.

Las drogas anticolinérgicas han sido usadas en los últimos 100 años y hasta hace 10 años eran la base del tratamiento. Sin embargo, la mejoría que puede esperarse con ellas es limitada (10 a 20% de mejoría en incapacidad en dos tercios de los pacientes) (33) y los efectos secundarios, incluyendo confusión y alucinaciones son frecuentes, además del bloqueo colinérgico periférico que conlleva boca seca, visión borrosa, constipación y retención urinaria.

Hay muchas drogas anticolinérgicas en el mercado. Las más usadas son: benzhexol (Artane) 2 a 20 mg diarios; orfenadrina (Disipal) 100 a 300 mg diarios y biperiden (Akineton) 2 a 10 mg diarios.

La amantadina (Symmetrel) es un agente antiviral que por casualidad se encontró que era efectivo en el parkinsonismo. Su mecanismo de acción no se conoce. Es más potente que los anticolinérgicos pero menos que la levodopa y su efecto puede decaer en pocas semanas. En animales se ha visto que potencia ciertos efectos de la levodopa (34) por lo cual es posible que su acción terapéutica se ejerza a través del sistema dopaminérgico. Sus efectos secundarios consisten en edema maleolar, livedo reticularis y también cuadros confusionales y convulsiones. La dosis usual oscila entre 100 y 300 mg diarios.

Tabla 1. Principales causas de parkinsonismo secundario.

<p>a) PARKINSONISMO RELATIVAMENTE PURO</p> <ul style="list-style-type: none"> — Inducido por drogas: Fenotiazinas, Butirofenonas, Reserpina, Tetrabenazina. — Postencefáltico.
<p>b) PARKINSONISMO CON OTROS SIGNOS ESPECIFICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> — Parálisis supranuclear progresiva. — Síndrome de Shy-Drager. — Degeneración Olivo ponto cerebelosa. — Degeneración Nigroestriatal. — Enfermedad de Wilson. — Corea de Huntington (Juvenil).
<p>c) PARKINSONISMO COMO PARTE DE DAÑO CEREBRAL DIFUSO</p> <ul style="list-style-type: none"> — Arterioesclerosis cerebral. — Enfermedad de Alzheimer. — Otras demencias preseniles. — Demencia senil. — Anoxia cerebral. — Trauma cerebral. — Neurosífilis.

Levodopa

Inicialmente administrada sola y posteriormente junto con inhibidores periféricos de la decarboxilasa, es el medicamento más eficaz de que se dispone actualmente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Dos inhibidores de la decarboxilasa se conocen hasta hoy: carbidopa que se combina con levodopa en proporción de 1 a 10 en el Sinemet (existen dos preparaciones: Sinemet 275 y Sinemet 110) y benserazida que se combina con levodopa en proporción de 1 a 4 en el Madopar. No hay diferencias significativas en la eficacia de estos dos productos en el parkinsonismo (35).

La ventaja de la terapia combinada con inhibidores de la decarboxilasa es la reducción de los efectos secundarios causados por los metabolitos periféricos de la levodopa (la cual es inactiva farmacológicamente) como náusea, vómito y ciertos problemas cardiovasculares (ver antes).

La levodopa beneficia más o menos al 85% de los pacientes con enfermedad de Parkinson en grados diferentes: una tercera parte obtiene resultados dramáticos, otra tercera parte resultados moderados y otra tercera parte resultados pobres (36). El 15% de los pacientes no obtiene mejoría alguna. Aproximadamente dos terceras partes de los pacientes muestran pérdida del efecto benéfico de la droga después de tres años de tratamiento, probablemente por avance de la enfermedad de base (36) aunque opiniones recientes sugieren responsabilidad de la droga misma (37). Generalmente la aquinesia y los trastornos posturales reaparecen en forma progresiva, frecuentemente junto con demencia; el beneficio de la levodopa comienza a durar menos con cada dosis o se presentan fuertes oscilaciones de su actividad: de la movilidad a la total inmovilidad durante el día (fenómeno "on-off").

Los principios del tratamiento con levodopa consisten en iniciarlo con pe-

queñas dosis e ir incrementando lentamente la terapia durante varias semanas hasta llegar a la dosis máxima tolerada. A mayor dosis mayor beneficio, pero la aparición de efectos secundarios limita el incremento en ocasiones antes de obtener la máxima acción. El factor limitante más común hoy en día son las disquinesias en forma de movimientos orofaciales, corea y distonía. Estos movimientos involuntarios ocurren hasta en un 80% de los pacientes y pueden llegar a ser incapacitantes, interfiriendo con la articulación del lenguaje, causando dificultad al caminar o, más comúnmente, causándole problemas sociales al enfermo que no desea ser visto en público con estas extrañas contorsiones. Los movimientos involuntarios disminuyen o desaparecen con la disminución de la dosis de levodopa.

No existe hasta el presente ninguna droga que controle las disquinesias secundarias a la levodopa sin aumentar el grado de parkinsonismo del paciente (39-42).

Las complicaciones psiquiátricas aparecen en alrededor del 25% de los pacientes, especialmente en los mayores de 60 años, en forma de cuadros tóxico-confusionales con alucinaciones. Estos cuadros también remiten reduciendo la droga.

La náusea y el vómito se presentan en un 15% de los casos y pueden ser controlados con metoclopramida. Generalmente desaparecen con varios meses de tratamiento. La hipotensión arterial postural es rara y difícil de controlar y las arritmias cardíacas son raras.

El Sinemet (levodopa 250 mg-carbidopa 25 mg) se inicia con media tableta dos veces al día y la dosis de mantenimiento es de tres a cuatro tabletas diarias. La dosis máxima tolerada es alrededor de seis tabletas al día. Hay una presentación en tabletas de 110 mg (levodopa 100 mg-carbidopa 10 mg) para aquellos pacientes que no toleran dosis altas.

El Madopar (levodopa 200 mg-benzeracida 50 mg) se inicia con una tableta dos veces al día y la dosis máxima tolerada es de aproximadamente seis tabletas diarias. La dosis de mantenimiento es de tres a cuatro tabletas diarias. También existe Madopar en presentación de 125 mg (levodopa 100 mg benzeracida 25 mg).

La dosis de levodopa es individual y para establecerla se requiere tiempo y supervisión continua para balancear los beneficios con los efectos secundarios, siendo la meta ideal producir el máximo de movilidad sin producir efectos indeseados. Sin embargo, los pacientes parkinsonianos prefieren vivir con movimientos involuntarios, que padecer la incapacitante aquinesia. Con el paso del tiempo los requerimientos del enfermo cambian y la frecuencia de administración de la droga debe ser variada a medida que el beneficio obtenido con cada dosis se acorta. Puede ser necesario administrar la droga cada dos o tres horas para obtener una buena movilidad. En aquellos pacientes que no se benefician con una dosis óptima de levodopa se pueden añadir anticolinérgicos con lo cual se obtiene un beneficio pequeño pero siempre importante.

No existen contraindicaciones absolutas para la administración de levodopa. Sin embargo, no debe administrarse junto con inhibidores de la monoaminoxidasa o en pacientes con historia reciente de infarto del miocardio. En pacientes con glaucoma éste debe tratarse primero, antes de iniciar la terapia con levodopa.

Bromocriptina

La bromocriptina hace parte de un nuevo grupo de drogas derivadas del ergot que actúan como agonistas dopa en los receptores del cuerpo estriado (putamen y núcleo caudado). Se piensa que la levodopa actúa restituyendo los niveles de dopamina, parcialmente disminuidos por la pérdida de neuronas pigmentadas que contienen

dopamina, en la parte compacta de la sustancia negra. Estas células hacen sinapsis con neuronas internunciales colinérgicas en el cuerpo estriado que contienen receptores postsinápticos dopaminérgicos. Se cree que existen dos tipos distintos de receptores: uno es probablemente la adenilciclase sensible a dopamina y otros, no relacionados con adenilciclase, están situados en el terminal presináptico (autorreceptores) y en neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. Las drogas que puedan hacer el papel de la dopamina a este nivel (agonistas dopa), y por lo tanto estimular el receptor postsináptico, tienen un valor potencial en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y es por esto que se ha intentado crear agonistas dopa que actúen selectivamente a nivel postsináptico. Estas drogas tienen además la ventaja de no necesitar el uso de inhibidores de la descarboxilasa y teóricamente producen menos metabolitos que puedan dañar los sistemas de neurotransmisores.

Inicialmente se pensó que la bromocriptina era un agonista postsináptico puro, pero más tarde se demostró que también actuaba a nivel de los autorreceptores presinápticos (43, 44). Calne y colaboradores (45) fueron los primeros en demostrar la actividad antiparkinsoniana de la bromocriptina en pacientes tratados con levodopa. Después, otros grupos confirmaron este hecho en pacientes no tratados (46, 47). Gerlach (48), en un estudio doble ciego controlado, encontró que el Madopar era más potente que la bromocriptina en una dosis media de 30 mg y sugirió que dosis mayores podrían dar mejores resultados. Más tarde, Marsden y colaboradores (47) demostraron una mejoría del 20 al 30% en pacientes tratados y no tratados concomitantemente con levodopa. Otros grupos informan mejores resultados (49). El balance, después de siete años de continuo uso de la droga, indica que la bromocriptina es un agente rápidamente activo y efectivo sólo en una minoría de los pacientes parkinsonianos. Para efectos prác-

ticos se recomienda su uso en enfermos no tratados, a los cuales beneficiará por más o menos dos años después de los cuales la levodopa deberá ser introducida en la terapia, posiblemente con la ventaja de demorar los efectos secundarios de ésta. En pacientes tratados con levodopa y que están perdiendo terreno, no vale la pena añadir bromocriptina ya que es muy poco efectiva y en aquellos que no responden a levodopa no tienen ningún efecto (47-50).

Los pacientes cuya respuesta a cada dosis de levodopa sea corta, pueden beneficiarse ocasionalmente ya que la bromocriptina tiene una vida media más larga, mientras que en aquéllos con oscilaciones diarias marcadas (fenómeno "on-off") los beneficios son dudosos.

Como puede verse, no hay una ventaja clara en usar bromocriptina para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, con el agravante de ser una droga extremadamente cara. Debe iniciarse a dosis pequeñas (1,25 a 2,5 mg diarios) e ir au-

mentándolas gradualmente hasta 2,5 mg tres veces al día alrededor de los diez primeros días para evitar la producción de náusea que es frecuente al comienzo. De aquí en adelante se puede incrementar la dosis en 2,5 mg semanales, hasta una dosis aproximada de 40 mg diarios. A este nivel los incrementos pueden ser de 10 mg semanales hasta obtener la dosis media de 70 a 80 mg al día. La dosis máxima tolerada oscila alrededor de 120 mg diarios, pero es raro que los pacientes que no se benefician con 30 mg respondan a dosis más altas.

La bromocriptina comienza a actuar una hora después de administrada y en dos horas se obtienen niveles séricos de 1 a 1,5 ug/ml. La vida media es relativamente larga, permitiendo administrar dosis cada seis horas. Sus principales efectos pueden verse en la Tabla 2.

Deprenyl

La monoaminoxidasa (MAO) se encuentra en altas concentraciones en el cerebro y juega un papel importante en el catabolismo intraneuronal de la dopamina. Esta es rápidamente catabolizada por la MAO y la COMT (catecol o metil transferasa) (51). Por medio de inhibidores de la MAO es posible demorar el catabolismo de la dopamina aumentando así su concentración a nivel cerebral. Sin embargo, las pruebas clínicas iniciales demostraron que estos agentes tienen un poder antiparkinsoniano bajo por sí solos, pero pueden potenciar los efectos de la levodopa. Desafortunadamente la producción de graves crisis hipertensivas es una contraindicación absoluta de esta combinación (52). Hoy en día se conocen dos tipos de MAO: A y B, el L-deprenyl inhibe selectivamente la MAO tipo B (53), la cual es la que predomina en el cerebro humano (54). Varios estudios han demostrado la ausencia de crisis hipertensivas al administrar L-deprenyl junto con levodopa o con alimentos que contengan tiramina (55, 56). Birkmayer (57), Lees y colaboradores (58) y

Tabla 2. Efectos secundarios de la bromocriptina.

— Pacientes no tratados previamente	
	Letargo
	Fatiga
	Somnolencia
	Mareo
	Hipotensión Postural
Gastrointestinales:	Anorexia
	Náusea
	Vómito
	Constipación
	Ardor epigástrico
— Pacientes tratados con Levodopa	
Psiquiátricos	Alucinaciones
	Confusión
	Delirio
Aumento de movimientos involuntarios	

otros grupos (59), han estudiado clínicamente la acción del L-deprenyl combinada con levodopa en la enfermedad de Parkinson. El L-deprenyl potencia y prolonga la acción antiparkinsoniana de la levodopa agravando algunas veces sus efectos indeseados, especialmente los movimientos involuntarios. Las oscilaciones en la acción de la levodopa, particularmente las directamente relacionadas con dosis como disminución en la duración de la acción de cada toma y aquinesia nocturna, también se benefician con el L-deprenyl. Las variaciones bruscas en la movilidad durante el día o efecto "on-off" propiamente dicho (también llamado "efecto yo-yo") (38), en general no mejoran e inclusive pueden agravarse (59).

Los autores mencionados recomiendan ajustar a un nivel óptimo la dosis de levodopa y después agregar L-deprenyl, excepto en pacientes con severas oscilaciones en la movilidad tipo "yo-yo". Esta droga tiene además otras ventajas: es barata, fácil de administrar (10 mg diarios en una o dos dosis) y muy poco tóxica. Aunque en la actualidad existe un problema de mercadeo con las productoras húngaras, es de esperarse que pronto se generalice su uso.

En el arsenal terapéutico contemporáneo existen nuevas drogas que están siendo evaluadas y ya hay informes publicados sobre algunas de ellas.

El lisuride es uno de los alcaloides derivados del ergot más potentes que se conocen hasta el momento. Su mecanismo de acción difiere del de la dopamina o la bromocriptina, pues parece ser un agonista dopa que actúa exclusivamente a nivel post-sináptico. El lisuride suprime por tiempo prolongado la secreción de prolactina en el hombre a pesar de su corta vida media de dos a tres horas (60). La dosis inicial es de 0,2 mg diarios, la cual se va incrementando lentamente. Las dosis de mantenimiento oscilan entre 1,2 y 5 mg al día. La náusea, el vómito y los trastornos neuropsiquiá-

tricos son efectos secundarios frecuentes. La duración de acción de cada dosis es corta. Como puede apreciarse no tiene mayores ventajas en el uso de esta droga con respecto a la levodopa. Quizá la única característica importante es que es hidrosoluble, pudiendo ser administrada por vía endovenosa, lo cual puede tener considerable valor en el tratamiento de ciertos estados parkinsonianos agudos.

El pergolide, otra droga similar, está siendo evaluada en varios centros en la actualidad.

ELECCION DE LA TERAPIA

En la escogencia de la terapia individual del paciente, deben analizarse varios factores importantes a la luz de los conocimientos actuales sobre la historia natural de la enfermedad de Parkinson, la farmacología de las drogas usadas para tratarla con sus posibles efectos indeseados y la posición que ocupe un determinado paciente en la sociedad.

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad de la segunda mitad de la vida, época en la cual un determinado número de pacientes muere por otras causas: cáncer, coronariopatías y accidentes cerebrovasculares principalmente. Cuando la muerte ocurre directamente por la enfermedad de Parkinson, los factores precipitantes usualmente son el resultado de la disfagia y la inmovilidad como neumonía por aspiración, neumonía hipostática e infección urinaria, o de traumas producidos por caídas (13). La levodopa no altera el curso de la enfermedad pero al mejorar la movilidad demora el comienzo de complicaciones fatales y produce una mejor calidad de vida por varios años (31, 36, 63). Es difícil saber cuáles de las complicaciones a largo plazo se deben al progreso de la enfermedad misma y al hecho de que los pacientes tratados viven más años y cuáles a la administración crónica de levodopa.

Los efectos indeseables que se presentan inicialmente al administrar levodopa ya los hemos analizado antes. Consideremos ahora cuáles son los efectos tardíos de esta terapia. Al cabo de dos o tres años, en el 85% de los pacientes que respondieron inicialmente al tratamiento, varios fenómenos comenzaron a emerger: la lenta reaparición del síndrome parkinsoniano, la pérdida de eficacia de la droga, la presentación de oscilaciones entre el parkinsonismo y la disquinesia cada vez más intensas y cierto deterioro intelectual.

Cuando aparecieron los inhibidores periféricos de la decarboxilasa en el arsenal terapéutico muchos de los efectos tempranos disminuyeron, especialmente los gastrointestinales, lo cual permitió incrementar las dosis de levodopa a niveles máximos tolerados con el resultado de que las disquinesias y los estados confusionales aumentaron y los efectos tardíos previamente mencionados no disminuyeron (64).

Uno de los factores que contribuyen a la pérdida de eficacia de la droga es la disminución del umbral para la producción de efectos secundarios, la cual obliga a reducir las dosis. Una posible razón para esto es el desarrollo de hipersensibilidad por denervación, o inducida por la droga misma, a nivel de las sinapsis comprometidas en disquinesias y reacciones psiquiátricas (65).

La fisiopatología de la demencia en la enfermedad de Parkinson no es muy clara, pero hoy en día se acepta como parte del síndrome clínico en los estados avanzados. Sin embargo, hay quienes piensan que no hay correlación entre la duración de la enfermedad y el grado de demencia (66), aunque otros grupos opinan lo contrario (21). En pacientes jóvenes con enfermedad de Parkinson la incidencia de demencia es mucho menor que en los de edad avanzada.

Hay informes de casos en los que la levodopa aparece claramente implicada en el desarrollo de la demencia (67) y en otros en su mejoría (69), pero la observación

común es que el deterioro intelectual no responde a la terapia y por el contrario se hace más notorio con el aumento de la movilidad y la supervivencia. Por todo lo anterior no es fácil asegurar si la levodopa está o no implicada en esta parte del síndrome.

Las fluctuaciones entre aquinesia e hiperquinesia son un problema claramente relacionado con la terapia a base de levodopa, ya que este fenómeno no existía antes de su introducción. Estas fluctuaciones son más frecuentes en individuos relativamente jóvenes que previamente respondieron bien a levodopa y están posiblemente relacionadas con dosis altas, ya que se observan en pacientes que presentaron disquinesia tempranamente (69).

Lesser y colaboradores (37) estudiaron 131 pacientes tratados con levodopa durante varios años y concluyeron que aquéllos tratados durante mayor tiempo estaban más deteriorados que aquéllos tratados por un tiempo más corto, aún con igual duración de la enfermedad total, sugiriendo cierta implicación del medicamento en el deterioro.

Está pues claro, con toda la evidencia contemporánea, que la terapia con levodopa no debe ser un arma de primera línea y que su introducción debe demorarse tanto como sea posible según el grado de incapacidad del paciente: cuando la enfermedad comience a afectarlo social y económicamente, es el momento de pensar en la levodopa. Teniendo en cuenta la observación crucial de que los beneficios de la terapia comienzan a perderse alrededor de los tres años de iniciado el tratamiento, sin importar cuál haya sido la respuesta inicial ni el grado de enfermedad al comienzo de la terapia (70), no parece haber justificación alguna para desperdiciar sus beneficios máximos en los estadios tempranos de la enfermedad cuando ésta responda bien a otros medicamentos como los anticolinérgicos (61). Es más, la tendencia ac-

tual es utilizar dosis bajas, especialmente al principio (62), suficientes para obtener una mejoría funcional razonable, sin los devastadores efectos secundarios.

En síntesis, todo paciente recientemente diagnosticado debe ser considerado individualmente de acuerdo a sus características en cuanto a personalidad, trabajo y situación social. Tres programas de tratamiento deben ser considerados:

a) El paciente con parkinsonismo temprano suficiente como para consultar al médico pero cuyos síntomas sólo le ocasionen mínimos inconvenientes, no debe recibir terapia alguna inicialmente ya que los riesgos de cualquiera de los medicamentos usados son mayores que los beneficios. Debe ser seguido de cerca para determinar cuándo comenzar el tratamiento de acuerdo al progreso de la enfermedad.

b) El paciente cuyos síntomas neurológicos requieran tratamiento pero que esté bien psicológicamente y conserve su trabajo y relaciones en la sociedad, debe tratarse con cualquiera de los anticolinérgicos que existen en el mercado, iniciando con dosis bajas e incrementándolas gradualmente hasta obtener la mejoría funcional o los efectos indeseables. También puede usarse amantadina a dosis de 200 mg diarios, en lugar de usar dosis máximas ya que éstas ocasionan mayores efectos secundarios.

c) Algunos pacientes necesitan una terapéutica más potente desde el principio ya sea porque la enfermedad se diagnostique en un estado relativamente avanzado o porque, por razones sociales, el paciente necesite un beneficio máximo como, por ejemplo, un trabajador calificado cuyo trabajo pelagra si no mantiene condiciones óptimas, una figura pública, etc. En este caso la levodopa, con un inhibidor periférico de la decarboxilasa, debe iniciarse en dosis bajas e ir incrementándolas gradualmente hasta obtener una mejoría funcional

razonable, pero sin utilizar las dosis máximas toleradas. La dosis debe ajustarse periódicamente tratando de evitar la aparición de efectos secundarios.

A medida que pasa el tiempo y la levodopa comienza a perder eficacia, el añadir un inhibidor de la MAO-b como el deprenyl parece razonable, ya que es barato, fácil de administrar y no tiene mayores riesgos.

No hay, por el momento, evidencia alguna que justifique el uso de la bromocriptina o algunos de los más recientes alcaloides del ergot como el lisuride en el curso de la enfermedad de Parkinson, excepto en circunstancias especiales. Estos medicamentos son costosos y ofrecen pocas ventajas con respecto a la levodopa.

Finalmente, para el seguimiento del paciente es importante evaluar hasta qué punto la terapia ha mejorado el cuadro clínico o cuánto ha progresado la enfermedad. La mejor manera de hacerlo es mediante la evaluación cuantitativa de determinados parámetros clínicos examinados metódicamente en cada visita. Con este objeto se han hecho varias clasificaciones y el lector interesado puede consultar los trabajos de Hoen y Yahr (13), Duvoisin (71) y Canter y colaboradores (72).

SUMMARY

A clinical analysis of one hundred patients with Parkinson's disease attending the outpatient's clinic of the Neurological Department of a general Hospital is attempted.

Certain less frequent presentations are analysed: eleven patients presented with primary sensory symptoms and five patients with unexplained falls.

A pharmacological and therapeutical review of the main drugs employed nowadays in the management of Parkinson's

disease is made and levodopa therapy is analysed on the light of 10 years of experience.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— EHRINGER H, HORNYKIEWICZ O. Verteilung von noradrenalin und dopamin im gemirn des menschen und ihr verhalten bei erkrankungen des extrapyramidalen systems. *Klinische Wochenschrift* 1960; 38: 1236-1239.
- 2.— BIRKMAYER W, HORNYKIEWICZ O. Der L-Dioxyphenylalanin (L-Dopa) effect bei der Parkinson-Akinese. *Wien Klinische Wochenschrift* 1961; 73:787-788.
- 3.— BARBEAU A. Seventh International Congress of Neurology Rome. Abstracts 1961; 152.
- 4.— COTZIAS GC, VANWOERT MH, SCHIFFER LM. Aromatic aminoacids and modification of parkinsonism. *New Engl J Med* 1967; 276:374-379.
- 5.— BARTHOLINI G, BURKARD WP, PLETSCHER A, BATES HM. Increase of cerebral catecholamines caused by 3, 4, dihydroxyphenylalanine after inhibition of peripheral decarboxylase. *Nature* 1967; 215: 852-853.
- 6.— COTZIAS GC, PAPAVALIOU PS, GELLENE R. Modification of parkinsonism. Chronic treatment with L-Dopa. *New Engl J Med* 1969; 280: 337-345.
- 7.— BARTHOLINI G, PLETSCHER A. Effect of various decarboxylase inhibitors on the cerebral metabolism of dihydroxyphenylalanine. *J Pharm and Pharmacol* 1969; 21: 323-325.
- 8.— TISSOT R, BARTHOLINI G, PLETSCHER A. Drug induced changes of extracerebral Dopa metabolism in man. *Rch Neurol* 1969; 20:187-190.
- 9.— TISSOT R. L-Dopa and decarboxylase inhibitor (IDC). Biochemical and clinical implications. In: BARBEAU A, McDOWELL FH, eds. L-Dopa and parkinsonism. Philadelphia, Davis; 1970: 80-86.
- 10.— BARBEAU A, GILLO-JOFFROY L, MARS H. Treatment of Parkinson's disease with Levodopa and RO 4-4602. *Clin. Pharm Therapeut* 1971; 12:353-359.
- 11.— PARKS LC, WATANABE AM, KOPIN U. Prevention or reversal of Levodopa-induced cardiac arrhythmias by decarboxylase inhibitors. *Lancet* 1970; 2: 1014-1015.
- 12.— LEES AJ, LORENZANA P. The initial symptoms of Parkinson's disease: a clinical review of one hundred cases. En preparación.
- 13.— HOEN MM, YAHR MD. Parkinsonism: onset progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442.
- 14.— WILLIAM M, LOEWENSON RB. Parkinson's disease: clinical analysis of 100 patients. *Neurology* 1973; 23: 783-790.
- 15.— PATRICK HT, LEVI DM. Parkinson's disease: a clinical study of 146 cases. *Arch Neurol Psychiat* 1922; 7: 711-720.
- 16.— GILBERT G. A pseudohiperparetic form of Parkinson's disease. *Lancet* 1976; 2: 442-443.
- 17.— CHARCOT JM. De la paralysie agitante. Lecons sur les maladies du systeme nerveux. Recueilles et publieses bourneville. Paris; 1980; 1:155-188.
- 18.— GOWERS WR. A manual of diseases of the nervous system. 2nd. ed. London: Churchill; 1893:636-657.
- 19.— WILSON SAK. *Neurology*. 2nd. ed. London: Butterworth; 1954: 922-940.
- 20.— SNIDER SR, FAHN S, ISGREEN WP et al. Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology* 1976; 26: 423-429.
- 21.— CELESIA GG, WANAMAKER WW. Psychiatric disturbances in Parkinson's disease, *Dis Nerv Syst* 1972; 33: 577-583.
- 22.— MJONES H. Paralysis agitans: a clinical and genetic study. *Acta Psychiat et Neurol Scand Suppl* 1949; 54: 1-195.
- 23.— ROBINS AH. Depression in patients with parkinsonism. *Brit J Psychiat* 1976; 128: 141-149.
- 24.— MINDHAM RHS. Psychiatric symptoms in parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1970; 33:188-191.
- 25.— ANONIMO. Mental symptoms and parkinsonism. *Brit Med J* 1973;2:67-68.
- 26.— KLAWANS HL, TOPEL JL. Parkinsonism as a falling sickness. *J Amer Med Ass* 1974 ; 230: 1555-1557.
- 27.— BARBEAU A. Parkinson's disease. A personal view. In: McDOWELL FH, MARKHAM CH, eds. Recent advances in Parkinson's disease. Philadelphia: Davis; 1971: 419-428.
- 28.— PALLIS CA. Parkinsonism: natural history and clinical features. *Brit Med J* 1971; 3: 683-690.
- 29.— PARKINSON J. An essay on the shaking palsy. London: Whittingham and Rowland; 1817.
- 30.— STERN GM, LEES AJ: Choice of treatment in Parkinson's disease. *The Practitioner* 1977; 219: 537-541.
- 31.— SHAW KM, LEES AJ, STERN GM. The impact of treatment with Levodopa on Parkinson's disease. *Quart J Med* 1980; 49: 283-293.
- 32.— LEES AJ. Parkinson's disease. MD. Thesis, University of London 1978; 8.
- 33.— MARSDEN CD. Parkinson's disease and involuntary movements medicine (London) Second Series 1975 ; 2146-2156.
- 34.— SVENSSON TH, STROMBERG U. Potentiation by amantadine hydrochloride of L-Dopa induced effects in mice. *J Pharm Pharmacol* 1970; 22: 639-640.
- 35.— GREENACRE JK, COXON A. Comparison of Levodopa with Carbidopa or Benzeracide in parkinsonism. *Lancet* 1976; 2: 381-384.
- 36.— MARSDEN CD, PARKES JD. Success and problems of long-term Levodopa therapy in Parkinson's disease. *Lancet* 1977; 1: 345-349.
- 37.— LESSER RP, FAHN S, SNIDER SR et al. Analysis of the clinical problems in parkinsonism and the complications of long-term Levodopa therapy. *Neurology* 1979; 29: 1253-1260.
- 38.— MARSDEN CD, PARKES JD. "On-Off" effects in patients with Parkinson's disease on chronic Levodopa therapy. *Lancet* 1976; 1:292-296.
- 39.— KLAWANS HL, WEIN ER WJ. Attempted use of Haloperidol in the treatment of L-Dopa induced dyskinesias. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1974; 37: 427-430.

- 40.— TARSY D, PARKES JD, MARSDEN CD. Metoclopramide and Pimozide in Parkinson's disease and L-Dopa induce dyskinesias. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1975; 38: 331-335.
- 41.— BEDARD P, PARKES JD, MARSDEN CD. Effect of a new Dopamine-blocking agent (Oxiperomide) on drug induced dyskinesias in Parkinson's disease and spontaneous dyskinesias. *Brit Med J* 1978; 1: 954-956.
- 42.— LEES AJ, LANDER CM, STERN GM. Tiapride in Levodopa induced involuntary movements. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1979; 42: 380-383.
- 43.— SNIDER SR, HUTT C, STEIN B et al. Correlation of behavioural inhibition or excitation produced by Bromocriptine with changes in brain catecholamines turnover. *J Pharm and Pharmacol* 1976; 28: 563-572.
- 44.— STERN GM, LEES AJ. Bromocriptine in Parkinson's disease. *Brit J Hosp Med* 1978; 666-670.
- 45.— CALNE DB, TEYCHENNE PF, CLAVERIA LE, et al. Bromocriptine in parkinsonism. *Brit Med J* 1974; 4: 442-444.
- 46.— LEES AJ, SHAW KM, STERN GM. Bromocriptine in parkinsonism. *Lancet* 1975; 2: 709-710.
- 47.— PARKES JD, DEBONO GA, MARSDEN CD. Bromocriptine in parkinsonism: long term treatment, dose response and comparison with Levodopa. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1976; 39:1101-1108.
- 48.— GERLACH J. Effect of 2-bromo-alpha-ergocriptine on paralysis agitans compared with Madopar in a double blind, cross over trial. *Acta Neurol Scand* 1976; 53:189-200.
- 49.— LIBERMAN A, KUPERSMITH M, NEOPHYTIDES A et al. Long term efficacy of Bromocriptine in Parkinson's disease. *Neurology* 1980; 30:518-523.
- 50.— LEES AJ, HADDAD S, SHAW KM et al. Bromocriptine in parkinsonism. A long term study. *Arch Neurol* 1978; 35: 503-505.
- 51.— CARLSSON A. Biochemical and pharmacological aspects of parkinsonism. *Acta Neurol Scand* 1972; 51: 11-31.
- 52.— BARBEAU A, MURPHY GF, SOUCHES TL. En: AJURIA GUERRA J, ed. *Monoamines et systeme nerveux centrale*. Geneve; 1961: 247-256.
- 53.— KNOLL AJ. Analysis of the pharmacological effect of selective monoaminoxidase inhibitors. In: WOLSTENHOLNE GEW, KNIGHT TJ, eds. *Monoamine oxydase and its inhibition*. Amsterdam, Elsevier; 1976:135-162.
- 54.— GLOVER V, SANDLER M, OWEN F et al. Dipamine is a monoamine oxydase B substrate in man. *Nature* 1977; 265: 80-81.
- 55.— SANDLER M, GLOVER V, ASHFORD A et al. Absence of "Cheese effect" during Deprenyl therapy: some recent studies. *J Neural Transm* 1978; 43: 209-215.
- 56.— BIRKMAYER W, RIEDERER P, AMBROZI L et al. Implications of combined treatment with Madopar and L-Deprenyl in Parkinson's disease. *Lancet* 1977; 2: 439-443.
- 57.— BIRKMAYER W. Long term treatment with L-Deprenyl. *J Neural Transm* 1978; 43: 239-244.
- 58.— LEES AJ, SHAW KM, STERN GM et al. Deprenyl in Parkinson's disease. *Lancet* 1977; 2: 791-796.
- 59.— SCHATCHER M, MARSDEN CD, PARKES JD et al. Deprenyl in the management of response fluctuations in patients with Parkinson's disease on Levodopa. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1980; 43: 1016-1021.
- 60.— SCHATCHER M, PARKES JD, MARSDEN CD. Usuride in the treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1980; 62: 382-384.
- 61.— FAHN S, CALNE DB. Considerations in the management of parkinsonism. *Neurology* 1978; 28: 5-7.
- 62.— ANONIMO. Levodopa: long term impact on Parkinson's disease. *Brit Med J* 1981; 282: 417-418.
- 63.— YAHR MD. Evaluation of long term therapy in Parkinson's disease: mortality and therapeutic efficacy. In: BIRKMAYER W, HORNKIEWICZ O, eds. *Advances in parkinsonism*. Basle: Editions Roche; 1976: 435-443.
- 64.— FAHN S. Medical treatment of movements disorders. In: *Neurological reviews*. Minneapolis: American Academy of Neurology; 1976: 72-106.
- 65.— KLAWANS HL. The pharmacology of extrapyramidal movement disorders. Basle: S Karger AG; 1973: 47.
- 66.— LORANGER AW, GOODELL H, McDOWELL FH et al. Intellectual impairment in Parkinson's syndrome. *Brain* 1972; 95: 405-412.
- 67.— WOLF SM, DAVIS RL. Permanent dementia in idiopathic parkinsonism treated with Levodopa. *Arch Neurol* 1973; 29: 276-278.
- 68.— LORANGER AW, GOODELL H, LEE JE et al. Levodopa treatment of Parkinson's syndrome: improved intellectual functioning. *Arch Gen Psychiat* 1972; 26:163-168.
- 69.— McDOWELL FH, SWEET RD. The "On-Off" phenomenon. In: BIRKMAYER W, HORNKIEWICZ O, eds. *Advances in parkinsonism*. Basle: Editions Roche; 1976: 603-612.
- 70.— YAHR MD. Long term Levodopa in Parkinson's disease. *Lancet* 1977; 2: 706-707.
- 71.— DUVOISIN RC. The evaluation of extrapyramidal disease. In: AJURIA GUERRA J, GAUTHIER G, eds. *Monoamines noyaux gris centraux et syndrome de Parkinson*. Geneve; 1970: 313-325.
- 72.— CANTER GJ, DE LA TORRE R, MIER J. A method for evaluating disability in patients with Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis* 1961; 133:143-147.