

Enfermedad de Parkinson

Jaime Toro

Antes de hacer una revisión práctica de lo que es la enfermedad de Parkinson (EP), su etiología y tratamiento, considero fundamental diferenciarla del síndrome conocido como parkinsonismo. El parkinsonismo está caracterizado por un trastorno del movimiento cuyos elementos son el temblor, la rigidez, la bradiquinesia, la hipoquinesia, la aquinesia y algunas anomalías de tipo postural; se puede observar en la EP, en casos de intoxicación por algunos medicamentos, en lesiones isquémicas, en otras enfermedades degenerativas, etc. La EP, como ya lo hemos mencionado; consta de un síndrome parkinsoniano, asociado a cambios patológicos característicos, consistentes en degeneración de algunos núcleos pigmentados del tallo, que incluyen la sustancia negra y específicamente la zona compacta. Se presentan típicamente los cuerpos de Lewy en patología (1).

Se acepta hoy en día que la etiología de la EP es multifactorial y que influyen tanto factores genéticos como ambientales.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la pérdida de células a nivel de la sustancia negra, como serían, aumento del estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la exitoxicidad.

Existen muchos estudios en los cuales la edad es un factor importante en el desarrollo de la EP, en otros estudios tiene una menor importancia. Se estima que

la prevalencia de la enfermedad es de 0.35% en personas por encima de 40 años, 1% en mayores de 60 años y 2% en personas por encima de 80 años. En estudios de autopsia se considera que en cerebros normales, la disminución de dopamina por año en el núcleo caudado es de 13% después de los 45 años (2). Aproximadamente 15 a 20% de los pacientes con EP tienen un familiar cercano con la enfermedad o con temblor esencial. Se ha visto que la EP es más frecuente en europeos y norteamericanos que en africanos, asiáticos o japoneses.

El hecho de que algunos factores ambientales intervengan en la producción de la enfermedad también ha sido estudiado. El monóxido de carbono, el manganeso y el cianuro pueden producir parkinsonismo. Se ha desarrollado un modelo interesante para la EP con el tóxico 1 metil 4 fenil 1, 2, 3, 6 tetrahidropiridina (MPTP). Se ha visto que el cuadro parkinsoniano es muy parecido a la EP, sin embargo, los animales y humanos que se han intoxicado con esta sustancia parecen desarrollar menos temblor pero más problemas cognitivos y emocionales; y más alteración de equilibrio.

Síntomas tempranos

El temblor característico de la EP es predominantemente de re-

Dr. Jaime Toro Gómez: Profesor Asociado y Jefe de la Sección de Neurología de la FSFB. Director del Programa de Postgrado en Neurología de la Escuela Colombiana de Medicina. Santa Fe de Bogotá.

posos y postural y afecta a 70% de los pacientes. Los síntomas iniciales pueden ser vagos e inespecíficos; los enfermos pueden quejarse de fatiga, sensación de adormecimiento de las extremidades, dolores articulares, depresión, dificultad para efectuar ciertas tareas como limpiarse los dientes, abotonarse o amarrarse los zapatos. Cuando estamos frente a un paciente con parkinsonismo, la pregunta es siempre si éste es debido a una EP o a otra entidad. Es bien importante anotar que aun en manos de un neurólogo experimentado el diagnóstico inicial de la EP es difícil. En algunos estudios recientes de pacientes con diagnóstico de la enfermedad y en quienes se practicó autopsia, se encontró que en la cuarta parte de ellos el diagnóstico patológico correspondía a otras entidades, siendo las más comunes las atrofas multisistémicas, que comentaremos más adelante (3). La evaluación cuantitativa de los síntomas en la EP, que aparece en esta edición, publicada por Pineda, es de gran utilidad para el diagnóstico y valoración de la severidad de la enfermedad. El diagnóstico de la EP sigue siendo clínico por excelencia, sin embargo, la resonancia magnética (RM) de cerebro ha podido diferenciar pacientes con la enfermedad de aquéllos con un parkinsonismo atípico. En la EP básicamente se detecta un aumento de hierro en la sustancia negra y en el estriado, que puede producir cambios en la RM de cerebro (4). Existen algunos criterios clínicos sencillos para el diagnóstico, que asociados a la evaluación cuantitativa de los síntomas como la postulada por Pineda, pueden ser de gran utili-

dad. Los criterios clínicos diagnósticos requieren de la presencia por un año o más de tres de los signos motores principales como son temblor de reposo o postural, bradiquinesia y rigidez, y además respuesta sostenida a la levodopa por un año y con mejoría moderada a importante (5).

Diagnóstico diferencial

Incluye todas las causas de parkinsonismo como son las de origen infeccioso, dentro de las cuales figuran la encefalitis letárgica o enfermedad de von Economo y otras encefalitis virales. Las causas tóxicas están representadas por el manganeso, el monóxido de carbono, el cianuro, el metanol, etc. El parkinsonismo producido por medicaciones es también un diagnóstico diferencial importante. Dentro de estas drogas figuran los neurolepticos, la reserpina, el litio, la metoclopramida, la anfotericina B, la procaina y, muy frecuentes en nuestro medio, la flunarizina y la cinarizina cuando se usan en forma indiscriminada (6).

Las atrofas multisistémicas pueden ser difíciles de diferenciar de la EP en sus etapas iniciales. Se conocen como atrofas multisistémicas la degeneración nigroestriatal, la parálisis supranuclear progresiva, la degeneración olivopontocerebelosa y el síndrome Shy Drager.

Degeneración nigroestriatal

En sus etapas iniciales es bien difícil diferenciarla de una EP. La bradiquinesia y la rigidez son los síntomas fundamentales. El temblor es poco frecuente y se observan otros síntomas y signos asociados como la disartria

y la disfonía, además de signos de piramidalismo.

Parálisis supranuclear progresiva

En estos pacientes se observan rigidez, bradiquinesia, oftalmoparesis vertical que es más para la mirada hacia abajo; distonía axial y un cuadro de demencia. Tienen frecuentemente una inestabilidad importante para la marcha que ocasiona caídas frecuentes y se observan síntomas pseudobulbares.

Degeneración olivopontocerebelosa

Esta es una entidad caracterizada por parkinsonismo progresivo y ataxia cerebelosa.

Se observa una pérdida neuronal en la porción ventral del puente, olivas inferiores y corteza cerebelosa. Estos pacientes además del parkinsonismo y la ataxia pueden cursar con demencia, alteración en los movimientos oculares caracterizados por limitación para la mirada hacia arriba, limitación en convergencia, nistagmo horizontal y preservación de la reactividad pupilar.

Síndrome de Shy Drager

Está caracterizado por un parkinsonismo que se asocia a síntomas autonómicos como hipotensión ortostática, incontinencia, impotencia y otros. Estos pacientes adicionalmente pueden presentar ataxia cerebelosa, amiotrofia, signos corticoespinales y atrofia del iris (7).

La respuesta de los enfermos con atrofia multisistémica a la levodopa es muy pobre. La prueba con apomorfina subcutánea, un agonista dopaminérgico con afinidad por los receptores D1 y D2, es también de gran utilidad

para diferenciar una EP de un parkinsonismo de otro origen. El paciente con EP responde a la medicación en 10 minutos, usualmente.

Tratamiento

Aunque se han producido adelantos significativos en el tratamiento de la EP, en la última década muchas de las investigaciones clínicas se han centrado en el progreso de la enfermedad y las complicaciones de tratamiento con levodopa. Se han intentado numerosos tratamientos de tipo médico y quirúrgico para un mejor control. Analizamos los resultados a los que se ha llegado con el uso de las diferentes medicaciones y formas de tratamiento.

Levodopa

Sin lugar a duda es el medicamento más potente y eficiente en el manejo del paciente con EP y sigue siendo un pilar fundamental en su tratamiento.

Infortunadamente, con tratamientos prolongados, que se definen como mayores de cinco años, únicamente 25% de los pacientes tiene una respuesta adecuada. Muchos desarrollan fluctuaciones motoras, en las cuales se presenta el fenómeno de "on-off" que consiste en momentos en que la medicación no actúa y el paciente presenta aquinesia o fenómenos distónicos o disquínéticos y otros momentos en que produce una respuesta adecuada. Pueden presentarse efectos secundarios como disquinesias, distonías dolorosas, y cambios cognitivos y psicóticos. En otros pacientes la medicación deja de actuar. Vemos pues cómo en los primeros cinco años de tratamiento, la respuesta puede ser

muy buena, sin embargo, después de este tiempo pueden comenzar a presentarse problemas que hacen difícil el manejo (8). El desarrollo de la levodopa de liberación lenta ha tenido algunas ventajas como el tratar de controlar las fluctuaciones motoras, el facilitar la adhesión de los pacientes al tratamiento utilizando dos dosis diarias y el mantener niveles sanguíneos más constantes. Para algunos autores, el que esta forma de levodopa de liberación lenta controle la fluctuaciones, no es convincente (9). Esta presentación tiene la desventaja de que con la primera dosis se alcanza un pico adecuado de la concentración después de dos horas, mientras que con la levodopa corriente se alcanza un nivel adecuado a los 15 o 20 minutos. Este inconveniente puede obviarse combinando las dos formas de levodopa (10). La dosis de levodopa corriente puede ser hasta de un g por día.

Agonistas de la dopamina

Los más utilizados son el pergolide y la bromocriptina. Aunque las fluctuaciones motoras y disquinesias son menos frecuentes utilizando estas medicaciones como monoterapia, se consigue un control de la enfermedad mucho menor que con la levodopa y los efectos secundarios son mayores. A tres años, un promedio de 65 a 72%, dejan el tratamiento, debido a los efectos secundarios (11). Por lo anterior estos medicamentos no son recomendables como monoterapia inicial, sino asociadas a la levodopa para manejo de fluctuaciones en estadios avanzados de la enfermedad (12). Algunos investigadores recomiendan la

asociación de levodopa y un agonista dopaminérgico al comienzo de la enfermedad, para disminuir las fluctuaciones que se producen a los cinco años de tratamiento; sin embargo, estos resultados no han sido confirmados y han sido criticados por otros (13). En conclusión, los agonistas dopaminérgicos se deben utilizar más en fases tardías de la enfermedad cuando se están produciendo fluctuaciones motoras.

Anticolinérgicos

Los más utilizados son el trihexifenidil y el biperideno. Son principalmente útiles en el temblor y la distonía, no así en la bradiquinesia y en los problemas de la marcha. En pacientes de edad avanzada tienen el grave inconveniente de que su efecto anticolinérgico produce alteraciones de la memoria, constipación, retención urinaria y boca seca. Por estos efectos secundarios son recomendables en temblor o distonías refractarias. Deben evitarse en pacientes de edad avanzada.

Amantadina

Mejora los síntomas iniciales de la EP pero no es suficientemente efectiva. Recientemente se ha encontrado que este medicamento es un antagonista del N metil D aspartate (NMDA), lo cual puede explicar su efecto antiparkinsoniano. El bloqueo de los receptores de NMDA le confiere un efecto neuroprotector en algunos modelos animales, sin embargo los resultados no son tan alentadores en la EP (14).

Selegilina

Actúa bloqueando la MAO B. Inicialmente produjo mucho en-

tusiasmo por su efecto neuro-protector y por la posibilidad de que detuviera el curso de la enfermedad, sin embargo, en la actualidad se sabe que tiene un moderado efecto antiparkinsoniano, y modifica muy poco el curso de la enfermedad (15).

Cirugía

Desde el punto de vista quirúrgico también se han hecho progresos importantes.

Se practican, en algunos centros, palidotomías que pueden ser beneficiosas para el paciente con EP de difícil manejo. También se continúan las investigaciones en el campo de los trasplantes. En conclusión podemos decir que el tratamiento inicial recomendado en EP es la levodopa. El demorar su uso en pacientes con síntomas leves es discutible. El uso de agonistas de la dopamina es recomendable en estadios tardíos con fluctuaciones motoras. Los anticolinérgicos se recomiendan en pacien-

tes jóvenes con temblor de difícil manejo, que no responde a la levodopa. El uso de la selegilina y la amantadina debe considerarse en casos especiales. Esperemos que las nuevas investigaciones mejoren el tratamiento de esta enfermedad y sobre todo conduzcan al desarrollo de medicamentos con menos efectos secundarios.

Referencias

1. **Fearneley J, Lees D.** Pathology of Parkinson's disease. In *Neurodegenerative Diseases*, Calne Donald WB Saunders Co., 1994.
2. **Lang AE.** Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Memorias Curso de la Academia Americana de Neurología*, San Francisco, 1996.
3. **Marsden CD.** Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; **57**: 672-681.
4. **Olanow CW.** Magnetic Resonance Imaging in parkinsonism. *Neurol Clin* 1992; **10**: 405-420.
5. **Koller WC.** Role of the controlled release formulation of Carbidopa -Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Neurol* 1992; **42**: 6-16.
6. **Micheli F, Pardal MF, Gatto M, et al.** Flunarizine and cinnarizine -induced extrapyramidal reactions. *Neurology* 1987; **37**: 881-884.
7. **Shy GM, Drager GA.** A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension: a clinical pathological study. *Arch Neurol* 1960; **2**:511-516.
8. **Marsden CD, Parkes JD.** Success and problems of long term levodopa therapy in Parkinson's disease. *Lancet* 1977; **1**: 345- 349.
9. **Ahlskog JE.** Treatment of early Parkinson's disease: are complicated strategies justified? *Mayo Clin Proc* 1996; **71**: 659-670.
10. **Ahlskog JE, Muenter MD, et al.** Controlled release Sinemet (CR-4): a double blind crossover study in patient with fluctuating Parkinson's disease. *Mayo Clin Proc* 1988; **63**: 876-886.
11. **Parkinson's Disease Research Group in the United Kingdom.** Comparison of Therapeutic effects of levodopa, levodopa and selegiline, and bromocriptine in patients with early, mild Parkinson's disease: three years interim report. *BMJ* 1993; **307**: 469-472.
12. **Weiner WJ, Factor SA, Sánchez-Ramos JR, et al.** Early combination therapy (bromocriptine and levodopa) does not prevent motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1993; **43**: 21-27.
13. **Rinne UK.** Early combination of bromocriptine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a 5 year follow up. *Neurology* 1987; **37**: 826-828.
14. **Stoof JC, Booij J, Drukarch B.** Amantadine as N methyl-D Aspartic acid receptor antagonist: new possibilities for therapeutic applications? *Clin Neurol Neurosurg* 1992; **94(suppl)** S4-S6.
15. **Brannan T, Yahr MD.** Comparative study of selegiline plus L Dopa-Carbidopa versus L Dopa-Carbidopa alone in the treatment of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995; **37**: 95-98.