



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico para sus graduados en provincia**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

TRATAMIENTO ACTUAL DE LOS CUADROS PARKINSONIANOS

El mayor aporte, en los últimos años, en la terapia de las afecciones neurológicas ha sido en relación a los cuadros parkinsonianos. Es también en esta enfermedad donde más se ha avanzado en el conocimiento del sustrato bioquímico de la sintomatología y en su patogenia. Fue también en la enfermedad de Parkinson donde se inició el tratamiento con drogas de las enfermedades extrapiramidales cuando Ordenstein sugirió el uso de los alcaloides de la belladona basado en la observación clínica de una posible hiperactividad parasimpática (salivación excesiva) en estos pacientes. Desde entonces los alcaloides como la atropina y escopolamina ingresaron al arsenal terapéutico, observándose una disminución de la rigidez muscular y en menor grado del temblor.

La epidemia de encefalitis letárgica que ocurrió entre 1916 y 1926 con la secuela de cuadros parkinsonianos que produjo, demostró nuevamente, que el único tratamiento sintomático eficaz, hasta ese momento, eran los derivados de la belladona.

1. Drogas Anticolinérgicas.

En los últimos 20 años han aparecido nuevos productos sintéticos anticolinérgicos que presentan una mejor relación que los derivados de la belladona, entre efectos terapéuticos y colaterales. Entre estos destaca el Trihexyphenidyl (Artane) usado por primera vez por Cunnigham

en 1949 y que múltiples publicaciones posteriores han confirmado su eficacia y su buena tolerancia, incluso después de administración prolongada. Otros anticolinérgicos sintéticos de uso habitual son el Biperiden (Akineton) y Procyclidine (Kemadrin).

El descubrimiento del efecto beneficioso de ciertos antihistamínicos en la sintomatología parkinsoniana motivó la búsqueda de numerosos nuevos compuestos, entre los que destaca el diphenhydramine (Benadryl) y el Benztropine (Cogentin). Con este último se buscó sintetizar una molécula que combinara propiedades atropínicas y antihistamínicas.

Los efectos terapéuticos de los anticolinérgicos dependen de la sintomatología predominante y de la severidad de la enfermedad. Casos iniciales que presentan casi exclusivamente temblor obtienen poco beneficio y muchas veces son renuentes a tolerar los efectos colaterales. Casos más avanzados con trastornos de la marcha y cierta dificultad en realizar las actividades diarias son los que con frecuencia obtienen mayor beneficio. El efecto terapéutico que puede alcanzarse incluye una modesta mejoría en la actividad motora y rigidez, leve reducción del temblor y desaparición de algunos síntomas menores como sialorrea, akatisia, etc. England y Schwab estiman que con el uso de estos agentes en dosis óptimas la mejoría objetiva no es mayor de 25% y quizás muy próxima al 10%. La dosis óptima es generalmente 3 comprimidos al día, cualquiera sea el anticolinérgico elegido, aconsejándose comenzar el tratamiento con dosis bajas, aumentando progresivamente hasta el máximo de beneficio o aparición de efectos colaterales. Esto permite una mejor tolerancia. Si se inicia el tratamiento con una dosis relativamente alta los efectos atropínicos son generalmente tan intensos que el paciente no los tolera. Entre estos tenemos: a) Visión borrosa por trastornos en la acomodación pupilar y del cristalino; b) Sequedad de la boca; c) Retención urinaria, especialmente si el paciente es portador

de un adenoma de la próstata; d) Constipación; e) Alteraciones mentales que se presentan de preferencia en pacientes de edad avanzada. Los primeros efectos psicológicos observados son dificultad en la concentración y atención; pérdida de la memoria reciente. En grados más avanzados hay confusión mental con ilusiones, alucinaciones o ideas paranoídeas. Estos episodios alucinatorios pueden ocurrir esporádicamente y el paciente parecer normal entre ellos. Finalmente puede ocurrir una franca reacción psicótica con un delirio tóxico, intensas alucinaciones audio-visuales, confusión y desorientación.

El modo de acción de los agentes anticolinérgicos es aún poco conocido. Se ha observado un antagonismo entre acetilcolina y atropina en varios niveles del S.N.C. cuando estas sustancias son aplicadas artificialmente en experimentación humana o animal. También la agravación del parkinsonismo al administrar prostigmin como lo demostró Milhorat (1941) o de fisostigmina (Duvoisin, 1966) apuntan en este mismo sentido. Nashald inyectó acetil colina y drogas anticolinérgicas directamente en el globus pallidus de pacientes que eran sometidos a cirugía estereotáxica. La inyección de acetil colina producía un aumento del temblor contralateral, mientras la inyección de agentes anticolinérgicos reducía el temblor. Este es un buen ejemplo del antagonismo acetil colina-anticolinérgicos en el Sistema Nervioso Central de pacientes con parkinsonismo. El hecho que el núcleo caudado contiene una alta concentración de acetil colina, colina acetilasa y colinesterasa invitan a la especulación que este es un sitio importante de acción terapéutica de las drogas anticolinérgicas. El efecto inhibitorio de la estimulación del núcleo caudado sobre el tronco cerebral, tálamo e indirectamente en la corteza cerebral parece ser mediado por fibras colinérgicas.

En conclusión, a múltiples niveles del S.N.C. hay vías colinérgicas y la acción antiparkinsoniana de la atropina puede representar la sumación de efectos diversos

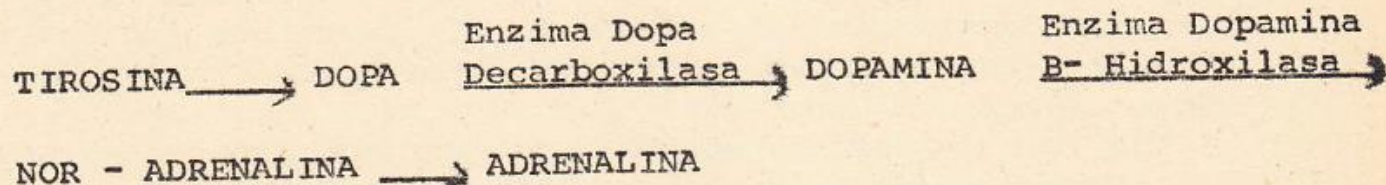
sobre membranas postsinápticas de diferentes localizaciones, especialmente a nivel de los núcleos basales. Probablemente, las nuevas técnicas disponibles por neurofisiólogos y farmacólogos permitirán una determinación más precisa.

2. L - Dopa.

Es indudable que con el uso de la L Dopa oral se inició una nueva etapa en el tratamiento de los cuadros parkinsonianos. Desde el trabajo inicial de Cotzias del año 1967 en que publicó acentuada mejoría en 10 de 16 pacientes parkinsonianos, en algunos con remisión completa, son ya miles los pacientes tratados. Su acción se ha explicado por la existencia de neuronas cuyo neurotransmisor es probablemente la dopamina y que se originan en la sustancia nigra, estructura que se encuentra alterada y despigmentada en todos los cuadros parkinsonianos.

Estas neuronas dopaminérgicas originadas en la sustancia nigra se dirigen principalmente hacia el núcleo caudado donde hacen sinapsis. Esto explica porqué en esta enfermedad hay siempre una acentuada disminución en la concentración de dopamina en el caudado. Se postula que al ofrecer al encéfalo un gran aporte de dopamina, estas neuronas que están hipofuncionando, podrían nuevamente transmitir impulsos nerviosos entre sustancia nigra y núcleo caudado, restableciéndose la normalidad total o parcialmente. Como la dopamina no atravieza la barrera hematoencefálica, ha sido necesario administrar su precursor, la L Dopa que llega al encéfalo, donde se transforma en dopamina. En los últimos años han surgido nuevas hipótesis para explicar la acción de la L Dopa, pero que aún están en etapa de elaboración.

La cadena metabólica de estas aminas biogénicas podemos esquematizarlas en la Fig. 1, donde se señalan las enzimas de mayor significación para la comprensión bioquímica del tratamiento.

Figura 1:

Inicialmente se uso DL Dopa pero muy pronto se continuó con L Dopa¹ con lo cual disminuyeron los efectos colaterales. Con este mismo objeto debe iniciarse la terapia con dosis muy bajas (500 mgs.) hasta llegar en el curso de dos a tres semanas a dosis útiles que están habitualmente sobre los 3 gs. En algunos casos es necesario llegar a 5 ó 6 incluso 8 gs. al día, considerándose esta última cantidad como el máximo permitido.

-
1. En Chile se llama Aparkazin (Lab. Recalcine) y viene en cápsulas de 500, 200 y 100 mgs.

El síntoma que primero responde es la hipokinesia seguida por la rigidez, alteraciones de marcha y reflejos posturales y por último el temblor que necesita de dosis más altas. Ocasionalmente este orden se altera desapareciendo el temblor antes que algunos de los otros síntomas. El grado de mejoría de cada síntoma sigue un ordenamiento similar. Al comienzo es útil fraccionar la dosis diaria en seis, con intervalos de dos a tres horas para obtener un efecto más parejo durante el día. Después de transcurridos meses de dosis óptimas puede ésta ir reduciéndose hasta en un 20 a 30% sin que se exacerbe la sintomatología, en muchos pacientes. En este momento las seis dosis diarias pueden reducirse a 3 ó 4 sin perjuicio para la estabilidad del efecto.

En la respuesta al tratamiento no influye la etiología del Parkinson (salvo los debidos a Fenotiazinas que no responden a L Dopa) el tiempo de evolución, la edad del paciente o la existencia de tratamiento quirúrgico previo. Los casos incipientes, muchas veces unilaterales, responden poco y en todo caso como las molestias de la enfermedad son muy discretas se le hace al paciente más ostensible los efectos colaterales de la L Dopa, renunciando al poco tiempo al tratamiento. No es aconsejable usar L Dopa en estos casos. Alrededor de un 10% de los parkinsonianos no experimentan ningún beneficio con uso de L Dopa, no habiendo hasta el momento una explicación para esto o algún rasgo que diferencie este grupo del resto. El fracaso del tratamiento puede deberse también a dosis insuficiente o a un aumento demasiado rápido en la dosis diaria de L Dopa con lo cual se producen intensos signos de intolerancia que obligan a suspender la terapia.

Una pérdida transitoria del efecto se ve por la aparición de una afección intercurrente o un stress emocional intenso; y una disminución de la acción se observa después de comidas con alto contenido protéico.

En algunos pacientes el efecto de la L Dopa puede potenciarse usando simultáneamente anticolinérgicos en dosis usuales. Hay autores que postulan que en el Parkinson existiría un disbalance entre sistemas dopaminérgicos y colinérgicos en favor de este último. La mejoría consistiría en un restablecimiento de este equilibrio que podría lograrse mejorando circuitos dopaminérgicos, mediante la administración de L Dopa o bloqueando los colinérgicos con drogas anticolinérgicas. Al usar ambos, teóricamente sería más fácil volver al punto de balance entre ambos sistemas.

En la práctica el paciente que está recibiendo anticolinérgicos en el momento que iniciamos tratamiento con L Dopa se lo mantenemos mientras llega a su máximo efecto ésta última. En ese momento lo suspendemos y sólo

si hay exacerbación de síntomas parkinsonianos continuos con ambas drogas combinadas.

Entre los efectos colaterales con L Dopa tenemos: Anorexia, náuseas, vómitos y movimientos involuntarios de tipo coreo-atetósicos o mioclonías. Las náuseas y vómitos dependen en parte de la cantidad de L.Dopa que recibe el paciente en cada ocasión, pudiendo evitarse con un mayor fraccionamiento de la dosis diaria, una disminución de ésta o al tomar la L Dopa después de las comidas, hecho que mejora mucho la tolerancia al medicamento. La anorexia se ve en un 50% de los pacientes, acompañándose con frecuencia de baja de peso. Otro efecto colateral es hipotensión arterial que a veces tiene los caracteres de hipotensión ortostática. Sin embargo, excepcionalmente llega a dar síntomas. En once pacientes tratados con L Dopa en que medimos la Presión Arterial cada diez minutos en decúbito y de pie durante ocho horas, en siete constatamos valores de Presión Arterial de 90/60 de pie a las dos horas de tomada L Dopa. Este período de hipotensión duró entre 30 y 45 minutos. Rara vez se producen crisis hipertensivas.

Los movimientos involuntarios constituyen el efecto colateral más sorprendente y paradójico de la L Dopa. Son de tipo coreo-atetósicos de extremidades, cara, lengua, etc. o más rara vez mioclonías de las extremidades. A veces son tan leves que pasan desapercibidos para el paciente y en ocasiones tan intensos que dificultan la marcha. Generalmente, aparecen después de varios meses de tratamiento y en ocasiones de años. De ahí que mientras las publicaciones iniciales hablaban de una frecuencia de 25% en las últimas ha llegado hasta cifras de un 80%.

Generalmente, se exacerban entre media y una y media hora de tomada la droga. Basta reducir la dosis de L Dopa para que estos disminuyan o desaparezcan; pero reaparece la sintomatología parkinsoniana, siendo difícil encontrar una dosis que equilibre estas dos variables, es

decir, lograr un máximo de efecto con un mínimo de movimientos involuntarios. Los productos como la Piridoxina, que reducen los movimientos involuntarios aumentan los síntomas parkinsonianos, actuando por lo tanto sólo a través de una reducción del efecto de L Dopa.

3. Inhibidores de la Decarboxilasa Periférica.

En un intento por mejorar la acción de L Dopa oral se buscó separar el catabolismo central del periférico. La L Dopa al metabolizarse en la periferia y transformarse en dopamina disminuye su acción central ya que esta última no pasa la barrera hemato encefálica. Hay dos vías metabólicas periféricas que teóricamente pueden ser bloqueadas. Una es la decarboxilación que origina la dopamina y la otra la metilación, produciendo ácido homovanílico. La decarboxilación periférica (Fig. 1) puede ser bloqueada por la Alfa Metil Dopa Hidrozina (Merck ¹) que no entra al cerebro. Otro bloqueador es la Seryl Tri-hidroxibenzyl Hidrazina (Roche ¹) que actúa preferentemente sobre la decarboxilasa periférica y sólo a dosis muy alta pasa la barrera hemato encefálica. Estamos actualmente usando este último inhibidor en un grupo de 20 pacientes, algunos de los cuales van a cumplir ya dos años con tratamiento combinado de L Dopa con inhibidor de la decarboxilasa. Todos estos pacientes habían recibido con anterioridad L Dopa sola. Al comparar los efectos observamos: 1) Una mayor regresión de la sintomatología, manteniendo la misma procedencia los diferentes síntomas que con L Dopa sola; 2) Un efecto mantenido más estable a través del día, bastando con parcelar la dosis en tres; 3) Desaparición de algunos efectos colaterales como anorexia, náuseas y vómitos; 4) Aumento de los movimientos involuntarios y producidos por L Dopa.

Se usa una dosis diaria promedio de cuatro cápsulas que contienen 200 mgs. de L Dopa y 50 mgs. de inhibidor. Así la L Dopa diaria es sólo de 800 mgs. y gracias

1. Aún no están disponible para uso habitual en Clínica.

al inhibidor de la decarboxilasa produce un efecto superior al de 3 a 4 gs. de L. Dopa sola.

Nos parece que en un futuro próximo, esta combinación que ahora está en etapa experimental, desplazará a la L Dopa como tratamiento de los cuadros parkinsonianos.

4. La Amantadina

(Symmetrel, Aldinam¹, Prayanol¹) está en uso en los cuadros parkinsonianos desde la publicación de Schwab en 1969. Un año antes, un paciente de 58 años con un Parkinson moderadamente severo le relató al autor que mientras tomó 200 mgs. de Amantadina, que es un agente antiviral para la influenza asiática, había observado una marcada remisión de los síntomas parkinsonianos. Decidió entonces probarlo en 10 pacientes y posteriormente en 163 parkinsonianos, observando mejoría en 66%. Algunos pacientes presentaron efectos colaterales como anorexia, insomnio y en pacientes que además recibían anticolinérgicos en dosis altas se presentaron episodios confusionales o alucinaciones. Pero, en general, es una droga muy bien tolerada y los efectos colaterales son mucho menos frecuentes e intensos que con L Dopa. Por otra parte sus efectos beneficiosos son también mucho menores.

Nosotros la usamos en dosis de 100 mgs. dos veces al día junto a un anticolinérgico como Artane o Akineton también 2 comprimidos al día. Es útil, especialmente en casos incipientes en que no es conveniente usar L Dopa, o en casos en que el paciente no tolera esta droga.

Su modo de acción aún no está claro. Según Parkes (1970) tendría una acción similar a la Anfetamina, bloqueando el "re uptake" de la Dopamina por la célula presináptica, dejando una mayor cantidad de Dopamina disponible en el sitio de la sinapsis.

1. Disponibles en Chile en comprimidos de 100 mgs.

5. Drogas Coayudantes al Tratamiento.

Poco después de la introducción en clínica de la Anfetamina, alrededor de 1935 se usó en el Parkinson post-encefálico y después en otros cuadros parkinsonianos. Su efecto es leve, aunque ocasionalmente es importante, especialmente en relación a la hipokinesia. En los últimos años han aparecido evidencias que la dextroanfetamina actúa activando receptores dopamínicos en el S.N.C., no estando claro si lo hace directamente o impidiendo la "retoma" ("re uptake") de la dopamina liberada en la sinapsis, evitando que se inactive ésta y teniendo así una acción dopaminérgica. También tiene un efecto estimulador de la Tiroxina hidroxilasa favoreciendo la formación de Dopa y Dopamina a partir de tiroxina.

Los inhibidores de la Mono-amino oxidasa (Niamid, Marplan) que retardan el catabolismo de las aminas biogénicas, utilizándose en clínica por su acción antidepresiva, han sido usadas en la enfermedad de Parkinson con resultados desiguales. Mientras varios trabajos (como los de Barbeau en 1962) apoyan un efecto favorable, otros (como Chesrow en 1962) no encontraron esta acción. Yahr, probó cinco inhibidores de la MAO sin encontrar un efecto beneficioso en el parkinsonismo. El atribuye una leve mejoría observada en algunos pacientes sólo a la atenuación de una depresión concomitante.

La combinación de inhibidores de la MAO y L Dopa puede ser en algunos casos beneficiosa, pero debe usarse con gran precaución pues puede desencadenar crisis hipertensivas (hecho que ha sido descrito incluso en pacientes que sólo toman inhibidores de la MAO al ingerir alimentos ricos en catecol). Por esto no aconsejamos el uso de estas drogas combinadas, salvo casos excepcionales y bajo control estricto.

La Piridoxina o Vitamina B6 en dosis altas (hasta 1.000 miligramos al día) ha sido recomendada como terapia antiparkinsoniana, probablemente porque activa la decarboxilación cerebral, influyendo favorablemente el paso de dopa o dopamina que está marcadamente disminuido en el parkinsonismo. Paradójicamente la administración de Piridoxina a pacientes recibiendo L Dopa anula parcialmente el efecto cerebral de esta última. Probablemente esto se debe a que también activa la decarboxilasa periférica, aumentando la metabolización de L Dopa a este nivel y disminuyendo la oferta al encéfalo. Por esto, si un paciente recibe además de L Dopa un inhibidor de la decarboxilasa periférica al agregar Piridoxina no se disminuye la acción terapéutica de L Dopa.

En todo caso, es útil recordar que un parkinsoniano en tratamiento con L Dopa pura no debe recibir preparados vitamínicos que contengan Piridoxina.

En cuanto a la Alfa Metil Dopa (Aldomet) usada en clínica por su efecto hipotensor, las publicaciones sobre su acción en la sintomatología extrapiramidal son contradictorias. De ahí que Klawans en su clasificación de las drogas que producen o disminuyen el Parkinson lo ubica en ambos grupos. Actúa como un inhibidor competitivo de la dopa decarboxilasa periférica, pero además al transformarse por acción de ésta en Alfa Metil Dopamina actúa como falso transmisor sinóptico a nivel del S.N.C. Como su efecto sobre el receptor es mucho menor que la dopamina normalmente liberada, al reemplazar a ésta, exacerba la sintomatología parkinsoniana. Sólo en casos muy acentuados en que la liberación normal de dopamina fuera muy escasa pudiera tener una acción terapéutica, pues más sirve un mal neurotransmisor que ninguno. En cambio en la mayoría de los parkinsonianos agrava el cuadro.

6. Drogas Productoras de Cuadros Parkinsonianos

La Clorpromazina y otras Fenotiazinas al igual que el Haloperidol tienen un efecto bloqueador de la acción de catecolaminas, especialmente dopamina, desencadenando cuadros parkinsonianos. Producen en la sinapsis un bloqueo de la membrana del receptor, impidiendo actuar el neurotransmisor liberado (Dopamina). De aquí que los cuadros parkinsonianos producidos por Clorpromazina no son mejorados con la administración de L Dopa.

En cambio la Reserpina produce cuadros parkinsonianos depletando de dopamina los gránulos presinápticos donde se almacena ésto. Es por eso, que los síndromes Parkinsonianos por Reserpina pueden ser corregidos administrando L Dopa.

7. Tratamiento Quirúrgico Estereotáxico

Cooper (1954) descubrió accidentalmente que la ligadura de la arteria caróidea anterior que irriga el globus pálido medial, ansa lenticularis, núcleo rojo y sustancia nigra produce abolición del temblor y de la rigidez contralateral. Aunque, con anterioridad habían existido intentos de tratamiento quirúrgico de los síndromes Parkinsonianos, fué a partir del descubrimiento de Cooper que se inicia a gran escala el tratamiento quirúrgico estereotáxico de esta enfermedad. Durante los primeros años los puntos escogidos fueron el globus pálido y ansa lenticularis. Desde 1954 (Hassler y Reichert) se prefiere el núcleo ventrolateral del tálamo como sitio a lesionar. Inicialmente se usaron agentes químicos con este fin, y posteriormente métodos físicos ya sea calor, frío o electrocoagulación. Los mejores resultados se obtienen en relación al temblor y rigidez, mientras el efecto sobre la hipokinesia, reflejos posturales y disartria es mínimo o nulo. La operación bilateral

está siendo abandonada en muchos centros neuroquirúrgicos, debido a la alta incidencia de complicaciones que se presentan después de la segunda operación, aunque sea hecha después de un amplio intervalo con respecto a la primera. Así se presentan con mucha frecuencia trastornos mentales, disartrias severas o anartrias (que en algunas series han alcanzado un 25%), etc.

Con la creciente experiencia derivada de miles de casos publicados, las indicaciones quirúrgicas se han hecho más precisas. El candidato ideal para la operación y el único que puede ser temporalmente "curado" es un paciente en que los síntomas predominantes son temblor severo y rigidez confinado a un hemicuerpo. Por otra parte un deterioro fisiológico global (que es más importante que la edad cronológica), signos de deterioro mental, una historia de rápida progresión de los síntomas, severas alteraciones del lenguaje y deglución deben ser consideradas contraindicaciones absolutas. En los pacientes en que predomina la hipokinesia, alteraciones de la marcha y reflejos posturales, no deben esperar un beneficio importante de la operación. En cambio, el temblor y rigidez son reducidos hasta en un 70 a 90% de los casos en series extensas. Sin embargo, como la enfermedad es progresiva, no debe olvidarse que pueden reaparecer posteriormente.

Desde el uso generalizado de la L Dopa la incidencia quirúrgica ha disminuido considerablemente. Sin embargo, aún hay casos en que responden pobremente a L Dopa y logran considerable beneficio con la operación. Hay que recordar que mientras el temblor es el síntoma que menos responde a la L Dopa es el que más se beneficia con la intervención, pudiendo considerarse ambos métodos terapéuticos complementarios. Los pacientes que ya han sido operados responden igual a la L Dopa que los no tratados.

De esta suscita revisión del tratamiento actual de los síndromes parkinsonianos se desprende que en los últimos años se han abierto múltiples caminos a la investigación de la acción de drogas en las enfermedades extrapiramidales, que han demostrado ser fructíferos no sólo en el campo terapéutico, sino también ha permitido una mejor comprensión del funcionamiento del Sistema Nervioso Central.