

El parkinsonismo y su tratamiento

JOSÉ ANTONIO LOZANO

Farmacéutico. Máster en Información y Consejo Sanitario en la Oficina de Farmacia.



De origen desconocido, la enfermedad de Parkinson afecta alrededor del 1% de la población de más de 50 años. En su proceso patológico básico va desde el trastorno leve, habitualmente unilateral, hasta la invalidez completa. Hasta la fecha, ningún tratamiento ha sido capaz de detener la progresiva degradación neuronal en los ganglios basales, característica del parkinsonismo, pero sí que existen diversas terapias farmacológicas y no farmacológicas que pueden retrasar el avance de la enfermedad y paliar algunos de sus síntomas.

El parkinsonismo es fundamentalmente un estado fisiopatológico, resultante de la disfunción del sistema dopaminérgico cerebral. Esta disfunción puede ser consecuencia de afectación de las neuronas dopaminérgicas pigmentadas de la sustancia negra por diferentes procesos patológicos, pérdida de las neuronas estriadas que reciben el estímulo dopaminérgico procedente de la sus-

tancia negra o trastornos metabólicos o agentes farmacológicos que alteran la neurotransmisión dopaminérgica en los ganglios basales. Así, el parkinsonismo es clínicamente un síndrome de causas diversas.

Pueden distinguirse varios tipos de acuerdo con los factores etiológicos, los signos asociados y los hallazgos anatomopatológicos; enfermedad de Parkinson, parkinsonismo

postencefalico, parkinsonismo iatrógeno, parkinsonismo como parte de un proceso degenerativo difuso, parkinsonismo sintomático y seudoparkinsonismo.

En el presente artículo nos referiremos a la enfermedad de Parkinson idiopática, que se presenta como un trastorno crónico y progresivo, responsable del 75% de los casos de parkinsonismo.

Enfermedad de Parkinson (parkinsonismo idiopático, parálisis agitante)

Esta forma característica de parkinsonismo es, con mucho, el tipo más común. Afecta alrededor del 1% de la población de más de 50 años. Comienza de forma insidiosa y progresa lentamente, a ritmo variable, durante 10-20 años o más antes de culminar en invalidez grave.

El proceso patológico básico en pacientes no tratados puede dividirse en 5 fases.

Enfermedad leve, habitualmente unilateral

El síntoma inicial más común es un temblor de una extremidad superior en reposo. Molestias y dolores prodrómicos vagos pueden preceder al temblor en un año o más tiempo.

La exploración revela otras alteraciones, aunque el enfermo quizás sólo se queje de temblor. Es posible advertir la existencia de una ligera inclinación lateral del tronco al lado contrario al que sufre el temblor. El paciente suele llevar la extremidad superior afectada en posición de abducción ligera en el hombro y de flexión en el codo. La utilización del brazo para gesticular y su balanceo al caminar están disminuidos. La exploración ulterior hace evidente la existencia de rigidez leve, acinesia y alteración de los movimientos alternantes rápidos y de la destreza de los dedos. Los movimientos son lentos, y empeoran rápidamente con la repetición. Si la extremidad superior dominante está afectada, la escritura muestra cambios característicos, como la micrografía y espirales temblorosas y mal formadas.

A menudo existe hipominia facial ipsolateral que recuerda una paresia facial central. En el lado afectado, la abertura palpebral puede estar estrechada, y el pliegue nasolabial y las arrugas normales de la frente quizás aparezcan menos pronunciadas. En ocasiones, existe seborrea de la frente.

También cabe observar la tríada clásica del parkinsonismo (temblor, rigidez y acinesia) y edema leve de pie y tobillo en la extremidad inferior del lado afectado; sin embargo, el paciente puede estar totalmente ignorante de cualquier incapacidad.

En esta fase inicial de la enfermedad de Parkinson, los signos y síntomas están en gran parte, aunque no del todo, confinados a un lado, y se dice que existe «hemiparkinsonismo». En la mayoría de los pacientes, la enfermedad se hace bilateral en 1-2 años. No obstante, el lado afectado en primer lugar suele seguir presentando mayor grado de alteración durante todo el curso de la enfermedad.

Después de un número variable de años y progresión ulterior de la enfermedad de Parkinson, el paciente necesita asistencia frecuente para llevar a cabo las actividades cotidianas

Afectación bilateral con alteraciones posturales precoces

A medida que las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson se hacen gradualmente bilaterales, el paciente adopta una postura encorvada cuando permanece en pie y al caminar. El tronco se inclina hacia delante y la columna vertebral, las caderas, las rodillas y los tobillos están ligeramente flexionados.

Los dedos tienden a permanecer en aducción en reposo, con las articulaciones metacarpo y las interfalángicas distales ligeramente flexionados y las interfalángicas proximales extendidas. La muñeca está en dorsiflexión, y el pie suele adoptar una posición ligeramente en varo, con cierta disposición en garra de los dedos.

Todos los movimientos se vuelven gradualmente más lentos (bradicinesia) y deliberados. El enfermo puede quejarse de fatiga, debilidad y letargia, pero por lo general no es consciente de la lentitud. Más adelante, cuando la bradicinesia se establece del todo, el paciente quizás admita que tareas sencillas le exigen

un tiempo y un esfuerzo excesivo. Movimientos que solían realizarse inconscientemente, como balancear los brazos al caminar, expresiones faciales, etc., disminuyen, y al caminar queda reducido a una marcha lenta y arrastrando los pies. Los cambios de dirección han de ejecutarse con deliberación.

El enfermo acaba por verse obligado a dejar su trabajo. En ese momento, muchos comienzan a abandonar de forma gradual sus actividades sociales y descuidar sus intereses. A menudo aparece depresión reactiva. Sin embargo, la incapacidad física es todavía mínima.

Trastornos pronunciados de la marcha e incapacidad general moderada
El comienzo de la retropulsión y la propulsión revela el deterioro creciente de los reflejos posturales y marca el inicio de la tercera fase de la enfermedad de Parkinson. Aparece retropulsión inicialmente, mientras que la propulsión suele hacerlo algo más tarde. Los pasos del enfermo se hacen cada vez más rápidos y cortos, y el tronco se inclina aún más hacia delante.

La retropulsión y la propulsión se agravan con el tiempo y empieza a ocasionar caídas. La marcha se hace más lenta y vacilante. Los demás movimientos vacilantes y pueden detenerse de forma súbita. A medida que progresa la bradicinesia y el movimiento se hace sumamente lento, el paciente incapacitado comienza a aceptar ayuda ocasional para vestirse y realizar tareas menores.

Incapacidad importante

Después de un número variable de años y progresión ulterior de la enfermedad de Parkinson, el paciente necesita asistencia frecuente para llevar a cabo las actividades cotidianas, y ya no es capaz de vivir solo. El temblor puede ser menos marcado que en fases anteriores; sin embargo, la rigidez y la bradicinesia son incapacitantes, y todos los movimientos se vuelven lentos e inciertos. La permanencia en pie es inestable, y un ligero empujón desencadena una retropulsión grave que acaba en caída si no se sujeta al enfermo. La marcha es apresurada la propulsión y la retropulsión son graves y el paciente cae frecuentemente si se le deja desatendido.

La destreza manual también suele estar alterada. Las tareas que exigen un control motor fino son difíciles o imposibles de llevar a cabo. Los cubiertos todavía pueden manejarse, pero el alimento debe ser especialmente preparado y servido en trozos pequeños.

Invalidez completa

Con el tiempo, el paciente se hace gravemente bradicinético y rígido, y se convierte en un inválido total. El temblor ya no es importante, pero es muy escasa o nula la función motora que se conserva. El paciente no se sostiene en pie, y es incapaz de caminar.

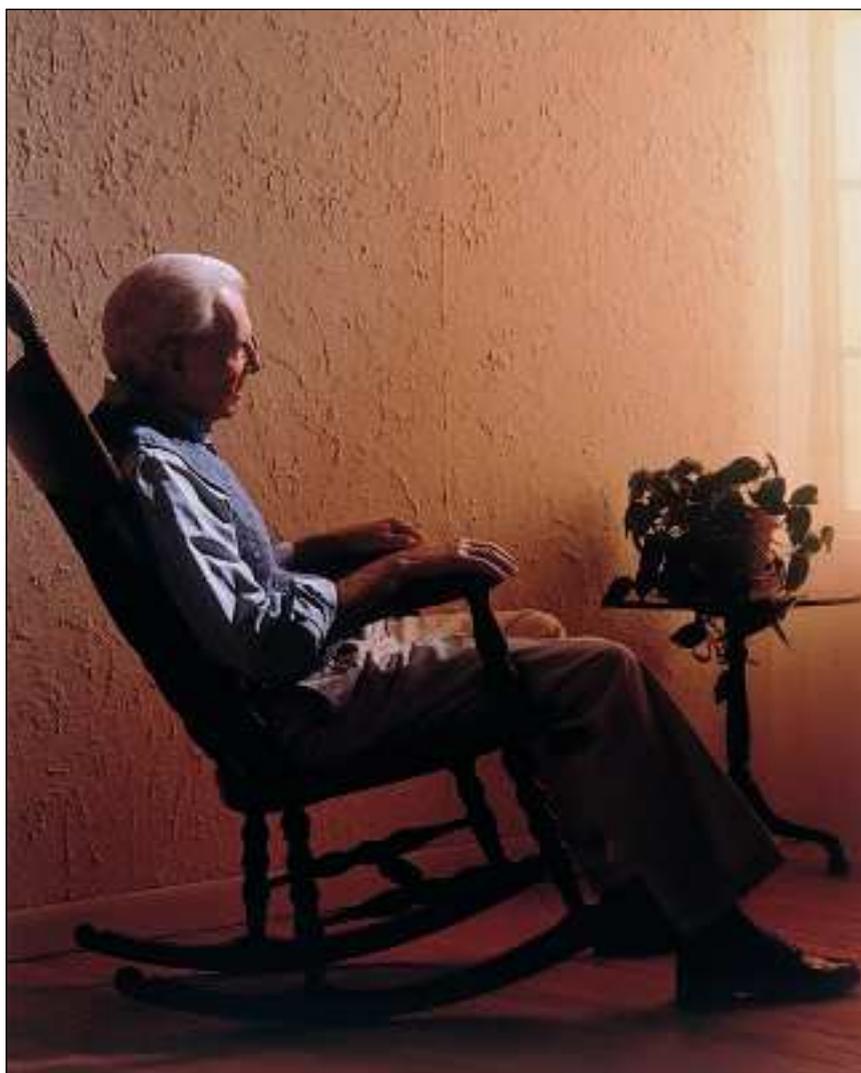
En la cama, el enfermo yace en decúbito supino, inmóvil, la cabeza flexionada rígidamente sobre el tronco. Las extremidades inferiores, ligeramente flexionadas en las caderas, están en aducción y se mantienen firmemente juntas, y los pies están en flexión plantar y en abducción. Los brazos se colocan en abducción y flexión ligeras, las muñecas están dorsiflexionadas y los dedos aparecen deformados. La posición distónica de las extremidades a menudo está fijada por contracturas.

El habla es débil y monótona, apenas inteligible, pero sorprendentemente rápida. La cara es inexpresiva, y el parpadeo infrecuente. La retracción de los párpados superiores da un aspecto de intensa curiosidad. La boca permanece constantemente abierta y, debido a la disfagia y a la disminución de la deglución espontánea, existe babeo. La alimentación es dificultosa y exige tiempo. A menudo surge deshidratación y caquexia.

El cuadro clínico se complica aún más debido al peligro omnipresente de infección por disminución de los movimientos torácicos y tos ineficaz, disfunción neurógena de la vejiga de la orina y confinamiento constante en cama. A pesar de los esfuerzos terapéuticos, el paciente fallece con el tiempo de una infección intercurrente.

Anatomía patológica

Al examen macroscópico, destaca la despigmentación de la sustancia negra en el mesencéfalo. También hay una acusada pérdida neuronal (80% o más), y en el citoplasma de



las neuronas que persisten se observa la constante presencia de cuerpos de Levy. Estas inclusiones son eosinófilas y están constituidas por filamentos de 10 nm de grosor que reaccionan con anticuerpos antineurofilamento. Idénticas lesiones aparecen en otros núcleos pigmentados y no pigmentados del sistema nervioso, entre los cuales destacan los siguientes: núcleos dopaminérgicos hipotalámicos, sistema noradrenérgico (neuronas ceruleocorticolímbicas), sistemas serotoninérgicos (proyección ascendente de los núcleos de rafe) y sistema colinérgico (neuronas septohipocámpicas y de proyección del núcleo basal de Meynert). Los cuerpos de Levy y la degeneración neuronal pueden localizarse también en la corteza cerebral, asta intermediolateral simpática y ganglios simpáticos. No hay lesiones estriatales ni palidales, es decir, se

trata de un parkinsonismo presináptico. En pacientes con demencia se ha descrito en la corteza frontal y en el hipocampo pérdida de neuronas que contienen somatostatina.

Etiología

La causa de la enfermedad de Parkinson es desconocida. Múltiples factores endógenos y exógenos parecen contribuir al desarrollo de esta enfermedad. Los factores ambientales están siendo ampliamente investigados. Tras estudiar a un grupo de pacientes jóvenes con síndrome de parkinsonismo agudo, se observó que gran parte de ellos eran heroinómanos y habían estado expuestos a la MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), un derivado de la meperidina producida en la síntesis ilegal de opiáce-

os. Esta sustancia causa en el hombre y en los animales de experimentación una enfermedad con las mismas características que la enfermedad de Parkinson idiopática, por lo que se ha postulado que sea una toxina ambiental la que desencadene esta enfermedad en el hombre.

Para ser neurotóxica la MPTP debe primero oxidarse. Los fármacos antioxidantes como la selegilina, un inhibidor de la monoaminoxidasa tipo B, impiden el desarrollo de la enfermedad en animales expuestos a MPTP.

Asimismo, se están investigando posibles toxinas endógenas que pudieran ser neurotóxicas. Una de ellas es la propia dopamina. En su metabolismo sufre una desaminación oxidativa, dando lugar a radicales hidróxilo y peróxido de hidrógeno. Éstos, en presencia de hierro libre, pueden ocasionar peroxidación de lípidos y neurotoxicidad, tal vez interfiriendo con el metabolismo oxidativo mitocondrial.

Cada vez hay mayor evidencia de que en los enfermos con enfermedad de Parkinson existe algún trastorno en la fosforilación oxidativa. Se ha observado una reducción de la actividad del complejo I de la cadena de transporte electrónico mitocondrial. Este dato ha despertado de nuevo el interés por los factores genéticos. Aunque su papel todavía está poco aclarado, parecen tener una contribución mucho más compleja que una simple herencia mendeliana.

Diagnóstico

El diagnóstico en la enfermedad de Parkinson es clínico y está basado en los signos y síntomas de la enfermedad.

Las técnicas de imagen y pruebas de laboratorio son útiles para descartar otros diagnósticos. Deben de solicitarse pruebas de función hepática, cobre y niveles de ceruloplasmina en pacientes jóvenes, para descartar enfermedad de Wilson. En pacientes con parkinsonismo unilateral pueden ser útiles las técnicas de imagen (TAC o RMN), para excluir lesiones estructurales como tumores o infartos. También en pa-

cientes en que predomine la demencia, la ataxia, la disfunción piramidal o la oftalmoparesia, o bien que sean resistentes al tratamiento, deben de solicitarse pruebas de imagen para documentar la presencia de accidente cerebrovascular, hidrocefalia, o atrofia del tronco encefálico o cerebelo, tan frecuentes en las atrofias multisistémicas.

En el diagnóstico diferencial deben de tenerse en cuenta las siguientes entidades:

- Depresión aislada. Se manifiesta sobre todo como retraso psicomotor. En la enfermedad de Parkinson no es rara la depresión reactiva.

- Temblor esencial. El temblor es postural y de acción, no de reposo. No hay rigidez ni bradicinesia.

- Síndromes Parkinson «plus». En ellos existen otras manifestaciones asociadas: parkinsonismo más trastorno de la motilidad ocular (parálisis supranuclear progresiva), parkinsonismo más síntomas cerebelosos (degeneraciones olivopontocerebelosas), parkinsonismo más insuficiencia autónoma grave (síndrome de Shy-Drager) y parkinsonismo secundario.

Cada vez hay mayor
evidencia de que
en los enfermos con
enfermedad de Parkinson
existe algún trastorno
en la fosforilación
oxidativa

Tratamiento farmacológico

Ningún tratamiento actual es capaz de detener la progresiva degradación neuronal en los ganglios basales, característica de la enfermedad de Parkinson.

Dopaminérgicos

La unión de levodopa más un inhibidor de la DOPA-descarboxilasa se transforma en dopamina en el sistema nervioso central por la ac-

ción de la segunda sustancia. Se trata, por tanto, de un aporte exógeno de dopamina para compensar la deficiencia de este neurotransmisor. Es la medicación estándar en el Parkinson. La asociación con un inhibidor de la DOPA-descarboxilasa periférica (carbidopa, benserazina) impide la transformación prematura en dopamina, lo cual permite dar dosis menores y minimizar los efectos secundarios gastrointestinales y cardiovasculares provocados por la dopamina liberada antes de llegar al cerebro. La asociación ha desplazado casi a la levodopa sola.

El principal inconveniente de la levodopa es que pierde el efecto a los 3-5 años de tratamiento. Aparecen efectos secundarios como disquinesia o el llamado fenómeno on/off (alternancia rápida de normalidad y aquinesia).

Estas consecuencias de la terapia con levodopa han condicionado toda la estrategia terapéutica de la enfermedad. Han existido, y todavía perduran, dos escuelas distintas:

- La que opina que los fenómenos son debidos directamente a los efectos de la levodopa, y por tanto debe emplearse el fármaco lo más tarde posible. Lo cual resulta en la recomendación de una terapia escalonada ajustada a la gravedad, usando la gama anticolinérgicos o amantadina-anticolinérgico más amantadina-levodopa-levodopa más agonistas dopaminérgicos, en este orden.

- La que piensa que los efectos terminales de la levodopa son en realidad manifestaciones del progresivo deterioro cerebral provocado por la enfermedad y aconseja usar levodopa lo antes posible, ajustando la dosis a la intensidad de los síntomas.

Los datos experimentales y clínicos parecen indicar que esta última opinión es la correcta y que comenzar un tratamiento temprano con la medicación más eficaz redundará en beneficio del paciente sin que se acelere la aparición de la fase de efectos adversos intolerables.

La opinión más común hoy día es la siguiente:

– Tan pronto como la sintomatología comienza afectar significativamente la capacidad funcional, hay que comenzar la terapia correctora usando una asociación de levodopa y agonista dopaminérgico con ajuste cuidadoso de la dosis de ambos.

– La pérdida de efecto consecuencia del progresivo agravamiento de la enfermedad se compensa aumentando la dosis o espaciando la misma dosis de levodopa en más tomas diarias.

– El aumento de dosis implica aumento de los efectos secundarios. Hay que intentar minimizarlos disminuyendo las dosis del medicamento que cause más problemas y aumentando la del otro. Para minimizar las náuseas y vómitos de la levodopa o de los agonistas dopaminérgicos, debe administrarse el medicamento tras una comida ligera con bajo contenido en proteínas.

Los agonistas dopaminérgicos como la bromocriptina, la lisurida, la pergolida y el ropinirol tienen una estructura química que se asemeja a la de la dopamina y actúa sustituyendo a ésta en los receptores postsinápticos. Su eficacia como medicamentos de primera elección es inferior a la de la levodopa (sólo un tercio de los pacientes responden satisfactoriamente). Se suelen usar en tratamientos combinados con levodopa.

La bromocriptina fue el primer fármaco con esta acción y el que ha servido de patrón para desarrollar el grupo. Se han identificado dos tipos distintos de receptores de dopamina, designados como D_1 y D_2 . Todos los medicamentos de este grupo son agonistas D_2 potentes, pero sólo la pergolida tiene acción agonista D_1 significativa. La significación clínica de esta diferencia de acción no está clara, aunque existe la impresión de que puede tener cierta importancia en la enfermedad de Parkinson.

No existen estudios comparativos entre los cuatro medicamentos de este grupo, pero los clínicos prefieren la pergolida por las ventajas teóricas de ser activa en los receptores D_1 y D_2 y tener la vida media plasmática más larga.

Otro fármaco de este grupo es la amantadina, que posiblemente favorezca la liberación de dopamina y/o inhiba la recaptación de ésta por las neuronas de la sustancia negra. Inicialmente usado como antiviral, la amantadina es un antiparkinsoniano menos potente que los anteriores y con el inconveniente de perder rápidamente eficacia si se usa sola (en menos de 6 meses). A su favor tiene una incidencia escasa de efectos secundarios y no ser necesario un laborioso ajuste individual de la dosis. Se suele emplear en los primeros estadios de la enfermedad o en combinación con levodopa en fases avanzadas.

—————
**Todos
 los anticolinérgicos
 tienen aproximadamente
 la misma eficacia,
 pero ciertos pacientes
 toleran algunos
 mejor que otros**
 —————

Finalmente, la selegilina impide el metabolismo de la dopamina en el cerebro. El metabolismo se produce por oxidación catabolizada por la monoaminoxidasa B (MAO-B).

La selegilina es un inhibidor selectivo de la MAO-B (las dosis terapéuticas no tienen la típica acción antidepressiva de los IMAO, que son inhibidores de la MAO-A). Su acción directa sobre la sintomatología es mínima. Su utilidad en la enfermedad de Parkinson deriva de su capacidad para potenciar la acción de la levodopa al inhibir su catabolismo por la vía de la dopamina. Disminuye los requerimientos de levodopa hasta un 30% y aumenta el período de eficacia.

Inicialmente se pensó que podía retrasar la degradación neuronal característica de la enfermedad, pero esto no ha sido confirmado por ensayos posteriores.

Anticolinérgicos (biperideno, triexifenidilo, prociclidina, metixeno) Antagonizan la actividad colinérgica cerebral, exacerbada por la deficiencia de acción dopaminérgica. Posiblemente inhiban también la recaptación de dopamina por las neuronas presinápticas.

Usados desde el siglo pasado, los anticolinérgicos tienen un efecto antiparkinsoniano relativamente débil, pero aditivo con la levodopa o la bromocriptina. Mejoran el temblor, pero no tienen efectos sobre la rigidez o la bradiquinesia. Se suelen utilizar en fases iniciales y, sobre todo, en el tratamiento de cuadros extrapiramidales inducidos por antipsicóticos, en los que no debe usarse levodopa. Todos los anticolinérgicos tienen aproximadamente la misma eficacia, pero ciertos pacientes toleran algunos mejor que otros. En caso de efectos colaterales graves, hay que cambiar de medicación.

Tratamiento no farmacológico

La talamotomía estereotáctica, aunque muy poco utilizada, puede ser considerada como tratamiento de la enfermedad de Parkinson en pacientes con temblor como síntoma principal y que es resistente al tratamiento farmacológico. Aunque también puede mejorar la rigidez, normalmente no afecta a la bradicinesia, uno de los síntomas más discapacitantes. La estimulación talámica de alta frecuencia es una alternativa con menos complicaciones permanentes. Se investiga el trasplante de médula suprarrenal autóloga o de sustancia negra fetal en el cuerpo estriado.

Al aplicar este tratamiento puede ser necesario un apoyo psicológico tanto a pacientes como a familiares. Debe alentarse a los pacientes a que aprendan sobre su enfermedad, así como a que tengan una actividad física y social acorde con su edad y sus necesidades.

El tratamiento rehabilitador puede ayudar al manejo de la enfermedad de Parkinson. Debe incidir sobre el control y la coordinación de los movimientos relacionados con las actividades de la vida diaria, para facilitar que el enfermo mantenga el mayor tiempo posible las actividades cotidianas. □