

## ENFERMEDAD DE PARKINSON

Dr. Miguel Lladó B.

*Llamada también Parálisis agitante o parkinsonismo idiopático, es una abiotrofia o enfermedad degenerativa del sistema extrapiramidal caracterizada por rigidez, temblor y bradicinesia o lentitud de la actividad motora voluntaria y automática. Además, marcha a pequeños pasos, trastornos posturales y a veces demencia. Aparece entre los 50 y 60 años, más en el hombre que en la mujer. Su causa es desconocida, pero, en general, para unos es un trastorno del metabolismo nervioso y para otros parte del envejecimiento condicionado por factores genéticos. Estructuralmente se alteran y destruyen determinadas células del sistema extrapiramidal, de preferencia la sustancia negra, lo que produciría un déficit de dopamina, un neurotransmisor muy importante para el funcionamiento de los núcleos subcorticales.*

Descrita inicialmente en 1817 por el médico inglés James Parkinson en un trabajo titulado "Ensayos sobre la parálisis agitante", recién en 1851 fue diferenciada de la corea por G. Sée y en 1868 de la esclerosis en placas por M. Charcot, el que finalmente hizo la mejor descripción clínica(1).

Pero, al lado de la enfermedad de Parkinson que es una entidad nosológica definida, hay una serie de perturbaciones que constituyen el síndrome parkinsoniano. Las causas, por lo tanto, son diversas.

Las principales causas del síndrome parkinsoniano secundario son: infecciones (postencefalítico, luético), tóxicos (metanol, monóxido de carbono, litio, cobalto, manganeso), fármacos (fenotiazinas, reserpina), tumores cerebrales, traumatismos encéfalo-craneanos, vasculares (arteriosclerosis con infartos lacunares en los ganglios basales, como en la rigidez muscular arteriosclerótica de Foerster), metabólicas (hipoparatiroidismo, enfermedad de Wilson), enfermedades degenerativas del sistema nervioso central (degeneración estrioniárica, enfermedad de Alzheimer, atrofia palidal progresiva, hipotensión ortostática primaria), otras causas (hidrocefalia normotensiva) (2).

La enfermedad de Parkinson es bastante frecuente en los ancianos y por eso le dedicamos este capítulo, para diferenciarla de otras que le son parecidas: la corea, la atetosis, el síndrome del hemibalismo y las mioclonías. Comencemos, entonces, por localizar la enfermedad en el sistema nervioso. Dijimos, al comienzo, que es una alteración permanente y progresiva del sistema extrapiramidal o, con más propiedad, del cuerpo estriado.

El cuerpo estriado es una formación subcortical de la que dependen los movimientos automáticos o involuntarios, controlados en estado normal por la corteza cerebral. Son movimientos automáticos: la palabra, la escritura, la marcha, por ejemplo.

El cuerpo estriado consta de dos formaciones: el núcleo caudado y el núcleo lenticular. El núcleo caudado tiene la forma de una coma que abraza al tálamo óptico y al núcleo lenticular. Este, el núcleo lenticular, consta a su vez de tres partes: una externa que es el putamen, una intermedia o globus medialis y otra interna que es la punta. Formaciones cercanas, y subcorticales también, son el núcleo rojo, el cuerpo de Luys y el locus niger. Entre el núcleo lenticular y el tálamo óptico queda la cápsula interna, un gran espacio por el que corre la sustancia blanca bajo la forma de fibras.

Los estudios histológicos, fisiológicos y filogenéticos permiten dividir el cuerpo estriado en dos formaciones: el paleoestriatum formado por el globus pallidus (el globus pallidus comprende tanto el globus medialis como la punta) y el neoestriatum constituido por el putamen y el núcleo caudado.

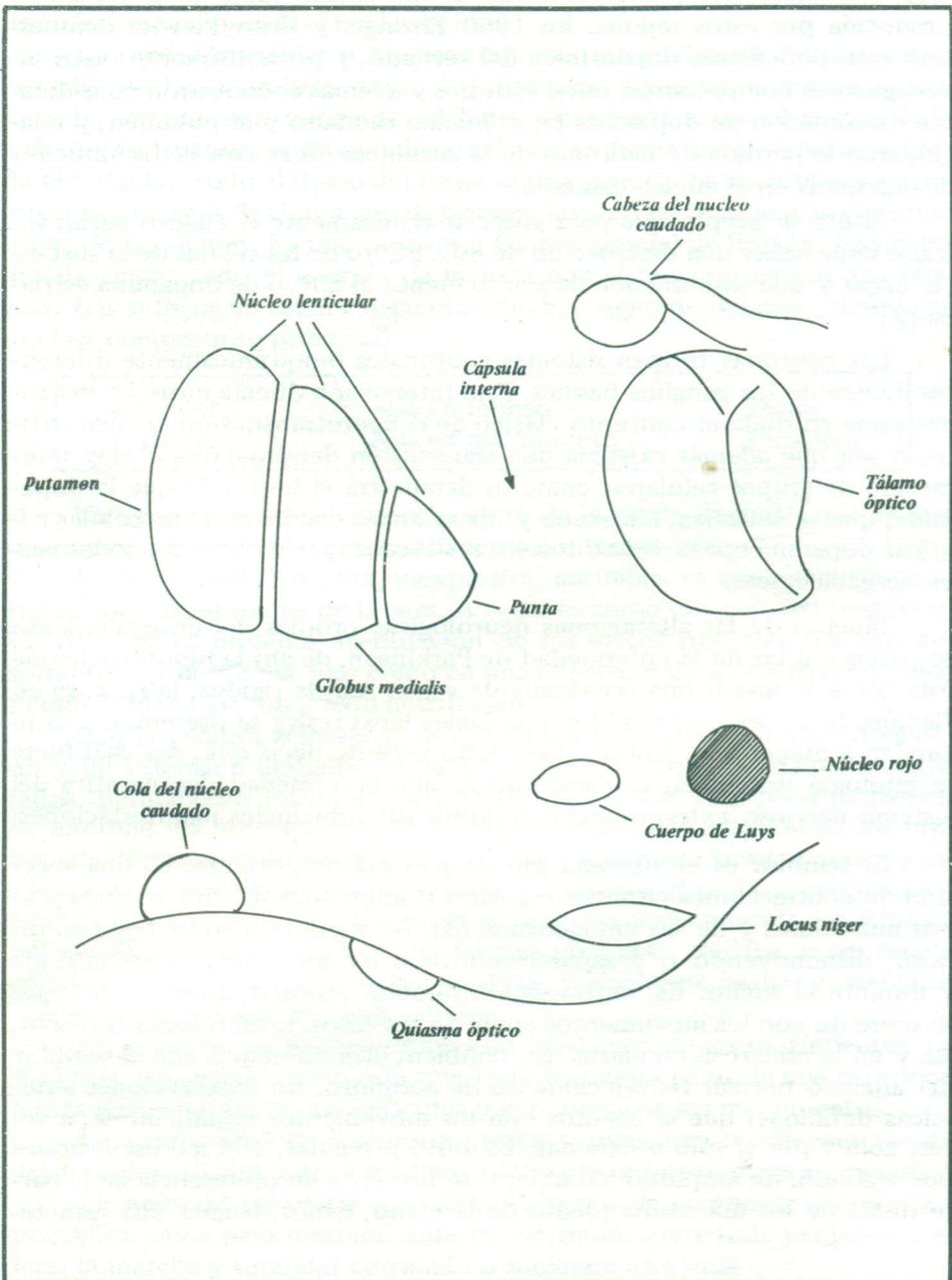
Como datos generales podemos decir que las alteraciones del paleoestriatum y del locus niger dan exageración del tono (rigidez y aumento de los reflejos posturales) y las lesiones del neoestriatum dan hipotonía, como se observa en la corea y en los movimientos atetósicos.

El cuadro adjunto permite una mejor comprensión de los síndromes estriados o extrapiramidales (3):

1. Síndromes atribuidos al paleoestriatum:
  - Enfermedad de Parkinson.
  - Síndrome parkinsoniano postencefalítico.
2. Síndromes atribuidos al neoestriatum:
  - Corea de Sydenham
  - Corea de Huntington
  - Atetosis
3. Síndromes globales:
  - Enfermedad de Wilson
  - Seudoesclerosis de Westphal-Strümpell.
  - Distonía de torsión.
4. Síndrome del Cuerpo de Luys:
  - Síndrome del hemibalismo
5. Mioclonías.

Los conceptos, sin embargo, han ido cambiando desde 1950, año en que fue formulada esta clasificación. Las lesiones no son tan localizadas y, por lo mismo, las enfermedades no son tan definidas. Los estudios bioquímicos han modificado el panorama con el descubrimiento de los neuro-

transmisores, uno de los cuales, la dopamina, desempeña un papel importante en la génesis de la enfermedad de Parkinson.



Este cuadro objetiva lo dicho anteriormente.

En esta enfermedad se lesionan el paleoestriatum y el locus niger (el cuerpo de Luys y el locus niger están funcionalmente ligados al sistema estriado). Estructuralmente hay destrucción de las células pigmentadas de estas formaciones y por lo tanto un déficit considerable de la dopamina producida por estos tejidos. En 1960 Ehringer y Hornykiewicz demuestran esta deficiencia dopamínica del estriado, y posteriormente otros investigadores comprobaron estos estudios y además encontraron considerable disminución de dopamina en el núcleo caudado y el putamen, y relacionaron la pérdida de neuronas de la sustancia negra con la disminución de dopamina en el núcleo caudado.

Ahora se acepta que para apreciar clínicamente el cuadro parkinsoniano debe haber una destrucción de 80 a 85% de las células de la sustancia negra y una disminución de por lo menos el 80% de dopamina estriada (2).

Las neuronas forman sistemas neuronales bioquímicamente diferentes dentro de los ganglios basales. Esta interacción directa entre las neuronas pone en duda el concepto clásico de la neurotransmisión axodendrítica, o sea que además existiría una transmisión dendroaxónica. Hay interacción de grupos celulares, como lo demuestra el hecho de que la dopamina, que se sintetiza, almacena y libera en las dendritas de las células nigricas dopaminérgicas, active receptores localizados en terminaciones nerviosas gabaérgicas.

Muchas de las **alteraciones neurológicas** propias del envejecimiento se parecen a las de la enfermedad de Parkinson, de ahí la hipótesis de que ésta sea sólo una forma acentuada de vejez. Así, la rigidez, la postura en flexión, la acinesia, el temblor y la facies inexpresiva se presentan y confunden a menudo en ambos casos. Esto permite decir que, sea cual fuere la etiología verdadera, el Parkinson es una enfermedad degenerativa del sistema nervioso extrapiramidal. Veamos sus principales manifestaciones.

El **temblor** es el síntoma precoz y el más importante. Es una sucesión de contracciones rítmicas regulares y alternadas de uno o varios grupos musculares y de sus antagonistas (3). Se manifiesta sobre todo en reposo, disminuyendo o desapareciendo con los movimientos voluntarios y durante el sueño. Es, entonces, un temblor estático, diferente del que se presenta con los movimientos como en los casos de afecciones cerebelosas y en la esclerosis en placas. Es, también, otra diferencia con el temblor del anciano normal (envejecimiento de conjunto, sin localizaciones sistémicas definidas) que se acentúa con los movimientos impidiéndole, a veces, comer por sí solo o caminar. Es lento y regular, de 4 a 6 oscilaciones por segundo, de amplitud variable, y se presenta de preferencia en la parte distal de los miembros (dedos de la mano, labios, lengua). Es caracte-

rístico el movimiento de los dedos de la mano, como haciendo bolitas o pildoras.

El temblor se debe a fenómenos de liberación de centros nerviosos inferiores. El cuerpo estriado gobierna el tono muscular y sus lesiones hacen evidente el temblor. Algunos autores piensan que el centro "liberado" o lesionado sería el núcleo rojo.

La **rigidez muscular o hipertoniá** toma principalmente las partes proximales de los miembros, tanto los músculos agonistas como antagonistas. La cabeza está inclinada adelante flexionada sobre el tronco (aun echado de espaldas, la flexión del cuello es tan firme que la cabeza no toca la almohada), todo el dorso del tórax es una gran C, los miembros superiores están en semiflexión y en abducción, las rodillas flexionadas y los pulgares en oposición. Es una postura o actitud general de flexión. La rigidez puede tomar todo el cuerpo, de manera que al moverlo parece una estatua. Los reflejos no están exagerados: no hay signo de Babinsky desde que no hay compromiso piramidal.

Temblor	Más en reposo	Distal
Rigidez	Más en movimiento	Proximal

Un fenómeno muy conocido es el de la rueda dentada, que es una descontracción muscular provocada lenta e intermitente.

La facies parkinsoniana, inexpresiva, amímica, es consecuencia de la rigidez de los músculos de la cara. A veces es como una máscara inexpresiva; otras veces presenta acentuación de los surcos frontales, los ojos desorbitados y la mirada fija, como en una expresión de asombro o espanto. Potain hablaba de "un miedo petrificado".

Con la palabra **acinesia** se designa a los movimientos lentos, irregulares y de extensión limitada. El parkinsoniano se fatiga rápidamente. Sentados, permanecen inmóviles, sin cruzar las piernas. Hay poco parpadeo. Se alternan los movimientos de asociación como la oscilación de los brazos. La escritura es irregular por el temblor y tiende a la micrografía o escritura de pequeñas letras. La marcha es a pasos menudos, con los pies casi pegados al suelo. La voz es monótona y apenas mueven los labios y las mejillas mientras hablan. Otras veces presentan palilalia, o sea repetición espontánea de una o varias palabras, y conforme avanza el mal mueven los labios sin lograr emitir sonidos.

En parte la rigidez determina esta limitación de los movimientos. La facies es inexpresiva, pero más que todo les cuesta pasar de una expresión a otra por la rigidez de los músculos y la pobreza de los movimientos.

La enfermedad de Parkinson presenta, pues, una tríada característica: temblor, rigidez y acinesia. Pero además se observan otras alteraciones.

La **quinesia paradójal** se refiere al hecho de comenzar a caminar a pequeños pasos para después, ante un estímulo, sobre todo psíquico, acelerar la marcha y terminar corriendo o subiendo escaleras.

Otro trastorno frecuente es la **retrotracción** (atracción hacia atrás estando parado) y la **antetracción** (atracción hacia adelante).

La **acatisia** se refiere a la imposibilidad de permanecer sentado mucho tiempo por presentar calambres debido al aumento progresivo de la rigidez. Por esto tienen que cambiar de posición constantemente.

También presentan **trastornos oculares** bajo la forma de temblor palpebral y crisis oculógiras (mirada hacia arriba).

*Por acción de la monoamino-oxidasa (MAO) durante el metabolismo intracelular de las aminas biogénicas, se produce peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), que es neurotóxico, pudiendo destruir las neuronas como en el caso de la Enfermedad de Parkinson. La enzima catalasa evita el acúmulo de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en el cerebro o lo detoxifica. En el Parkinson se ha encontrado "una reducción selectiva de la actividad de catalasa en la sustancia negra y el putamen". En trabajos de investigación se ha encontrado altas concentraciones de actividad catalasa en la glándula pineal en ratas jóvenes y viejas y una marcada reducción en la sustancia negra y el hipotálamo. Además se habla de una hipoxia regional en la sustancia negra en el Parkinson.*

*En resumen, el peróxido de hidrógeno producido en las neuronas aminérgicas es neutralizado por la catalasa. La disminución de catalasa en la sustancia negra, con la edad, favorecería la acción neurotóxica del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (5).*

Además se observan **trastornos vasomotores**, como calor con abundante transpiración, y **trastornos secretorios** como hipersecreción sebácea y, sobre todo, salivación constante por la lentitud de los movimientos labiales y de la lengua.

El **estado mental** es, por lo general, normal, con cierta lentitud en la expresión más que en la ideación. En algunos casos, cuando el deterioro nervioso es también cortical y vascular, pueden llegar a la **demencia**. La enfermedad tiene una evolución de 15 a 20 años por término medio; es progresiva y lleva al gatismo o incontinencia esfinteriana psíquica, a la invalidez y finalmente a la muerte por alguna enfermedad intercurrente.

El líquido céfalo-raquídeo es normal y también el electroencefalograma, este último porque sólo demuestra las lesiones corticales.

Hasta aquí podemos resumir diciendo que la enfermedad de Parkinson es una alteración dopaminérgica del sistema extrapiramidal. Este, repetimos, es un conjunto de núcleos grises situados en las regiones subcortical y subtalámica, más sus vías aferentes y eferentes (4). Las formaciones subcorticales son: el paleoestriatum o pallidum (las dos partes del globus pallidus) y el neoestriatum o estriatum (el núcleo caudal y el

putamen o segmento externo del núcleo lenticular). Las formaciones subtalámicas son: el núcleo rojo, el cuerpo de Luys, el locus niger y el núcleo de Deiters. Su función principal es la regulación del tono muscular y de los movimientos involuntarios y automáticos.

Pero decíamos que las alteraciones del parkinsoniano, sin ser idénticas a las del anciano normal, las reproducen y las multiplican. La marcha del anciano, por ejemplo, aumenta la base de sustentación para evitar las caídas (se debe a la apraxia del lóbulo frontal), mientras la del parkinsoniano es a pequeños pasos y con las características anotadas anteriormente (sin intervención cortical). Otro dato importante es el de los signos de liberación del lóbulo frontal, que sólo se presentan en los parkinsonianos cuando se les altera esta parte de la cortical, pero sí se presentan en los ancianos de mucha edad. Aparecen con la pérdida de la inhibición cortical sobre los centros extrapiramidales, y son entre otros: el reflejo de succión, de fruncimiento de la cara, el reflejo palmomentoniano, etc. (6)

El **diagnóstico diferencial** incluye algunas enfermedades parecidas en sus formas frustras o no completas. El temblor, por ejemplo, que es una de las molestias principales, es, como ya hemos dicho, estático y toma de preferencia las partes distales, disminuyendo o desapareciendo al movimiento o durante el sueño. El temblor de la vejez es rítmico y de preferencia dinámico, a tal punto que poco a poco los movimientos se hacen más difíciles y el anciano balbucea y termina por no poderse llevar la cuchara a la boca.

Los movimientos **coreicos** asientan sobre todo en los miembros superiores y son inesperados, irregulares, bruscos y de gran amplitud. La corea puede ser aguda o crónica, y sus formas más conocidas son las de Sydenham, de etiología reumática y que se presenta en niños, y la de Huntington que se observa en el adulto y que toma las funciones mentales pudiendo llegar a la demencia. Pero estos movimientos no sólo se circunscriben a los miembros superiores, sino que también pueden tomar el tronco, los miembros inferiores dificultando la marcha y la cara, generando muecas grotescas, dislalia, protrusión de la lengua y disfagia. La mano coreica y el signo de la pronación son característicos.

La **atetosis** es un síndrome caracterizado por movimientos involuntarios, lentos, ondulantes a veces. Se presentan de preferencia en la cara y en la parte distal de las extremidades. Desaparecen durante el sueño. Hay, además, rigidez, mientras que en la corea es frecuente la hipotonía. Hay variedades de atetosis, pero casi todas son congénitas o aparecen en la niñez.

El **tratamiento** de la enfermedad de Parkinson ha seguido el mismo camino que los estudios respecto a la etiología y la etiopatogenia. A mediados del siglo pasado Charcot usaba la hiosciamina, Eulenburg el arsénico y Gowers el cáñamo indiano unido al opio (1). Como se consideraba que "la trepidación del ferrocarril o de un coche ocasiona un alivio

notable y desaparición del temblor...”, Charcot ideó el sillón trepidador.

Después se fueron usando: el polvo o tintura de estramonio, el bromhidrato de escopolamina o hioscina, el sulfato de atropina, el sulfato de benzedrina, el clorhidrato de piridoxina o vitamina B6. Al mismo tiempo se recomendaban los masajes, los baños calientes, de preferencia en la noche, y la movilización pasiva y activa discreta (7).

Con los estudios posteriores se explica el uso del extracto de belladona por Charcot. La belladona es un anticolinérgico, y éstos son inhibidores de la recaptación de dopamina en las terminaciones nerviosas del estriado, por lo que serían activadores del sistema dopaminérgico. Los anticolinérgicos alivian sobre todo la rigidez y el temblor, pero los resultados son fugaces por lo que hay que ir aumentando la dosis con la aparición inconveniente de efectos colaterales.

Las investigaciones posteriores permitieron el uso de **anticolinérgicos semisintéticos**, desde 1946 en que fue sintetizada la orfenadrina. Descubrimientos recientes de que en esta enfermedad hay también degeneración de células colinérgicas y disminución de la concentración de acetilcolina cortical, han puesto en guardia contra el empleo indiscriminado de los anticolinérgicos.

Actualmente se usa la **levodopa**, que es un aminoácido precursor de la dopamina. La dopamina, por ser una amina primaria es inactivada rápidamente y no penetra con facilidad la barrera hematoencefálica, por lo que se emplea derivados, entre otros la forma levógira, de administración oral y con menos efectos colaterales.

Sin embargo, en el 50% de casos se presentan efectos colaterales, como náuseas y vómitos que impiden seguir con el tratamiento, y en ocasiones arritmia cardíaca e hipotensión postural. Estas dificultades han sido obviadas en parte con el agregado de inhibidores de la decarboxilasa a la levodopa (son inhibidores, la benserazida y la carbidopa). El Madopar, por ejemplo, es un fármaco que asocia L-Dopa y benserazida. Pero algunos pacientes no responden a la levodopa ni a la asociación; otras veces, el tratamiento inicial es nulo y los resultados sólo se observan después de algunos meses. Estos resultados inciertos o variables pueden deberse a diversas causas: administración de dosis insuficiente de levodopa, conversión inadecuada de levodopa a dopamina en el cerebro, pérdida de receptores dopaminérgicos estriados por degeneración de las interneuronas colinérgicas. Pero, en general, con este tratamiento los parkinsonianos mejoran lentamente, aunque con más dificultad del temblor y de las alteraciones de los reflejos posturales. Con el tiempo, el 15% de pacientes tratados regresiona e incluso empeora, y el resto o se mantiene bien o con las molestias habituales atenuadas. Esta progresiva falta de respuesta se debería al avance destructor de la sustancia nígrica por la enfermedad, o sea que la L-Dopa no modifica las alteraciones neuronales originales.

En otros enfermos, después de 4 ó 5 años de estar bien aparecen efectos colaterales que modifican sustancialmente la respuesta inicial. Estos efectos se refieren a la reaparición de síntomas parkinsonianos durante

períodos variables en el día (fenómeno on-off) y también de discinesias o movimientos involuntarios y trastornos mentales.

Al comienzo del tratamiento la administración de una dosis produce mejoría por 4 horas después de 30 a 60 minutos de espera. Después de las 4 horas reaparecen el temblor, la rigidez y la acinesia. O sea que con el uso de este fármaco hay un efecto a corto plazo (diario) y otro a largo plazo. El acortamiento progresivo del efecto a corto plazo se denomina "deterioro de fin de dosis".

Se llama fenómeno "on-off" al hecho de que los signos parkinsonianos reaparecen cada 2 horas (fase off), a veces con gran intensidad, para desaparecer a los 30 minutos de administrada la levodopa (fase on). Se han observado niveles plasmáticos altos de levodopa durante la fase "on" y bajos en el período "off". Algunos pacientes presentan períodos "off" a la misma hora del día, y no reaccionan ni aumentándoles la dosis de levodopa (períodos "off" levodopa-resistentes).

Si fracasa este tratamiento hay que recurrir a los agonistas dopaminérgicos (las aporfinas y las ergolinas).

Otro de los efectos secundarios del uso de levodopa es la aparición de movimientos involuntarios anormales o discinesias. Su importancia es tal que, después de 5 años de tratamiento, llegan al 70% como factor limitante para seguir este tratamiento. La probable causa estaría en la presencia de lesiones en las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas, ya que la levodopa no produce estos movimientos anormales en las personas sanas ni en las portadoras de otras enfermedades neurológicas.

Clínicamente son movimientos variables, como coreicos o distonías. Las discinesias más frecuentes son las en fase "on", casi siempre en los afectados de "deterioro de fin de dosis", o sea que aparecen cuando la enfermedad está mejor controlada, después de la administración de una dosis de levodopa y por lo tanto cuando los niveles en plasma son elevados y probablemente también los de dopamina en el cerebro. Se piensa que sería una activación excesiva de los receptores dopaminérgicos del estriado por la dopamina.

Pero las discinesias pueden ser también difásicas, es decir producirse al comienzo o al final de un período "on" que sigue a una dosis de levodopa, o matinales, al levantarse y estirar los miembros, o presentarse como mioclonías. Estas, las mioclonías, aparecen como parte de un cuadro crónico con alucinaciones y alteraciones del sueño, y serían el resultado del efecto tóxico central producido por el fármaco.

El tratamiento de las discinesias se reduce a disminuir la dosis de levodopa, o, mejor, combinándola con un agonista dopaminérgico como la bromocriptina, o, si aún así persisten, suprimiendo la levodopa y recurriendo sólo al agonista. El parlodel, por ejemplo, que es el mesilato de bromocriptina, además inhibe la secreción de prolactina del lóbulo anterior de la hipófisis, sin afectar a las otras hormonas de esta glándula.

Estos nuevos fármacos se conocen con el nombre de **agonistas dopa-**

## BIBLIOGRAFIA

1. Dr. Lamy: Parálisis agitante. Del "Tratado de Medicina" de Charcot y Bouchard, tomo VII. Madrid, 1895.
2. Tolosa Sarró, E.: Enfermedad de Parkinson (Separata). Sandoz, 1984.
3. Litter, M. y Wexsselblatt, M.: Tratado de Neurología. Buenos Aires, 1950.
4. Marañón, G.: Manual de diagnóstico etiológico. Madrid, 11a. ed., 1961.
5. Rivera, K., Cazorra, A. y Arregui, A.: Actividad de catalasa en el sistema nervioso central: efectos de la edad. Lima, Revista de Neuro-Psiquiatría, T. XLVIII, Nos. 3-4, 1985.
6. Beasley, B. y Ford, D.: Senectud y sistema extrapiramidal. De "Clínicas Médicas de Norteamérica". México, noviembre de 1976.
7. Meakins, J.: Patología y Clínica Médicas, tomo II, México, 1945.

*En los diabéticos más jóvenes aparecen en etapas más tempranas y con mayor intensidad que sus coetáneos no diabéticos diversas enfermedades degenerativas: enfermedad arterial periférica, cardiopatía arteriosclerótica, accidentes cerebrovasculares, catarata senil, osteoporosis, osteoartritis, enfermedad periodontal con pérdida prematura de dientes, tendinitis, bursitis y pérdida del sentido de vibración en las extremidades. ¿Envejece más rápidamente el diabético?*