

# Estrategia terapéutica en la enfermedad de Parkinson

Dr. Carlos Chouza <sup>(1)</sup> y col.

*La terapéutica racional de la Enfermedad de Parkinson se basa en la L-DOPA, cuya acción es global sobre los síntomas y posee el mayor efecto antiparkinsoniano. Sin embargo, se estima su vida útil en 4 años promedio, luego de lo cual se instalan pérdidas de eficacia y/o efectos secundarios, entre los que se destacan las disquinesias y las fluctuaciones. Ello motivó un replanteo del esquema terapéutico a aplicar y, si bien el tema es aún polémico, se admite mayoritariamente la conveniencia de postergar su prescripción hasta la aparición de síntomas de invalidez. En las etapas primeras se aconseja el uso de anticolinérgicos y/o amantadina y/o antidepresivos. Cuando se inicia la dopaterapia debe hacerse a dosis bajas, con lento incremento, alcanzando niveles por debajo de los óptimos, con el fin de obtener mejores resultados a largo plazo. Los agonistas dopaminérgicos como la bromocriptina se administran en monoterapia en pacientes sensibles; la asociación de L-DOPA y bromocriptina constituye el tratamiento más eficaz, integral y con mejores resultados a largo plazo. En el Parkinson Juvenil es conveniente la bromocriptina como monoterapia o asociada a pequeñas cantidades de L-DOPA; en el parkinsoniano senil, deben evitarse los anticolinérgicos, la amantadina y los agonistas por la mayor incidencia de efectos psiquiátricos, siendo de elección la L-DOPA en pequeñas cantidades, a lo que puede asociarse el deprenyl como potenciador de su efecto.*

## PALABRAS CLAVE:

Enfermedad de Parkinson  
L-DOPA, agonistas dopaminérgicos, bromocriptina, deprenyl  
Disquinesias, fluctuaciones

Dres.: Susana Romero<sup>2</sup>, Ruth Aljanati<sup>3</sup>, José Caamaño<sup>4</sup>, Ofrenda De Medina<sup>5</sup>, Noemí Lisanti<sup>6</sup>, Víctor Plachín<sup>7</sup>, Alejandro Scaramelli<sup>8</sup>, Saúl Feres<sup>9</sup>.

## INTRODUCCION

En la Enfermedad de Parkinson existe degeneración del sistema neuropigmentario del tronco cerebral principalmente a nivel de la sustancia nigra, por lo que se lesiona la vía nigro-estriatal dopamínica. Ello genera un desequilibrio en la fórmula bioquímica del estriado (núcleos caudado y putamen) con predominio de la acetilcolina sobre la dopamina. El tratamiento se basa en la administración de agentes anticolinérgicos, los cuales fueron usados empíricamente, o agentes dopamínicos, como la L-DOPA o los agonistas dopamínicos.

Los anticolinérgicos actúan sobre las pequeñas interneuronas colinérgicas del estriado oponiéndose al predominio colinérgico; los dopamínicos restituyen la dopamina a través de su precursor la L-DOPA o aumentan la actividad dopamínica mediante los agonistas que actúan directamente sobre los receptores post-sinápticos específicos en el estriado.

El descubrimiento de la L-DOPA fue la culminación del método científico multidisciplinario y significó el primer tratamiento racional de la enfermedad. Su efecto antiparkinsoniano es intenso y global pero solo sintomático y sustitutivo, restituyendo los niveles de dopamina estriatal sin que modifique el curso de la enfermedad (1).

En primera instancia nos referiremos a los fármacos antiparkinsonianos, sus caracteres y formas de presentación. En segunda instancia discutiremos la estrategia a adoptar.

- (1) Profesor Agregado de Neurología  
(2) Ex-Asistente de Neurología y de Neuropsicología  
(3) Profesor Adjunto de Geriatría y Gerontología  
(4) Asistente de Patología Neurológica de la Escuela de Tecnología Médica  
(5) Asistente de Neurología  
(6) Post-Grado de Neurología  
(7) Post-Grado de Neurología  
(8) Neuólogo  
(9) Neuólogo

### FARMACOS ANTIPARKINSONIANOS

En la elección del fármaco a emplear deben tenerse en cuenta la intensidad de los síntomas, el grado de invalidez y especialmente la invalidez profesional, la forma clínica y la edad del paciente.

Asimismo se considerarán otras patologías del paciente frecuentes en la edad habitual de la población parkinsoniana (prostatismo, glaucoma, deterioro psíquico, psicosis, etc.).

Por otro lado, los distintos medicamentos deben ser administrados en dosis suficientes, pero a ser alcanzadas a través de un incremento lentamente progresivo. Finalmente se recomienda no iniciar ninguna terapéutica antiparkinsoniana sin tener una clara noción etiológica; es imprescindible haber descartado otros parkinsonismos, particularmente el farmacológico, por lo que se impone un exhaustivo relevamiento de las drogas ingeridas.

Por todas estas razones, es conveniente que la indicación del fármaco y la conducción del tratamiento antiparkinsoniano sea llevada a cabo por neurólogo. Dado que en la enfermedad de Parkinson existe un déficit de dopamina estriatal y un predominio relativo de acetilcolina, el tratamiento se basa en la administración de: agentes anticolinérgicos y/o agentes dopaminérgicos.

#### Anticolinérgicos

Los anticolinérgicos suelen indicarse en las primeras etapas de la evolución de la enfermedad y para tratar la rigidez y el temblor.

Debe contemplarse el ascenso gradual de la dosis, así como la posibilidad de alternar o asociar los distintos agentes. Los mismos no deben ser suspendidos bruscamente porque habitualmente se produce un "efecto rebote" con marcada acentuación del parkinsonismo.

No existen diferencias importantes en cuanto a la potencia antiparkinsoniana, pero el trihexifenidil y la prociclidina son de mayor eficacia, aunque presentan efectos secundarios con mayor frecuencia.

Efectos secundarios: son de tipo atropíncico (sequedad de boca, mareos, visión borrosa, somnolencia y confusión). Es importante tener en cuenta el terreno dado que en pacientes ancianos o deteriorados puede verse facilitada la aparición o exacerbación de trastornos psiquiátricos (déficit mnésico, confusión, delirio). Además, puede observarse la aparición de disquinesias buco-linguo faciales, que ceden con la reducción de la dosis.

- a) Prociclidina (Kemadrin<sup>R</sup>)  
Los comprimidos contienen 5 mg

- b) Isotazina, Etopropazina o Profenamina (Barsidol<sup>R</sup>) Comprimidos de 50 mg
- c) Trihexifenidil (Artane<sup>R</sup>) Comprimidos de 5 mg
- d) Biperideno (Akineton<sup>R</sup>) Tabletas de 2 mg. Forma Retard: 4 mg. Ampollas de 5 mg.

El esquema posológico es el mismo para todos estos fármacos. La dosis de inicio es de 1/2 comprimido 2 veces al día, con incremento de 1/2 comprimido cada 4 días hasta llegar a una dosis máxima y de mantenimiento de 3 a 4 comprimidos/día. Dosis mayores no aportan beneficio significativo y en cambio favorecen la aparición de efectos secundarios. La forma retard se administra en dosis de 1 a 2 comprimidos/día.

#### Dopaminérgicos

Este grupo incluye la Levodopa, los agonistas dopaminérgicos con acción directa sobre los receptores y los agonistas dopaminérgicos en sentido amplio, como la Amantadina.

#### AMANTADINA (Amandine R, Efantadine<sup>R</sup>)

Es un fármaco con acción antiviral y considerado un agonista dopaminérgico en sentido amplio, dado que facilita la liberación de dopamina a nivel estriatal.

Su eficacia es mayor que la de los anticolinérgicos, pero inferior a la de la L-DOPA.

Presentación: comprimidos de 100 mg.

Dosis habituales: 300-400 mg/día, a ser alcanzadas en forma progresiva. Debe señalarse que la amantadina disminuye su efecto terapéutico a la 6a. semana.

Posibles efectos secundarios: excitación psíquica, confusión, alucinaciones, edema cutáneo y livedo reticularis.

Se indica al inicio de la enfermedad, pudiendo utilizarse en vez de los anticolinérgicos o asociarse con ellos.

#### LEVODOPA

Se trata de la droga más eficaz para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, siendo capaz de mejorar todos los síntomas de la enfermedad. Es una terapéutica sustitutiva con base fisiopatológica.

Dado que la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica, se administra su precursor, la L-DOPA. La L-DOPA como tal (Larodopa<sup>R</sup>) actualmente se utiliza mucho menos, porque sería necesario admi-

nistrar dosis elevadas para alcanzar concentraciones suficientes a nivel encefálico, ya que en su mayor parte se metaboliza en la periferia y sus metabolitos generan efectos secundarios, digestivos y cardiovasculares.

Esto se ha podido superar mediante la asociación con inhibidores de la decarboxilasa, enzima que transforma la L-DOPA en Dopamina. A las dosis administradas estos inhibidores no atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que inhiben la decarboxilasa periférica pero no impiden la transformación L-DOPA a Dopamina a nivel neuronal. Los inhibidores de la decarboxilasa (ID) utilizados son: Benserazida y Carbidopa.

Está indicada en: a) parkinsonismos de grado mediano o intenso; b) situaciones en las que cierto grado de invalidez es incompatible con determinada profesión, aún cuando el grado de los síntomas sea leve o moderado.

#### Preparados

- Levodopa (Larodopa<sup>R</sup>). Comprimidos de 500 mg. Practicamente no se usa, dados los beneficios obtenidos con la asociación con inhibidores de la decarboxilasa.
- Levodopa + Benserazida (Prolopa<sup>R</sup>) en relación 4/1. Cápsulas de 125 y 250 mg, conteniendo 100 y 200 mg de levodopa respectivamente.
- Levodopa + Carbidopa (Sinemet R) en relación 10/1, en comprimidos ranurados de 250 mg, conteniendo 250 mg de L-DOPA y 25 de Carbidopa.
- Existe una nueva forma de Prolopa, de liberación lenta de la que se dispondrá en un futuro próximo.

Dosis habituales: 375 a 1000 mg.

Es conveniente comenzar con dosis bajas (por ejemplo 125 mg/día) e ir ascendiendo lentamente a razón de 125 mg cada 7 días, hasta un máximo de 6 cápsulas de 250 mg. Usualmente no se supera la dosis diaria de 4 cápsulas, dado que si no hay respuesta a esta dosis, difícilmente pueda lograrse con dosis mayores. Debe ingerirse con las comidas, y fraccionarse en por lo menos 4 tomas diarias.

Se puede asociar a cualquiera de las demás drogas antiparkinsonianas.

#### Efectos Secundarios

Pueden ser periféricos o centrales.

*Periféricos:* hipotensión postural y con escasa frecuencia náuseas, vómitos y epigastralgia.

*Centrales:* a) psíquicos: excitación, confusión mental, alucinaciones, pesadillas e insomnio; b) neurológicas: disquinesias y distonías.

*Contraindicaciones:* psicosis; coronariopatía severa o importante trastorno del ritmo; uso concomitante de IMAO (IMAO A) o neurolépticos.

Son contraindicaciones relativas el infarto de miocardio reciente, el glaucoma y el ulcus gastroduodenal.

#### Complicaciones del tratamiento a largo plazo

Al cabo de cierto tiempo, habitualmente varios años de administración de Levodopa, pueden aparecer complicaciones propias del tratamiento denominadas en conjunto síndrome a largo plazo ("long-term syndrome") (2, 6, 9). Las manifestaciones más destacables son la pérdida de la eficacia, disquinesias y distonías. Las fluctuaciones severas, asociadas a disquinesias y distonías constituyen el denominado efecto "on-off" (6). Con el fin de evitar o retardar la aparición de estos fenómenos, se aconseja dar dosis algo inferiores a las óptimas, manteniendo al paciente con un grado mínimo de parkinsonismo, lo que asegura que no se está dando un exceso de dosis. El tratamiento de este complejo sintomático es difícil y muchas veces decepcionante, debiendo enfatizarse las medidas preventivas mencionadas previamente.

#### AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Son sustancias derivadas del ergot, que actúan directamente sobre el receptor dopamínérgico.

#### Bromocriptina (Parlodel<sup>R</sup>)

Posee un efecto global, igual que la L-DOPA, de menor eficacia que ella pero de mayor duración, con efectos secundarios similares aunque con mayor frecuencia de reacciones psíquicas.

1. La asociación de Levodopa/Inhibidor de la decarboxilasa con Bromocriptina, constituye el tratamiento racional más aceptado en el momento actual. Se considera que se suman sus efectos terapéuticos y se restan sus efectos secundarios, dado que la bromocriptina tiende a reducir las fluctuaciones y distonías provocadas por la L-DOPA.
2. Para tratamiento de ciertas manifestaciones del síndrome a largo plazo asociada o sustituyendo a la Levodopa/Inhibidor de la decarboxilasa.
3. Como tratamiento monoterápico en pacientes

sensibles a este fármaco y particularmente en los jóvenes.

4. En general si el paciente no responde a la L-DOPA tampoco responde a la bromocriptina, pero en ciertos casos puede ser eficaz cuando existe refractariedad a la primera.

Presentación: comprimidos de 2.5 mg.

La respuesta de cada paciente a la bromocriptina es muy variable, siendo la dosis de mantenimiento de 10 a 60 mg/día, como monoterapia. Cuando se asocia L-DOPA las dosis son menores, con un máximo de 30 mg/día.

Las dosis de inicio pueden ser de 1/2 comprimido 2 veces al día, aumentando 1/2 comprimido cada 5 días.

Efectos secundarios: similares a los provocados por L-DOPA, aunque se observan trastornos psíquicos con mayor frecuencia, con distonías, disquinesias y fluctuaciones de menor incidencia.

### *Lisuride*

Es otro derivado semisintético del ergot con efecto dopaminérgico y serotoninérgico del que se dispondrá próximamente.

Se administra en dosis progresivas hasta 3-4 mg/día como dosis máxima.

### *DEPRENIL (Jumex<sup>R</sup>)*

Es un inhibidor de la monoamino-oxidasa-B cerebral. Esta enzima cataboliza la dopamina y su inhibición por el deprenil potencia el efecto dopaminérgico (1).

Debe administrarse siempre asociada a la levodopa/inhibidores de la decarboxilasa (ID), pues de otro modo carece de efecto terapéutico. Comprimidos de 5 mg.

Dosis de inicio: 1/2 comprimido 2 veces al día. Dosis máxima: 1 comprimido 2 veces al día. Debe administrarse a las horas 7 y 12 aproximadamente.

Efectos secundarios: son escasos y de poca entidad, debiendo destacarse que por asociarse a la L-DOPA (ID) es capaz de exacerbar la aparición de distonías y disquinesias, por lo que es conveniente reducir la dosis de esta última.

Indicaciones: pérdida de eficacia, fluctuaciones, efecto "on-off".

## Medicación coadyuvante

### *ANTIDEPRESIVOS*

Están indicados en las primeras etapas de la enfermedad y en los estados depresivos. El nomifensine es el antidepresivo de elección por su carencia de efectos cardiotóxicos y porque poseería cierta acción anti-parkinsoniana. Su efecto antidepresivo es inferior al de los tricíclicos. Se indica a dosis de 50 a 200 mg/día. Los más utilizados son los tricíclicos, entre los que preferimos la nortriptilina por sus escasos efectos anticolinérgicos y porque posee cierto grado de eficacia sobre las distonías y el temblor. Las dosis administradas son de 50 a 75 mg/día. También pueden utilizarse la amitriptilina y la imipramina, a dosis similares.

### *Presentación*

Nomifensine (Animax<sup>R</sup>)  
Comprimidos de 25 y 50 mg

Nortriptilina (Altilev<sup>R</sup>)  
Comprimidos de 10 y 25 mg

Amitriptilina (Sarotex<sup>R</sup>)  
Comprimidos de 10 y 25 mg

Imipramina (Tofranil<sup>R</sup>, Bonil<sup>R</sup>, Psicoten<sup>R</sup>)  
Comprimidos de 10 y 25 mg

Todos los fármacos citados pueden ser asociados entre sí, pretendiendo potenciar el efecto terapéutico con el riesgo de acentuación de efectos secundarios. En adelante, toda vez que citemos a la L-DOPA nos referimos a la asociación L-DOPA/inhibidor de la decarboxilasa.

## ESTRATEGIA TERAPEUTICA

Desde que se observaron los efectos adversos de la L-DOPA en el tratamiento prolongado, no existe acuerdo sobre el esquema terapéutico a aplicar.

En una reciente Reunión Internacional (Workshop sobre Estimulación Dopaminérgica Continua, Alicante, Setiembre 1986) Roger Duvoisin preguntó a múltiples parkinsonólogos cómo iniciaban el tratamiento de la afección, obteniendo respuestas dispares.

Las posiciones extremas varían desde la de Birkmayer (1) quien propone medicar desde el inicio con L-DOPA/inhibidor de la decarboxilasa asociado a bromocriptina y al inhibidor de la MAO-B (Deprenil), hasta la de quienes inicián monoterapia con L-DOPA en etapas tardías de la afección.

Los resultados excelentes obtenidos en los primeros

tiempos de la dopaterapia fueron seguidos de complicaciones diversas instaladas en el tratamiento prolongado, lo cual determinó una revisión de la postura a adoptar frente a la terapia antiparkinsoniana.

Tales complicaciones obedecen a que administramos por vía oral al precursor de un neurotransmisor en cantidades y tiempos que no se ajustan a las necesidades fisiológicas del estriado; en general son dosis masivas ingeridas en momentos arbitrarios, mientras que el estriado requiere un aporte permanente y finamente modulado. Por otra parte, la degeneración de la vía nigro-estriatal genera fenómenos de "hipersensibilidad por denervación" en los receptores dopamínergicos post-sinápticos estriatales, lo que se expresará por síntomas diversos frente a la L-DOPA exógena, de los cuales los más característicos son las disquinesias.

Se estima que el período útil promedio de la L-DOPA es de 4 años, luego del cual se instalan las complicaciones como pérdida de eficacia terapéutica, fluctuaciones y disquinesias.

La actitud médica inicial con prescripción de la L-DOPA en forma precoz, extendida y a dosis generalmente elevadas, fue sustituida por una actitud más prudente restringiendo la indicación, demorando su comienzo y reduciendo las dosis con la finalidad de prevenir, postergar o atenuar los efectos adversos señalados.

Un punto polémico en la terapéutica de la enfermedad de Parkinson es el momento en que debe iniciarse el tratamiento con L-DOPA. Según algunos autores (7), la L-DOPA debe administrarse en cuanto aparecen los primeros síntomas, o sea **tratamiento precoz con L-DOPA**. Según otros, debe postergarse su indicación hasta que los síntomas alcancen cierta relevancia o hasta que aparezcan elementos de invalidez, abogando entonces por el **inicio tardío de la dopaterapia**.

#### Argumentos a favor del tratamiento precoz con L-DOPA

La claudicación funcional y posterior necrosis de las neuronas dopamínergicas de la sustancia nigra sigue un proceso progresivo de modo que cada vez restan menos neuronas funcionantes. Las remanentes que conservan aún adecuada capacidad funcional están sometidas a una demanda funcional excesiva, lo que compensan con un aumento del "turn-over" de la dopamina. Por otro lado, a medida que avanza el proceso de envejecimiento y a diferencia de la mayoría de las enzimas encefálicas que tienden a disminuir su actividad, la monoamino-oxidasa, enzima que cataboliza a la dopamina, aumenta su actividad. En consecuencia, se suma la mayor demanda funcional a las neuronas remanentes y un aumento de la catabolización de la dopamina, lo cual llevaría a

un agotamiento más acelerado de las células dopamínergicas, aún conservadas.

La administración de la L-DOPA en etapas precoces de la enfermedad al proveer del precursor de la dopamina aliviaría la función neuronal permitiendo una mayor sobrevida de dichas neuronas (7).

La asociación de inhibidores de la monoamino-oxidasa B, como el Deprenyl, permitiría disminuir paralelamente el catabolismo de la dopamina.

#### Argumentos a favor del inicio tardío de la dopaterapia

Se basan fundamentalmente en la experiencia que muestra abigarrada expresión clínica de efectos iatrogénicos, cuya incidencia guarda relación en la duración del tratamiento con L-DOPA (9).

Se ha comprobado altísima significación estadística en la relación entre duración del tratamiento con la frecuencia de las disquinesias y con la frecuencia de la fluctuación mayor, o sea, el efecto "on-off".

Otros autores como Mac Dowell y Sweet (6) también comprobaron la relación paralela entre la frecuencia de las fluctuaciones y la duración del tratamiento.

Se ha comprobado que el tratamiento prolongado con L-DOPA determina pérdida de la sensibilidad de los receptores dopamínergicos estriatales (8), lo cual se traduce clínicamente por una pérdida progresiva de la respuesta al fármaco.

Si bien el punto permanece aún dentro de la polémica, la opinión mayoritaria es la de postergar el inicio del tratamiento con L-DOPA (4, 9).

De todos modos, argumentos concluyentes al respecto serán logrados en relativo poco tiempo en base a los resultados obtenidos con una sustancia neurotóxica, el MPTP (metil-fenil-tetra hidropiridina). Esta sustancia que ha generado severos cuadros parkinsonianos definitivos en jóvenes drogadictos, determina en el mono el mejor modelo experimental generando prácticamente la enfermedad de Parkinson. Además de la tremenda importancia que esta sustancia posee para dilucidar la etiología de la enfermedad de Parkinson, permite analizar la evolución a largo plazo en grupos comparables y aclarar definitivamente cuál es la actitud terapéutica más aconsejable en el tratamiento de esta enfermedad.

Fuera de la argumentación expuesta, se comprende rá que algunos planteamientos sobre los posibles beneficios de la dopaterapia precoz son de índole teórica, mientras que la experiencia de los neurólogos, particularmente de aquellos especializados en el tema, muestra un amplio y a veces dramático espectro

de iatrogenia expresado fundamentalmente por las disquinesias y las fluctuaciones. Lo que sí es seguro son los efectos secundarios y el "long-term syndrome" que aparece en alto porcentaje de pacientes luego de un tiempo de tratamiento, así como el acuedo existente sobre el período útil de la dopaterapia, estimado aproximadamente en 4 años promedio (2). Ello ha determinado que la posición mayoritaria entre los parkinsonólogos sea la de actuar cautelosamente, reservando la prescripción de la L-DOPA a etapas más tardías de la afección. Este importante recurso terapéutico debe reservarse para la etapa evolutiva en que más lo requiere, o sea, en la etapa en que comienza la invalidez, pues sería desaprovecharlo indicarlo al inicio de la enfermedad considerando el período útil del fármaco.

Para el paciente y para el médico sin duda lo mejor sería en primer instancia obtener rápidos y excelentes resultados terapéuticos con la administración de la L-DOPA desde el comienzo, a dosis suficientes y, dada la habitual buena tolerancia, con rápido incremento de la dosis. Hemos recibido múltiples pacientes tratados en esta forma que luego de períodos variables son enviados por presentar complicaciones de difícil manejo, dado que ya se han instalado los fenómenos de la hipersensibilidad como las disquinesias y/o las fluctuaciones del efecto terapéutico.

Por lo tanto, lo más conveniente para el paciente, pensando en su futuro mediato, es postergar la indicación de la L-DOPA. Esta es una postura más difícil para el médico tratante pero ello aportará mejores resultados. Debe explicarse al paciente las razones de esta actitud y de común acuerdo se podrá ofrecer una mejor perspectiva de futuro en esta terapia.

Presentamos este esquema orientador sobre la indicación de antiparkinsonianos de acuerdo al estadio evolutivo de la enfermedad.

**ESTADIO 0:** Paciente asintomático pero en el examen se comprueban leves signos parkinsonianos. No debe iniciarse tratamiento.

**ESTADIO 1:** Síntomas y signos unilaterales de grado discreto.

- a) no se indica tratamiento
- b) tranquilizantes si domina la ansiedad (diazepam 5-10 mg/día, bromazepam 3-6 mg/día)
- c) antidepresivos si existe depresión (Nomifensine 50-200 mg/día, nortriptilina 25-50 mg/día)
- d) anticolinérgicos si predomina el temblor (hasta 4 comp./día) (trihexifenidil, procyclidina, biperiden)

**ESTADIO 2:** Signos bilaterales de leve a moderada entidad que no limitan el desempeño de las tareas habituales.

- a) anticolinérgicos
- b) amantadina 300 mg/día

**ESTADIO 3:** Cuadro clínico desarrollado con signos de mediana entidad que determinan cierto grado de limitación funcional.

- a) asociación de pequeñas cantidades de L-DOPA y bromocriptina u otro agonista dopamínérgico
- b) monoterapia con L-DOPA
- c) monoterapia con agonistas dopamínérgicos a dosis suficientes
- d) asociación de L-DOPA e inhibidor de la MAO-B

**ESTADIO 4:** Signos parkinsonianos marcados con un grado de invalidez que requiere ayuda. Generalmente son pacientes con prolongada duración de la enfermedad y del tratamiento, padecen diversos efectos adversos iatrogénicos y su tratamiento encara la compleja problemática del Long-Term Syndrome por L-DOPA.

**ESTADIO 5:** Invalidez marcada con postración en cama o sillón. Generalmente se han agotado los recursos terapéuticos y el tratamiento en parte es sintomático.

Deseamos destacar que la asociación de L-DOPA y bromocriptina constituye la mejor terapéutica de la enfermedad de Parkinson en el momento actual, dado que se potencian sus efectos antiparkinsonianos, se reducen algunos efectos adversos de la dopaterapia como las disquinesias y las fluctuaciones por acción de la bromocriptina, y se reducen las dosis de ambos, con lo que también tienden a disminuir otros efectos secundarios.

## TRATAMIENTO DEL PARKINSON JUVENIL

Se denomina como tal a la enfermedad de Parkinson que se inicia antes de los 40 años, constituyendo entonces una enfermedad metabólica pura sin incidencia de los fenómenos del envejecimiento frecuentes en la población parkinsoniana dado el habitual comienzo tardío de la enfermedad.

Los pacientes jóvenes se caracterizan por presentar un cuadro clínico de tipo aquineto-rígido, responden rápida y espectacularmente a la L-DOPA pero instalan en forma precoz y con alta frecuencia disquinesias y fluctuaciones que evolucionan rápidamente a conformar el efecto ON-OFF.

En consecuencia, se impone en estos casos extremar las precauciones y el plan conveniente es el siguiente:

### Tratamiento inicial

Si predomina la aquinesia tal como es habitual, administrar amantadina. Si existe predominio del temblor administrar anticolinérgicos. Si la respuesta es

satisfactoria debe mantenerse este plan hasta que se magnifiquen los síntomas y requieran pasar a la otra etapa.

#### Tratamiento de base

Debe intentarse en primera instancia la monoterapia con bromocriptina, dado que en la evolución a largo plazo la incidencia de disquinesias será francamente menor, mientras que las fluctuaciones serán raras y el efecto ON-OFF prácticamente no se observará. Como inconveniente recordamos que la eficacia antiparkinsoniana de este fármaco es inferior a la que posee la L-DOPA. Sin embargo, si el paciente es sensible a dicho fármaco y no instala efectos secundarios, particularmente los psiquiátricos, constituirá la mejor terapéutica.

Si el efecto de la bromocriptina no es suficiente o hay signos de intolerancia, debe practicarse la asociación de L-DOPA en pequeñas cantidades y bromocriptina. Esta es una terapia más integral, con lo que se logrará efecto antiparkinsoniano satisfactorio y las complicaciones del tratamiento serán menores que en la monoterapia con L-DOPA.

Dado que se ha demostrado experimentalmente que el deprenyl inhibidor de la MAO-B protege del efecto neurotóxico del MPTP y potencialmente también podría hacerlo respecto a otros agentes neurotóxicos como superóxidos, etc., se propone la asociación de este fármaco en pequeñas cantidades (5 mg/día).

### TRATAMIENTO DEL PARKINSONIANO ANCIANO

Nos referimos a pacientes seniles que padecen la enfermedad de Parkinson y en quienes las directivas terapéuticas son diferentes, contemplando básicamente los aspectos farmacocinéticos así como la menor tolerancia que ofrece a los fármacos antiparkinsonianos un cerebro dañado por el proceso del envejecimiento.

En primer término, destacamos la importancia de un **diagnóstico correcto**. En la senilidad, debido al déficit de dopamina habitual, existe una marcada predisposición a desarrollar síndrome parkinsoniano frente a múltiples fármacos antídopaminérgicos. Constituye un error grave considerar a un parkinsoniano farmacológico como Enfermedad de Parkinson y tratarlo con agentes dopaminérgicos, lo cual implica alto riesgo de iatrogenia. Existen neurolépticos utilizados como antieméticos o reguladores del tránsito intestinal como la metoclopramida, o anticinetósicos como la tieloperazina, que se administran sin precauciones por períodos prolongados y aún mantenidos por automedicación que inducen fácilmente parkinsonismo farmacológico.

Otras veces y erróneamente se indican neurolépticos para inducir el sueño. Recientemente se ha descubierto el potencial efecto parkinsonógeno de la flunarizina y en menor grado de la cinnarizina, siendo ambos ampliamente extendidos en la indicación médica (3, 5). Frente a todo parkinsoniano que consulta por primera vez debe realizarse un exhaustivo relevamiento de la medicación que recibe, con ayuda del familiar, para poder descartar la etiología farmacológica.

Otro aspecto importante a considerar es la **farmacocinética** en el anciano. El tiempo de evacuación gástrica de los fármacos en general está enlentecido así como el pasaje a través de la pared intestinal. El sistema enzimático lisosomal hepático tiene una actividad reducida y la excreción renal está también disminuida, por lo que los niveles plasmáticos de los fármacos son a igual dosis más elevados. A ello se suman las interacciones medicamentosas, dado que estos pacientes reciben con frecuencia una polifarmacia. Todos estos factores obligan a administrar dosis menores de los fármacos.

Las directivas terapéuticas con antiparkinsonianos en los seniles son las siguientes:

- a) No administrar anticolinérgicos considerando su moderada eficacia y la propensión a desarrollar efectos tóxicos por bloqueo colinérgico del tipo de déficit de memoria, confusión, delirio ("psicosis atropíntica"). Ello obedece a que los sistemas colinérgicos, particularmente los vinculados a la memoria, están en situación deficitaria o claudicante en el anciano.
- b) Tampoco es conveniente la indicación de amantadina o antiparkinsonianos derivados del ergot, dada la mayor incidencia de efectos secundarios psiquiátricos.
- c) El fármaco de elección es la L-DOPA ya que suple el déficit dopaminérgico y, si bien el resultado terapéutico no es tan espectacular en el anciano, los resultados a largo plazo son mejores considerando la menor incidencia de disquinesias y fluctuaciones del efecto terapéutico.

Deben indicarse dosis bajas, de modo que no se sobrepase los 500 mg/día de la asociación L-DOPA/benserazida o L-DOPA/carbidopa.

A no ser casos excepcionales que requieran dosis mayores no se deben administrar las cápsulas o tabletas de 250 mg.

El incremento de la dosis debe ser aún más lento que en el adulto.

Si el resultado no es satisfactorio, puede asociarse el inhibidor de la mono-amino-oxidasa B o deprenyl a dosis bajas (5 mg/día). Este fármaco inhibe el predo-

minio de la actividad de esta enzima observada en el proceso de envejecimiento; por dicho mecanismo reduce el catabolismo de la dopamina, potencia el efecto de la L-DOPA y, además, teóricamente protegería contra agentes nocivos (radicales libres, superóxidos) que inciden en el proceso de envejecimiento.

## Correspondencia:

Dr. Carlos Chouza  
Instituto de Neurología - Hospital de Clínicas  
Av. Italia s/n - Montevideo - Uruguay

## Résumé

*La thérapeutique rationnelle de la Maladie de Parkinson est basée sur la L-DOPA dont l'action sur les symptômes est globale et qui possède le plus grand effet anti-parkinsonien. On estime pourtant sa vie utile de 4 ans, après quoi on trouve des pertes d'efficacité et/ou effets secondaires parmi lesquels on voit les dyskinèses et les fluctuations. Cela a mené à reconsidérer le schéma thérapeutique à appliquer, et même si la question reste polémique, on admet les avantages d'ajourner sa prescription jusqu'à l'apparition des symptômes d'invalideur. Pendant les premières étapes, il est conseillé d'employer d'anti-cholinergiques et/ou amantadine et/ou anti-dépresseurs. Lorsqu'on commence la dopathérapie, il faut le faire à doses petites, avec une lente progression jusqu'à atteindre des niveaux au-dessous des niveaux supérieurs, afin d'obtenir de meilleurs résultats à long terme. Les agonistes dopaminergiques tels que la bromocriptine, sont administrés en monothérapie chez des patients sensibles; l'association de L-DOPA et de bromocriptine constitue le traitement le plus efficace, le plus complet, qui donne les meilleurs résultats à long terme. La bromocriptine, en tant que monothérapie, ou associée à de petites doses de L-DOPA, est conseillée au Parkinson Juvenile; chez le parkinsonien sénile, il faut éviter les anti-cholinergiques, l'amantadine et les agonistes, vue leur grande incidence d'effets psychiatriques; le choix est la L-DOPA à petites doses qui peut s'associer au deprenyl comme potentiateur de son effet.*

## Summary

*The rational therapeutic treatment of Parkinson's disease is based on L-DOPA, the action of which is all-embracing as regards symptoms while possessing the greatest antiparkinsonian effect. However an average useful life of 4 years is estimated after which there develop loss of effectiveness and/or side effects among which dyskinésias and fluctuations are outstanding. This status has led to the re-assessment of the therapeutic schedule and, while the subject is still controversial, most authors are agreed upon the convenience of postponing L-DOPA prescription until the onset of symptoms of disablement. At the early stages the use of anticholinergic and/or amantadine and/or antidepressives is advised. Dopotherapy should be started at low doses, with a slow increase to levels below optimal ones in order to attain the best long-term results. Dopaminergic agonists such as bromocryptin are administered monotherapeutically in sensitive patients; the association of L-DOPA and bromocryptin constitute the most effective and integral treatment, with the best long-term results. In juvenile Parkinson's disease the administration of bromocryptin is convenient as a monotherapy or in association with small amounts of L-DOPA; in senile Parkinson anticholinergics, amantadine and agonists should be avoided owing to the higher incidence of psychiatric effects, the treatment of choice being L-DOPA in small amount, with the possible association of deprenyl as a potentiator of effect.*

## Bibliografía

1. BIRKMAYER W; RIEDERER P: Parkinson's Disease. Biochemistry, Clinical Pathology and Treatment. Viena: Springer Verlag, 1983.
2. CHOUZA C; ROMERO S; GOMENSORO JB: "Long-Term-Syndrome" en el tratamiento del parkinsonismo con L-DOPA. Acta Neurol. Latinoam., 1975; 21: 108-125.
3. CHOUZA C; CAAMAÑO JL; ALJANATI R; SCARAMELLI A; DE MEDINA O; ROMERO S: Parkinsonism, tardive dyskinesia, akathisia and depression induced by flunarizine. Lancet, 1986; junio 7, 1303-1304.

4. **FAHN S; BRESSMAN S:** Should levodopa therapy for parkinsonism be started early or late?. Evidence against early treatment. *Can. J. Neurol. Sci.*, 1984; 11: 200-206.
5. **MARTI MASSO JF:** Cinaricina y Enfermedad de Parkinson. *Neurología*, 1986; 1: 55-57.
6. **Mc DOWELL FH; SWEET RD:** The ON-OFF phenomenon. In: Birkmayer W; Hornykiewicz O eds.: *Advances in Parkinsonism*. Basilea. Ruchié, 1976. 603-612.
7. **MUENTER M:** Should levodopa therapy be started early or late?. *Can. J. Neurol. Sci.*, 1984; 11: 195-199.
8. **RINNE UK; KOSKINEN V; LONNBERG P:** Neurotransmitter receptors in the parkinsonian brain. In: Rinne U K; Klinger M; Stamm G eds.: *Parkinson's Disease. Current Progress. Problems and Management*. Amsterdam: Elsevier, 1980: 93-107.
9. **YAHR M:** Limitations of long-term use of antiparkinson drugs. *Can. J. Neurol. Sci.*, 1984; 11: 191-194.

## Lista de avisadores

ATHENA	Yi 1624	GLAXO	Colonia 1424
BAYER	Paysandú 1283	HOECHST	Bulevar Artigas 3896
CAILLON & HAMONET	Salto 1161	LOINEN S.A. (SQUIBB)	Av. Italia 2599
CASTRO GHERARDI	Soriano 1018	QUIMICA ARISTON	Brandzen 1965
CIBA-GEIGY	Av. Millán 3907	PFIZER	Marcelino Sosa 3240
DERMICO FARMACEUTICO	Dr. Luis Piera 2009	ROCHE	Cerrito 461
FARMACO URUGUAYO	Duvimioso Terra 1661	ROEMMERS	Mercedes 1766
GERARDO RAMON	Joaquín Suárez 3359	SUR	Paysandú 1217