

Los trastornos del movimiento pueden ser definidos como trastornos de origen neurológico, en donde existe un exceso de movimiento (comúnmente referenciados como hiperkinesia y discinesia), o como una pausa de los movimientos voluntarios y automáticos también conocidos como bradicinesia (disminución de la velocidad del movimiento), e hipocinesia (disminución en la amplitud del movimiento) y acinesia (pérdida del movimiento) (Tabla 1).

Tabla 1. *Trastornos de movimiento.*

<ul style="list-style-type: none"> • Hipocinesia • Bradicinesia • Inestabilidad postural • Fenómenos de congelamiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndromes parkinsonianos • Parkinson ideopático • Lentificación del hipotiroidismo
<ul style="list-style-type: none"> • Hiperkinesia • Distonías • Mioclonías • Temblor • Corea • Pseudoatetosis • Discinesias paroxísticas • Síndrome de piernas dolorosas • Síndrome de movimientos periódicos del sueño 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de las piernas inquietas • Síndrome del miembro alienígena • Tics • Esterotipias • Akatisia • Discinesia fantasma • Espasmo hemifacial • Hiperreflexia • Síndrome del hombre rígido

La mayoría de los trastornos del movimiento están relacionados con daños a nivel de los ganglios basales, un cúmulo de sustancia gris localizada en medio de los hemisferios cerebrales (Caudado, putamen, globo pálido, núcleos subtalámicos y sustancia nigra). Sin embargo, no todos los movimientos anormales obedecen este principio. Los síndromes cerebelosos -por ejemplo- cuyas características: alteración de la coordinación (asinergia ataxia), y disfunción en el juzgamiento de las distancias (dismetria), suelen ser secundarias al compromiso de vías y conexiones propias del cerebelo, así como algunas formas de temblor y mioclonias se presentan secundariamente al compromiso de otras áreas del encéfalo distintas a los ganglios basales, como la corteza cerebral, el tallo cerebral, y la médula espinal, entre otros.

De manera análoga, la mayoría de movimientos anormales que tienen su asiento en el compromiso de las estructuras propias de los ganglios basales, presentan un patrón característico, dependiendo del compromiso específico de la estructura

de los ganglios basales comprometida. Es así cómo la bradicinesia y el temblor de reposo suelen corresponder a trastornos de la sustancia nigra, mientras que el BALISMO, al compromiso del núcleo subtalámico; las distonías a trastornos del putamen, y las coreas a disfunción del núcleo caudado.

Finalmente, algunas alteraciones de los nervios periféricos pueden coincidir con alteraciones del movimiento como el espasmo hemifacial y las miocimias, entre otras.

Las distonías

Las distonías se caracterizan por una contracción muscular sostenida que puede ser fija o intermitente, y que cursa con torsión e incluso deformación del músculo o músculos comprometidos.

Debido a la similitud con otros movimientos anormales comúnmente observados, algunas características propias de los movimientos distónicos nos permiten diferenciarlos con mayor claridad; es así como en las contracciones distónicas independientemente de la velocidad con que se realicen, en el pico del movimiento se presenta una contracción sostenida, normalmente predecible y con un patrón direccional específico. Las contracciones distónicas pueden empeorar con el movimiento (distonía de acción) o presentarse de manera secundaria a una acción específica como la escritura (grafoespasmo).

Por otro lado, las contracciones distónicas pueden ser parcialmente aliviadas, con algunos movimientos compensatorios y característicos que realizan estos pacientes, conocidos como “gestos antagonistas” típicamente representados por estímulos táctiles o maniobras propioceptivas, a título de ejemplo, los pacientes con tortícolis espasmódica pueden percibir un alivio parcial al sujetar la barbilla con los dedos índice y pulgar, a manera de “actitud reflexiva”.

Clasificación

Las distonías pueden ser calificadas de acuerdo con su etiología, distribución, y edad de aparición.

Distibución

Focal: involucra un grupo muscular específico. Ej: blefaroespasmo, grafoespasmo, disfonía espasmódica, tortícolis espasmódica, etc.

Segmentaria: involucra grupos musculares contiguos. Ej: extremidad superior y región cervical. Región orbicular y mandibular.

Multifocal: se refiere al compromiso de dos regiones focales no contiguas. Ej: extremidad y cara, extremidad superior y pie.

Generalizada: involucra ya sea ambas extremidades inferiores, o una de las extremidades inferiores y el tronco, con cualquier otra parte de la musculatura corporal.

Clasificación de las distonías de acuerdo con la edad de aparición

Aparición antes de los 21 años o de inicio temprano: suele iniciar por alguna de las extremidades inferiores, y generalizar a tronco o extremidades.

Aparición después de los 21 años o de inicio tardío: suele aparecer en la

región craneo - facial o las extremidades superiores, con tendencia a permanecer focalizadas.

Clasificación de las distonías de acuerdo con su etiología

Primaria o idiopática: no existe causa secundaria identificable, y la distonía suele ser el único signo relevante. Puede presentarse en cualquier edad, no obstante que las distonías de inicio temprano, que constituyen un pequeño porcentaje de las formas primarias, pueden presentarse durante los primeros años de vida. Su prevalencia ha sido calculada entre 1 a 4 personas por cada 100.000 habitantes, excluyendo la población judía, en donde puede alcanzar una cifra sensiblemente mayor. El trastorno es hereditario, con una penetración aproximada de 30 % y un patrón autosómico dominante.

La mayoría de casos de inicio temprano, también conocidos como *distonías musculorum deformans* se asocia con alteraciones del Gen DYT1 localizado en el Cromosoma 9q34.

En el caso de las distonías primarias de aparición tardía, que constituyen una proporción mucho mayor que las de aparición temprana, su prevalencia ha sido calculada en un 29,5 por cada 100.000. Los casos hereditarios en esta forma son cuantitativamente menores, y excluyen compromiso del gen DYT1. Paralelamente, los cromosomas 8 y 18 podrían estar involucrados en los escasos casos hereditarios de esta forma tardía que suele permanecer focal.

Secundaria o sintomática: esta clasificación incluye el concurso de otros signos como la presencia de mioclonías o parkinsonismo asociados a la distonía. (Ej: distonía con respuesta a dopa, distonía mioclónica con respuesta a alcohol).

También incluye esta categoría enfermedades de corte heredo - degenerativas, como el caso de la enfermedad de Huntinton, Lesch, Nyhan y Hallevorden Spatz, entre otros. En mayor porcentaje, las distonías secundarias adquiridas pueden deberse a medicamentos con actividad dopa-bloqueadora, hipoxia perinatal, encefalitis, tumores y malformaciones vasculares.

Patología: no existe una alteración patológica específica en las distonías primarias. Sin embargo, algunas evidencias apuntan al compromiso de los ganglios basales, al paso que en las distonías secundarias existen consideraciones que involucran el estriado, en donde tanto lesiones del caudado como del núcleo lenticular, pueden producir distonía cervical y de las extremidades. Por otro lado, lesiones en el cortex han sido encontradas en distonías craneofaciales, así como algunas distonías paroxísticas kinesogénicas y blefaroespasmos han sido asociadas a lesiones talámicas.

Tratamiento: el tratamiento de las distonías (Tabla 2) depende exclusivamente de la etiología y su forma de presentación. Por ejemplo, en las distonías con respuesta a dopa los síntomas que se presentan muy precozmente con respecto a la edad, suelen responder dramáticamente a pequeñas dosis de levodopa y los pacientes van a permanecer estables durante largos años sin desarrollar fluctuaciones de respuesta como se observa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Por otro lado, algunas distonías paroxísticas responderán a carbamazepina o benzodiacepinas, mientras que en las distonías por sustancias bloqueadoras de la dopa, los anticolinérgicos y la amantidina pueden ser de gran utilidad.

Por su importante respuesta terapéutica, la toxina botulínica se constituye en el

tratamiento de elección para la mayoría de las formas idiopáticas o secundarias de presentación focal y en algunos casos segmentarias y generalizadas (Tabla 3).

Tabla 2. Fármacos en el tratamiento de las distonías.

<p>Distonía idiopática</p> <p><i>Distonía generalizada</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Anticolinérgicos Baclofén Clonazepam, Diazepam, Lorazepam Carbamazepina Depletadores de la dopamina y agentes bloqueadores de los receptores dopaminérgicos: reserpina, tetrabenazina, haloperidol <p><i>Distonía focal</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Toxina botulínica tipo A Toxina botulínica tipo B Anticolinérgicos Baclofén
<p>Distonía con respuesta a Dopa</p> <ul style="list-style-type: none"> L- Dopa (bajas dosis)
<p>Distonía tardía</p> <ul style="list-style-type: none"> Retire los neurolépticos potencialmente causantes. Anticolinérgicos Agentes depletadores de la dopamina: reserpina, tetrabenazina Clozapina (?)
<p>Otras distonías sintomáticas</p> <ul style="list-style-type: none"> Baclofén Anticolinérgicos Clonazepám, diazepam, lorazepám Baclofén intratecal

Enfermedad de Parkinson

Probablemente la primera descripción consistente con los síntomas y signos de la Enfermedad de Parkinson data de 4.500 años antes de Cristo. Es así como en el "Ayurveda", antiguo sistema médico de la India, se hace referencia al *kampavata* (*Kampa* = Temblor, *Vata* = Humor). Sin embargo, solo hasta 1817 se logra tener una definición más aproximada de esta entidad, cuando James Parkinson enumera en su publicación "An essay on the shaking palsy" sus características. Parkinson sintetizó los hallazgos encontrados en seis pacientes como "movimientos involuntarios, tremulantes con disminución parcial de la potencia muscular, no durante la acción, con una tendencia a inclinar el tronco hacia adelante, y a pasar de un paseo de marcha a correr". Según Parkinson, los sentidos y el intelecto permanecen intactos.

En la actualidad, la enfermedad de Parkinson se define como un trastorno

Tabla 3. Dosis usualmente recomendadas en el manejo de los trastornos de movimiento con toxina botulínica tipo A.

Trastorno de movimiento	Músculo	Dosis inicial	Dosis usual promedio (UM)
Blefaroespasmos	orbicular oculi	20 um	15 a 100 um
Espasmo hemifacial	orbicularis oculi	20 um	15 a 25 um
	cigomático	2,5 um	2,5 a 5 um
	depresor del labio inferior	2,5 um	2,5 a 5 um
	depresor del ángulo oris	2,5 um	2,5 a 5 um
	mentalis	2,5 um	2,5 a 5 um
	platisma	2,5 um	2,5 a 30 um
Tics (con parpadeo)	orbicular oculi	15 um	15 a 25 um
Distonía oromandibular	masetero	25 um	10 a 75 um
	temporal	20 um	10 a 50 um
	terigoideo medial	20 um	5 a 40 um
	terigoideo lateral	20 um	5 a 40 um
Disfonía espasmódica	tiroaritenideo	1,5 um	1.5 a 5 um
Tortícolis espasmódica	esternocleido-mastoideo	25 um	25 a 75 um
	trapecio	80 um	25 a 200 um
	elevador de la escápula	50 um	25 a 75 um
	splenius	50 um	25 a 100 um
	escaleno medio	20 um	20 a 60 um

neurodegenerativo, caracterizado por temblor de reposo, rigidez, bradicinesia, alteración de los reflejos posturales, y postura flexionada. Amén de lo anterior, podemos encontrar otras características variables en el sistema motor, autónomo, y cognoscitivo.

Motor: congelamiento de la marcha y de otras actividades, marcha a pequeños pasos, festinación, dudas para iniciar la marcha, disminución en el balanceo natural de las extremidades superiores durante la deambulación; distonía, discinesias, bradicinesia, hipocinesia, disminución en la frecuencia de parpadeo, facies enmascarada, hipomimia; alteraciones en la articulación del lenguaje, temblor característico de reposo pero también puede estar presente en la intención y la acción.

Sistema nervioso autónomo: alteración en la frecuencia urinaria, constipación, impotencia en hombres; alteraciones de la termorregulación, dolor, disfagia,

seborrea, alteraciones en la salivación, alteraciones en los reflejos de seguimiento ocular; alteración de los reflejos de acomodación y convergencia, alteración de la secreción lagrimal, neuropatías por atrapamiento,

Alteraciones cognoscitivas: depresión, demencia. síndrome disejecutivo.

Alteraciones del sueño: insomnio, somnolencia diurna, alteraciones del sueño MOR (movimientos oculares rápidos), cinesia paradógica del sueño MOR movimientos periódicos de las extremidades y pesadillas.

La enfermedad de Parkinson suele presentarse entre la quinta y la séptima década de la vida; sin embargo, existen formas de aparición precoz durante etapas mucho más tempranas de la existencia. Su incidencia está calculada en 20 /100.000 habitantes y su prevalencia en 150/1 000.000 de habitantes. A lo anterior, debe sumarse el hecho de que muchas de las condiciones patológicas que afectan al ser humano, pueden cursar con parkinsonismo incluyendo trastornos metabólicos, enfermedades vasculares, trauma, tumores, intoxicaciones y otras enfermedades neurodegenerativas.

Diagnóstico

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson pueden comenzar como un ligero temblor de reposo, en ausencia de otros signos neurológicos como espasticidad, Babinski, signos cerebelosos, o alteración del lenguaje. Suele ser asimétrico y de lenta progresión. El paciente puede quejarse por alteraciones en los hábitos de desempeño diario: "alteraciones de la escritura (micrografía), sensación de "estar arrastrando los pies", pesadillas, sueños "vividos"; pero en particular, notará una disminución en la amplitud y la velocidad de los movimientos motores, acompañada de una sensación de "estar rígido".

A pesar de que los síntomas en la enfermedad de Parkinson son predominantes y característicos en muchos pacientes en donde prevalece la rigidez sobre el temblor, se presenta confusión diagnóstica con la misma frecuencia con que se diagnostican de manera equivocada, como enfermedad de Parkinson, entidades que se distinguen por temblor no parkinsoniano, como el temblor esencial, el temblor fisiológico exacerbado, y algunas formas secundarias a medicaciones. Las imágenes diagnósticas son normales; en caso de encontrarse algún tipo de alteración significativa en la resonancia nuclear magnética y, en particular, en los ganglios basales, deberá pensarse en alguna forma secundaria de esta enfermedad (Tabla 4).

Finalmente, la adecuada respuesta a la medicación con L-Dopa determina en gran parte que se trate de una enfermedad de Parkinson idiopática y no de una forma secundaria o asociada.

Patogénesis de la enfermedad de Parkinson

La causa que conlleva a la degeneración y a la muerte de la sustancia nigra permanece aún desconocida. Hoy en día, crece la hipótesis que sostiene que la enfermedad de Parkinson no es una enfermedad sino varias, con un factor denominador común desde el punto de vista patológico y bioquímico.

Por otro lado, estas múltiples enfermedades que llevarían a un final común, llamado enfermedad de Parkinson, podrían tener un importante acervo genético. Así las cosas, la investigación de la etiología de la Enfermedad de Parkinson se

está enfocando en tratar de entender cómo diferentes mutaciones en diferentes genes pueden desencadenar patrones específicos de muerte neuronal a nivel de los ganglios basales, con las correspondientes características de parkinsonismo. Algunas de estas mutaciones podrían participar en la incapacidad de las células nigro estriatales de limpiar sus productos metabólicos (estrés oxidativo), llevando

Tabla 4. Clasificación de los síndromes parkinsonianos.

<p>Parkinsonismo (cuerpos de Lewy) idiopático Enfermedad de Parkinson</p>
<p>Parkinsonismo secundario inducido por medicación Medicamentos con acción de bloqueo sobre receptores de dopamina (neurolepticos anti-heméticos). Medicamentos que disminuyen la cantidad de dopamina (reserpina, tetrabenazina, litio, flunarizina, cinarizina, diltiazém).</p>
<p>Hemiatrofia, hemiparkinsonismo</p>
<p>Hidrocefalia Hidrocefalia de presión normal. Hidrocefalia no comunicante.</p>
<p>Hipoxia</p>
<p>Infecciones Infecciones Micóticas SIDA Panencefalitis esclerosante sub-aguda Enfermedad de Creutzfeldt – Jacob Enfermedad de Gerstmann – Strausler – Csheinker</p>
<p>Metabólicas Parkinsonismo hipocalcémico (calcificación de los ganglios basales) Enfermedad de Wilson Gm1 Gangliosidosis Encefalomiopatías Mitocondriales Trauma (Encefalopatía de los boxeadores)</p>
<p>Tóxica Intoxicación con 1- metyl – 4-fenyl – 1,2,3,6 – tetrahidropiridina (MPTP) Intoxicación con monóxido de carbono Intoxicación con manganeso Intoxicación con metanol Intoxicación con disulfuro de carbón Intoxicación con disulfiram</p>
<p>Tumoral</p>
<p>Vascular Síndrome multi-infarto Enfermedad de pequeños vasos Enfermedad de Binswanger</p>
<p>Síndrome Parkinson plus</p>
<p>Atrofias multisistémicas Degeneración striatonigral Síndrome de Shy-Drager Atrofia olivopontocerebelosa esporádica.</p>

Tabla 4. Clasificación de los síndromes parkinsonianos. Continuación.

Enfermedad de Steele – Richardson – Olszewski (parálisis supranuclear progresiva)
Degeneración corticobasal gangliónica
Atrofia palidal progresiva
Demencias Enfermedad de Alzheimer Enfermedad de cuerpos de Lewy Enfermedad de Pick
Enfermedades heredodegenerativas Enfermedad de Hallervorden – Spatz. Enfermedad de Huntington Distonía – Parkinsonismo Filipina ligada al cromosoma X Enfermedad de Machado – Joshep Neuroakantocytosis Degeneración olivopontocerebelosa familiar

así a la acumulación de tóxicos neuro - activos (radicales libres), con la consiguiente muerte celular.

También se ha encontrado evidencia de un defecto mitocondrial en la producción de energía de las neuronas dopaminérgicas relacionado con mutaciones del DNA a nivel de esta organela. Otras mutaciones relacionadas con el transporte de calcio vienen siendo estudiadas.

Los Cuerpos de Lewy encontrados en la enfermedad de parkinson, y en otras enfermedades, incluyendo enfermedades de motoneurona, son cuerpos de inclusión intracitoplasmática. En la Enfermedad de Parkinson parecen ser colecciones de filamentos de proteínas que pueden incluir la ubiquitina y la alfa sinucleína (que también hace parte de las placas amiloideas, características de la Enfermedad de Alzheimer).

Los anteriores hallazgos nos sugieren que tanto la enfermedad de parkinson, como otras enfermedades neurodegenerativas, pueden resultar de la alteración de algunos procesos de degradación proteica intracelular, ocasionando acumulación de desechos. Cómo este efecto en la degradación proteica lleva a una muerte celular, es desconocido. Algunas posibilidades apuntan a la existencia de una especie de “efecto de agujero negro”, que ocasionaría atracción y agregación de estos subproductos, con acúmulos citoplasmáticos y daños en la función intracelular.

Las células pueden morir ya sea por necrosis o apoptosis. La necrosis implica desintegración de la célula y sus organelas con la consiguiente remoción de las mismas, mediante el mecanismo de fagocitosis, a través de una respuesta inflamatoria. La apoptosis está caracterizada por una condensación de la cromatina, fragmentación del DNA, encogimiento y disfunción de las organelas en ausencia de una respuesta inflamatoria. La apoptosis puede ser programada, ya sea durante el período de embriogenésis o como respuesta a estímulos tóxicos durante el transcurrir de la vida. Alteraciones mitocondriales que llevan a un protagonismo crítico en la cascada de eventos que precipitan la muerte cerebral por apoptosis, han sido recientemente descritos, e involucran distintas formas de mutaciones

genéticas, lo que reafirma no solamente el protagonismo de la causa genética como componente de la enfermedad de Parkinson, sino la diversidad de factores etiológicos con un final común: muerte neuronal.

La mutación en el gene del cromosoma 4q para la proteína sináptica alfa – sinucleína, se ha identificado en las familias que muestran un patrón de herencia autosómica dominante y recesiva como causa de parkinsonismo de aparición precoz. Estos pacientes tienen características atípicas, amén del inicio precoz, ausencia o mínima aparición de temblor. Otros genes también relacionados con familias con parkinsonismo autosómico dominante (cromosoma 2) comparten manifestaciones idénticas a la enfermedad de Parkinson idiopática, incluyendo la edad de inicio, los síntomas clínicos y el curso de la evolución. Este defecto en el cromosoma 2 parece tener una baja penetración, lo que quiere decir que se relacionaría más con la aparición esporádica de la enfermedad. Si bien estudios en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática no han mostrado alteración relacionada con las mutaciones del alfa-sinucleína del cromosoma 4, las investigaciones actuales están encaminadas a detectar otras alteraciones genéticas específicas, así como los precipitantes medioambientales que puedan resultar en muerte neuronal, gliosis, despigmentación de la sustancia nigra e inclusiones intracitoplasmáticas en los ganglios basales y sus alrededores, con los consecuentes síntomas parkinsonianos.

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson está encaminado a: prevenir la aparición y progresión de los síntomas y al manejo sintomático de sus características, así como –paradójicamente– de las complicaciones derivadas de la administración de algunos medicamentos indispensables para el manejo de esta entidad, como la Levo-Dopa, que hoy por hoy sigue siendo de elección.

Neuro–rescate y neuro–protección en enfermedad de Parkinson

Medicamentos que puedan efectivamente restaurar las neuronas comprometidas y rescatar aquellas en riesgo de morir, volviéndolas a su normal funcionamiento, no han sido implementados aún; sin embargo, la selegilina, un inhibidor de la monoamino oxidasa B (MAO-B) que también tiene un efecto de prolongación dopaminérgica sináptica, parece ejercer un efecto neuroprotector en la enfermedad de Parkinson.

Existen razones de peso para pensar que la administración de selegilina en etapas tempranas, podría retardar entre nueve y doce meses el uso de otras medicaciones, derivado del deterioro progresivo de los síntomas. Esta situación, justifica plenamente su utilización en etapas tempranas de la enfermedad.

Si bien se desconoce la causa exacta por la cual las células dopaminérgicas mueren, la reducción del mecanismo de estrés oxidativo – que puede ser modificado con la inhibición de la MAO-B posterior a la administración de selegilina – podría retardar la pérdida y muerte de neuronas.

Otras medicaciones, como la amantadina, tendrían acción neuroprotectora a débito de su influencia sobre los receptores de glutamato. Los agonistas dopaminérgicos que logran una acción sintomática sin precipitar la cascada del

estrés oxidativo propia del metabolismo dopaminérgico, podrían contribuir al factor “neuroprotección” por este mecanismo.

Terapia sintomática

Está encaminada a contribuir en la mejoría de los síntomas capitales de la enfermedad de Parkinson -temblor, rigidez, bradicinesia-. La medicación de elección en el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson continúa siendo la levodopa, precursor dopaminérgico. Su acción puede ser exaltada y preservada mediante la inhibición de su metabolismo, por la utilización de los inhibidores de la Catecol - O- Metil Transferasa, y de la Monoamino oxidasa B (MAO- B).

Por otro lado, los agonistas dopaminérgicos son susceptibles de estimular selectivamente diferentes subpoblaciones de receptores dopa resultando imprescindibles en el manejo de la enfermedad de Parkinson, ya sea como monoterapia o en asocio con levodopa.

Los anticolinérgicos podrían resultar de relativa utilidad en el manejo de la enfermedad de Parkinson si se tiene en cuenta que su acción sintomática no es muy significativa vs. otras opciones similares, y que sus efectos colaterales, en particular en el ámbito cognoscitivo, son marcados. Sin embargo, dado su bajo costo y el beneficio idiosincrático en muchos pacientes, así como gracias a su acción benéfica sobre temblor y salivación continúa siendo una opción valiosa en algunos pacientes.

Finalmente, algunos procedimientos neuroquirúrgicos que fueron implantados desde los años cincuenta, han sido recuperados y sofisticados constituyéndose en una opción interesante aunque costosa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, como se discutirá más adelante.

A continuación, se describirán en breve las características más relevantes de las opciones terapéuticas anteriormente mencionadas, por orden alfabético.

Amantadina

Indicaciones: monoterapia en estadíos iniciales de la enfermedad de Parkinson. En asocio con agonistas dopaminérgicos o con levodopa en etapas posteriores de la enfermedad; opción útil para el manejo de discinesias inducidas por levodopa; opción de primera línea en pacientes con temblor predominante. En su presentación líquida puede ser de gran ayuda en enfermos con Parkinson que por cualquier causa no toleren la vía oral o se encuentren en un estado rígido acinético refractario. Por su acción dopaminérgica y anticolinérgica es el fármaco de elección en el parkinsonismo inducido por medicaciones. Puede ser de utilidad en el manejo del síndrome neuroléptico maligno; algunas alteraciones del estado de conciencia, y el manejo del síndrome doloroso post- herpético. **Efectos adversos:** hipotensión ortostática, falla cardíaca congestiva, edema maleolar, livedo – reticularis, depresión; alucinaciones o psicosis, sueños “vivididos”, náusea, diarrea, boca seca, constipación y retención urinaria. Comparativamente con otras medicaciones utilizadas en el manejo sintomático de la enfermedad de Parkinson es una de las medicaciones que ofrece menos efectos colaterales y más fácil titulación. **Presentación y dosificación en enfermedad de Parkinson:** tabletas por 100 mg. Solución parenteral 200 mg./500 ml. Iniciar 100 mg./día, hasta alcanzar el beneficio deseado, sin sobrepasar los 600 mg. diarios, divididos en tres (3) dosis.

Apomorfina

Indicaciones: agonista dopaminérgico con acción D1 y D2. Indicado en las fluctuaciones de período off (parkinsonismo significativo). Su administración subcutánea o intranasal le confieren una muy rápida respuesta. **Efectos adversos:** náusea, vómito, sedación, confusión, alucinosis, hipotensión postural, discinesias, alteraciones cutáneas en los sitios de inyección repetida. Los pacientes tratados con apomorfina deben ser medicados previa y concomitantemente con domperidone, un antiemético de escasa acción antidopaminérgica central para evitar sus efectos colaterales. **Presentación y dosificación:** iniciar con 0,5 a 1,0 mg (inyección subcutánea en la región abdominal) en dosis crecientes, con intervalos de 20 minutos, cuando el paciente se encuentre en período off. La mayoría de pacientes responden en dosis que fluctúan entre 5 y 10 mg. Sin embargo, la dosis óptima deberá ser individualizada en cada paciente y será aquella en donde previo período off, y bajo estimulación ascendente intermitente, el paciente presente una respuesta de beneficio motor similar a la de la levodopa. Una vez encontrada la dosis umbral ideal, ésta podrá ser aplicada vía subcutánea o intranasal a requerimiento durante los períodos off refractarios. Este procedimiento deberá hacerse intrahospitalariamente, con controles periódicos de tensión arterial.

Bromocriptina

Indicaciones: la bromocriptina es un derivado del ergot, que actúa como agonista D2 con ligero antagonismo D1. Está indicado principalmente en asocio con levodopa para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson. Otras indicaciones incluyen el manejo de la Acromegalia y la hiperprolactinemia. **Efectos adversos:** náusea, constipación, hipotensión ortostática, hipotensión postural, síncope, discinesias, confusión, agitación, alucinaciones, cefalea, depresión, anorexia, congestión nasal, terrores nocturnos y mioclonus; vasoespasmo digital, fenómeno de Raynaud y calambres musculares. **Presentación y dosificación:** tabletas por 2,5 mg, cápsulas por 5 mg. Administrar en dosis crecientes hasta alcanzar una dosis promedio de 15 mg divididos en tres (3) dosis, en seis (6) semanas.

Clozapina

Indicaciones: neuroléptico atípico indicado en la psicosis y alucinosis, relacionadas con la enfermedad de Parkinson. **Efectos adversos:** puede causar severa agranulocitosis. Deberá estar contraindicada en pacientes con trastornos mieloproliferativos, o en pacientes que tengan antecedentes de neutropenia, relacionada con ésta u otra medicación. Puede producir sedación, vértigo, cefalea, temblor, taquicardia, cambios electrocardiográficos, hipotensión, síncope, constipación, y náusea. Los pacientes en terapia con clozapina deben ser sometidos a monitoreo hematológico periódico. **Presentación y dosificación:** tabletas-25, 100 mg. Iniciar un cuarto a media tableta al día, con incremento lento hasta alcanzar el efecto deseado, sin sobrepasar los 300 mg./día.

Domperidone

Indicaciones: antiemético, con acción antagonista a la dopamina a nivel periférico. Indicado en la náusea y el vómito inducido por la levodopa o por algunos agonistas dopaminérgicos como la Apomorfina. **Efectos adversos:** galactorrea, ginecomastia,

boca seca, cefalea se presentan muy ocasionalmente. **Presentación y dosificación:** tabletas – 10 mg. Suministrar 1 a 2 tabletas, tres (3) a cuatro (4) veces al día, quince (15) a treinta (30) minutos antes de cada comida.

Entacapone

Características e indicaciones: el entacapone es un inhibidor de la Catecol – O – Metil Transferasa, con preferencia a nivel periférico. Está indicado en aquellos estadios en donde se requiera aumentar el beneficio motor dopaminérgico, en particular en el deterioro de final de dosis. **Efectos adversos:** puede incrementar todos los efectos adversos atribuibles a la levodopa, en particular las discinesias. **Presentación y dosificación:** tabletas de 200 mg. Suministrar 200 mg con cada dosis de levodopa, sin sobrepasar dos (2) gramos diarios (200 mg 10 veces al día).

Levodopa

Indicaciones: este precursor dopaminérgico en asocio con un inhibidor de la Dopadecarboxilasa (benserazida o carbidopa), es el tratamiento de elección en el manejo sintomático de la enfermedad de Parkinson. **Efectos adversos:** náusea, vómito, confusión, sueños “vividos”, alucinaciones, hipotensión postural, arritmias cardíacas. El uso crónico de levodopa lleva a la aparición de movimientos anormales coreiformes (discinesias inducidas por levodopa). **Presentación y dosificación:** levodopa carbidopa: tabletas-10/100; 25/100; 25/100 mg (acción retardada). 25/250; 50/200 mg (acción retardada). Levodopa benserazida: 50/200 mg en presentación simple y de acción retardada.

Pergolida

Indicaciones: la pergolida es un derivado sintético del ergot, con acción agonista dopaminérgica, fuerte sobre receptores D2 y débil sobre receptores D1. Está indicada en el manejo sintomático de la enfermedad de Parkinson, como monoterapia o en asocio con levodopa. Miligramo por miligramo tiene mayor potencia agonista que la bromocriptina y el pramipexole y su acción prolongada se constituye en una ventaja sobre otras medicaciones similares. Es una excelente alternativa en pacientes que presentan fluctuaciones motoras caracterizadas por deterioro del beneficio motor de la levodopa (deterioro de final de dosis). Puede asociarse a la levodopa cuando se desea bajar la dosis de esta última, o mantener el efecto benéfico sin necesidad de aumentar dosis de levodopa. También puede ser considerada como monoterapia inicial. **Efectos adversos:** puede inducir discinesias, somnolencia, alucinaciones, náuseas, hipotensión y rinitis. **Presentación y dosificación:** tabletas – 0,05, 0,25 y 1 mg. El tratamiento debe iniciarse con una dosis única de 0,05 mg., aumentando gradualmente la misma cantidad cada tercer día hasta completar dos (2) semanas. Si se presenta una adecuada tolerancia, podrá aumentarse la dosificación en 0,25 mg. hasta encontrar el efecto deseado –en promedio 3 mg/día- sin sobrepasar los 6 mg/día.

Selegilina

Indicaciones: la selegilina es un inhibidor selectivo e irreversible de la MAO-B, con discretos efectos dopaminérgicos. Medicamento de primera línea en el manejo

de la enfermedad de Parkinson precoz. Podría retardar el deterioro motor y la necesidad de introducir levodopa. **Efectos adversos:** una dosificación por encima de los 10 mg/día, podría hacerle perder su selectividad por la MAO-B, con los consecuentes efectos. Puede producir insomnio y aumento de las discinesias asociadas a levodopa. **Presentación y dosificación:** tabletas - 5 mg. Dosis de 5 a 10 mg en las horas de la mañana.

Pramipexole

Indicaciones: el pramipexole es un agonista dopa no ergolíneo. Esta medicación ejerce un efecto agonista sobre los receptores D2 y D3, desconociéndose aún qué implicaciones podría tener esta última acción en la enfermedad de Parkinson. Miligramo por miligramo es casi tan potente como la pergolida, y sus indicaciones son básicamente las de otros agonistas: Puede ser utilizado como monoterapia en estadios iniciales, eficaz para añadir a la terapia con levodopa en los períodos de deterioro final de dosis sin tener que aumentar la dosis de esta última, o si se quiere su asociación a la levodopa puede ser útil cuando se desea bajar su dosis. **Efectos adversos:** náuseas, alucinaciones, constipación, hipotensión. En asociación con Levo-Dopa. Discinesias. **Presentación y dosificación:** tabletas 0,125 mg; 0,25 mg; 1,0 mg; 1,5 mg. Iniciando por dosis subterapéuticas de 0,125 mg, incrementar gradualmente hasta alcanzar una dosis promedio de 4 a 6 mg/día en seis (6) a ocho (8) semanas, o antes, si se alcanza el efecto deseado.

Olanzapina

Características e indicaciones: la olanzapina es un antipsicótico atípico del grupo de las Tiobenzodiazepinas. Tiene efectos antagónicos a nivel de múltiples receptores, incluyendo 5HT serotoninérgicos, con menos afinidad por los localizados en el sistema nigroestriado. También tiene acción antagónica muscarínica, histamínica y alfa uno (1) adrenérgica. Está indicado en la psicosis y alucinaciones relacionadas con la enfermedad de Parkinson. Su acción hipnótica puede ser beneficiosa en algunos pacientes. Cabe anotar que su acción a largo plazo en los pacientes Parkinsonianos es desconocida y requiere de mayor experiencia clínica. **Efectos adversos:** puede producir hipotensión ortostática, boca seca, alteraciones cognitivas, y somnolencia. También puede ocasionar hiperprolactinemia, edema periférico, ganancia de peso y elevación de las transaminasas hepáticas. **Presentación y dosificación:** tabletas 5 mg—7,5—10 mg. Iniciar por cinco (5) mg en las horas de la noche incrementando de ser necesario 5 mg semanales sin exceder los veinte (20) mg/día.

Ropinerole

Características e indicaciones: el ropinerole es el segundo medicamento del grupo de agonistas no ergolíneos con acción específica a nivel de los receptores postsinápticos D2, D3, D4. Su acción, similar a la del Pramipexole se debe muy probablemente a su efecto sobre los receptores D2 en el núcleo caudado y el putamen.

El ropinerole está indicado como monoterapia en los estadios iniciales de la enfermedad de Parkinson, o como coadyuvante de la terapia con levodopa en estadios más avanzados de la enfermedad. **Efectos adversos:** el ropinerole

como otros agonistas puede causar náusea, efecto que puede ser reducido con la coadministración de alimento o domperidone. También se asocia con la ocurrencia de síncope, edemas, alucinaciones y confusión. Cuando se coadministra con levodopa puede inducir discinecias; sin embargo, éstas también han sido reportadas con el uso de ropinerole como monoterapia. **Presentación y dosificación:** tabletas por 0,25 / 0,5 / 1,0 / 2.0 / 5,0 mg. Iniciar con 0,25 mg/ día, aumentar lentamente 0,25 a 1,0 mg diario, durante cuatro semanas. Entonces los incrementos pueden hacerse de manera más significativa hasta obtener el resultado deseado sin sobrepasar los 25 mg día.

Tolcapone

Características e indicaciones: el tolcapone es un inhibidor periférico y central de la catecol -O- metil transferasa. En tal medida disminuye el metabolismo de la levosopa periféricamente y de la dopamina a nivel central. El tolcapone está indicado en todas aquellas situaciones en donde se requiera ampliar el efecto dopaminérgico, en particular, en el deterioro de final de dosis. **Efectos adversos:** diarrea, náusea, hipotensión postural decoloración de la orina, prolongación y aumento de los efectos adversos de la levodopa, incluyendo las discinesias. Debido al deceso de tres (3) pacientes por hepatitis fulminante, aparentemente atribuible al uso de esta medicación, su uso fue restringido en algunos países europeos. A pesar de lo anterior y al hecho de que no se han presentado otros casos similares, una valoración cuidadosa del riesgo costo – beneficio y la monitorización de enzimas hepáticas periódicamente podrían justificar su uso. **Presentación y dosificación:** tabletas por 100 y 200 mg. Iniciar con 100 mg diarios, incrementando lentamente hasta encontrar el efecto deseado sin sobrepasar 600 mg/día (divididos en tres dosis).

Tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson

Diversas técnicas quirúrgicas han sido desarrolladas para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. A pesar de haber sido introducidas desde la década de los años cincuenta, la cirugía estereotáxica ha permitido su diversificación y perfeccionamiento (Tabla 5).

Tratamiento de las complicaciones de la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson, en sus etapas más avanzadas, suele verse rodeada de múltiples complicaciones como la pérdida de respuesta a la medicación, en tiempo y calidad; las discinesias, trastornos disautonómicos, psiquiátricos y trastornos del sueño, entre otros.

A continuación se describirán las complicaciones más comunes y las estrategias a adoptar en caso de presentarse.

Deterioro de final de dosis: introduzca levodopa de liberación prolongada controlada. Puede también introducir agonistas dopaminérgicos u otros agentes que prolonguen la acción de la dopamina, como los inhibidores de la COMT. Otra alternativa consiste en añadir amantadina o selegilina o aumentar la frecuencia de las dosis de levodopa, disminuyendo su concentración por dosis.

Fluctuaciones on/of: puede introducir estrategias similares a las usadas en el

Tabla 5. Tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson.

Técnica	Area blanco	Indicación
Talamotomía	N. Ventrolateral del tálamo N. ventral intermedio del tálamo	Temblo unilateral (VIM)
Estimulación talámica	N. Ventral intermedio del tálamo	Temblo bilateral (VIM)
Estimulación talámica	N. Centromediano – parafascicular	Temblo bilateral (CMPf) discinesias inducidas por la levodopa
Palidotomía	Globo pálido interno, región Posteroventral	Discinesias-temblo-rigidez -bradicinesia Unilateral
Estimulación del pálido	Globo pálido interno, región Posteroventral	Idem anterior, bilateral
Subtalamotomía	Subtálamo, región dorsal	Bradicinesia, rigidez, temblo unilateral
Estimulación subtalámica	Subtálamo, región dorsal	Idem anterior, bilateral

deterioro de final de dosis. También puede añadir levodopa líquida (triturar las tabletas de levodopa, añadir ácido ascórbico y agua). El uso de apomorfina, cuando se desea un efecto rápido e inmediato, debe ser considerado.

Perdida de afectividad: levodopa líquida, aumentar dosis, disminuir o reorganizar la ingesta de proteínas. Considere manejo quirúrgico.

Disconesias. Discinesia pico de dosis: reduzca la dosis de levodopa carbidopa y añada otras medicaciones (agonistas, amantadina o selegilina). Considere manejo quirúrgico. **Discinesia bifásica (D,M,D):** use agonistas dopaminérgicos como terapéutica de primera línea con pequeñas cantidades de levodopa asociadas. Considere manejo quirúrgico.

•Discinesia/distonía: amantadina, botox. Si la distonía se presenta en las horas de la mañana ensaye levodopa de liberación retardada en la noche o introduzca otras dosis a.m.

Nuevas alternativas en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

Alternativas quirúrgicas: el trasplante de células embrionarias de meencéfalo fetal podría ser perfeccionado mediante técnicas que nos permitan depurar y purificar estos tejidos. La implantación de polímeros o precursores dopaminérgicos, células pleniopotenciarias o genéticamente modificadas que pudieran restituir el tejido muerto, están siendo investigada.

Manejo farmacológico: medicaciones con nuevas formas de acción, como los

inhibidores de la recapturación dopaminérgica y los antagonistas de la adenocina A2A han sido probados en estudios animales y en algunos estudios realizados con humanos, demostrando prometedores beneficios. Los receptores de adenocina A2A se encuentran en alta concentración a nivel del estriado, área en la cual proyectan las neuronas de la sustancia nigra. La estimulación de los receptores de la adenocina A2A tienen un efecto negativo en la función motora, mientras que la acción antagonista (cafeína) sobre los mismos, puede incrementar la actividad locomotora, en particular cuando los receptores dopaminérgicos se encuentran disminuidos o bloqueados.

Las estrategias de neuro-protección, en particular aquellas que prevengan a las células del efecto de la apoptosis son materia de intensa investigación. La manipulación de genes involucrados con la apoptosis como el bcl2 o el bax son un ejemplo de esta estrategia. Por ejemplo: La ciclosporina A inhibe la apertura del Megaporo mitocondrial que está asociado con la pérdida del potencial de membrana, evento precoz que antecede la cascada apoptótica que conduce a la muerte neuronal.

En estudios de laboratorio (in vitro) dosis bajas de ciclosporina A y de algunos análogos, han demostrado prevenir la muerte celular inducida por toxinas que ocasionan parkinsonismo. Paralelamente, existe evidencia significativa de que la desmetil – selegilina, un metabolito de la selegilina, posea sustantiva actividad anti – apoptótica.

Otras medicaciones con efecto antioxidante, como la selegilina, el selenio, la ubiquinona o la combinación de las anteriores, podrían ser utilizadas.

Por otro lado, la toxicidad mediada por glutamato que tiene papel protagónico en la éxitotoxicidad y muerte celular en la enfermedad de Huntington y en la enfermedad de Motoneurona, puede tener un efecto similar en la enfermedad de Parkinson. Esto incrementa la esperanza en el uso de inhibidores de la liberación del glutamato o en la de sus receptores, para el manejo de la enfermedad de Parkinson.

Finalmente, medicaciones con acción anti-inflamatoria como las utilizadas en la enfermedad de Alzheimer o en la esclerosis múltiple, podrían ser beneficiosas en el manejo de la enfermedad de Parkinson. De lo que no hay duda es de que la relevancia del papel genético en la génesis de la enfermedad de parkinson y la identificación de los factores medio ambientales involucrados con esta patología, seguirán siendo materia de investigación en el futuro terapéutico para su manejo.

Bibliografía

- **Fahn S, Greene PE, Ford B, Bressman SB.** Hand book of movement disorders. Black Well Science; 1997.
- **Jankovic J, Tolosa E.** Parkinson's disease and movement disorders. Second ed. Williams & Wilkins; 1988.
- **Kurlan R.** Treatment of movement disorders. JB Lippincott Company; 1996.
- **Marsden CD, Fahn S.** Movement disorders 3. Butterworth Heinemann; 1994.
- **Michelli FE.** Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados. Editorial Médica Panamericana; 1988.
- **Watts RL, Koller WC.** Movement disorders. Neurologic principles and practice McGraw Hill; 1997.