

FACULTAD DE MEDICINA - UNIVERSIDAD DE NAVARRA
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

Tratamiento médico de los síndromes parkinsonianos

P. Molina y J. L. de la Herrán

RESUMEN

Se discuten las indicaciones y alcance del tratamiento médico de los síndromes parkinsonianos, analizando por separado los tres aspectos que debe abarcar: psicoterapia, rehabilitación física y tratamiento farmacológico.

Se estudian los principales fármacos utilizados en la actualidad, haciendo referencia detallada al efecto de cada uno en particular sobre los diferentes síntomas de la enfermedad de Parkinson.

Finalmente se exponen los resultados obtenidos en 15 casos tratados y controlados durante los años 1960 y 1961 con la asociación trihexifenidil-disulfuro de piridoxina.

La conclusión que se deduce es que el disulfuro de piridoxina tiene un efecto muy favorable sobre todas las formas de la enfermedad y especialmente en el parkinson aterosclerótico. Esta acción se manifiesta principalmente sobre la rigidez.

1. *Indicaciones y límites del tratamiento médico de la enfermedad de Parkinson*

El desarrollo, en estos últimos años, de la cirugía estereotáxica ha revolucionado el tratamiento de los síndromes extrapiramidales. Pero este avance arrollador de la cirugía, que tantas esperanzas ha abierto y a cuya luz han vuelto a plantearse viejos problemas fisiopatológicos casi abandonados, ha traído consigo, a nuestro modo de ver, un retraso en

el campo de la terapéutica farmacológica.

El tratamiento médico de la enfermedad de Parkinson se basa, en efecto, en el empleo de una serie de productos, introducidos en su mayoría desde hace bastantes años, y la labor del neurólogo se reduce con frecuencia al puro empirismo de elegir la dosis mínima eficaz del fármaco mejor tolerado por el paciente.

Con demasiada frecuencia se ignoran factores etiológicos que sólo se ponen de manifiesto tras una bús-

queda sistemática y se dejan de valorar con la debida atención aspectos de la importancia del carácter más o menos evolutivo de la enfermedad, grado de alteración psíquica, ambiente en que transcurre la vida del enfermo, etc.

De este modo puede caerse en la rutina de seleccionar los casos que se consideran "a priori" como buenos candidatos para la cirugía y adoptar una actitud pasiva ante los demás.

gico" que avanza inexorablemente con la edad, con aterosclerosis o aterosclerosis, enfermedad que puede estar en pleno desarrollo a los 40 años en unos casos y haberse iniciado apenas a los 70 años en otros. Por esto no pueden darse normas rígidas al hablar de edad límite para la cirugía. Cada caso ha de ser estudiado e individualizado detenidamente.

Esta es la causa indiscutible —aparte, claro esta, del error téc-

ANTIPARKINSONIANOS DE USO CORRIENTE

DERIVADOS de SOLANACEAS	R	T	A	C
HIOSCINA		+++		+
ATROPINA	++			+
ESTRAMONIO		++		+
BELLADUGARA	+	+		+
VINOBEL	+	+		+
RABELLON	+			
BELLADONA	+			o
ANTIESPASMÓDICOS SINTÉTICOS				
TRIHEXIFENIDIL (aridne, pipanol)	+++	++	++	+
PROCLIDINA (kemadrén)				+
CICRIMINA (pagitane)	++	+	++	+
PIPERIDIL PROPANOL (akinetón)	++	+	+	+
DIETHAZINA (diparcol)	+			+
PROFENAMINA (parsidol)	+	+		+
CARAMIFEN (parpanit)	+			+
MEFENESIN (folsenol)				+
BENZOTROPINA (congentin)	+++	+		+
GLUTARIMIDA (aturban)				
ANTIISTAMÍNICOS SINTÉTICOS				
FENINDAMINA (thephorin)	+			
DIFENHYDRAMINA (benadril)		++		+
ESTIMULANTES CEREBRALES				
DEXEDRINA			++	
ANFETAMINA (bencedrina)			++/	o

Fig. n.º 1

Entre los factores etiológicos posibles, reviste una importancia del todo excepcional la aterosclerosis. Esta entidad, hasta hace poco un tanto ambigua, se puede valorar en la actualidad con relativa precisión. Hasta cierto punto solamente, aterosclerosis es sinónimo de vejez. No deben confundirse, en efecto, la "presbiosclerosis" de los autores ingleses, es decir, un proceso "fisioló-

nico— de muchos fracasos de la cirugía de los movimientos anormales.

El reverso de la cuestión no es de menor importancia: el tratamiento médico ha de mirar, no sólo a los síntomas, sino también a su posible etiología; con frecuencia hemos asistido sorprendidos a recuperaciones inesperadas, dado el estado del paciente y el fracaso de anteriores medidas terapéuticas —médicas y

quirúrgicas— al tratar su proceso aterosclerótico simultáneamente.

Lo mismo podría decirse de puntos aparentemente tan lejanos uno del otro como el deseo de curarse del enfermo y el estado de anquilosis en que se encuentran sus articulaciones, cuando hace varios años ha renunciado a la lucha.

El entusiasmo por la técnica quirúrgica puede hacer olvidar un punto de importancia capital: toda actuación quirúrgica necesita una indicación concreta basada en principios que son clásicos: fracaso del tratamiento médico después de un tiempo prudencial, con garantías de que ha sido bien llevado; probabilidad de una mejoría suficiente que justifique el riesgo operatorio; indicación más

precoz basada en factores de tipo social, profesional, etc. No debe olvidarse que la cirugía del sistema extrapiramidal es una cirugía "funcional", mediante la cual se trata de restablecer un equilibrio roto por una lesión preexistente, mediante otra lesión.

De este modo, difícilmente pueden justificarse estadísticas con un 10 por 100 de mortalidad que se encuentran frecuentemente en la literatura, a lo que hay que añadir un 10 por 100 a un 15 por 100 de alteraciones permanentes más o menos graves.

Finalmente, nos ha demostrado la experiencia que el tratamiento pre y postoperatorio ha de cuidarse exactamente igual que en el caso en que no existe indicación quirúrgica.

caso	sexo	edad	etiología	años de evolución	amimia	tremor.	rigidez	impotencia funcional	tratamiento	control meses	amimia	tremor	rigidez	impotencia funcional
1	V	61	A	3	1	0	3	1	TF+DP	24	0	0	0	0
2	V	40		13	3	4	3	4	id.	2	2	1	1	2
3	V	56	Ps	1,5	3	2	4	2	id.	20	1	0	1	0
4	H	60	A	2	1	2	2	1	id.	9	0	0,5	0,5	0
5	H	62	A	8	1	2	4	3	id.	2	1	2	2	1
6	V	54	T. A	2	2	0	3	1	id.	20	0	0	1	0,5
7	V	68	A	2	1	3	1	2	id.	2	0,5	0	0,5	0,5
8	V	45		5	3	2	4	3	id.	3	1	1	2	1
9	V	69	A	1	2	2	1	2	id.	7	0	0	0	0
10	H	65	A	1	2	2	3	2	id.	4	1	1	1	1
11	V	55	A	25	3	3	3	3	id.	6	2	2	2	2
12	V	42	A	4	1	3	3	2	id.	12	0,5	0,5	0,5	0
13	H	60	E	30	0	3	2	1	id.	2	0	3	0,5	0
14	V	58	Ps. A	9	2	3	3	3	id.	1	2	2	2	2
15	H	63	A	17	3	3	3	4	B6+DP	2	2	2	2	2

a: aterosclerosis Ps: shock psíquico t: traumatismo
e: encefalitis

Fig. n.º 2

Teniendo en cuenta lo dicho con anterioridad, trataremos de hacer un planteamiento esquemático de la cuestión, basado, casi con exclusividad, en nuestra experiencia y casuística, que creemos de utilidad en el momento actual, dado el rápido desarrollo que en nuestro país está teniendo la cirugía estereotáxica.

2. *Objetivos del tratamiento médico*

Tres aspectos comprende el tratamiento médico de los síndromes parkinsonianos en su sentido más amplio. Estos son la psicoterapia, la rehabilitación física y el tratamiento medicamentoso.

1.º *Psicoterapia*.—Dejando aparte la existencia no excepcional de síndromes psiquiátricos importantes, cuyo tratamiento ha de llevarse a cabo por el especialista, los parkinsonianos presentan siempre un grado variable de alteración psíquica. En apoyo de esta idea, por otra parte bien conocida de todos, hemos tenido ocasión de tratar dos casos (casos 3 y 14 en el esquema que damos a continuación), en los cuales los primeros síntomas extrapiramidales aparecieron pocas horas después de un trauma psíquico. Se sabe también que estos pacientes son altamente emotivos, con reacciones ansioso-depresivas. Si algún adjetivo corresponde bien al temblor del parkinsoniano es precisamente el de emocional. En el curso de las intervenciones nos basta llamar al enfermo por su nombre bruscamente, pellizcándole u ordenándole que no tiemble, para que reaparezca de inmediato el temblor, que había desaparecido con la simple introducción de la sonda que empleamos para la estimulación eléctrica.

Sin entrar a discutir la profunda raíz fisiopatológica de esta que po-

driamos llamar "liberación emocional", una psicoterapia elemental que ayude al enfermo a perder el miedo a enfrentarse con la sociedad (miedo a ser observado), y que le facilite la recuperación del juicio de autocrítica (haciéndole responsable, en parte, como en realidad lo es, de su impotencia funcional), aparte de devolverle la esperanza de una mejoría futura, lo colocará en una situación necesaria —nos atrevemos a decir imprescindible— para iniciar otras medidas terapéuticas.

Esta conducta ha traído consigo, en muchas ocasiones, una mejoría espectacular en un período de días en que lógicamente no puede pensarse en un efecto medicamentoso todavía.

Para la buena marcha del tratamiento es indispensable la colaboración de los familiares del paciente, que, por una parte, deben mantener para con él una actitud de natural "indiferencia", dejándole en lo posible que coma, haga su toilette, se vista, escriba cartas y multitud de pequeños detalles de este tipo, aunque lo haga mal o regular, en lugar de agobiarle con cuidados innecesarios o hacerle ver sistemáticamente sus errores. Detalles aparentemente tan insignificantes, como proporcionar al enfermo una máquina eléctrica de afeitar y preparar las comidas de modo que tenga que emplear poco los dos grandes enemigos del parkinsoniano —la cuchara y el cuchillo—, pueden transformar el ánimo de un paciente. A veces será muy beneficioso un ambiente nuevo en que el enfermo deje de sentirse excesivamente *observado* y *cuidado*.

A este respecto, un síntoma sobre todos los demás ha sido objeto de atención por nuestra parte: la impotencia funcional. En parte ésta es debida a la aquinesia y a la rigidez, pero en buena parte también es con-

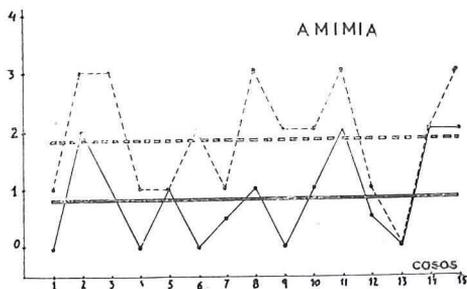


Fig. n.º 3

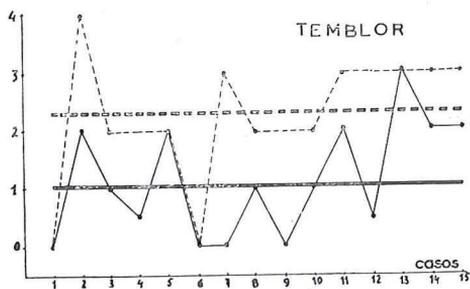


Fig. n.º 4

secuencia del desentrenamiento. Si un enfermo pierde el hábito de escribir o de llevar hacia atrás la cabeza, al cabo de pocos meses su cabeza quedará definitivamente fijada en flexión sobre el pecho y sólo podrá, a lo sumo, trazar unos garabatos en el papel. Por esta razón juzgamos de importancia primordial el segundo objetivo del tratamiento médico.

2.º *Rehabilitación física.* — En el Servicio de Rehabilitación Física de nuestra Facultad se ha realizado en casi todos los pacientes una reeducación que comprende varios aspectos: movilización activa y pasiva de todas las articulaciones, para luchar contra la artrosis; masaje y movilización después del baño de agua caliente para luchar contra la espasticidad y finalmente, quizá lo más importante,

la reeducación funcional: marcha, comida, toilette, escritura, lenguaje, etcétera.

buena parte, los resultados obtenidos en los pacientes tratados.

3.º *Terapéutica farmacológica.* — Acerca del tratamiento farmacológico de los síndromes parkinsonianos es importante resaltar dos aspectos: en primer lugar el tratamiento *sintomático* del temblor, la rigidez, la oculogiría, la sialorrea, etcétera, y en segundo lugar el tratamiento, valga la expresión, *etiológico*, es decir, de aquellos factores determinantes o concomitantes de la enfermedad.

Para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson se han empleado desde antiguo gran cantidad de drogas. Hasta hace unos

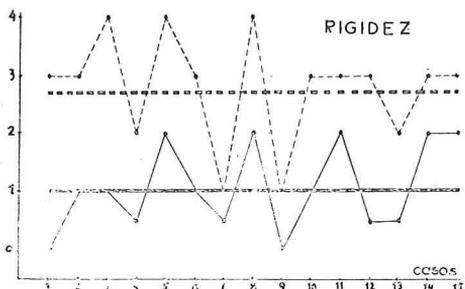


Fig. n.º 5

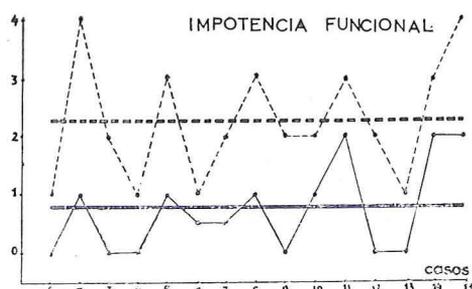


Fig. n.º 6

años, sólo contábamos con los derivados de las solanáceas, introducidas por Charcot en 1892, del tipo de la belladona, estramonio, hioscina, bellabulgara, vinodel y otros, con los que sólo se obtenían resultados muy parciales.

Los avances de la farmacología han permitido la obtención de preparados antiespasmódicos de síntesis, cada día más numerosos. El trihexifenidil, caramifén, cicrimina, etc., han supuesto un gran avance en el tratamiento de los síndromes parkinsonianos.

Es interesante también hacer constar, entre los fármacos empleados, la aportación que suponen los antihistaminicos y los estimulantes cerebrales, que asociados con los anteriores pueden mejorar los resultados.

Desgraciadamente, no se ha encontrado un fármaco único que actúe sobre todos los síntomas, lo cual hace necesario el empleo de asociaciones medicamentosas.

Todas las drogas antiparkinsonianas presentan, aun con dosis bajas, distintos efectos secundarios, más o menos marcados según la idiosincrasia de cada paciente, lo que dificultan con frecuencia conseguir el resultado terapéutico ideal. Finalmente, la aterosclerosis, con o sin hipertensión, que presentan muchos parkinsonianos, contraindica el uso de no pocas de ellas.

En el esquema adjunto (fig. 1) se relacionan los fármacos más corrientemente utilizados y su grado de acción preferente en cada síntoma (T: temblor; R: rigidez; A: aquinesia). Además se señalan aquellos que con frecuencia producen síntomas de intoxicación o intolerancia (C), la mayoría de las veces en forma de sequedad de boca, borrosidad de visión, somnolencia, etc.; otros producen alteraciones circulatorias más importantes, vértigos, vómitos, e in-

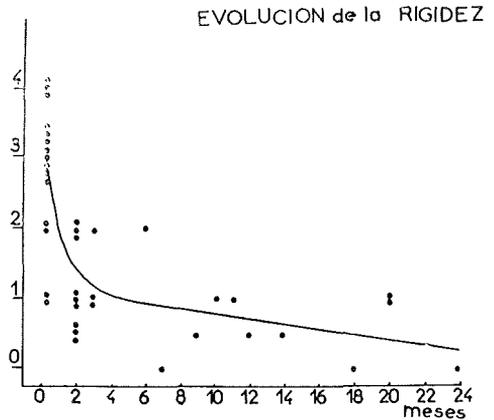


Fig. n.º 7

cluso verdaderos síndromes delirantes. También se señalan (O) aquellas que sólo deben usarse, con precaución, en los enfermos ateroscleróticos. Este esquema lo hemos realizado con los datos de experiencia personal y los que nos ha proporcionado una detenida revisión bibliográfica ^{1, 2, 3, 4, 8, 9, 10}.

Los fármacos de mayor interés son los derivados del trihexifenidil, que posee una acción simultánea bastante aceptable, tanto sobre la rigidez como sobre el temblor e impotencia funcional. El único inconveniente que posee es la intolerancia, casi habitual a dosis superiores a 10 miligramos, consistente, sobre todo, en sequedad de boca y visión borrosa.

Desde hace cinco años venimos administrando, juntamente con los antiparkinsonianos clásicos, la piridoxina. Pronto comprobamos que esta asociación se mostraba más eficaz en el doble sentido: por una parte la mejoría era precoz y más ostensible que con el empleo aislado de los antiespasmódicos, pudiendo disminuirse la dosis de éstos; por otra parte, y quizá como consecuencia del empleo de dosis menores, hemos de-

jado de observar efectos secundarios.

La acción catalítica favorecedora del metabolismo neuronal, comprobada largamente por la vitamina B6, está ampliamente superada en el nuevo derivado de síntesis, disulfuro de piridoxina (D. P.) ⁽¹⁾, según se deduce de los resultados clínicos y electroencefalográficos en el tratamiento de diversos procesos cerebrales ^{6, 7, 12}.

Por otra parte, el D. P. tiene un efecto particularmente eficaz sobre la aterosclerosis cerebral, lo que nos llevó a establecer la hipótesis de que aumentaba el riesgo encefálico ¹¹. Posteriormente esta acción ha sido demostrada experimentalmente por Hotovy ⁵.

Finalmente, al emplear de modo sistemático el D. P. como fármaco coadyuvante en el tratamiento de los síndromes parkinsonianos, basándonos en las acciones anteriormente señaladas, hemos comprobado una acción sorprendente sobre la rigidez, que, como es sabido, es un síntoma dominante en los parkinsonianos ateroscleróticos ⁷. Aunque no poseemos aún argumentos de orden experimental a favor de esta acción, creemos de interés darla a conocer como mera hipótesis.

Cualquiera de los efectos señalados justificaría, por sí solo, el empleo del D. P. en los síndromes parkinsonianos y muy especialmente en las formas ateroscleróticas.

3. Casuística

Hemos seleccionado 15 casos tratados con D. P., como fármaco coadyuvante, desde marzo de 1960 a marzo de 1962. A los 14 primeros se les administró trihexifenil (T. F.), siendo la dosis inicial de 7.5 miligra-

mos. Después de dos o tres meses de tratamiento, en que se consigue, por lo menos, una mejoría considerable (fig. 7), se disminuye a 5 miligramos y si los síntomas no se agravan nuevamente, al cabo de otros dos meses se mantiene con carácter permanente 2,5 miligramos. El D. P. se emplea inicialmente a dosis de 300 miligramos en los casos no ateroscleróticos y 400 y 500 miligramos en los que hay sintomatología de aterosclerosis de vasos cerebrales. Dada la ausencia absoluta de efectos secundarios del D. P., pueden mantenerse dosis de 200 ó 300 miligramos todo el tiempo que se crea conveniente. Nosotros asociamos como dosis de mantenimiento en unión de los 2,5 miligramos de T. E., 200 miligramos de D. P. en los pacientes de más de 60 años.

Entre los 15 enfermos (fig. 2), 10 son varones y 5 hembras, de edad comprendida entre los cuarenta y los sesenta y nueve años. Dos de los casos (2 y 8) pueden considerarse como esenciales, al no descubrir entre los antecedentes ninguna causa. En otros dos (3 y 14), el temblor apareció a las pocas horas de un trauma psíquico, importante. El caso 13 es postencefálico. En los 10 restantes, que presentaban alteraciones importantes del E. C. G., E. E. G., metabolismo lipoideo, fondo de ojo, etc., se hizo el diagnóstico de Parkinson postesclerótico, aunque es posible que en algunos la aterosclerosis fuera solamente un factor concomitante y no la causa única.

Tres habían sido intervenidos y todos tratados con diferentes anti-parkinsonianos, antes de acudir a nuestra consulta, con resultados nulos o muy escasa mejoría. En la figura 2 puede verse la intensidad de los síntomas antes y después de iniciar el tratamiento con T. F. y D. P. Hemos establecido convenientemente

(1) Agradecemos a la Casa IGODA, S. A., la facilitación del BONIFEN necesario para nuestras experiencias.

grados en la intensidad de los síntomas.

Todos los enfermos presentaban alteraciones de E. E. G. en grado variable. Los tratados con hipersincronía lenta (casos 6, 9 y 12) mostraron una marcada mejoría bioeléctrica a los 3 meses de iniciar el tratamiento. Los 3 eran ateroscleróticos.

En las figuras 3, 4, 5 y 6 se han presentado por separado el grado de la anemia, temblor, rigidez e impotencia funcional, respectivamente. Las líneas quebradas de puntos re-

presentan la intensidad de cada síntoma para cada uno de los casos antes del tratamiento. Las líneas gruesas interrumpidas y continuas representan, respectivamente, la media aritmética de cada caso antes y después del tratamiento.

En la figura 7 se representa la evolución del grado de rigidez en los distintos casos a lo largo de los sucesivos meses de tratamiento. La curva resultante pone de manifiesto que la mejoría tiene lugar sobre todo en los dos primeros meses, continuando en los sucesivos de forma más atenuada.

SUMMARY

Medical treatment of Parkinsonism

The scope and indication of the medical treatment of the parkinsonian syndromes are discussed, and three main points; psychotherapy, physical rehabilitation and pharmacological treatment are emphasized.

The author studies the current drugs and points out their particular effect on different syndromes of Parkinson disease.

Finally, the results achieved in 15 cases throughout one year are presented with the association of trihexifenidil-pyridoxine disulfide.

Pididoxine disulfide posses a favorable effect on every manifestation of the disease especially in post-atherosclerotic parkinsonism, acting mainly upon rigidity.

BIBLIOGRAFÍA

1. BIJLSMA, U. G. *Mecanisma intime de l'accion des medicaments antiparkinsoniens*. Act. Farmacol., 1956.
2. COOPER, I. S. *Parkinsonism: its medical and surgical treatment*. C. C. Thomas. Springfield, 1960.
3. DOSHAY, J. *Parkinsonism and its treatment*. J. B. Lippincott Co., 1954.
4. DOSHAY, J. *Treatment of Parkinson's disease. I. Medical Therapy*. New England J. of Med. 264: 988, 1961.
5. HOTOVY, R. *Symposium sobre el Disulfuro de Piridoxina*. Lisboa., 1962.
6. MARTÍNEZ LAGE, M., P. MOLINA, J. T. POSADA y J. L. DE LA HERRÁN. *Estudio clínico electroencefalográfico y terapéutico sobre la fatiga*. Med. clín. 37: 289, 1961.
7. MARTÍNEZ LAGE, M. y P. MOLINA. *Symposium sobre Disulfuro de Piridoxina*. Lisboa, 1962.
8. MEAD, S. *Physical Rehabilitative measure en Parkinsonism (In Patholene-sis) and Treatment of Parkinsonism*. C. C. Thomas. Springfield, 1958.
9. MILLER, H. *The management of Parkinsonism*. The Practitioner. 184: 170, 1960.
10. SCHWAB, R. S. y A. C. ENGLAND. *Parkinson's syndrome*. New England J. of Med. 265: 785, 1961.
11. SORIA, J. y J. TEIJEIRA. *B6 y derivados en Geriatria*. Rev. de Med. E. G. Navarra. 4: 91, 1960.
12. TEIJEIRA, J., MARTÍNEZ LAGE, M. y G. DOCAMPO. *Nuevos fármacos derivados de la vitamina B6*. Rev. de Med. E. G. Navarra. 3: 320, 1959.