

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

**AVANCES RECIENTES EN LA TERAPEUTICA  
DEL SINDROME DE PARKINSON \***

LUIS LOMBARDO ‡

*Se hace la revisión histórica de los diferentes procedimientos terapéuticos que se han empleado en el tratamiento del síndrome de Parkinson, desde su descripción original hasta el momento actual. Se revisan las etapas más importantes, a saber, la empírica, la época de los alcaloides de la belladona y sus derivados sintéticos, el episodio histórico de la cirugía y finalmente, el panorama actual.*

*Se hace una breve descripción de los resultados terapéuticos obtenidos en un grupo de pacientes con síndrome de Parkinson que fueron tratados con L-Dopa. También se presentan los resultados obtenidos en otro grupo de enfermos tratados con L-Dopa y un inhibidor de la descarboxilasa y se mencionan las combinaciones de la L-Dopa con otros productos, que seguramente abrirán nuevas perspectivas en la terapéutica de este síndrome.*

\* Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, presentado en la sesión ordinaria del 24 de octubre de 1973.

‡ Académico numerario. Hospital General. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

James Parkinson, en su obra *An essay on the shaking palsy*,<sup>1</sup> reflejaba sus dudas sobre el tratamiento de la enfermedad que describió, al decir: "hasta que no estamos mejor informados respecto a la naturaleza de esta enfermedad, el empleo de medicamentos internos no es aconsejable". No obstante este llamado de atención, durante los siglos XIX y XX se usaron numerosos remedios para el tratamiento de esta enfermedad, muchos de los cuales aún se utilizan.

Así, se emplearon purgantes, sales de metales pesados, arsénico, alcaloides diversos, yoduro de potasio y otras sales yodadas. A fines del siglo XIX los libros de texto de neurología recomendaban el uso de preparaciones de fósforo y "suero linfático".<sup>2, 3</sup>

Hace más de un siglo, Ordenstein inició el uso de alcaloides de la belladona para el tratamiento de la rigidez en la enfermedad de Parkinson. En 1874, también Charcot<sup>4</sup> aconsejaba el empleo de extractos de solanáceas (*Atropa belladonna*, *Hyoscyamus niger* y *Datura stramonium*). Este tipo de medicamentos se utiliza todavía en nuestros días, y constituye por lo menos una parte de la terapéutica, en forma de alcaloides puros (atropina e hioscina) o de fórmulas galénicas como la tintura de estramonio.

La introducción de anticolinérgicos sintéticos marcó un nuevo progreso en el tratamiento del parkinsonismo. En 1946 fue la orfenadrina en Francia, seguida poco después por el carmifeno en Suiza. Diversos productos similares, más o menos activos, aparecieron después y todos tienen, en general, una acción semejante a la de las solanáceas.

Los anticolinérgicos sintéticos más usados son: el trihexifenidil (Artane®), bi-

peridén (Akineton®), sicrimina (Pagitane®) y prociclidina (Quemadrin®).

Algunos antihistamínicos también se usan con resultados benéficos, como son la difenhidramina (Benadryl®) y la orfenadrina (Disipal®). Se utilizan también sustancias que tienen ambos efectos anticolinérgicos y antihistamínicos, como la benzatropina (Cogentin®) y finalmente algunos derivados fenotiazínicos como el etopropazine (Parsidol®), con las mismas propiedades.

Estos agentes sintéticos no son superiores en efectividad a los alcaloides de la belladona, pero producen menos efectos atropínicos indeseables. Han aparecido en la literatura numerosos artículos afirmando que estos anticolinérgicos sintéticos tienen acción específica sobre la rigidez, el temblor o la bradicinesia. Sin embargo, no existe ninguna evidencia de que alguna de estas drogas tenga particular especificidad en el control de estos síntomas.

El consenso general es de que la mayoría de los pacientes se benefician poco con este tipo de medicamentos y sus efectos colaterales son numerosos y bien conocidos.

Simultáneamente a la aparición de estas drogas se iniciaron esfuerzos desde el punto de vista quirúrgico para resolver el problema. Aunque no es la intención de este trabajo revisar estos aspectos, se mencionará que se han realizado varios tipos de operaciones con objeto de aliviar los síntomas del parkinsonismo.

No fue sino hasta hace unos 20 años en que se obtuvieron progresos reales con esta idea. Había muchos problemas que enfrentar, los que se pueden reducir a dos. El primero, el de los aspectos técnicos de las diversas operaciones con un alto

índice de morbilidad y el segundo, que al mejorar el temblor y la rigidez, se producía invariablemente debilidad motora.

Gracias a que en 1947 Spiegel diseñó el estereocéfalo, fue posible producir lesiones muy pequeñas en áreas específicamente localizadas. Cuatro años más tarde, Meyer<sup>5</sup> encontró que lesionando la cabeza del núcleo caudado y en ocasiones destruyendo una tercera parte del putamen y el *globus pallidus*, se podía hacer desaparecer el temblor y la rigidez sin producir debilidad muscular. La mortalidad del procedimiento era demasiado alta para ser aceptable (15.7 por ciento) pero esta contribución al conocimiento fue muy significativa. En los siguientes años ocurrieron hechos de gran importancia: durante una operación practicada a un paciente con enfermedad de Parkinson, se lesionó la arteria coroidea anterior y tuvo que ser ligada. Esto produjo una lesión en las estructuras involucradas en el desencadenamiento de los síntomas del síndrome parkinsoniano. Cooper encontró que esto aliviaba completamente el temblor y la rigidez sin trastornar las funciones sensitivas o motoras. Para 1966, la literatura aseguraba que 66 por ciento de los pacientes con enfermedad de Parkinson que se sometían a cirugía estereotáxica, mostraban una mejoría permanente.<sup>5</sup>

No obstante estos progresos, existían varios problemas a resolver: primero, la terapéutica médica no era del todo eficaz; segundo, las medidas quirúrgicas, además de su morbilidad y mortalidad, no resolvían adecuadamente todos los casos y aquellos beneficiados no mostraban alivio permanente; tercero, ninguno de los métodos terapéuticos aliviaba uno de los

más graves síntomas de esta enfermedad, es decir la dificultad para realizar movimientos musculares voluntarios, o sea la bradicinesia.

Hasta aquí se han revisado tres etapas de la terapéutica del síndrome parkinsoniano, que podríamos llamar la etapa empírica, la época de los alcaloides de la belladona y sus derivados sintéticos y el episodio histórico de la cirugía.

Veamos ahora el panorama contemporáneo que es el más significativo y que data de 1960 a la fecha. Uno de los grandes movimientos ocurridos en la medicina en este siglo, ha sido el enfoque en los aspectos bioquímicos como explicación de las causas de enfermedad. Gracias a esta actitud, Blaschko sugirió en 1957 que la dopamina tenía por sí misma una función específica en el sistema nervioso central, postulando que esta sustancia actuaba como un neurotransmisor en el circuito neocortical, específicamente la *pars compacta* en el núcleo caudado y el putamen, o sean precisamente las estructuras involucradas en la enfermedad de Parkinson. Los trabajos de Carlson y colaboradores,<sup>6, 7</sup> permitieron conocer la distribución y determinación cuantitativa de esta monoamina en el cerebro. McLennan, en base a estudios neurofisiológicos, sostuvo la idea de que la dopamina tenía una función importante en el control de la actividad motora.

El eslabón entre el síndrome de Parkinson y la dopamina se forjó en 1960, por Ehringer y Hornykiewicz<sup>8</sup> quienes examinaron cerebros de pacientes que habían muerto con enfermedad de Parkinson y sin ella y demostraron que los cerebros de pacientes con este síndrome contenían cantidades muy bajas de dopamina en los ganglios basales, en compa-

ración con los cerebros de individuos sin esta enfermedad y muertos por otras causas.

Posteriormente, con estas bases, propuso Barbeau una nueva hipótesis, que publicó con el título de *La patogenia de la enfermedad de Parkinson*, en la que se establece la base teórica del concepto terapéutico.<sup>9</sup> Barbeau piensa que normalmente existen dos sistemas antagónicos equilibrados: uno representado por el grupo de las serotoninas y catecolaminas y otro por el de la acetilcolina y la histamina. Insiste en que el trastorno de la enfermedad de Parkinson radica en que estos pacientes exhiben una disminución de catecolaminas, fundamentalmente de dopamina, en los ganglios basales y sustancia *nigra* del cerebro y sugiere que la dopamina actúa como un inhibidor de las vías nigroestriadas del sistema extrapiramidal, mientras que la acetilcolina tiene una acción excitadora. De aquí que cuando existe un déficit de dopamina, habrá desequilibrio entre los sistemas antagónicos dopaminérgico y colinérgico. Por consiguiente, se puede obtener mejoría en los síntomas del enfermo parkinsoniano, ya sea inhibiendo el sistema colinérgico con las drogas tradicionales (belladona, trihexifenidil y otras), o bien aumentando la capacidad excitadora del sistema dopaminérgico administrando dopamina.

Barbeau sugiere que estas alteraciones metabólicas se traducen en términos clínicos de rigidez y acinesia, mientras que un desequilibrio similar en los sistemas serotonina-histamina producen el síntoma temblor.

Al demostrarse que el sustrato bioquímico del síndrome parkinsoniano podría radicar en un déficit de dopamina a nivel de los ganglios basales, se dedujo que

administrando dopamina a estos enfermos, como terapéutica de sustitución, se aliviarían los síntomas. Desafortunadamente, la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica; en cambio, otros precursores bioquímicos, entre ellos la L-Dopa, sí lo hacen, y además puede ser utilizada sin peligro en el hombre, como lo demostraron Degkwitz y col.<sup>10</sup> Los primeros informes sobre ensayos clínicos hechos con L-Dopa para el tratamiento de este síndrome son de Birkmayer y Hornykiewicz;<sup>11</sup> fueron realizados en Viena en 1961 y casi simultáneamente por Barbeau y col., quienes obtuvieron experiencias en Montreal. Sus resultados fueron presentados en el XIII Congreso Anual de la American Academy of Neurology, en abril de 1961.<sup>12</sup>

De 1961 a 1966, se realizaron numerosas experiencias con esta droga y los resultados terapéuticos obtenidos fueron variables, ya que en algunos ensayos las conclusiones eran favorables y en otros no.

En 1966, Fehling<sup>13</sup> en Suecia trató 25 enfermos con L-Dopa por vía intravenosa a la dosis de 1.5 mg./Kg. de peso/día, durante dos días, en una prueba doblemente ciega. Sus conclusiones fueron: "a esta dosis la L-Dopa no es superior a una solución isotónica de cloruro de sodio para hacer regresar los síntomas del síndrome parkinsoniano."

Obviamente era necesaria una experiencia más amplia para obtener conclusiones definitivas en relación a la efectividad terapéutica de este producto.

En 1967, Cotzias y col.<sup>14</sup> en los Estados Unidos de Norteamérica usaron D.L-Dopa en el tratamiento de 16 parkinsonianos. La razón por la cual usaron D.L-Dopa fue el alto precio del isómero levógiro. La

emplearon por vía bucal a dosis diarias que variaron de 6 a 16 gramos. El tratamiento duró de 23 a 347 días y los autores informaron haber obtenido resultados espectaculares y duraderos. En 8 de 16 enfermos se logró la desaparición completa de la sintomatología o bien una pronunciada mejoría y en cuatro se obtuvo cierto alivio. Sin embargo, a estas dosis aparecían alteraciones colaterales y Cotzias al final de su informe dice: "aun cuando la D.L-Dopa parece ser un agente terapéutico eficaz, las complicaciones hematológicas que produce indican que es necesario ser prudente en estudios ulteriores sobre este compuesto". En efecto, la D.L-Dopa daba lugar a signos de insuficiencia medular en la serie mieloide. Pero los magníficos resultados obtenidos justificaban el uso del único isómero natural, la L-Dopa, que era mucho mejor tolerado. Para 1967, el mismo grupo de Cotzias y col. comunicaron en el II Congreso Internacional de Neurogenética, reunido en Montreal, los resultados obtenidos en el primer ensayo con la L-Dopa administrada por vía bucal a dosis elevadas, y las conclusiones finales fueron publicadas en febrero de 1969.<sup>15</sup> Estos autores administraron L-Dopa en 28 enfermos parkinsonianos de diversa etiología, aumentando lentamente la posología hasta llegar a dosis diarias que variaban de 4.2 a 8 gramos. La mejoría de los enfermos se consideró modesta en cuatro casos, moderada en cuatro, marcada en diez y espectacular en otros diez. Esta mejoría se mantuvo durante todo el tratamiento, que en algunos enfermos duró hasta dos años.

Como consecuencia de estos informes, los ensayos clínicos del mismo género que se realizaron posteriormente, demostraron

de modo indiscutible que la L-Dopa representa un gran progreso en el tratamiento del parkinsonismo. Los resultados obtenidos por Cotzias fueron confirmados primero por Yahr y col.,<sup>16</sup> quienes presentaron en 1968 una comunicación en la reunión anual de la Asociación Americana de Neurología, sobre un grupo de 133 enfermos a los que se les había administrado L-Dopa. Se demostró que estos enfermos exhibían una mejoría clínica notable y sostenida en 75 por ciento de los casos y que los efectos indeseables eran frecuentes pero poco importantes.

De entonces a la fecha han aparecido numerosos informes en la literatura al respecto y todos los autores concuerdan en la eficacia de este producto.

Con objeto de corroborar estos hallazgos, en 1970 se realizó en el Servicio de Neurología del Hospital General del Centro Médico Nacional, un estudio con 37 pacientes que sufrían síndrome de Parkinson, administrándoseles L-D o p a por un periodo de un año; se llegó a la conclusión de que a la dosis promedio de 5 a 6 gramos diarios, los pacientes mejoraban en relación a sus diversos síntomas en forma muy importante. En el cuadro 1 se analizan estos resultados.

**Cuadro 1** Respuesta al tratamiento con L-Dopa

Resultado	No. de pacientes	Porcentaje
Excelente (80-100%)	17	45.9
Bueno (50-79%)	13	35.1
Moderado (20-49%)	4	10.8
Pobre (0-19%)	3	8.2
Total	37	100

También se observó que los frecuentes efectos secundarios desaparecían conforme transcurría el tiempo o al ajustar la dosis. Esto permite concluir que a la fecha el producto más útil en el control del síndrome de Parkinson es la L-Dopa.

No obstante el éxito de estos procedimientos terapéuticos, han aparecido otros medicamentos que también modifican en forma significativa este síndrome.

En abril de 1968, Schwab observó que una mujer de 58 años de edad con un síndrome parkinsoniano, al administrársele clorhidrato de amantadine (Symmetrel®) a la dosis de 100 mg. diarios dos veces al día, con objeto de protegerla de la influenza asiática, mejoraba considerablemente de los síntomas de rigidez, temblor y bradicinesia y que esta mejoría se mantuvo durante el tratamiento que duró seis semanas, pero que al suspenderse reaparecían los síntomas. El clorhidrato de amantadine es un agente antiviral eficaz contra la cepa A<sub>2</sub> de virus de la influenza asiática y se desconocía el efecto que pudiera tener en el tratamiento de pacientes parkinsonianos. Este hallazgo hizo a Schwab y col. estudiar este producto. Después de una breve observación en diez pacientes, se concluyó que con la administración de amantadine se reducía considerablemente la bradicinesia, algo la rigidez y un poco el temblor. No se observaron efectos secundarios.

En mayo de 1969 apareció una comunicación preliminar de Schwab y col.<sup>17</sup> sobre el uso de amantadine en el tratamiento de 163 pacientes con enfermedad de Parkinson. De éstos, 66 por ciento mostraron mejoría importante y en 48 por ciento, los beneficios a la dosis de 200 mg. diarios se sostuvieron por un periodo de ocho meses. La conclusión de

este trabajo y de otros posteriores<sup>18</sup> es de que este producto es útil en el control del síndrome parkinsoniano.

Sin embargo, investigaciones ulteriores que se han hecho con estudios cruzados y doblemente ciegos, comparando el efecto de la amantadine y la L-Dopa, han demostrado que la L-Dopa es superior en sus efectos terapéuticos.

No obstante los beneficios que derivan de la administración de la L-Dopa, aparecen algunos inconvenientes con su administración. Las dosis promedio que se emplean para corregir las diversas alteraciones de este síndrome son en general elevadas (4 a 5 g. diarios). A estas dosis aparecen efectos secundarios tales como hipotensión arterial grave o gastritis erosivas, que si bien desaparecen con el tiempo o al ajustar la dosis, ocasionalmente obligan a suspender temporal o definitivamente la administración de la droga.

La razón por la cual la L-Dopa se tiene que proporcionar a dosis tan elevadas, es que la casi totalidad de esta sustancia, administrada por vía bucal, es descarboxilada y transformada en dopamina en órganos extracerebrales (riñón, hígado, e intestino) y la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica, de tal forma que sólo una pequeña cantidad de L-Dopa pasa esta barrera y a nivel de los ganglios basales del cerebro es transformada en dopamina, en donde ejerce su efecto terapéutico.

Bartholini y col. describieron una sustancia que inhibe la descarboxilación periférica de la L-Dopa y no pasa en cantidades importantes la barrera hematoencefálica. Debería de esperarse por tanto, que al administrar este inhibidor asociado a la L-Dopa, se evitaría la transformación de L-Dopa en dopamina a

niveles periféricos, asegurando una tasa sanguínea elevada de L-Dopa. La mayor concentración de ésta aseguraría que llegase en mayor cantidad al cerebro donde el inhibidor ejerce una acción mínima, para ser transformada en dopamina.

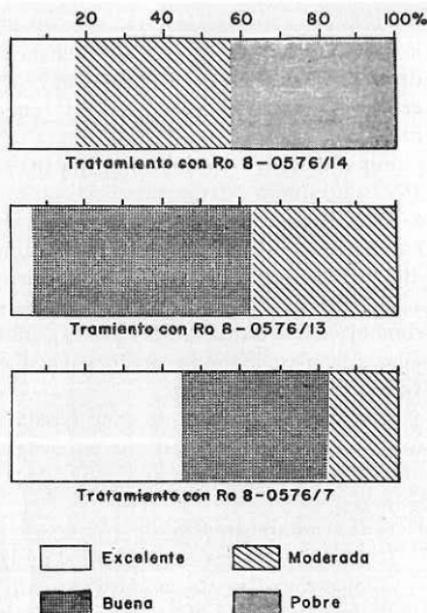
Esta hipótesis ha sido confirmada por Birkmayer, Siegfried y Kaufmann y col., así como por Tissot y col.<sup>20-23</sup> Estos autores han tratado con éxito un grupo importante de enfermos con una combinación de L-Dopa y un inhibidor de la descarboxilasa, el Ro-4-4602/1 (clorhidrato de un amino-ácido-hidrazina) y han demostrado que la combinación de L-Dopa y este inhibidor, permite reducir considerablemente las dosis terapéuticas de L-Dopa. La proporción de las sustancias activas más frecuentemente utilizadas por estos autores son de 1:1, con dosis diarias de 350 a 500 mg. de inhibidor y 350 a 500 mg. de L-Dopa.

Por este motivo, en enero de 1972 se inició un estudio preliminar en colaboración con los Laboratorios Hoffmann la Roche de México, sobre el uso de estas sustancias.

El objeto era determinar la proporción de L-Dopa a inhibidor que pudiera ser de más utilidad. Fueron estudiados tres tipos de combinaciones, denominadas Ro-8-0576/7, Ro-8-0576/14 y Ro-8-0576/13.

Se escogieron 22 pacientes con síndrome de Parkinson de diversa etiología. Como criterio para la valoración del estado previo de estos enfermos y de su evolución ulterior se empleó la escala de Webster, como sigue: grave, de 21 a 30 puntos; moderado, de 11 a 20; leve, de 10 o menos.

La observación de los enfermos se hizo cada semana en un principio y después cada 15 días; se evaluaron los resultados al



1 Tratamiento con diferentes combinaciones.

término de 12 semanas. Se dividieron los pacientes en tres grupos en forma indiscriminada, o sea, independientemente de la etiología, gravedad, edad y otros factores y se administró a cada grupo alguna de las tres fórmulas mencionadas. La dosis inicial que se usó fue de una cápsula al día, que se aumentó en forma progresiva cada día hasta llegar a cuatro cápsulas, repartidas en el curso de 24 horas. El resultado de este estudio se presenta en la figura 1.

Posteriormente se obtuvo la información de que la proporción que contenían estas cápsulas era la siguiente: el Ro-8-0576/7, 200 mg. de L-Dopa y 50 mg. de inhibidor (proporción 1:4); el Ro-8-0576/13, 100 mg. de L-Dopa y 50 mg. de inhibidor (proporción 1:2) y el Ro-

8-0576/14, 150 mg. de L-Dopa y 75 del inhibidor (proporción 1:2). Se concluyó de esta investigación que el Ro-8-0576/7 era la combinación ideal para el tratamiento de estos enfermos.

Por este motivo se inició en marzo de 1972 un estudio a largo plazo con el Ro-8-0576/7, utilizando un grupo mayor de enfermos. A la fecha se han observado 40 enfermos con síndrome parkinsoniano, a los cuales se les ha administrado esta combinación a las dosis de 4 a 6 cápsulas diarias, con periodos de observación que varían de 10 a 12 meses.

El resultado obtenido es muy satisfactorio, como se puede observar en el cuadro 2. Se puede concluir que:

1. La administración de combinaciones de L-Dopa e inhibidores de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (Ro-4-4602) es muy eficaz para el control de los síntomas del parkinsonismo.
2. Los efectos benéficos que derivan de su administración son superiores a los que se observan con el uso de L-Dopa sin el inhibidor.
3. Todos los síntomas mejoran, pero en particular el temblor seguido de la bradicinesia y rigidez.

4. Los efectos colaterales que aparecen con esta combinación son mínimos y mucho menos frecuentes que con la L-Dopa.
5. Las dosis que se requieren de L-Dopa son diez veces menores, lo cual abate considerablemente el costo del tratamiento y facilita su posología, ya que 4 a 5 cápsulas al día son suficientes para dar un considerable alivio.

Así, los avances que se han hecho en los últimos años en el conocimiento de los mecanismos bioquímicos desencadenantes de este síndrome, han hecho surgir nuevos procedimientos terapéuticos, que permiten controlar en forma muy adecuada las diversas alteraciones que caracterizan al síndrome parkinsoniano.

El doctor Luis Lombardo Rivera es graduado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Realizó sus estudios de postgrado como neurólogo y neuropatólogo en las Universidades de California y de Maryland, de 1952 a 1958. Es actualmente jefe de enseñanza e investigación del Hospital General, Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social. Es profesor titular de neurología de los cursos de pre y postgrado de la Facultad de Medicina. Sus trabajos científicos, más de 40, han aparecido en la literatura periódica del país y del extranjero. La Academia Nacional de Medicina lo admitió como socio numerario en su Departamento de Medicina, el 24 de octubre de 1973.

Cuadro 2 Respuesta al tratamiento con Ro 8-0576-7

Resultado	No. de pacientes	Por ciento
Excelente (80-100%)	18	45
Bueno (50-79%)	15	37.5
Moderado (20-49%)	7	17.5
Pobre (0-19%)	0	0
Total	40	100

#### REFERENCIAS

1. Parkinson, J.: *An essay on the shaking palsy*. En: *James Parkinson*. McCristchley, E. (Ed.). Londres, MacMillan, 1955.
2. Gowers, W.R.: *A manual of diseases of the nervous system*. Londres, J. & A. Churchill, 1888, Vol. 2, p. 589.
3. Brissaud, E.: *Leçons sur les maladies nerveuses*. París, Masson et Cie., 1895, Vols. 22 y 23.

4. Charcot, J.M.: *Leçons sur les maladies du system nerveux faites a la Salpêtrière. Recueilliés et publiés par A. Bourneville.* Paris, Delahaye & Lecrosnier, 1874.
5. Miller, H.: *Advances in Neurology.* Practitioner 197:447, 1966.
6. Carlsson, A.; Lindquist, T.; Magnusson, T. y Waldeck, B.: *On the presence of 3-hydroxytyramine in brain.* Science 127:471, 1958.
7. Carlsson, A.: *The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system.* Pharmacol. Rev. 1:490, 1959.
8. Ehringer, H. y Hornykiewicz, O.: *Verteilung von Noradrenalin and Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems.* Klin. Wschr. 38:1236, 1960.
9. Barbeau, A.: *Parkinson's disease: a new hypothesis.* Can. Med. Ass. J. 87:802, 1962.
10. Degkwitz, R.; Frowein, R.; Kulenkampff, G. y Mohs, U.: *On effects of L-Dopa in man and their modification by reserpine, chlorpromazine, iproniazid and vitamin B<sub>6</sub>.* Klin. Wschr. 38:120, 1960.
11. Birkmayer, W. y Hornykiewicz, O.: *Der L-3, 4-dioxyphenylalanin (L-Dopa) Effekt bei der Parkinson-Akinese.* Wien. Klin. Wschr. 73: 787, 1961.
12. Barbeau, A.: *L-Dopa therapy in Parkinson's disease.* Canad. Med. Ass. J. 87:802, 1962.
13. Fehling, C.: *Treatment of Parkinson's syndrome with L-Dopa: A double blind study.* Acta Neurol. Scand. 42:367, 1966.
14. Cotzias, G.C. y Papavasiliou, P.S.: *Therapeutic studies of Parkinsonian patients: Long-term effects of DL-Dopa and L-Dopa.* II International Congress of Neuro-Genetic and Neuro-Ophthalmology of the World Federation of Neurology. Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1967, p. 30.
15. Cotzias, G.C.; Papavasiliou, P.S. y Gellene, R.: *Modification of Parkinsonian chronic treatment with L-Dopa.* New Engl. J. Med. 280:337, 1969.
16. Yahr, M.D.; Duvoisin, R.C.; Schear, M.J.; Barrett, R.E. y Hoehn, M.M.: *Treatment of Parkinsonism with levodopa.* Arch. Neurol. 21:343, 1969.
17. Schwab, R.S.; England, A.C.; Poskanzer, D.C. y Young, R.R.: *Amantadine in the treatment of Parkinson's disease.* J.A.M.A. 208:1168, 1969.
18. Parkes, J.D.; Zilkha, K.J.; Calver, D.M. y Knill Jones, R.P.: *Controlled trial of amantadine hydrochloride in Parkinson's disease.* Lancet 1:259, 1970.
19. Mawdsley, C.; Williams, I.R.; Pullar, I.A. y Kinloch, N.E.: *Treatment of Parkinsonism by amantadine and levodopa.* Clin. Pharm. Therap. 13:575, 1972.
20. Birkmayer, W.: *Experimentelle Ergebnisse für die Kombinationsbehandlung des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa und einem Decarboxylasehemmer (Ro-4-4602).* Wien. Klin. Wschr. 81:677, 1969.
21. Siegfried, J.; Ziegler, W.; Regli, F.; Fischer, C.; Kaufmann, W. y Perret, E.: *Treatment of Parkinsonism with L-Dopa in association with a decarboxylase inhibitor.* Pharm. Clin. 2:23, 1969.
22. Kaufmann, W.; Butz, P. y Wiesendanger, M.: *Effekt einer kombinierten Behandlung von Parkinsonpatienten mit L-Dopa und einem Decarboxylasehemmer (Ro-4-4602).* Dtsch. Z. Nervenheilk. 197:83, 1970.
23. Tissot, R.; Gaillar, J.M.; Guggisberg, M.; Gauthier, G. y Ajuriaguerra, J.: *Thérapeutique du syndrome de Parkinson par la L-Dopa associée a un inhibiteur de la décarboxylase (Ro-IV-46.02).* Presse Med. 77:619, 1969.

## COMENTARIO OFICIAL

FRANCISCO ESCOBEDO \*

Es muy satisfactorio para mí y motivo de agradecimiento a la directiva de la Academia Nacional de Medicina haber sido designado comentarista oficial al trabajo de ingreso del doctor Luis Lombardo sobre la terapéutica en el síndrome de Parkinson.

\* Académico numerario. Instituto Nacional de Neurología.

SÍNDROME DE PARKINSON

Conociendo al doctor Lombardo, estando familiarizado con su curriculum y sabiendo de sus inquietudes académicas y científicas de antemano, supuse que el trabajo que nos presentaría en esta ocasión sería de gran interés y gran utilidad práctica para la clínica diaria. Y creo que así ha sido.

Nos ha hablado de la enfermedad de Parkinson y permitásemos con este motivo rendir

homenaje a la clínica a través del reconocimiento a James Parkinson, quien en 1817, con sólo el estudio clínico minucioso y repetidas observaciones de diez enfermos, además de su preocupación personal por presentar síntomas similares, describió la parálisis agitante, más tarde llamada enfermedad de Parkinson, de tal modo, y con tanta precisión que pocas o casi ningunas otras manifestaciones sintomáticas se han agregado desde entonces a la descripción clínica de este cuadro.<sup>1</sup>

El doctor Lombardo hace una revisión histórica de los diferentes procedimientos terapéuticos que a través del tiempo se han ido empleando en el tratamiento del síndrome de Parkinson, desde su descripción original en 1817 hasta el momento actual.

Revisa primero la etapa que llama empírica, recordando históricamente los remedios o procedimientos curativos empleados. Y a continuación aborda la época de los alcaloides de la belladona y sus derivados sintéticos, que hay que reconocer que significaron por muchos años el avance terapéutico más sustancial en el manejo sintomático, aunque ya con algo de enfoque bioquímico, de los síndromes parkinsonianos.

Más adelante presenta los esfuerzos quirúrgicos y como dice que "no es la intención de este trabajo", lo hace con brevedad. Esfuerzos quirúrgicos que han sido muchos y muy variados, y que entre otras cosas han servido enormemente para el mejor conocimiento fisiológico del sistema nervioso central. Casi podríamos dividir la neurofisiología del sistema extrapiramidal en antes y después de la cirugía del Parkinson.

Respecto al estereocencefalotomo o sea el aparato que guía y fija el instrumento quirúrgico que se introduce al cerebro, hay que señalar que ya fue empleado en animales desde el siglo pasado,<sup>2</sup> y que en la primera década del siglo xx Horsley y Clark diseñaron un modelo de mayor precisión. Sobre estas bases Spiegel lo adaptó al ser humano en 1947 con el objeto de hacer psicocirugía, tratando de evitar los efectos deteriorantes al intelecto que ocasionaba la lobotomía frontal, a cambio de una lesión pequeña y precisa en el núcleo dorso medial del tálamo, con gran éxito. En los años siguientes fue cuando se amplió el

uso de la cirugía estereotáxica para corregir manifestaciones de temblor o rigidez en los síndromes de Parkinson.

El mérito de Spiegel fue pues, no exactamente haber "diseñado el estereocencefalotomo", sino haberlo adaptado al ser humano y haber intervenido en la primera operación de neurocirugía estereotáxica en humanos el año de 1947.

A estos esfuerzos les llama el autor el "episodio histórico de la cirugía", dejando la impresión que lo considera un capítulo de la historia que ya pasó. Sin embargo, a pesar de los nuevos avances en la terapéutica medicamentosa, actualmente siguen existiendo casos que se benefician de la indicación quirúrgica, ciertamente casos selectos, que no se han mejorado con medicinas, y en número considerablemente menor que antes.

Más adelante el autor considera el panorama contemporáneo, señalando textualmente que "uno de los grandes movimientos en la medicina de este siglo ha sido el enfoque en los aspectos bioquímicos como explicación de las causas de enfermedad". En esto estamos totalmente de acuerdo y debemos subrayarlo, particularmente hablando del sistema nervioso.

El concepto de que el cerebro trabaja como una unidad integral, al menos en cierto sentido, soporta también la idea de diferencias funcionales regionales, muchas de las cuales se deben atribuir no solamente a variaciones estructurales, anatómicas, localizaciones o conexiones diferentes, sino más aún (como se ha venido demostrando en los últimos años con el avance de la neurobioquímica) a diferencias en la presencia o ausencia de determinados productos químicos que facilitan o impiden en un sentido o en otro, la transmisión de impulsos en el sistema nervioso central, lo cual ha abierto nuevamente el concepto dualista y en cierto grado antagonista, al hablar del sistema colinérgico y anticolinérgico (o adrenérgico) en lugar de los términos simpático-parasimpático, para entender con un enfoque más farmacológico-funcional ciertas actividades y reacciones del sistema nervioso.<sup>3</sup>

Uno de los cuadros clínicos relacionados con sustancias de acción colinérgica-anticolinérgica (simpático-parasimpático) es el parkinsonismo. Es sobre estas bases iniciales y la

argumentación que expuso el doctor Lombardo, que el empleo de la L-Dopa y su combinación con un inhibidor de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos tiene plena justificación fisiopatológica y bioquímica, y todavía más apoyo por los benéficos resultados de la clínica con los enfermos.

Para la valoración clínica de los resultados de la medicación, el doctor Lombardo empleó la calificación que ofrece la escala de Webster, de cuyo análisis se obtiene una tipificación cuantificada de la gravedad de las manifestaciones parkinsoniformes.

En la escala de Webster se analizan exclusivamente diez aspectos clínicos de disfunción neurológica a saber:

- Bradicinesia
- Rigidez
- Postura
- Balaceo de extremidades
- Marcha
- Temblor
- Facies
- Seborrea
- Lenguaje
- Independencia del prójimo

La calificación en la escala de Webster es en puntos negativos o puntos malos, que mientras más altos sean, más grave es el parkinsonismo. La calificación va de 0 a 3, siendo el 0 la normalidad o la ausencia de alteración y el 3 el máximo de compromiso, quedando el 1 y el 2 como grados intermedios de alteración.

Debe considerarse que esta escala, práctica, sencilla, no es la ideal, pues la puntuación total puede no ser gráficamente indicativa de la invalidez del enfermo.

Por ejemplo, dos enfermos parkinsonianos pueden tener una puntuación total igual y uno de ellos encontrarse totalmente incapacitado para las actividades de la vida diaria por tener sus puntos más altos en rigidez, bradicinesia, marcha, o sea en los aspectos más invalidantes del Parkinson, mientras que el otro, teniendo sus más altas calificaciones malas en los capítulos de facies, seborrea, y bajas en rigidez, marcha, bradicinesia, no estará incapacitado.

A pesar de estas consideraciones, que invitan para contar en el futuro con una nueva escala

que valore estos aspectos clínicos del Parkinson, la escala de Webster que empleó el doctor Lombardo en su trabajo, es una buena guía orientadora de la gravedad general del compromiso sintomatológico clínico que el enfermo presenta.

Las referencias bibliográficas que fundamentan el trabajo del doctor Lombardo están indiscutiblemente dentro de las más significativas del tema; prácticamente todas ellas son consulta obligatoria para cualquiera que desee hablar de la enfermedad de Parkinson en estos tiempos.

Pero todas ellas son extranjeras.

Se antojaría, para conformar todavía mejor nuestras actividades científicas y académicas mexicanas, contar así mismo con una revisión de la bibliografía nacional, lo cual daría al trabajo presentado una más justa valoración, y una real significación dentro del nivel nacional e internacional.

Más aún, habiendo en nuestro medio trabajos publicados sobre esta enfermedad. Podemos recordar que sobre Parkinson la GACETA MÉDICA DE MÉXICO publicó en 1915 un trabajo de Ricardo Ortega, en 1928 otro de Antonio Loeza, en 1955 uno sobre la cirugía del Parkinson por Juan Cárdenas<sup>4</sup> y más recientemente otro sobre el uso de L-Dopa de Mateos.

Las conclusiones a que llega el doctor Lombardo en el trabajo de experiencia personal, coinciden bastante con los informes de la literatura, o sea, que a la fecha actual ha quedado establecido que la L-Dopa es la droga más efectiva para mejorar los síntomas y signos del síndrome parkinsoniano, y que la L-Dopa combinada con el inhibidor de la descarboxilasa acrecenta las ventajas en: 1o. requerir menor dosis, y 2o. disminuir efectos colaterales.<sup>5</sup> Sin embargo, a pesar de esta aseveración, el elevado número de artículos que siguen saliendo bajo el tema de L-Dopa y que tratan de su metabolismo, su modo de acción, las complicaciones que origina, de si el efecto es duradero o va decreciendo con el tiempo, de si se detiene la evolución y el progreso de la enfermedad, o sólo se controlan las manifestaciones exteriores, indican que todavía hay muchos aspectos oscuros que ameritan más investigación.<sup>6</sup>

Pero en cualquiera de los casos, tales estudios, además de beneficiar a los enfermos, de facilitar la labor del médico proporcionándole un nuevo medicamento contra esta enfermedad inexorablemente progresiva hasta llegar a la invalidez total, han servido para conocer algo más de la bioquímica cerebral, y debemos suponer que estos mismos estudios e investigaciones traigan como consecuencia en un futuro no lejano drogas aún más benéficas para esta enfermedad o enfermedades parecidas.

Deseamos que la Academia Nacional de Medicina, con el ingreso como socio numerario del doctor Lombardo, así como las especialidades relacionadas con las ciencias neurológicas, cuenten con un apoyo más, con un colaborador más para su continuo desarrollo y progreso.

## REFERENCIAS

1. Parkinson, J.: *An essay on the shaking palsy*. Londres, Wittingham and Rowland, 1817. Reimpreso Ex-libris (Merck Sharp and Dohme), 1971.
2. Escobedo, F.: *Personalidades: E.A. Spiegel; 20 años de neurocirugía estereotáxica humana*. Rev. Inst. Nal. Neurol. 1:64, 1967.
3. Duvoisin, R.C.: *Cholinergic-anticholinergic antagonism in Parkinsonism*. Arch. Neurol. 17: 124, 1967.
4. Fernández del Castillo, F.: *Bibliografía de la Academia Nacional de Medicina (1836-1956)*. México, La Prensa Médica Mexicana, 1960.
5. Yahr, M.: *Treatment of Parkinsonism. The role of Dopa decarboxylase inhibitors*. Adv. in Neurology. Nueva York, Raven Press Publ. 1973, Vol. 2.
6. De Jong, R.N.: *Introduction. Neurology*. Year Book of Neurology and Neurosurgery, 1973.