ENFERMEDAD DE PARKINSON

# FISIOPATOLOGÍA:

La enfermedad de Parkinson se trata de un síndrome neurodegenerativo en el que la vía final es la destrucción de las neuronas que liberan dopamina. La estructura más afectada del sistema nervioso central, aunque no la única, es la pars compacta de la substancia negra, estructura neuroanatómica ubicada en el mesencéfalo íntimamente ligada al sistema extrapiramidal.

La sustancia negra está situada en la base o pie del pedúnculo cerebral; está constituida por una porción compacta, con neuronas densamente agrupadas y pigmentadas por neuromelanina, y una porción reticular ventralmente situada cuyas neuronas son más dispersas y no pigmentadas. La substancia negra está integrada dentro de los ganglios basales del cerebro, que constituyen el sustrato morfológico de la división motora que regula aspectos posturales y el tono muscular, y que clásicamente se considera sistema motor extrapiramidal. Aparte de funciones relacionadas con la esfera motora, el sistema extrapiramidal también abarca funciones de tipo cognitivo y límbico. Una de las características de los circuitos extrapiramidales es que están altamente codificados desde el punto de vista neuroquímico.

El núcleo estriado (núcleo caudado y putamen), que comprende la pars aferente de los ganglios basales, recibe proyecciones de tres estructuras fundamentales: la corteza cerebral, el tálamo y la sustancia negra. Son las fibras nigroestriadas las que proceden de las neuronas dopaminérgicas de la porción compacta de la sustancia negra y de otros grupos dopaminérgicos paranigrales. Tras las aferencias del caudado, éste emite sus radiaciones principalmente al globus pallidus, que forma la parte eferente subcortical, proyectando principalmente al núcleo ventral lateral, centromediano, parafascicular y ventral anterior del tálamo. Tras hacer escala en el tálamo, la mayoría de estas vías, junto con las del núcleo ventral anterior del tálamo en el cual hacen escala las fibras procedentes del cerebelo, emiten radiaciones (radiaciones frontales de la corona de Reil) fundamentalmente a la corteza cerebral (área 6 de Brodmann en el lóbulo frontal) y serán las encargadas de llevar a cabo un control preciso y ajustado de los movimientos corporales. La consecuencia bioquímica de la pérdida dopaminérgica en la sustancia negra compacta es la desnervación gradual del putamen, que es la porción motora del cuerpo estriado, y origina la mayoría de los síntomas y signos motores de la enfermedad.

El examen anatomopatológico de un cerebro afecto de enfermedad de Parkinson revela la presencia de los cuerpos de Lewy (formaciones con una concentración alta de sinucleína alfa). Estas alteraciones comienzan originariamente en los núcleos olfatorios y en la parte baja del tallo encefálico para luego trasladarse a la sustancia negra y finalmente al tálamo y corteza cerebral. Son los cuerpos de Lewy la característica diferencial de la enfermedad en un examen anatomopatológico.

# ETIOLOGÍA:

Las neuronas dopamínicas nigrales mueren por factores combinados que incluyen:

-Vulnerabilidad genética: las mutaciones en el gen de la sinucleína alfa pueden causar Parkinson familiar al favorecer la formación de filamentos positivos respecto a sinucleína alfa que se agrega a los cuerpos de Lewy.

-Estrés oxidativo: desempeña un papel importante en las formas esporádicas de la enfermedad. Las fuentes endógenas del estrés oxidativo incluye los radicales libres formados por el metabolismo de la neuromelanina y de la dopamina. El propio estrés oxidativo está asociado al envejecimiento como forma natural de aparición de la enfermedad.

-Disfunción de proteosomas (puede estar provocado por el estrés oxidativo).

**-**Actividad anormal de cinasa.

-Factores ambientales favorecedores de la enfermedad. (Toxinas exógenas provenientes de la exposición a pesticidas y otros productos) (Exposición prolongada a cobre y manganeso)

- Fosforilación anormal de proteínas en las neuronas.

- Activación de la microglía e inflamaciones de baja magnitud.

-Hay investigaciones que sugieren que afecciones del ADN mitocondrial están relacionadas con la enfermedad.

# DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico de la EP (enfermedad de Parkinson) es tremendamente complicado no sólo a causa del gran número y variabilidad de signos y síntomas tanto motores como psicológicos que presenta, sino a que el comienzo de la enfermedad es insidioso y de progresión lenta. Esto dificulta, en gran medida, el diagnóstico precoz, ya que los signos motores (los más relevantes a la hora de establecer el diagnóstico) tardan en aparecer normalmente de 10 a 15 años tras el comienzo de la enfermedad.

Un diagnóstico veraz es, en infinidad de ocasiones, muy difícil de realizar ya que la EP es multisintomática y puede confundirse con otras enfermedades como atrofias multisitémicas, parálisis supranuclear progresiva, trastornos vasculoencefálicos y, sobre todo, la enfermedad de Alzheimer.

Presenta unos falsos positivos que oscilan del 35% al 24%.

A pesar de los avances en las técnicas de imagen, que permiten reforzar el diagnóstico, sigue siendo esencialmente clínico.

La dificultad en el diagnóstico clínico reside en la variedad de trastornos que pueden provocar signos similares a los que describimos en la EP. Un estudio reciente afirma que la ecografía de la sustancia negra puede ser esclarecedora: hiperecogenicidad (aumenta el reflejo de ultrasonidos por aumento de la densidad) de la sustancia negra está asociada con EP, mientras que la hipoecogenicidad sugiere otros trastornos distintos.

En un estudio de 1992 se encontró que todos los casos de EP presentaban cuerpos de Lewy corticales lo cual indicaba que el compromiso patológico excedía la sustancia negra.

A día de hoy, para el diagnóstico de la EP se dispone de una serie de criterios clínicos estratificados en tres pasos: un primer paso en el diagnóstico del síndrome parkinsoniano (cuyo signo principal a estudiar es la bradicinesia), un segundo paso que consiste en los criterios de exclusión y, el último paso: criterios que apoyan el diagnóstico de EP. Estos criterios fueron establecidos por el Banco de Cerebros de la Sociedad de EP del Reino Unido en 1992.

# SIGNOS:

Dentro de los signos, distinguimos una serie de signos principales, que son los que aportan una mayor resolución al diagnóstico, y otros menores, menos clarificadores pero también a tener en cuenta:

* Signos mayores:
	+ Bradicinesia: (bradi: lento, cinesia: movimiento) se define como la lentitud en la realización de los movimientos voluntarios, así como una disminución de la amplitud de los mismos. El grado extremo es la acinesia. Es el signo más representativo en la EP y va acompañado de hipomimia, ausencia de balanceo de los miembros superiores al caminar, dificultad para ponerse de pie. Se ha demostrado que a pesar de la bradicinesia la estrategia motora es correcta (se activan los músculos agonistas y se desactivan los antagonistas). El problema reside en que la activación de los músculos agonistas carece de la magnitud suficiente para llevar a cabo el movimiento, lo que implica múltiples movimientos de pequeña magnitud en lugar de un único movimiento. Esto, unido a la contracción exagerada de los músculos antagonistas, provoca la bradicinesia.
	+ Temblor en reposo: aparece en una parte del cuerpo que esté en reposo. Se debe a la contracción alternante de músculos antagonistas y suele disminuir en grado o desaparecer cuando se realiza un movimiento o se mantiene la postura con dicho segmento corporal. El temblor suele manifestarse de forma asimétrica, desaparece durante el sueño, y su magnitud depende del estado emocional (aumenta en estados de ansiedad) y es intermitente. Las zonas afectadas más comunes son: los miembros (tanto superiores como inferiores), mandíbula, lengua y cabeza.
	+ Rigidez: es la resistencia a la movilización pasiva de un segmento corporal. Destaca el signo de “la rueda dentada” en el que hay oposiciones breves separadas por periodos de relajación muscular. El signo del “caño de plomo”, a diferencia del anterior, se caracteriza por una resistencia continua aunque menos marcada. La rigidez tiene su génesis en la alteración de uno de los reflejos nerviosos que se activan en el movimiento pasivo: cuando hay un estiramiento pasivo, se activa el reflejo espinal de estiramiento (el cual se halla intacto) y otro reflejo polisináptico de oposición que llega hasta la corteza. En condiciones normales, somos capaces de inhibir dicho reflejo de oposición, pero en enfermos de EP existe una hiperactividad del mismo lo que provoca la imposibilidad de inhibirlo voluntariamente y de ahí la rigidez muscular.
	+ Alteración de los reflejos posturales: es de aparición tardía en la EP y es el signo más discapacitante ya que puede provocar múltiples traumatismos por caídas y disminuye en gran medida la autonomía del paciente al ser incapaz de controlar la postura corporal. Se evalúa mediante el “pull-test” en el que se empuja al paciente hacia atrás, estando en posición ortostática y con pies juntos y brazos pegados al cuerpo: si el paciente es capaz de corregir la tracción y mantener la postura, es negativo, en caso contrario, en el que el paciente cae en bloque, es positivo. Parece que la causa fisiopatológica de esta alteración reside en la descoordinación entre los patrones de movimiento postural, lo que conlleva a la incapacidad de mantener la postura.
* Signos menores:
	+ Bloqueos de la marcha: episodios de interrupción de la marcha tras los cuales se reanuda la marcha con normalidad. Puede aparecer frente a estímulos visuales y auditivos, al iniciársela marcha o al pasar por espacios estrechos. No todos los enfermos de EP lo presentan. Está asociado con alteraciones en el habla como hipofonía, poca articulación, congelamiento del habla, aprosodia (incapacidad en la expresión oral correcta).

# SÍNTOMAS:

Los enfermos de EP a menudo refieren sensación de hormigueo, quemazón, frialdad, entumecimiento o dolor. Estos síntomas aparecen tanto en los periodos de movilidad reducida como en los de movilidad máxima. Esta parestesia está relacionada con la disfunción de los ganglios basales, ya que el cuerpo estriado presenta, normalmente, acción inhibitoria sobre la actividad sensitiva. Estudios recientes demostraron que la mayoría de pacientes presenta disfunción olfatoria, que comienza años antes de las manifestaciones motoras, y fatiga general.

Otros síntomas de presentación tardía son, entre otros; trastornos sexuales, miccionales, hipotensión ortostática.

# MANIFESTACIONES PSICOLÓGICAS:

Los síntomas de la enfermedad de Parkinson se manifiestan una vez se produce importante pérdida de las neuronas encargadas de controlar y coordinar los movimientos y el tono muscular. Esta pérdida neuronal se localiza en la sustancia negra, y como consecuencia de la degeneración de la sustancia negra disminuyen los niveles de dopamina, apareciendo los trastornos característicos de la enfermedad.

Pueden presentar cierto grado de disfunción intelectual leve y también es frecuentes alteraciones cognitivas, de percepción, de memoria y del lenguaje de expresión.

Destacan:

* Aproximadamente un 60-70% de los pacientes acaba desarrollando demencia franca. Esta demencia se caracteriza por alteraciones en el ámbito de la memoria declarativa(es decir, en el nombramiento inmediato, nombramiento retardado, fluencia escrita y oral), manteniendo relativamente intacto e reconocimiento, las funciones ejecutivas (visoespaciales y visoconstructivas) y el lenguaje. Este deterioro cognitivo se asocia a alucinaciones visuales y somnolencia diurna excesiva. Las dificultades para dormir se deben a la ansiedad, el dolor o la rigidez muscular.Dentro de la demencia podemos destacar dos casos:
	+ **Demencia frontosubcortical.** Con la evolución de la enfermedad de muchos años, casi uno de cada tres pacientes mostrará problemas disejecutivos, bradrifrénicos, y de atención-memoria tan intensos que interfieren con su vida personal y social de una forma clínicamente significativa, pudiéndoseles dar el diagnóstico de "demencia subcortical" con una cierta consistencia conceptual
	+ **Demencia cortical.**Son raros en la EP los síntomas clásicos corticales tales como amnesia profunda, apraxia, afasia, agnosia y desorientación completa, por lo que este diagnóstico de "demencia tipo Alzheimer" no se da más allá de en un 10% de los pacientes de EP, aunque sí aparecen síntomas corticales parciales o incompletos.
* **Síndrome dis-ejecutivo.** Se conoce con tal nombre a los déficits cognitivos de resolución de problemas: planificación y definición de objetivos, secuenciación de pasos para lograrlos, puesta del plan en acción, automonitoreo del proceso (autoevaluación), toma de decisiones para modificar los planes....El Parkinson muestra también escasa flexibilidad mental y gran rigidez cognitiva, le cuesta cambiar de estrategias rápidamente, tiende a la perseveración de ideas (patrón tipo obsesivo), no le es nada fácil manejar dos problemas a la vez, escasa creatividad... Estos síntomas se ponen en relación con disfunciones de los lóbulos frontales, y se dan con menos intensidad y más tardíamente que en la enfermedad de Huntington.
* El 40% de los pacientes de Parkinson acaban desarrollando una depresión mental (puede ser causada por la enfermedad o por reacción a la misma) La depresión incluye síntomas típicos como la perdida de interés por las relaciones sociales, familiares e interpersonales, junto a otros más atípicos como la coexistencia de un grado elevado de crisis de pánico y trastornos por ansiedad asociados ocasionalmente a un sentimiento de infravaloración y cuadros psicóticos. Después de muchos trabajos se ha llegado a la conclusión de que la severidad de la depresión es uno de los principales factores que se correlaciona con el grado de deterioro cognitivo
* Es fundamental que el paciente duerma bien y realice un buen descanso porque el sueño reparador mejora los síntomas parkinsonianos. El cansancio es un estado de agotamiento físico y mental muy común en pacientes parkinsonianos. Puede ser consecuencia de los medicamentos, de la depresión o del esfuerzo extra necesario para realizar las tareas cotidianas y enfrentar los síntomas de la enfermedad
* Los signos de depresión incluyen alteraciones del sueño, de la memoria, del apetito, del interés en la vida social o sexual, pérdida de energía o motivación para ciertas cosas y un concepto negativo de sí mismo. Al paciente le cuesta aceptar su estado y se enoja por sus limitaciones.
* En cuanto a la atención, el Parkinson presenta un déficit en mantener una atención activa y concentración durante mucho tiempo. Se fatiga pronto, y colabora la desmotivación emocional que frecuentemente muestra el paciente. Ello contribuye también a los problemas de memoria, porque no se recuerda bien a lo que no se prestó atención (por procesos de deficiente codificación), y a la disminución de la capacidad de aprendizaje.
* Las quejas subjetivas de "mala memoria" son frecuentemente reportadas por los pacientes de Parkinson, pero no aparece el síndrome amnésico completo típico del Alzheimer. La memoria a largo plazo se encuentra más dañada que la memoria a corto plazo, al revés por ejemplo que en la Enfermedad de Alzheimer. El reconocimiento de lo aprendido (evocación con guías o ayudas) supera con creces a lo recordado libre y espontáneamente, lo que ocurre igualmente en la Parálisis Supranuclear (PSP) pero no en el Alzheimer (enfermedad que ya no se beneficia de "pistas" para el recuerdo guiado). La memoria episódica (localización de eventos en un contexto espacio-temporal) se encuentra algo lastrada, asimismo menos que en el Alzheimer. La memoria semántica (recuerdo de datos generales), y la implícita (procedimental, priming) están notoriamente mas preservadas que en el Alzheimer. En general el Parkinson muestra lentitud para el recuerdo y dificultades para el acceso a los datos almacenados, que "están ahí", pero el paciente no sabe bien cómo llegar a ellos.
* Los pacientes con EP no perciben bien las distancias, la posición relativa entre varios objetos, la visión en tres dimensiones, la claridad de las imágenes, incluso parece que hay mayor perseveración de las percepciones visuales de lo debido (no se "borra" rápidamente la memoria sensorial visual, y pueden interferir unas sensaciones visuales anteriores con otras nuevas). Además, el enfermo de Parkinson muestra, dificultades para atender a canales "multisensoriales" a la vez (ej, ver y oir simultáneamente), interfiriéndose poderosamente estos canales, anulándose mutuamente o creando confusión.

Con frecuencia se detectan síntomas en la exploración que son consecuencia del tratamiento que está recibiendo(es decir, que puede llegar a confundir al médico).Entre los fármacos cabe destacar la presencia de confusión o alucinosis inducidas por cualquier fármaco antiparkinsoniano. La alucinosis o confusión no son más que alucinaciones debidas a lesiones en el sistema nervioso central que puede ir o no acompañadas de afectación del órgano receptor. Se caracterizan por ser alucinaciones visuales muy vividas producidas por lesiones en el cerebro medio y/o tálamo en ausencia del defecto visual .Un ejemplo de esos fármacos es la levodopa que se administra junto un inhibidos periférico de la DOPA-descarboxilasa para favorecer la transformación de la levodopa en dopamina en el cerebro).

# PRONÓSTICO:

La enfermedad de Parkinson es progresiva, con aparición generalmente en fases tardías de trastornos posturales y alteraciones cognitivas o incluso demencia franca. El enfermo cae finalmente en un estado de inmovilidad total que requiere una asistencia constante. Sin tratamiento, la vida media del paciente desde la aparición de los primeros síntomas se ha estimado en 9 años. Sin embargo, el grado de afección varía notablemente de un individuo a otro, y muchos pacientes sobreviven hasta 20 ó 30 años. Las formas en las que predomina el temblor y hay menor afección de los reflejos de enderezamiento y la marcha tienen un mejor pronóstico.

# TRATAMIENTO:

El tratamiento médico suele ser eficaz para mejorar los síntomas clásicos de la enfermedad (temblor, rigidez y bradicinesia) y debe continuarse durante el resto de la vida del paciente, siendo en cada caso variable el grado de mejoría alcanzado con los diversos fármacos empleados.

* Levoterapia:El tratamiento con l-DOPA mejora los síntomas clínicos y la calidad de vida de los pacientes parkinsonianos de forma notable. Consiste básicamente en aumentar la cantidad en el cerebro de este metabolito precursor de la dopamina. La l-DOPA sigue siendo el fármaco más potente y efectivo para el control de los síntomas de la EP, pero estos beneficios están muy limitados por los efectos secundarios que suceden a medio y largo plazo tras pocos años del inicio del tratamiento. La l-DOPA administrada crónicamente ocasiona fluctuaciones motoras (periodos de duración variable en los que reaparecen los síntomas parkinsonianos) y discinesias (movimientos anormales involuntarios) en muchos pacientes.
* Inhibidores de la COMT:La catecol-O-metil transferasa (COMT) es una enzima que interviene en el metabolismo de catecolaminas (como la dopamina) y sus metabolitos (como la l-DOPA). La inhibición periférica de la COMT permite incrementar la cantidad de l-DOPA disponible en el cerebro y, por tanto, incrementar la neurotransmisión dopaminérgica a nivel cerebral. Los inhibidores de la COMT actúan principalmente en el aumento de la vida media de la l-DOPA. Los ICOMT más conocidos son el tolcapone y el entacapone. Los ICOMT son fármacos, en general, bien tolerados.
* Agonistas de los receptores dopaminérgicos:Tras la eficacia terapéutica demostrada durante años por la bromocriptina, han surgido posteriormente diversos agonistas de los receptores dopaminérgicos: comopergolida, lisurida, apomorfina, pramipexole, ropinirole, cabergolina… El pramipexole, por ejemplo, mejora las actividades de la vida diaria y los síntomas motores en la EP inicial. Como el resto de los otros agonistas, los efectos adversos más frecuentes que produce son náuseas, mareos, somnolencia, insomnio, estreñimiento, astenia y alucinaciones. Los agonistas dopaminérgicos actúan de manera similar a como lo hace la dopamina.
* Antagonistas del glutamato:Recientemente, se han estudiado los efectos de la amantadina, y también los efectos del antagonista no competitivo de los receptores NMDA: dextrometorfano. Los resultados de estos estudios apoyan la hipótesis de que la hiperactivación glutaminérgica es responsable de algunas complicaciones motoras asociadas al tratamiento con l-DOPA.
* Anticolinérgicos:Estas sustancias se administran con la intención de corregir la hiperfunción de las células colinérgicas del núcleo estriado y actúan bloqueando los receptores muscarínicos centrales. Son útiles en pacientes en que los síntomas son leves. Con frecuencia se administran junto con levodopa (l-DOPA). Actualmente se utilizan anticolinérgicos semisintéticos, como el trihexifenidilo y el biperideno. Los efectos secundarios más comunes son sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento y retención de orina.
* Inhibidores de la MAO:La MAO (monoaminooxidasa) es la principal enzima cerebral relacionada con el catabolismo intracelular de monoaminas. Se ha demostrado un teórico poder preventivo de la lazabemida(inhibidor reversible de la MAO-B) en la producción de radicales libres en el cerebro.
* Antipsicóticos atípicos:En el tratamiento de los síntomas psiquiátricos, como alucinaciones o psicosis, que pueden aparecer como complicación del tratamiento crónico con l-DOPA se utilizan los neurolépticos atípicos, como la clozapina. Éstos mejoran los síntomas psiquiátricos sin que se produzca un deterioro de los síntomas extrapiramidales en la EP, a diferencia de los neurolépticos clásicos.
* Tratamiento quirúrgico:El tratamiento quirúrgico de la EP se inició en los años 40. Actualmente se está empleando la neurocirugía funcional en la EP para el tratamiento de las fluctuaciones motoras y las discinesias, sin aparente solución farmacológica. En la actualidad, existen dos tipos de tratamiento quirúrgico para la EP: la cirugía funcional y las técnicas de “restauración” neuronal. La neurocirugía funcional consiste en la ablación o la estimulación de núcleos cerebrales. Las técnicas de “restauración” neuronal intentan corregir el defecto bioquímico inicial de la EP, la pérdida de dopamina, añadiendo células dopaminérgicas o promoviendo la supervivencia de las células remanentes. En este grupo se incluyen procedimientos como el trasplante de células dopaminérgicas y la infusión intratecal de factores de crecimiento o neurofíticos. Los pacientes candidatos a ser intervenidos son aquellos con criterios de EP idiopática, con edades entre 35 y 70 años, con importante incapacidad funcional y con presencia de fluctuaciones motoras y discinesias, que no responden al tratamiento farmacológico adecuado para el estadio de la enfermedad.

# BIBLIOGRAFÍA:

* Pastor P, Tolosa E. La enfermedad de Parkinson: diagnóstico y avances en el conocimiento de la etiología y en el tratamiento. Medicina Integral. 2001, 37 (3): 104-17.
* Tolosa Sarró E. Enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento. Farreras Valentí P, cofundador, Rozman C, director. Medicina Interna. 16ª edición. Barcelona (España): Elsevier; 2009.
* Sisinio de Castro. Manual de Patología General. 6ª edición. Barcelona: Elsevier; 2006.
* Harrison. Principios de Medicina Interna. 17ª edición. McGraw-Hill Interamericana de España.
* *Micheli. Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados. 2º edición. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2006*