

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Actualización en enfermedad de Parkinson idiopática**Update on Idiopathic Parkinson's disease**

Jorge Michel Rodríguez Pupo¹, Yuna Viviana Díaz Rojas², Yesenia Rojas Rodríguez³, Yuniel Ricardo Rodríguez ⁴, Raúl Aguilera Rodríguez ⁵

1. Especialista de Primer Grado en Neurología. Hospital Docente Universitario Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba.
2. Licenciada en Gestión de la Información en Salud. Hospital Docente Universitario Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba.
3. Estudiante de la carrera de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas. Holguín. Cuba.
4. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Policlínica Comunitaria César Fonet. Banes. Holguín. Cuba.
5. Especialista de Primer en Medicina Interna. Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias. Holguín. Cuba.

RESUMEN

Se realizó una revisión general del estado actual de conocimiento de la enfermedad de Parkinson idiopática, se incluyeron aspectos etiopatogénicos, clínicos, de metodología diagnóstica y opciones terapéuticas. El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson es uno de los retos actuales en el campo neurológico. En los últimos años se han producido avances significativos, fundamentalmente en el campo de la neuroimagen, que abren nuevas rutas en la investigación y sirven al médico como apoyo diagnóstico. A pesar de ello, es un proceso clínico que se cuestiona en cada momento.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson idiopática, diagnóstico clínico, tratamiento

ABSTRACT

A review on the current knowledge of idiopathic Parkinson's disease was carried out. Etiopathogenic, clinical, diagnostic methods and treatment options were included. The diagnosis of Parkinson's disease is one of the current challenges in the neurological field. In recent years significant progress has been made, mainly in the field of neuroimaging, which open new routes in scientific investigation and medical diagnostic support. Nonetheless, it is a clinical process at issue in every moment.

Keywords: idiopathic Parkinson's disease, clinical diagnosis, treatment.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del movimiento abarcan un amplio grupo de alteraciones del control motor caracterizadas por pobreza o falta de movimiento (síndrome rígido-acinético), presencia de movimientos inapropiados que parasitan y perturban la movilidad voluntaria (discinesias), incoordinación (ataxia), actividad muscular continua (síndrome de la persona "rígida", síndrome de Isaacs, neuromiotonía) y pérdida de la capacidad de seleccionar y concatenar secuencias de actos motores (apraxia ideomotriz). Todos tienen en común y como requisito del diagnóstico semiológico la ausencia de paresia o plejía. En la práctica clínica los trastornos del movimiento más frecuentes son los que surgen en el contexto del síndrome parkinsoniano.

La enfermedad de Parkinson idiopática (EPI) fue descrita clínicamente en 1817 por el médico inglés James Parkinson dándole el nombre de "parálisis agitante" (Shaking palsy), es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente en la población, superada únicamente por la enfermedad de Alzheimer.

En los últimos años se han producido toda una serie de importantes avances en diversos aspectos de la EPI o enfermedad de Parkinson (EP) propiamente dicha, especialmente relevantes los realizados en el campo de la genética, las técnicas de neuroimagen y en los aspectos clínicos y terapéuticos, entre otros. Todo ello comporta, por un lado, a un mejor conocimiento de la posible etiología y los mecanismos fisiopatogénicos implicados en el desarrollo de la EPI y, por otro lado, mejora las herramientas diagnósticas y terapéuticas disponibles para esta enfermedad. Se desarrollan criterios clínicos de diagnóstico, de los cuales quizás los más usados son los criterios del banco de cerebros de Londres (tabla I).

Tabla I. Criterios clínicos específicos de la enfermedad de Parkinson del United Kingdom PD Society Brain Bank Criteria

Paso 1. Diagnóstico de parkinsonismo
<p>Bradicinesia</p> <p>Al menos uno de los siguientes síntomas clínicos cardinales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rigidez - Temblor de reposo 4-6 Hz - Inestabilidad postural
Paso 2. Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> - Evolución no progresiva - Lesiones encefálicas por traumatismos - Encefalitis - Regresión de los síntomas - Toma de neurolépticos u otros fármacos similares - Crisis oculógiras - Parálisis supranucleares - Estrictamente unilateral - Signos cerebelosos
Paso 3. Al menos tres de los siguientes criterios de apoyo de carácter prospectivo
<ul style="list-style-type: none"> - Inicio unilateral - Asimetría persistente afectando más el lado inicial - Enfermedad progresiva - Excelente respuesta a la levodopa (70-100%) - Discinesias graves por levodoterapia - Respuesta a la levodopa mantenida durante más de cinco años - Cuadro clínico de por lo menos 10 años de evolución

Jankovic¹ propone agrupar los cuatro síntomas cardinales de la enfermedad de Parkinson en el acrónimo TRAP (*tremor at rest, rigidity, akinesia or bradicinesia and postural instability*):

– Bradicinesia (lentitud del movimiento), acinesia (dificultad para iniciar un movimiento) o hipocinesia (reducción de la amplitud del movimiento) constituye el síntoma cardinal más incapacitante de la enfermedad. Clínicamente se manifiesta por una pobreza en todo tipo de movimiento, pérdida de los movimientos automáticos, retraso en iniciar un movimiento a la orden y reducción de la amplitud de los movimientos voluntarios;

puede culminar con una inmovilidad completa (congelación). La hipomimia, la micrografía y la sialorrea son manifestaciones de hipocinesia ²⁻⁴.

– Temblor: es el síntoma más frecuente y fácilmente reconocible de la EP, síntoma inicial en el 70% de los casos. Ocurre en reposo a una frecuencia de 4-6 Hz. Suele afectar las porciones distales de las extremidades (habitualmente en forma de flexión-extensión o de abducción-aducción de los dedos de la mano (temblor “de contar píldoras”) o de pronación-supinación de la mano. Este tipo de temblor suele aumentar con la realización de tarea cognitivas o motoras con otras partes del cuerpo y es suprimido por contracciones musculares voluntarias.

Casi siempre tiene un componente de acción (postural o cinético) de una frecuencia similar (temblor en EP tipo I), algunos pacientes presentan temblor de reposo aislado, sin datos de rigidez, ni bradicinesia, por lo que no se podría diagnosticar según los criterios clínicos de la EP (temblor en EP tipo IV). En ocasiones, una persona afectada de EP pueden tener un temblor postural predominante cuya frecuencia es más elevada que la del temblor de reposo asociado (temblor en EP tipo II) e incluso solo un temblor puro postural o de acción (temblor en EP tipo III) ^{2,3}.

–Rigidez: se define como el aumento de la resistencia a la movilización pasiva de un segmento articular. En los síndromes parkinsonianos afecta tanto los músculos flexores como los extensores, aunque más a los primeros, lo que quizás contribuye a la típica postura en flexión de los pacientes. Suele variar de intensidad durante el movimiento pasivo, dando lugar a fenómeno de “rueda dentada” o signo de Negro. En fases avanzadas la resistencia al movimiento pasivo es uniforme hablándose entonces de rigidez en “barra de plomo”. En la estimación de los casos con rigidez leve es útil la detección del fenómeno de Froment, que consiste en el aumento de la rigidez de la articulación explorada cuando se indica al paciente que realice movimientos voluntarios en otras partes del cuerpo ^{2,3}.

- Inestabilidad postural: los pacientes con EP presentan trastornos de la fijación postural, del equilibrio y el enderezamiento, sobre todo en fases avanzadas de la enfermedad. Suelen adoptar una postura en flexión de la cabeza y el tronco y no son capaces de efectuar los ajustes posturales para inclinarse, apoyarse o para enderezarse. Además tienen tendencia a desplazarse a pasos cortos (“como si persiguieran su centro de gravedad”) o incluso a caerse cuando el explorador les da un ligero empujón o si tropiezan con un obstáculo, comenzando en este caso a caminar con pasos rápidos y cortos de forma incontrolada (festinación) ^{2,3}.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de información en la base de datos PubMed, se revisaron los artículos sobre el tema y se tuvo en cuenta que más del 75% tuviera menos de cinco años de publicados. Se empleó el descriptor *Parkinson Disease*. Se realizó un análisis crítico de los artículos recuperados con vistas a seleccionar los de mayor rigor e importancia en el tema.

DESARROLLO

Epidemiología

La mayoría de los estudios muestran una prevalencia de 100 a 300 por 100 mil habitantes. La incidencia se ha descrito en 10.7 por 100 mil habitantes, considerando todas las edades; y hasta 49.5 por 100 mil habitantes tomando en cuenta únicamente a la población mayor de 50 años. Su distribución es universal, y afecta sin diferencia racial o de sexo, aunque con discreto predominio masculino. La mayoría de los reportes describen que la EPI afecta al 1% de las personas mayores de 60 años y al 2% de los mayores de 70 años ⁵.

La población cubana presenta una tendencia al envejecimiento por lo que se puede predecir que la prevalencia de la EP irá en aumento en la próxima década. De mantenerse esta tendencia el número de pacientes con EP se puede incrementar hasta 29 000 en dos décadas ⁶.

Neuropatología

Las alteraciones neuropatológicas fundamentales de la EP son las siguientes: pérdida neuronal en núcleos pigmentados del tallo cerebral, que afecta principalmente a la sustancia nigra pars compacta, y en menor grado al locus coeruleus, área tegmental ventral y núcleo dorsal del vago. La pérdida neuronal en la sustancia nigra pars compacta debe ser como mínimo del 80% para que aparezcan los síntomas típicos de la enfermedad.

Las neuronas supervivientes contienen una acumulación de material en su interior formado por componentes proteicos. Estos depósitos reciben el nombre de cuerpos de Lewy y son el resultado de la existencia de profundas alteraciones en el esqueleto

celular. También se encuentran en el hipotálamo, astas intermediolaterales de la médula dorsal, ganglios simpáticos y parasimpáticos, plexos de Auerbach y Meissner, hipocampo, amígdala y corteza cerebral⁷.

El descubrimiento principal en la genética de la EP es la detección de una mutación en el cromosoma 4q21-q23 (PARK1), específicamente en gen de la α -sinucleína. Este descubrimiento ha significado una auténtica revolución en la genética de la EP pues constituye la primera evidencia directa de que puede ser producida por un defecto genético⁸⁻¹⁰.

Debido a la relevancia que la α -sinucleína tiene en la patogénesis de la EP, componente fundamental de los cuerpos de Lewy, Braak y Braak estudiaron en detalles el patrón temporal en que aparecen los cuerpos y neuritas de Lewy en el sistema nervioso central y lo correlacionan con los síntomas de la enfermedad.

Teniendo en cuenta la fuerte relación que tiene esta proteína con las enfermedades priónicas, algunos autores postulan una extensión/progresión de la EP de una forma semejante a la que ocurre en las enfermedades por priones. Esta teoría *prion-like* de la EP tiene especial relevancia a raíz de estudios recientes que muestran la presencia de cuerpos de Lewy en las células dopaminérgicas implantadas en sujetos con EP, que han recibido un implante estriatal de células dopaminérgicas fetales 14 años antes⁸⁻¹⁵.

Etiopatogenia

La EP es una enfermedad degenerativa, progresiva de etiología actualmente desconocida¹⁶. Los datos que se conocen en la actualidad apoyan una etiología multifactorial, la cual podría ser resultado de los siguientes factores:

1. Envejecimiento: no hay duda que el envejecimiento es el factor de riesgo más importante para su desarrollo. Este factor produce alteraciones en la homeostasis del hierro, da lugar a una disminución de energía y a un aumento de las concentraciones de las especies reactivas de oxígeno, causa alteraciones del citoesqueleto e induce cambios en la cromatina^{2, 5, 9, 16}.

2. Susceptibilidad genética: es conocido que la existencia de antecedentes familiares sugiere la presencia de un factor hereditario. Los estudios de genética molecular permiten la identificación de genes cuyas mutaciones son responsables de la enfermedad en familias concretas con patrones de herencia dominante o recesiva^{7, 13, 17, 18}.

3. Factores ambientales: se sugiere la posibilidad de una relación etiológica entre infecciones virales y EP, basándose en el hecho de que la encefalitis letárgica y algunas encefalitis virales pueden inducir parkinsonismo. Por otro lado, varios estudios plantean la asociación entre el riesgo de padecer EP y alguno de los siguientes factores: residencia en medio rural, exposición a aguas residuales (probablemente epifenómeno de la vida rural), pesticidas o tóxicos industriales y agricultura, sin embargo, a pesar de los múltiples estudios realizados hasta la fecha con respecto a este tema, ningún tóxico ambiental ha demostrado ser un factor de riesgo común en todos ellos ^{2, 5,9, 16}.

Historia natural de la EPI

Los síntomas cardinales de la EPI son el temblor de reposo, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural. La mayoría de los casos comienzan a los 50-70 años de edad. El síntoma inicial más frecuente es el temblor de reposo unilateral, aunque a menudo suele haber también torpeza motora manual o tendencia a arrastrar una pierna durante la marcha. Las características de los signos cardinales de la EP ya fueron ampliamente descritas. Además de los signos motores pueden aparecer otros síntomas, no menos importantes, denominados síntomas no motores ^{19,20} (tabla II).

Tabla II. Síntomas no motores de la EP

Alteraciones neuropsiquiátricas	Deterioro cognitivo, trastornos afectivos (que incluyen ansiedad y depresión) y psicosis.
Disfunción autonómica	Estreñimiento, hipotensión ortostática, trastornos de la sudoración, seborrea, disfunción esfinteriana (urgencia o incontinencia urinaria). Disfunción sexual (dificultad para iniciar o mantener una erección, así como el retraso o inhibición de la eyaculación en los hombres, mientras que en la mujer la inhibición del orgasmo es el problema más común).
Alteraciones sensoriales	Sensación de entumecimiento, tirantez y rigidez.
Trastornos del sueño	Insomnio, fragmentación del sueño, hipersomnolencia y trastornos de conducta del sueño REM.
Alteraciones de los nervios craneales	Visión borrosa, dificultad para la convergencia y la mirada vertical hacia arriba, disartria, disfagia y disfunción olfatoria.
Otras alteraciones	Alteraciones respiratorias sobre todo patrón restrictivo por espirometría y alteraciones de la vía aérea superior) y pérdida de la masa ósea.

Se desconoce con certeza cuánto tiempo se encuentra presente la enfermedad antes de que los síntomas cardinales aparezcan. El desarrollo de estudios epidemiológicos, clínicos, genéticos y patológicos sugieren que la disfunción neuronal comienza mucho antes de la aparición de los rasgos motores. El término enfermedad de Parkinson "premotora" es usado para definir sujetos con rasgos clínicos como hiposmia, constipación o trastornos de conducta durante el sueño REM, quienes tienen cambios patológicos y eventualmente desarrollarán los rasgos motores clásicos de la enfermedad, que permiten realizar el diagnóstico utilizando los criterios establecidos ²¹⁻²³.

La EP premotora puede ser dividida en diferentes fases basada en la presencia de elementos clínicos, fisiológicos o marcadores de riesgo de la enfermedad^{22, 24}.

- Fase prefisiológica: en esta fase los pacientes no presentan evidencias sugestivas de EP, pero presentan rasgos como ejemplo: una mutación genética que le confiere al individuo un alto riesgo de desarrollar la enfermedad en el futuro ^{25,22}.

- Fase preclínica: la fase preclínica de la EP se refiere a cambios fisiológicos que se detectan con el uso de biomarcadores en ausencia de rasgos clínicos. Cambios en estudios de neuroimagen funcional como ¹²³I-FP-CIT (marcador de la proteína transportadora de dopamina) y ¹²³I-IBZM (marcador de los receptores D2) son ejemplos de marcadores clínicos ^{26,22}.

- Fase premotora: los pacientes presentan síntomas que incluyen disfunción autonómica, pérdida del olfato, constipación, trastornos neuropsiquiátricos como depresión, así como trastornos del sueño ^{27,22}.

- Fase prediagnóstica: en esta fase los pacientes presentan síntomas clásicos de la EP, pero técnicamente no cumplen los criterios requeridos para el diagnóstico de la enfermedad ²⁸⁻³⁰.

La enfermedad es progresiva pero de forma lenta. Con anterioridad al advenimiento del tratamiento farmacológico se definieron diversos estadios de la enfermedad, los llamados estadios de Hoehn y Yahr que muestran con actual vigencia los rasgos clínicos más relevantes en la evolución de la enfermedad (tabla III).

Tabla III. Estadios evolutivos en la EP según Hoehn Yahr (modificados)

Estadio 0	Ausencia de signos de la enfermedad
Estadio 1	Enfermedad sólo unilateral
Estadio 1,5	Enfermedad unilateral y axial
Estadio 2	Enfermedad bilateral con sintomatología leve sin trastornos de los reflejos posturales
Estadio 2,5	Enfermedad bilateral con sintomatología leve con recuperación en el test del empujón
Estadio 3	Enfermedad bilateral con sintomatología leve-moderada y trastorno de los reflejos posturales, físicamente el paciente es independiente
Estadio 4	Incapacidad importante derivada de la enfermedad pero aún es capaz de caminar sin ayuda
Estadio 5	Sin ayuda, el paciente está en la silla de ruedas o en la cama

La EP no es causa directa de muerte, aunque sí es una causa subyacente o contribuyente. La mortalidad se encuentra aumentada en los pacientes con demencia asociada a la enfermedad y en los pacientes en los que la enfermedad empezó a una edad más avanzada ³¹.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial entre los distintos síndromes parkinsonianos es un reto fascinante y no exento de dificultad, fundamentalmente en el momento inicial. Las enfermedades que se deben tener en cuenta cuando se hace el diagnóstico de EP se presentan a continuación (tabla IV) ³².

Tabla IV. Diagnóstico diferencial de la EPI

Parkinsonismo juvenil	Wilson, Hallervorden-Spatz, Huntington, coreoacantocitosis
Parkinsonismo de reciente comienzo y curso rápidamente progresivo	Fármacos, hematomas subdural bilateral
Parkinsonismo muy asimétrico	DCBG, tumores cerebrales, hemiparkinsonismo-hemiatrofia
Parkinsonismo con comienzo simétrico	AMS, PV e hidrocefalia
Parkinsonismo no tembloroso	PSP, AMS, PV e hidrocefalia
Parkinsonismo con mioclonías	DCBG, AMS, Creutzfeldt-Jakob
Parkinsonismo con inestabilidad postural	PSP, AMS, hidrocefalia
Parkinsonismo con ataxia	AMS
Parkinsonismo con piramidalismo	AMS, DCBG, PV e hidrocefalia
Parkinsonismo con demencia	Enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, Alzheimer, Creutzfeldt-Jakob, PSP, demencia multiinfarto
Parkinsonismo con alteraciones oculomotoras	PSP, AMS, DCBG
Disautonomías	AMS (Shy-Drager)

DCBG: degeneración corticobasal gangliónica, AMS: atrofia multisistémica, PV: parkinsonismo vascular, PSP: parálisis supranuclear progresiva

Estudios complementarios

Neuroimagen

La tomografía axial computarizada (TAC) únicamente será útil en aquellos pacientes con parkinsonismo de la mitad inferior del cuerpo para descartar hidrocefalia normotensa. La imagen por resonancia magnética (IRM) no dispone de marcadores específicos para EPI, aunque en algunos casos, en IRM de campo alto, es posible demostrar la pars compacta y pars reticular de la sustancia nigra con secuencias de T2, FLAIR y ecogradiante rápido (GRASS), además se logran observar depósitos de hierro en estas estructuras ^{33,34}. En el PET utilizando fluorodopa se puede detectar la captación de la fluorodopa en los ganglios basales. Esta captación se va perdiendo en el curso de la evolución, a pesar de lo anterior, aún no se considera útil en el diagnóstico de la EPI ³⁵⁻³⁸.

Gammagrafía cardíaca con ^{123}I -MIBG

Aporta datos sobre el estadio de la innervación posganglionar cardíaca, evaluando la integridad y distribución de las células noradrenérgicas del sistema simpático posganglionar, el cual se ve afectado en fases iniciales de la EP ³⁵⁻³⁹.

Sonografía transcraneal

Más del 90% de los pacientes con diagnóstico clínico de EP muestran hiperecogenicidad en la sustancia nigra en relación con los controles. Se ha sugerido incluso como marcador de diagnóstico diferencial ³⁹.

Estudio de otros síntomas clínicos

Más del 90% de los pacientes con EP presentan hiposmia en algún momento de la evolución de la enfermedad. Con el test de olfacción de la universidad de Pensilvania se obtiene menor puntuación en EP y enfermedad de cuerpos de Lewy, que en controles sanos u otros síndromes parkinsonianos ³⁹.

Estudios genéticos

Los avances en el campo de la genética han llevado al descubrimiento de varios genes (con transmisión tanto autosómica dominante como autosómica recesiva) causantes de EPI y parkinsonismo. En la actualidad, sólo un 20% de los casos de parkinsonismo de inicio precoz y no más del 3% de todos los casos de EP se deben a mutaciones reconocibles en genes específicos ^{40,41}.

Otros biomarcadores

Se basan en la búsqueda de anticuerpos contra determinadas sustancias, como la neuromelanina (ésta es secundaria a la muerte neuronal y no es metabolizada ni degradada enzimáticamente) ⁴², la α -sinucleína, así como otros biomarcadores enunciados cuando hicimos alusión a La EP premotora, todo ello aún en fases precoces de investigación ^{22,26}.

Tratamiento para la EP

Tratamiento neuroprotector

Hoy día no se ha podido afirmar con certeza que se disponga de una terapia neuroprotectora en la EP. Sin embargo algunos estudios sugieren el potencial neuroprotector de fármacos como los inhibidores de la monoaminoxidasa-B (MAO-B) y los agonistas dopaminérgicos ⁴³.

Levodopa

La levodopa, precursor natural de la dopamina, su transformación tiene lugar en el sistema nervioso central por medio del enzima dopadecarboxilasa. Es el fármaco antiparkinsoniano por vía oral más potente. La asociación de la levodopa a un inhibidor de la dopadecarboxilasa periférica (carbidopa o benserazida) aumenta la biodisponibilidad de dopamina cerebral y mejora sustancialmente la tolerancia de los pacientes al tratamiento con este fármaco. Dosis inicial: 50-100 mg /día e incrementar 50-100 mg cada 4-6 días hasta una dosis media de 300-600 mg. Dosis máxima: 2000 mg/día ^{45,46}.

Agonistas dopaminérgicos

Los agonistas dopaminérgicos (AD) se pueden clasificar en ergóticos y no ergóticos. Los derivados ergóticos (bromocriptina, cabergolina, pergolida y lisurida) están actualmente en desuso en España y otros países del mundo por el riesgo de fibrosis pleuropulmonar y valvulopatía cardíaca. Los agonistas no ergóticos incluyen la apomorfina, pramipexol, ropinirol, rotigotina y piribedilo.

Bromocriptina: la dosis inicial es de 1,25 mg en la noche, la que se aumenta de 1,25 mg hasta 7,5 mg diarios; según la respuesta, se incrementa gradualmente cada 15 o 20 días hasta llegar a 30 mg diarios. Cabergolina: se recomienda una dosis de 2-6 mg/día. Pergolida se comienza con 0,05 mg que se aumentan lentamente hasta 1 a 3 mg diarios en 3 tomas. Lisurida se comienza con 0,1 mg 2 veces al día, que se aumentan lentamente hasta alcanzar 2 a 4 mg/día en 4 tomas. Ropinirol se recomienda iniciar con 0.25 mg/8 h hasta alcanzar 1,5-3 mg/8 h.

Pramipexol: la dosis media recomendada es 0.7 mg/ 8 h. Rotigotina: se inicia con parches de 2 mg/ 24 h durante una semana e ir aumentando cada semana 2 mg hasta el control sintomático o hasta la aparición de efectos adversos. La apomorfina es un AD que administrado en inyección subcutánea se usa para tratar de manera puntual los episodios *off*, dado que mejora rápidamente los síntomas por sus propiedades farmacocinéticas. La limitación en su uso consiste en la duración corta de su efecto, alrededor de 1 hora. Se utiliza en dosis de 2-9 mg/dosis ⁴⁴.

Antagonistas no competitivo de la N-metil-D- aspartato

Amantadina: útil en el tratamiento de la EP y bien tolerado, pero menos eficaz que la levodopa; puede usarse como monoterapia al inicio, cuando los síntomas son leves, pero su eficacia disminuye después de algunos meses de tratamiento. El mecanismo de producción que se ha sugerido es que se trata de un antagonista de los receptores de la N-metil-D-aspartato (NMDA). En general se administran 200-300 mg diarios divididos en 2 o 3 tomas ^{45,46}.

Inhibidores de la COMT (Catecol-O- Metil Transferasa)

La COMT constituye la segunda vía metabólica de la dopamina y con el uso de inhibidores de esta enzima se inhibe la degradación de la dopamina y aumenta su biodisponibilidad. Estos preparados (tolcapone, entacapone y nitecapone), cuyos resultados son alentadores, disminuyen el tiempo *off* de las fluctuaciones motoras. Entacapone: dosis media de 200 mg con cada dosis de levodopa y tolcapone: dosis media de 100-200 mg/8 h ^{45,46}.

Inhibidores de la monoaminoxidasa B (MAO B)

La MAO-B es una de las dos vías del catabolismo de la dopamina. Al disminuir el catabolismo y la recaptación de dopamina, se incrementan los niveles de ésta en el espacio sináptico. Cuando se administra es necesario reducir la cantidad de levodopa para que así no aumenten o aparezcan las discinesias. Dentro de este grupo farmacológico se encuentran la seleginina (dosis media de 5-10 mg/día) y rasagilina (dosis media de 1mg/día) ⁴³⁻⁴⁷.

Anticolinérgicos

El mecanismo de acción parece relacionado con el bloqueo muscarínico de las neuronas colinérgicas del cuerpo estriado y son más eficaces en la mejoría del temblor y la rigidez. La efectividad de estos medicamentos no es superior a la de la levodopa. Los fármacos de uso más comunes son trihexifenidilo (dosis media de 6-10 mg/día en 3-4 tomas), biperideno (dosis media de 6-10 mg/día) y prociclina (dosis media de 7,5 mg/6 horas) ^{45,46}.

Tratamiento de los síntomas no motores

Se ha constatado la eficacia de los neurolépticos atípicos como clozapina o quetiapina en el control de los síntomas psicóticos. También se ha demostrado una mejoría en la cognición de los pacientes con EP mediante el tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa como la rivastigmina. Los trastornos del sueño son otras alteraciones que precisan intervención médica, así como los síntomas disautonómicos, muy frecuentes en la EP avanzada.

Tratamiento neurorestaurador

Otra opción de tratamiento, aún en fase de investigación, son las técnicas de restauración neuronal que intentan corregir el defecto bioquímico inicial de la EP, la pérdida de dopamina, reemplazando las células dopaminérgicas perdidas 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 neurotróficos que hasta el momento no han demostrado eficacia suficiente en los estudios efectuados ⁴⁶.

Tratamiento quirúrgico

El avance científico ha hecho posible un mejor conocimiento de la enfermedad, lo que ha llevado a la búsqueda de nuevas alternativas de tratamiento. Además existe la necesidad urgente de resolver las complicaciones que aparecen por el uso de levodopa de forma crónica (discinecias) ⁴⁸.

La cirugía funcional incluye un conjunto de procedimientos quirúrgicos, ablativos y de estimulación cerebral que intenta compensar el funcionamiento anormal producido por la falta crónica de dopamina en los ganglios de la base, mejorando, por tanto, los síntomas de la enfermedad. La cirugía funcional trata de normalizar la actividad alterada de estos núcleos, lo cual se consigue mediante la destrucción de los núcleos que muestran un funcionalismo alterado, como el globo pálido interno (Gpi) o el núcleo subtalámico (NST), con técnicas ablativas como la palidotomía y la subtalamotomía o por medio de la neuroinhibición de los mismos núcleos con una estimulación neuronal de alta frecuencia (estimulación cerebral profunda).

No todos los pacientes afectados de EP son candidatos a ser intervenidos. Buenos candidatos son los pacientes con incapacidad funcional producida por complicaciones motoras refractarias al tratamiento farmacológico, que no sufran enfermedades generales que contraindiquen la cirugía, deterioro cognitivo o alteraciones psicoafectivas que impidan una adecuada colaboración durante la intervención. La experiencia ha demostrado que los beneficios clínicos obtenidos se mantienen estables a los 5 años de la intervención, pues el estado motor muestra una mejoría de más del 50% a los 5 años^{49,50}.

En la actualidad, la estimulación cerebral profunda ofrece ventajas sobre los procesos ablativos, especialmente por su reversibilidad, al existir la posibilidad de ser aplicada simultáneamente en ambos hemisferios cerebrales con menor número de complicaciones. En cuanto a la estimulación bilateral, no está plenamente establecido cuál debería ser el núcleo de elección (Gpi o NST). Sin embargo, el NST parece mejorar todos los síntomas cardinales de la EP⁵⁰. No obstante, en nuestra opinión, es necesario un mayor número de estudios prospectivos y doble ciego para confirmar que el NST es la diana de elección para el tratamiento de los síntomas motores de la EP.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008; 79: 368-76.
2. Rojo A. Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. En: Rey Pérez A. Enfermedad de parkinson y otros parkinsonismos. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010.p.1-18.
3. Schapira AHV, Kulisevsky J. Características clínicas: motoras y no motoras. En: La enfermedad de Parkinson. New York: Editorial Oxford University Press; 2011.p.17-25.

4. Martínez Castrillo JC, Fernández Jornada V, García Ruiz P. Diagnóstico diferencial y algoritmo diagnóstico de los síndromes Rígido-Acinético. En: Mateos V, Luquin MR. Fronteras actuales en enfermedad de Parkinson. Madrid: Editorial Luzans; 2010.p.77-95.
5. Jankovic J. Progression of Parkinson's disease. Are we making progress in charting the course? Arch Neurol. 2005; 62:351-352.
6. Álvarez Sánchez M. Bases metodológicas. En: Guías de prácticas clínicas basadas en la evidencia Enfermedad de Parkinson. La Habana: Editorial ECIMED; 2011.p.1
7. Dickson DW. Neuropathology of Parkinsonian Disorders. En: Jankovic J, Tolosa E. Parkinson's Disease & Movement Disorders. 5th Ed. Texas: Editorial Lippincott Williams & Wilkins; 2007.p. 272-282.
8. Kordower JH, Chu Y, Hauser RA. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. Nat Med. 2008; 14:504-6.
9. Luquin Puido MR, Sánchez Pernaute R. Investigación básica en la enfermedad de Parkinson. ¿Por dónde y hacia dónde vamos? En: Mateos V, Luquin MR. Fronteras actuales en enfermedad de Parkinson. Madrid: Editorial Luzans; 2010.p.7-24.
10. Lin X, Parisiadou L, Gu XL. Leucine-rich repeat kinase 2 regulates the progression of neuropathology induced by Parkinson's disease related mutant alpha-synuclein. Neuron. 2010; 64: 807-827.
11. Dehay B, Bove J, Rodríguez-Muela N. Pathogenic lysosomal depletion in Parkinson's disease. J Neurosci. 2010; 30: 12535-12544.
12. Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Freeman TB, Olanow CW. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. Nat Med. 2008; 14:504-506.
13. Desplats P, Lee HJ, Bae EJ. Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of alphasynuclein. Proc Natl Acad Sci. 2010; 106:13010-13015.

14. Hansen C, Angot E, Bergstro AL. α -Synuclein propagates from mouse brain to grafted dopaminergic neurons and seeds aggregation in cultured human cells. *J Clin Invest*. 2011; 121: 715–725.
15. Jao CC, Hegde BG, Chen J, Haworth IS, Langen R. Structure of membrane-bound α -synuclein from site-directed spin labeling and computational refinement. *Proc Natl Acad Sci*. 2009; 105:19666–19671.
16. Tan EK, Reichmann H. causas de la enfermedad de Parkinson: genética, ambiente y patogenia. En: *La enfermedad de Parkinson*. New York: Editorial Oxford University Press; 2011.p.5-16.
17. Goldwurm S, Zini M, Mariani L, Tesei S, Miceli R, Sironi F, et al. Evaluation of LRRK2 G2019S penetrance: relevance for genetic counseling in Parkinson disease. *Neurol*. 2007; 68: 1141-3.
18. Moore O, Shifrin C, Levin S, Knaanin J, Gliadi N. Do Ashkenazi Jew patients with Parkinson's disease want to be acquainted about their G2019S mutation status in the LRRK2 gene? *Mov Disord*. 2007; Suppl 16:131.
19. Kulisevsky Jornada V, Pagonabarraga J. Trastorno cognitivos y conductuales en la enfermedad de Parkinson. En: Rey Pérez A. *Enfermedad de parkinson y otros parkinsonismos*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010.p.69-93.
20. Schapira AHV, Kulisevsky J. Características clínicas: motoras y no motoras. En: *La enfermedad de Parkinson*. New York: Editorial Oxford University Press; 2011.p.17-25.
21. Stern MB, Lang A, Poewe W. Toward a redefinition of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012; 27:54–60.
22. Siderowf A, Lang AE. Premotor Parkinson's Disease: Concepts and Definitions. *Mov Disord*. 2012; 27(5):608-16.
23. Gaig C, Tolosa E. When does Parkinson's disease begin? *Mov Disord*. 2009; 24 (Suppl 2):S656– S664.
24. Iranzo A, Lomen AF, Stockne RH. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients

with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *Lancet Neurol.* 2011; 9:1070–1077.

25. Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 583–590.

26. Piccin IP, Burn DJ, Ceravolo R. The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Ann. Neurol.* 1999; 45:577–582.

27. Iranzo A, Lomena F, Stockner H. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *Lancet Neurol.* 2011; 9:1070–1077.

28. Savica R, Rocca WA, Ahlskog JE. When does Parkinson disease start? *Arch. Neurol.* 2010; 67:798–801.

29. Arabia G, Grossardt BR, Colligan RC. Novelty seeking and introversion do not predict the long-term risk of Parkinson disease. *Neurol.* 2010; 75:349–357.

30. Diederich NJ, Pieri V, Hipp G, Rufra O, Blyth S, Vaillant M. Discriminative power of different nonmotor signs in early Parkinson's disease. A case-control study. *Mov Disord.* 2010; 25:882–887.

31. Tolosa E, Gaig C, Santamaría J, Compta Y. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology.* 2009; 72 (Suppl 7): S12–20.

32. Klassen BT, Adler CH. Diagnóstico diferencial. En: *La enfermedad de Parkinson.* New York: Editorial Oxford University Press; 2011.p.27–37.

33. Shulz J, Skalej M, Wedekind D, Luft AR, Abele M, Voigt K, et al. Magnetic resonance imaging-based volumetry differentiates idiopathic Parkinson's syndrome from multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol.* 1999; 45: 65–74.

34. Leenders NL. Neuroimagen. En: *La enfermedad de Parkinson.* New York: Editorial Oxford University Press; 2011.p.41–53.

35. Arbizu Lostao J, Fuentes Fernandez R. Técnicas de neuroimagen funcional aplicadas al estudio de la enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos. En: Mateos V, Luquin MR. Fronteras actuales en enfermedad de Parkinson. Madrid: Editorial Luzans; 2010.p.53-76.
36. Poston KL, Eidelberg D. 18F-Fluorodeoxyglucose PET in the evaluation of Parkinson disease. PET Clin. 2010; 5: 55-64.
37. Cesar Ignacio A. Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson y técnicas auxiliares. En: García Ruiz-Espiga P, Martínez Castrillo JC. Guía oficial de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson 2010. Barcelona: Editorial Prous Science; 2010. p. 53-65.
38. Kalra S, Grosset DG, Benamer HTS. Differentiating vascular parkinsonism from idiopathic Parkinson's disease: A systematic review. Mov. Disord. 2010; 25: 149-56.
39. Arias-Rodríguez MG, De la Tassa M. Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. Rev Neurol. 2009; 48 (Supl 1): S21-S25.
40. Linazasoro G. Utilidad de nuevas herramientas en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson: necesidad de regulación. Neurol. 2005; 20: 323-5.
41. McInerney-Leo A, Hadley DW, Gwinn-Hardy K, Hardy J. Genetic testing in Parkinson's disease. Mov Disord. 2005; 20: 1-10.
42. Gerlach M, Hendrich A, Hueber R, Jost W, Winkler J, Woitalla D, et al. Early detection of Parkinson's disease: unmet needs. Neurodegenerative Dis. 2008; 5: 137-9.
43. Rascol O. Neuroprotección y modificación de la enfermedad de Parkinson. En: La enfermedad de Parkinson. New York: Editorial Oxford University Press; 2011.p.113-124.
44. Linazasoro Cristóbal G, Van Blercom N. Nuevos fármacos para la enfermedad de Parkinson. En: Mateos V, Luquin MR. Fronteras actuales en enfermedad de Parkinson. Madrid: Editorial Luzans ; 2010.p.97-110.
45. Aspira AHV, Schrag A. El tratamiento en la enfermedad de parkinson temprana. En: La enfermedad de Parkinson. New York : Ed. Oxford University Press; 2011.p.55-69.

46. Hauser RA, Lew MF, Hurtig HI, Ondo WG, Wojcieszek J, Fitzer-Attas CJ. Long-term outcome of early versus delayed rasagiline treatment in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24(4):564-73.

47. Martínez Torres I, Limounsín P. Cirugía en la enfermedad de Parkinson. En: *La enfermedad de Parkinson*. New York: Editorial Oxford University Press; 2011.p.99-111.

48. Meta SH, Seit KD. Tratamiento de los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson: genética, ambiente y patogenia. En: *La enfermedad de Parkinson*. New York: Editorial Oxford University Press; 2011.p.83-97.

49. Ibarro P, Gil-Alzueta MC. Abordaje práctico de las discinesias en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol.* 2012; 54 (Supl 5): S33-40.

50. Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Palazón-García E, Perona-Moratalla AB, García-Muñozguren S. Estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol.* 2012; 54 (Supl 5): S1-8.

Recibido: 11 de marzo de 2013

Aprobado: 8 de abril de 2013

Dr. *Jorge Michel Rodríguez Pupo*. Hospital Docente Universitario Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba.

Correo electrónico: yuna@hvil.hlg.sld.cu