



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

PERFIL COGNITIVO Y CONDUCTUAL EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

TESIS CON MOTIVO DE OBTENCIÓN DE
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
NEUROLOGÍA

PRESENTA: DR JOSÉ FRANCISCO PASCACIO ASTUDILLO

TUTOR DE TESIS: DRA MINERVA LÓPEZ RUÍZ

PROFESOR TITULAR: DRA MINERVA LÓPEZ RUÍZ



DR. EDUARDO LICEAGA

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL, A 31 DE JULIO DEL 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. NOE VARGAS TENTORI
JEFE DE SERVICIO DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

DRA. MINERVA LÓPEZ RUÍZ
JEFE DE SERVICIO DE NEUROLOGÍA CLINICA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

DRA. MINERVA LÓPEZ RUÍZ
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE NEUROLOGÍA CLINICA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

DEDICATORIA

A mi Madre por el apoyo y amor incondicional cada día, guiarme por la vida, y estar siempre conmigo, ser fuente de inspiración en mi vida

A mi Padre por enseñarme a enfrentar la vida con entereza y el valor de las cosas, por impulsarme para lograr todos mis objetivos y ser mejor ser humano cada día.

A toda mi familia por ser parte importante de mi vida y formación como ser humano.

A mis amigos y todas las personas que han formado parte especial en mi vida, que también han contribuido en este logro y que siempre me han dado su más sincero y total apoyo cada momento

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. José Sergio Zenteno Vacherón por ser un ejemplo a seguir y un maestro en toda la extensión de la palabra y que con su gran sabiduría y calidad como médico y ser humano ha contribuido de manera importante en mi formación como médico especialista

A la Dra. Minerva López Ruíz por sus consejos, enseñanzas, ímpetu y valiosa aportación para poder lograr este objetivo

Al Dr. Joel Orozco Paredes por guiarme en este camino y contribuir en mi formación

A la Dr. Gil Playas Pérez por su apoyo y orientación

A la Dra. Claudia Eliza Alfaro Tapia por su paciencia y dedicación

A la Dra. Rosalía Vázquez Alfaro por su guía y experiencia

Al Dr. David Trejo Martínez por su apoyo y valioso aporte

A la Dra. Hayde Duran Meza por su apoyo incondicional

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
a) Definición	8
b) Historia	9
c) Epidemiología	11
d) Fisiopatología	12
e) Manifestaciones clínicas	25
f) Criterios diagnósticos	35
g) Tratamiento	39
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	47
JUSTIFICACIÓN	48
HIPÓTESIS	49
OBJETIVOS	49
DISEÑO	50
MATERIAL Y MÉTODOS	50
a) Tamaño de la muestra	50
b) Criterios de inclusión	51
c) Criterios de exclusión	51
d) Criterios de eliminación	51
e) Obtención de datos	52
f) Análisis estadístico	52
RESULTADOS	53
DISCUSIÓN	55
CONCLUSIÓN	56
ANEXOS	57
BIBLIOGRAFÍA	60

INTRODUCCION

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo más prevalente en la actualidad.

Las alteraciones clínicas como bradicinesia, rigidez, temblor postural e inestabilidad postural y algunos presentan también alteraciones autonómicas, cognitivas y psiquiátricas, corresponden a la pérdida de más del 80% de las neuronas dopaminérgicas de la parte compacta de la sustancia negra (SNpc), la cual ocasiona la denervación dopaminérgica de los ganglios basales, fundamentalmente de la región motora (putamen), pero también de las regiones asociativa y de aprendizaje (núcleo caudado), y emocional y de recompensa (nucleus accumbens), se extienden a otras regiones y neurotransmisores, involucrando al locus coeruleus, la corteza cerebral, la sustancia innominada y núcleos del sistema nervioso autónomo, con pérdida de neuronas noradrenérgicas, colinérgicas y serotoninérgicas

Las neuronas dopaminérgicas remanentes en la SNpc presentan inclusiones citoplasmáticas, denominadas cuerpos de Lewy, que contienen α -sinucleína y ubiquitina, entre otras proteínas. No todas las neuronas dopaminérgicas son igualmente vulnerables al proceso neurodegenerativo, y hay una topografía definida de despoblación neuronal que coincide con un aumento significativo de las células astrogliales y las microgliales activadas

En la enfermedad de Parkinson existen trastornos no motores, dentro de los cuales encontramos los Trastornos en el Control de Impulsos (TCI). Los cuales pueden definirse como aquellos trastornos de la conducta caracterizados por un déficit en la inhibición de respuestas y la búsqueda de nuevas sensaciones, que conduce a la realización de conductas desadaptadas cuyo objetivo es la satisfacción o el placer inmediato, infravalorando el riesgo y los potenciales efectos perjudiciales para quien los realiza o a los demás (DSM IV).

La frecuente asociación entre los TCI y la EP sugiere la existencia de un sustrato neurobiológico común en la etiopatogenia de ambos trastornos, sin embargo resulta difícil

distinguir los fenómenos que son propios de la EP (primarios) y aquellos que son secundarios al tratamiento farmacológico, ya que actúan en los mismos circuitos cerebrales.

Los medicamentos mayormente relacionados a la aparición de TCI en pacientes con EP es el grupo de los agonistas dopaminérgicos, entre los que se encuentra el Pramipexol, que es un potente agonista dopaminérgico relacionado con los receptores D3-, que actúa principalmente en el estriado ventral. Pero no todos los pacientes presentan dichas alteraciones, posiblemente debido al efecto de otras variables individuales como la vulnerabilidad a los tratamientos dopaminérgicos y a la susceptibilidad del medicamento.

a) DEFINICIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es una abiotrofia, la segunda enfermedad neurodegenerativa tras la enfermedad de Alzheimer, debida a la pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra del mesencéfalo, caracterizada por la tríada motora de temblor en reposo, rigidez y enlentecimiento de los movimientos (bradicinesia) o incapacidad de iniciar los mismos (acinesia), además de las alteraciones en la postura y la marcha

b) HISTORIA

El primero en describir la enfermedad que lleva su nombre fue James Parkinson, en 1817. Parkinson pensaba que la causa de la enfermedad era una alteración en el funcionamiento de la médula espinal, que podría extenderse al bulbo raquídeo, resaltando que no existía “modificación del intelecto ni de los sentidos”.

En 1880, Jean-Martin Charcot bautizó la parálisis agitante como “enfermedad de Parkinson”, y utilizó la escopolamina para el tratamiento del temblor.

La sustancia nigra del mesencéfalo había sido descubierta por Félix Vicq d’Azyr. Más de un siglo después, Paul Blocq y Georges Marinesco establecieron su papel en la enfermedad de Parkinson a partir del hallazgo, en un paciente tuberculoso que padecía de temblor en el hemicuerpo contralateral, de un absceso en la sustancia nigra.

Dos años después, en 1895, Edouard Brissaud sugirió una etiología vascular de la enfermedad de Parkinson. En 1913, el patólogo alemán Friederich Lewy describió los cuerpos que llevan su nombre y los propuso como marcador de la enfermedad.

Entre 1918 y 1920 la epidemia mundial (pandemia) de influenza española, descrita por Von Economo, ocasionó que alrededor de cinco millones de personas desarrollaran síntomas parkinsonianos después de haberla padecido.

En 1919 Constantin Trétiakoff, validó la hipótesis propuesta por Brissaud al describir la pérdida de las neuronas en esa área del mesencéfalo tanto en el Parkinson idiopático como en el postencefáltico.

Hacia la década de 1940, el tratamiento original de la enfermedad de Parkinson era quirúrgico basado en los trabajos originales de Spiegel y Wycis en los ganglios basales, concretamente la lesión en el tálamo, los campos de Forel y la región subtalámica, para posteriormente ser modificado por Cooper al ligar la arteria coroideo posterior, y usarse el globo pálido también como blanco.

Fenelon y Guiot, en 1955, al lesionar el *globus pallidus*, tuvieron éxito en 73% de sus pacientes. Sin embargo, en 1956, Arvid Carlsson descubrió la alteración en la concentración de la dopamina y sostuvo que la sintomatología parkinsoniana se debía a la disminución de este neurotransmisor, por lo que recibió, en el año 2000, el Premio Nobel de Fisiología.

En 1960, Hornykiewicz y Birkmayer inyectaron Dopa a pacientes con enfermedad de Parkinson, y con ello observaron resultados espectaculares. En 1967, George Constantin Cotzias, del Laboratorio Nacional Brookhaven de Nueva York, administró levodopa (L-Dopa) por vía oral, creando así un método terapéutico efectivo. La utilización de la cirugía fue en declive hasta la década de 1980, cuando se evidenció que la sola utilización del medicamento no podía curar la enfermedad, además de la presencia de otros efectos secundarios.

Con una mejor comprensión de la patogenia, los esfuerzos se encaminaron a abordar quirúrgicamente otros sitios de los ganglios basales mediante el implante de tejidos, la estimulación profunda en los núcleos ya conocidos, además del núcleo subtalámico, así como el uso de la radiocirugía.

c) EPIDEMIOLOGIA

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer, que afecta a 1% de la población mayor de 55 años y a 3% de la mayor de 70 años.

La edad promedio de inicio son los 60 años de edad y en 80% de los casos los pacientes desarrollan esta enfermedad entre los 40 y los 70 años de edad; sólo 5% presentan síntomas antes de los 40 años.

Las personas que desarrollan la enfermedad entre los 21 y los 40 años son diagnosticadas con enfermedad de Parkinson de aparición temprana y de origen genético; el inicio a distintas edades puede limitar su diagnóstico.

La Organización Mundial de la Salud considera que cerca de 40 millones de personas padecen la enfermedad y un 30% adicional no ha sido diagnosticado. En nuestro país, de acuerdo con la Secretaría de Salud, afecta a medio millón de mexicanos mayores de 60 años.

En la actualidad en México no se cuentan con estudios epidemiológicos acerca de la prevalencia o incidencia de la enfermedad; de acuerdo al conteo de población y vivienda realizada en el 2005, de parte del INEGI el 8.1% de la población en México se encuentra en este grupo de edad, lo que implicaría una prevalencia aproximada de 83000 y 166,600 personas con enfermedad de Parkinson en México

d) FISIOPATOLOGÍA

1.- El metabolismo de la dopamina

En condiciones de pH normal, las neuronas dopaminérgicas se exponen a estrés oxidativo por el metabolismo propio de la dopamina, que produce varias moléculas que actúan como neurotóxicas endógenas tales como: la dopamina-quinona, los radicales superóxido, y el peróxido de hidrógeno

Alternativamente, la dopamina puede desaminarse por la enzima monoamino oxidasa (MAO) produciendo ácido 3,4-hidroxifenilacético (DOPAC) y peróxido de hidrógeno

El superóxido no es una molécula altamente reactiva, pero al convertirse en peróxido de hidrógeno por acción de la superóxido dismutasa (SOD), o en radicales peroxinitritos lábiles en presencia de óxido nítrico, se vuelve altamente reactivo. El peróxido de hidrógeno (H_2O_2) es relativamente inocuo, pero por una reacción catalizada por hierro (Fe^{2+}) se producen radicales hidroxilo altamente citotóxicos. Cabe mencionar que en la *substancia nigra* la concentración de Fe^{2+} siempre es más alta que en otras regiones del cerebro, lo que puede facilitar el desarrollo y establecimiento de la EP si la reacción entre el H_2O_2 y el Fe^{2+} estuviese aumentada

Las especies reactivas de oxígeno generadas por metabolismo de la dopamina originan alteraciones en las funciones de las proteínas del DNA, y de algunos lípidos de la neurona. Una consecuencia inmediata del daño en los lípidos es la pérdida de la integridad membranal, lo que modifica la permeabilidad iónica, lo cual puede perturbar las propiedades eléctricas de la membrana, facilitando la toxicidad

Por todo lo anteriormente expuesto es imperativo que la dopamina sea inocua para la neurona, y esto se logra almacenándola rápidamente dentro de las vesículas sinápticas, donde gracias al pH bajo y ausencia de la MAO, se tienen las condiciones adecuadas para

mantener estable a la dopamina. El secuestro de dopamina por las vesículas sinápticas es el principal mecanismo por el cual las neuronas de la *substantia nigra* se protegen de los efectos dañinos de su oxidación

DNA mitocondrial aumenta más de 15 veces en comparación con el DNA nuclear, lo que se atribuye a fallas en la capacidad del glutatión para eliminar los radicales libres, condición que se aumenta proporcionalmente al incremento de la edad.

En la enfermedad de Parkinson las células de la *substantia nigra* parecen estar en un elevado estado de estrés oxidativo, lo que se deduce por el aumento en productos de la oxidación de lípidos, proteínas y DNA; sin embargo, es posible que este aumento sea compensado por el incremento en la actividad de los sistemas antioxidantes

2.- Estrés oxidativo

El estrés oxidativo es una condición dañina para las neuronas dopaminérgicas, y resulta de la eliminación deficiente de las especies reactivas de oxígeno que se generan por las reacciones relacionadas con la dopamina.

Normalmente las especies reactivas son eliminadas por sistemas antioxidantes intracelulares, sin embargo, como resultado del proceso normal de envejecimiento, o por alguna alteración patológica, estos mecanismos se encuentran dañados. En los organismos senescentes la actividad del glutatión se encuentra reducida, lo que aumenta los carbonilos de las proteínas en todos los tejidos, incluyendo al cerebro; adicionalmente, el daño oxidativo del DNA mitocondrial aumenta más de 15 veces en comparación con el DNA nuclear, lo que se atribuye a fallas en la capacidad del glutatión para eliminar los radicales libres, condición que se aumenta proporcionalmente al incremento de la edad.

En la enfermedad de Parkinson las células de la *substantia nigra* parecen estar en un elevado estado de estrés oxidativo, lo que se deduce por el aumento en productos de la

oxidación de lípidos, proteínas y DNA; sin embargo, es posible que este aumento sea compensado por el incremento en la actividad de los sistemas antioxidantes

En la *sustancia nigra* de pacientes parkinsonicos es posible detectar las alteraciones oxidativas utilizando diferentes marcadores como el malondialdehido, el cual se encuentra aumentado hasta diez veces más de su valor normal. La concentración de 4-hidroxinonal (que indica la oxidación de lípidos), se encuentra incrementada en un 58% de las neuronas sobrevivientes en comparación con el 9% encontrado en individuos sanos. La 8-hidroxi-guanosina (producto de la oxidación de RNA y DNA) se encuentra marcadamente aumentada en las neuronas, y los niveles de carbonilos de proteínas (utilizados para detectar oxidación de proteínas) se encuentran incrementados en la *substancia nigra* más del doble en comparación con otras regiones del cerebro

Adicionalmente, el glutatión (co-sustrato para la detoxificación del peróxido de hidrógeno por las enzimas glutatión peroxidasa y la catalasa) se encuentra marcadamente disminuido en la EP, mientras que la actividad de la superóxido dismutasa se encuentran incrementadas en la sustancia negra más del doble en comparación con otras áreas del cerebro

Por último, la concentración de Fe^{2+} que en condiciones normales es alto en las neuronas de la sustancia nigra en comparación con otras regiones de cerebro, se encuentra aun más elevado en pacientes con EP

Las anomalías genéticas y la exposición a toxinas ambientales favorecen el estrés oxidativo, lo que puede dañar específicamente a las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra . En condiciones experimentales en ratas, se ha probado que el eliminar antioxidantes como la vitamina E en la dieta induce la pérdida del 33% de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra , mientras que otras regiones cerebrales permanecen sin alteraciones

Adicionalmente, el alto potencial de oxidación del propio metabolismo de la noradrenalina y la serotonina aumentan el estrés oxidativo en los pacientes afectados por la EP, lo que

explica el daño encontrado en el locus coeruleus y los núcleos del rafe, regiones en donde se sintetizan ambos neurotransmisores, respectivamente

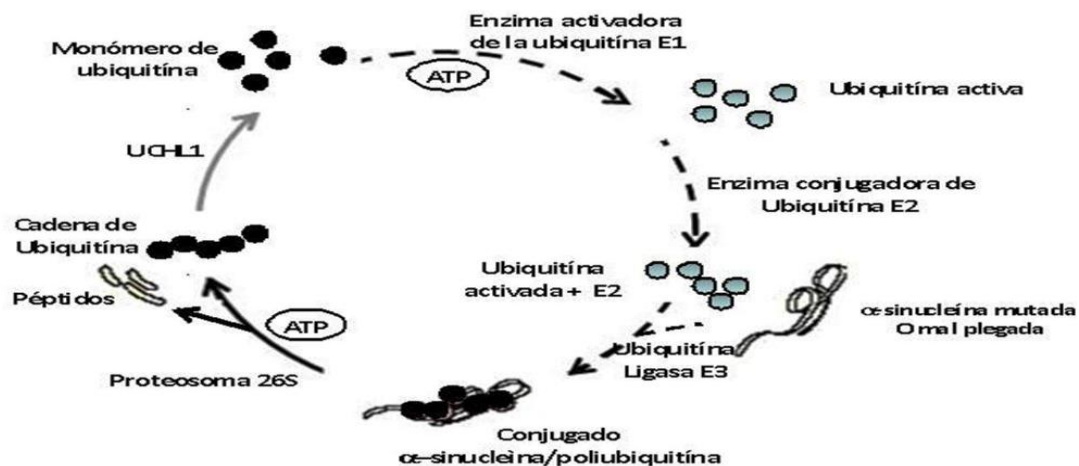
Existen evidencias que muestran la participación del estrés oxidativo en la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la EP, provienen de estudios en los que se utilizó la administración en ratas de la neurotóxina inductora de parkinsonismo: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), la cual induce una pérdida neuronal en la sustancia nigra y síntomas similares a los de la enfermedad de Parkinson . El metabolito del MPTP, el 1-metil-4-fenilpiridio (MPP⁺), penetra a la terminal dopaminérgica a través del transportador de dopamina (DAT) de la membrana plasmática, y bloquea el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, y posteriormente se une con alta afinidad al transportador 2 de las vesículas de monoaminas (VMAT2), de modo que dentro de éstas células reduce el ATP de las pozas intracelulares²⁴, redistribuye a la dopamina en el citoplasma, y promueve el estrés oxidativo dependiente de dopamina. Algunos compuestos antioxidantes pueden rescatar a las neuronas dopaminérgicas de los efectos tóxicos del MPP⁺ y disminuir la muerte celular, sugiriendo que el mecanismo principal por el que el MPP⁺ induce tal muerte es por estrés oxidativo. Las anfetaminas que son transportadas por el DAT también favorecen la acumulación de dopamina en las terminales, porque inhiben la fuerza protónica necesaria para capturar la dopamina en las vesículas. Al igual que el MPP⁺, las anfetaminas y sus derivados producen degeneración de neuronas dopaminérgicas in vivo, aunque su toxicidad podría atenuarse al inducir la liberación de dopamina por las vesículas sinápticas, o por el tratamiento con antioxidantes.

Los pesticidas como la rotenona o paraquat producen degeneración selectiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra en roedores; algunos estudios han encontrado una asociación positiva entre la exposición a pesticidas y la EP. La rotenona, el MPP⁺ y el paraquat se caracterizan por inhibir el complejo I de la cadena de transporte de electrones; el paraquat y el MPP⁺ son transportadas por VMAT2, por lo que ambas neurotoxinas alteran el almacenamiento de la dopamina en las vesículas sinápticas, y consecuentemente aumentan la concentración de dopamina en el citoplasma, mientras que la alta liposolubilidad de la rotenona le permite cruzar libremente la membrana celular.

3.- Los cuerpos de Lewy y la vía proteosómica de la ubiquitina (VPU)

Los cuerpos de Lewy son inclusiones eosinófilas que se encuentran entre las células de la sustancia nigra de pacientes diagnosticados con parkinsonismo ; estos se habían considerado marcadores patológicos de la enfermedad de Parkinson, pero fueron desestimados al encontrarse en otras áreas cerebrales por el envejecimiento normal, además de en cerebros de pacientes con enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer y demencia con cuerpos de Lewy (DCL) . Un componente importante de los cuerpos de Lewy son los filamentos de alfa -sinucleína, que es una de proteína de la que hasta ahora no se tienen bien definidas sus funciones.

Figura



Tres genes han sido asociados con la enfermedad de Parkinson e implicados en la formación de los cuerpos de Lewy: PARK1, PARK2 y PARK5, estos genes codifican para la síntesis de las proteínas: alfa -sinucleína , parkina y la hidrolasa C-terminal de ubiquitina L1 (UCHL1) , respectivamente; estas dos últimas proteínas participan en el sistema proteosómico de la ubiquitina encargado de regular la concentración de las proteínas en las células (figura 3).

En el gen PARK1 se identificaron dos mutaciones antisentido: Ala53Thr y Ala30Pro, en miembros de una familia Europea, las mutaciones en este gen producen enfermedad de Parkinson autosómica dominante, que se inicia en promedio a los 46 años de edad. El gen PARK2 codifica para la enzima parkina, una ligasa de la ubiquitina E3 que participa en la

degradación de proteínas dañadas o mal plegadas en la vía proteosómica de la ubiquitina (VPU) . Varias mutaciones en PARK2 también se han asociado con la enfermedad de Parkinson autosómica recesiva, con una edad promedio de 28 años al inicio de la enfermedad, y finalmente PARK5 que codifica para la enzima UCHL1, que también participa en la VPU durante el reciclado de moléculas de ubiquitina que se encuentran unidas a los carbonilos terminales de proteínas ubiquitinadas; sin embargo, a la fecha sólo se han reportado dos pacientes con enfermedad de Parkinson autosómica dominante a los que se les ha identificado una mutación puntual en PARK5 .

Pero aún se desconoce cómo están relacionadas las mutaciones de los tres genes en el desarrollo de los cuerpos de Lewy, y cómo se asocian con el estrés oxidativo. Mecanismos participantes en la formación de los cuerpos de Lewy.

Los cuerpos de Lewy contienen filamentos de alfa- sinucleína que tienen 200-600 nm de largo y 5-10 nm de diámetro . Aunque también contienen otras proteínas como ubiquitina , subunidades del proteosoma , proteínas de choque térmico y neurofilamentos. En condiciones normales la alfa -sinucleína se encuentra en su forma nativa no plegada, el aumento en su concentraciones favorece la formación de oligómeros en forma de placas β llamadas protofibrillas, que al sedimentar forman fibras amiloides dentro de los cuerpos de Lewy. Las mutaciones Ala53Thr y Ala30Pro en el gen PARK1 aumentan la tendencia de la alfa - sinucleína para formar protofibrillas las cuales generan citotoxicidad , indicando que los cuerpos de Lewy son estructuras dañinas para las neuronas.

Sin embargo, se ha propuesto que las neuronas que presentan cuerpos de Lewy son aquellas que tratan de evadir el mecanismo tóxico involucrado en las enfermedades neurodegenerativas como el parkinson. La habilidad de los cuerpos de Lewy para secuestrar proteínas que han adoptado formas fibrilares potencialmente citotóxicas podría ser inicialmente benéfica para las neuronas dopaminérgicas, pero es difícil imaginar que estas inclusiones no contribuyan a la pérdida de funciones celulares una vez que hayan aumentado su volumen dentro del soma celular. El aumento en la concentración de alfa - sinucleína también incrementa la probabilidad de la formación de fibrillas hasta generar un colapso de estas proteínas, alterando sus funciones y favoreciendo su toxicidad.

La formación de moléculas de dopamina-quinona por la auto-oxidación de dopamina provoca el cambio de la estructura protofibrilar de la alfa-sinucleína, que junto con el aumento de la concentración de dopamina en el citoplasma exacerban el daño celular. Adicionalmente, los filamentos de alfa -sinucleína alteran la integridad de la membrana de las vesículas sinápticas en donde forman poros.

La formación de estos poros se favorece por las mutaciones Ala53Thr y Ala30Pro en el gen PARK1 , y por efectos del estrés oxidativo se estimula tanto el plegamiento como la agregación de la alfa-sinucleína en el citoplasma, ambos eventos aumentan la salida de la dopamina de las vesículas .

De tal manera que la alfa-sinucleína mutada produce directamente la acumulación de dopamina en el citoplasma, con los resultados tóxicos ya mencionados.

4.- Mutaciones en los genes PARK2 y PARK5 y la función de la alfa-sinucleína

Las proteínas productos de los genes PARK2 y PARK5 están involucradas en la vía de ubiquitinación de proteínas (VPU) o proteosoma; en condiciones normales, las proteínas mal plegadas o dañadas por la acción de los radicales libres son degradadas por el proteosoma. La degradación de la alfa-sinucleína se inicia con su ubiquitinación y su unión a la enzima E1 activadora de la ubiquitina, ésta enzima transfiere la ubiquitina activada a la enzima conjugadora E2, y con la ligasa E3 o parkina transfiere moléculas de ubiquitina activadas a la alfa-sinucleína.

Múltiples moléculas de ubiquitina se unen a la alfa-sinucleína antes de que se transfiera al proteosoma 26S encargado de cortar a la proteína, finalmente la UCHL1 recicla las moléculas de ubiquitina para reutilizarlas en el proteosoma.

La enfermedad de Parkinson relacionada con la mutación en el gen PARK2, se presenta de una manera autosómica recesiva, y muestra pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra atribuida a la disfuncionalidad de las proteínas del proteosoma: la parkina o E1 y el UCHL1 .

La parkina ubiquitinada promueve la degradación de la proteína CDCREL1, es la encargada de regular el recambio de las vesículas sinápticas, lo que indica que la ubiquitinación de proteínas modula la disponibilidad y la función de las proteínas sinápticas. La mutación en la proteína UCHL1 hace deficiente el reuso de la ubiquitina al disminuir la actividad del proteosoma e incrementar el plegado de la alfa-sinucleína, facilitando su acumulación en los cuerpos de Lewy.

Existen evidencias que muestran que la actividad de las subunidades del proteosoma (26/20S) en la sustancia nigra en los pacientes con parkinson esporádico se encuentra disminuida, mientras su actividad en el estriado es normal. La administración estereotáxica de lactacistina (inhibidor de la subunidad proteosómica 26/20S) en la sustancia nigra de ratas, conduce a la formación de inclusiones semejantes a cuerpos de Lewy y a la muerte de las células dopaminérgicas, adicionalmente los animales manifiestan trastornos motores parecidos a los que se presentan en el parkinsonismo .

5.- Deterioro neuronal por daño en el proteosoma

Una explicación breve de la secuencia de eventos es que, la reducción en el funcionamiento de proteosoma afecta la degradación de proteínas, por lo tanto la inadecuada eliminación de protofibrillas disfuncionales de alfa -sinucleína aumenta su concentración y rompe la homeostasis de la dopamina, induciendo neurotoxicidad por el incremento del estrés oxidativo en las células de la sustancia nigra.

En todas las formas de la enfermedad de Parkinson la muerte de las neuronas dopaminérgicas es el mecanismo clave en el que convergen el estrés oxidativo inducido por la dopamina, así como la desorganización del proceso de plegado y eliminación de la proteína alfa-sinucleína.

Probable función de la alfa-sinucleína

La alfa-sinucleína se ha encontrado concentrada en el citoplasma de las terminales presinápticas y cercana a las vesículas sinápticas en modelos de EP, tanto in vivo como

in vitro . La interacción de la alfa-sinucleína con fosfolípidos de membrana , se lleva a cabo con el amino terminal de la proteína para formar en un 80% un estructura secundaria de

alfa-hélice. Las propiedades de la unión de la alfa-sinucleína a las vesículas sinápticas se eliminan si ésta tiene la mutación Ala30Pro, quizás porque el enrollamiento de la proteína no permita su asociación con las membranas vesiculares, mientras la mutación Ala53 Thr no cause alteraciones en su unión con las vesículas. La asociación deteriorada de la alfa-sinucleína mutada en Ala30Pro con membranas lipídicas planas, sugiere que otras funciones se encuentran afectadas, aun cuando no dependan de la unión de alfa-sinucleína a las vesículas.

Se ha propuesto que la principal función de la alfa-sinucleína es regular el reciclado de las vesículas sinápticas a través de la fosfolipasa D2 (PLD2)⁷³, esta enzima se localiza en la membrana plasmática e hidroliza a la fosfatidilcolina en ácido fosfatídico en respuesta a un estímulo externo como la activación por un neurotransmisor, la PLD2 es muy importante para la formación de vesículas, dado que aporta su principal producto, el ácido fosfatídico, al ser reclutado por moléculas atraparoras induce el brote de vesículas a partir de membranas donadoras. La capacidad de reciclado de las vesículas sinápticas en las terminales nerviosas es una característica de las sinapsis en el sistema nervioso, ya que por su reducido número en la poza de reserva deben reutilizarse durante el periodo de inicio de la actividad neuronal. Diversos estudios indican de manera independiente que la PLD2 regula el reciclado de las vesículas sinápticas cerca de la membrana plasmática, en respuesta a un estímulo externo, de tal manera que modulándose la actividad de la PLD2 por la alfa-sinucleína, se regula la formación de vesículas en la terminal presináptica.

En ambos modelos, el número de vesículas en la poza de liberación rápida, (que es la disponible para liberarse de inmediato) permanece intacta, lo que indica que hay una liberación apropiada de neurotransmisor dependiendo de la frecuencia de estimulación.

Las terminales nigroestriatales de ratones knockout para alfa-sinucleína responden normalmente a un tren de estimulación, debido a que generalmente no vacían todas sus vesículas en la zona activa, lo que sugiere que esta poza de vesículas no puede ser reaprovisionada por vesículas de la poza de reserva o por un mecanismo de reciclado local.

Estos datos son la evidencia de que la alfa-sinucleína es un importante regulador del ciclo de las vesículas sinápticas. En las neuronas dopaminérgicas, la reducción en el número de

vesículas está determinado por la mutación en la alfa-sinucleína, en especial si hubiese una inhibición de la tirosina hidroxilasa, lo que conduciría al aumento del estrés oxidativo dependiente de dopamina, como lo indican los estudios en neuronas mesencefálicas que expresan alfa- sinucleína mutante . Adicionalmente, el déficit en el reciclado de las vesículas resulta de alteraciones en la actividad de la PLD2, y recordemos que la alfa sinucleína mutada también puede producir la acumulación del neurotransmisor en el citoplasma al permeabilizar las vesículas dopaminérgicas. Mientras que el primer mecanismo es el resultado de la pérdida normal de la función de la alfa- sinucleína, la permeabilización vesicular representa una ganancia en la función efectuada por la formación de protofibrillas de la alfa-sinucleína.

6.- El ciclo destructivo

Es probable que diferentes razones provoquen la cascada de eventos que involucran el inadecuado plegamiento y la pérdida de las funciones normales de la alfa-sinucleína, y que en las neuronas dopaminérgicas promuevan el aumento de la dopamina citoplásmica. Estos cambios consecuentemente aumentan las especies reactivas de oxígeno y sus efectos dañinos, la acumulación de protofibrillas de alfa-sinucleína o la saturación del proteosoma. La alteración de la estructura y función de la alfa-sinucleína y los cambios en la homeostasis de la dopamina, favorecen y exacerbarían un círculo vicioso destructivo que puede aumentar de manera exponencial.

Las mutaciones o el polimorfismo en otras proteínas que participan en la biogénesis de las vesículas, o su reciclado, también podrían estar favoreciendo este círculo. Simultáneamente, el efecto del envejecimiento de las neuronas de la sustancia nigra puede disminuir las funciones del proteosoma, conducir a la atrofia neuronal, y al empaquetamiento celular de la alfa-sinucleína nativa, promoviendo su agregación.

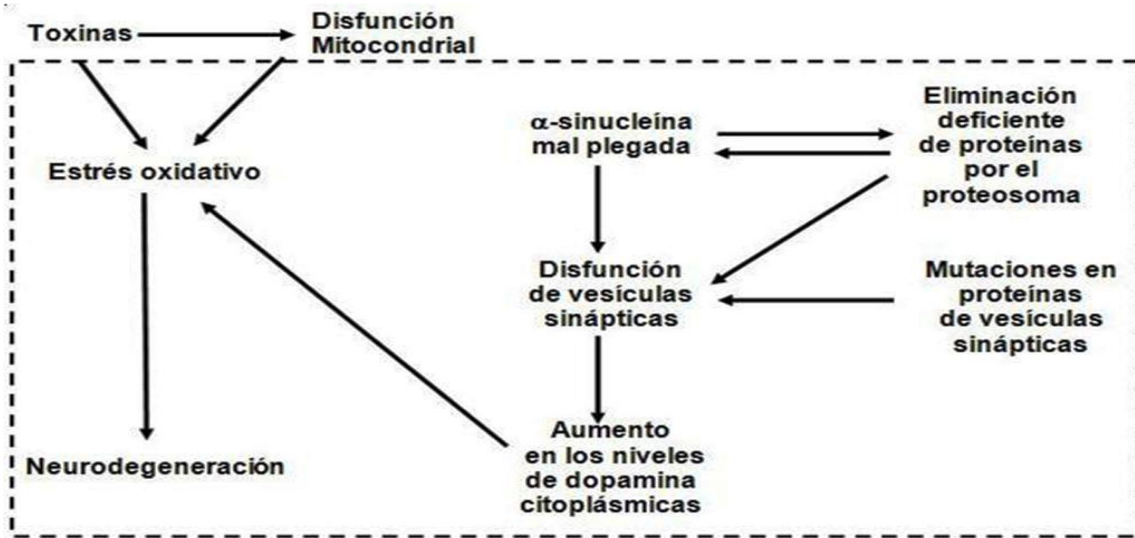


Figura 4. Procesos que incrementan la concentración citoplásmica de la DA en la degeneración de la nigra en la EP. Dentro de la línea punteada están representados los procesos dañinos que forman un círculo vicioso que conduce a la muerte neuronal. Aunque existen diferentes procesos que desencadenan las formas esporádica y familiar de la EP, estos convergen dando como resultado la acumulación de DA en el citoplasma. Dada la alta susceptibilidad de la DA oxidarse; al no almacenarse adecuadamente en las vesículas sinápticas, aumenta la formación de especies reactivas de oxígeno lo que induce la neurodegeneración. En la enfermedad de Parkinson, la disfunción de las neuronas dopaminérgicas, obliga a las neuronas sobrevivientes a trabajar en exceso, lo que también facilita la formación de especies reactivas.

El conocimiento del efecto destructivo de la auto-oxidación de la dopamina y consecuentemente la formación de radicales libres, nos brinda una perspectiva inmediata: la prevención de la enfermedad de Parkinson va de la mano de la disminución del proceso oxidativo y los efectos de los radicales libres. Para esto se cuenta con diversos antioxidantes como son las vitaminas y quelantes naturales de radicales libres como es la melatonina.

VÍA DE LOS GANGLIOS BASALES

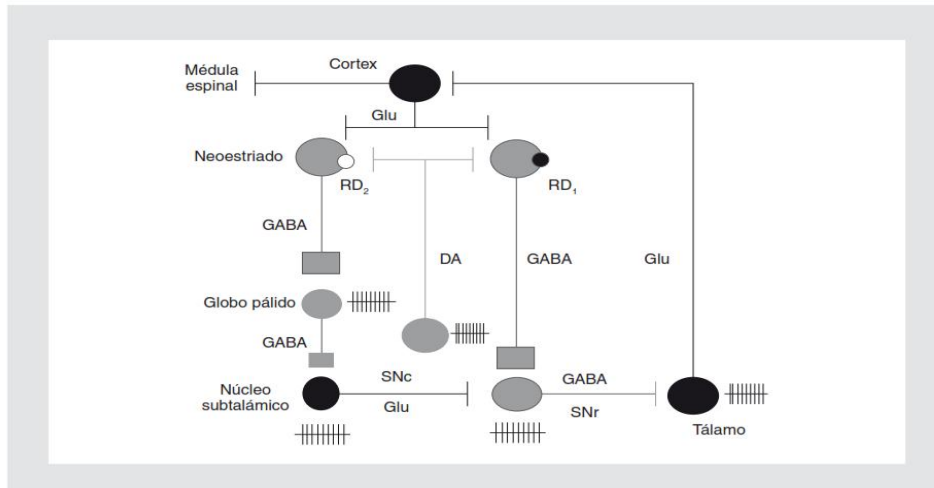
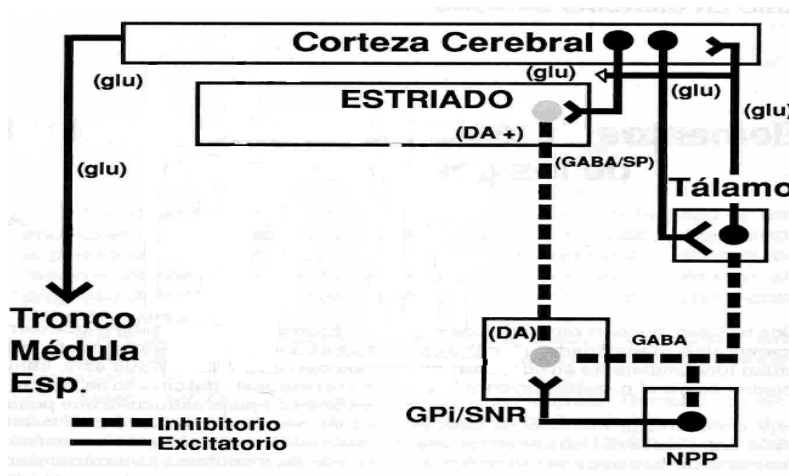


Figura 1. Representación del circuito funcional formado por la corteza cerebral, los ganglios basales y el tálamo. Se ilustran los núcleos involucrados, sus principales conexiones sinápticas, los neurotransmisores correspondientes y la localización diferencial de los receptores a DA D₁ (RD₁) y D₂ (RD₂). En negro se representan las neuronas glutamatergicas, en gris oscuro las neuronas GABAérgicas, y en gris claro las neuronas dopaminérgicas. Córtex: corteza cerebral; Glu: ácido glutámico.

VIA DIRECTA



VIA INDIRECTA

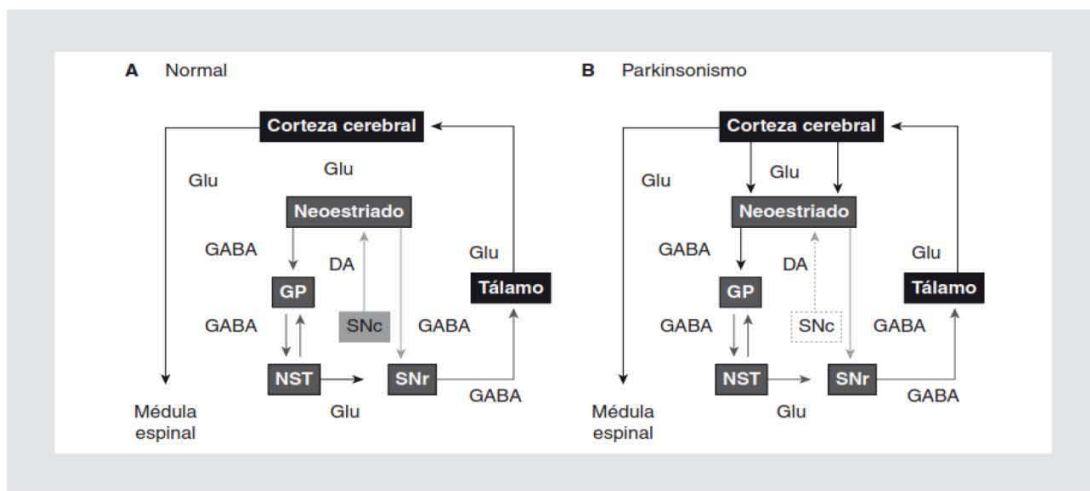
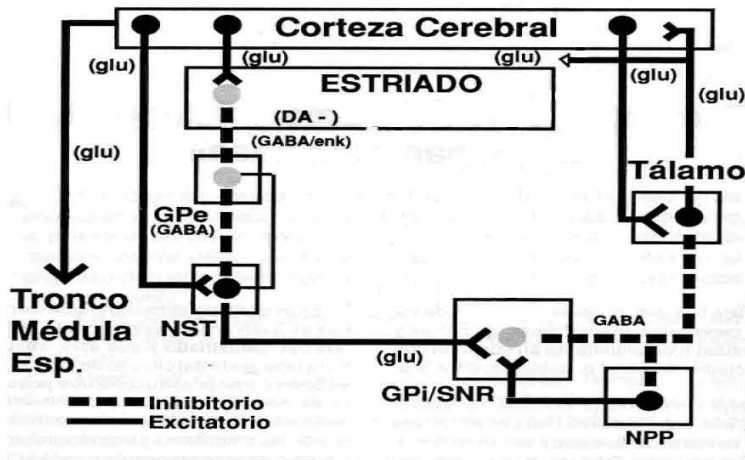


Figura 3. Comparación del flujo sináptico en los ganglios basales en condiciones normales (A) y en la EP (B). Se ilustran los núcleos involucrados, sus principales conexiones sinápticas y los neurotransmisores correspondientes. El grosor de las flechas representa la magnitud de la información sináptica y los cambios en la misma. GP: globo pálido; NST: núcleo subtalámico.

e) MANIFESTACIONES CLINICAS

Periodo Premotor

Durante el periodo premotor se pueden observar algunas manifestaciones clínicas como la depresión, el dolor, la pérdida de olfato, el estreñimiento, el trastorno del sueño REM, una ligera pérdida de agilidad, la alteración de la escritura, la dermatitis seborreica. Durante este periodo, en momentos de estrés, puede haber síntomas parkinsonianos transitorios.

La alteración del olfato es muy frecuente en la EP. Se inicia en la fase preclínica y suele ser moderada o intensa, en comparación con otros parkinsonismos, en los que, aunque puede existir, es menos evidente. Los pacientes no suelen manifestar este síntoma espontáneamente. La presencia de cuerpos de Lewy en el bulbo olfatorio constituye el sustrato histopatológico de este síntoma y precede a la extensión de los cuerpos de Lewy a la sustancia negra.

Aproximadamente la quinta parte de los pacientes con EP se quejan de depresión previa al diagnóstico. Se ha intentado aplicar escalas para la detección de esta alteración como síntoma precoz de la EP, pero probablemente deberían emplearse en combinación con otros parámetros.

El trastorno del comportamiento del sueño REM consiste en episodios de ensueños muy vívidos con actividad motora, a veces violenta, consecuente con el sueño, de carácter desagradable y contenido persecutorio. Está causado por alteraciones estructurales del área que rodea al locus coeruleus, de modo que no se produce atonía muscular durante el sueño REM. No se conoce su incidencia exacta en la EP, aunque probablemente esté infradiagnosticado. Esta alteración puede preceder a la EP.

El dolor es, a menudo, uno de los síntomas de este periodo preclínico. Puede ser primario (en el estriado existe una población neuronal que responde a estímulos sensitivos) o secundario a una cierta falta de movimiento. En muchas ocasiones afecta a uno de los

hombros, motivo por el que muchos pacientes se diagnostican erróneamente de “hombro doloroso”.

Los trastornos autonómicos (sudoración excesiva, estreñimiento, dermatitis seborreica) son frecuentes en este periodo. Se ha constatado que el núcleo dorsal del vago se afecta antes que la sustancia negra, lo que explicaría parte de estas alteraciones

Periodo Motor

Las manifestaciones principales

Los síntomas que sirven de guía para el diagnóstico de la EP son el temblor, la rigidez y la bradicinesia. La alteración de los reflejos posturales es también característica de la EP, pero no está presente en las fases iniciales.

La forma más característica de temblor en la EP es el temblor de reposo. Es de comienzo insidioso y asimétrico, se inicia en una extremidad, generalmente superior, y posteriormente se extiende al miembro inferior del mismo lado. Si solo afecta a la mano, suele presentar el clásico patrón de “contar monedas”, con el dedo pulgar deslizándose sobre el índice. Puede afectar a la mandíbula pero, a diferencia del temblor esencial, raras veces a la cabeza o a la voz. Se aprecia cuando el paciente tiene la extremidad relajada y desaparece con el movimiento. Aumenta en situaciones de ansiedad (como acudir a la consulta del médico), durante la marcha o con los movimientos alternativos de la extremidad contraria. Bate a una frecuencia de 4-6 Hz. En las primeras fases la amplitud es pequeña, pero puede aumentar considerablemente al empeorar la enfermedad. Tres cuartas partes de los pacientes tienen temblor de reposo en algún momento de la evolución de su enfermedad.

Algunos pacientes presentan temblor postural o de acción. Suele ser de intensidad leve o moderada, sobre todo al comienzo de la enfermedad. Bate a una frecuencia de 6-8 Hz.

Cuando es muy prominente, puede requerir el diagnóstico diferencial con el temblor esencial.

La rigidez consiste en un aumento del tono muscular continuo y uniforme, que afecta igualmente a los músculos agonistas y antagonistas. Se manifiesta al realizar movimientos pasivos con la extremidad. Este aumento del tono, a diferencia de la espasticidad, es independiente de la velocidad con que se mueva la extremidad afectada. La resistencia al movimiento es la misma en todas las direcciones. La rigidez aumenta con la ansiedad o con los movimientos de la extremidad contraria (maniobras de provocación). La rigidez de los trastornos parkinsonianos se denomina *en tubo de plomo*; si se combina con temblor, se produce el fenómeno de *la rueda dentada*. Este signo es típico de la EP, pero se puede observar en pacientes con temblor esencial que se relajan completamente.

La bradicinesia es el síntoma más incapacitante de la EP. Da lugar a un enlentecimiento generalizado de las funciones motoras como consecuencia de las siguientes alteraciones: i) retraso en el inicio del movimiento, ii) lentitud de los movimientos voluntarios por alteración del programa motor, iii) dificultad para alcanzar un objetivo mediante un movimiento simple continuo, iv) fatiga precoz con movimientos repetitivos, v) imposibilidad para realizar acciones simultáneas (como levantarse de la silla y saludar), vi) dificultad para realizar acciones secuenciales y vii) pérdida de los movimientos automáticos o semiautomáticos, como parpadear, gesticular al hablar o bracear al caminar. No todos los pacientes presentan todas estas manifestaciones ni responden todas ellas de la misma manera al tratamiento con levodopa.

En las primeras fases de la enfermedad, la bradicinesia da lugar a la dificultad para realizar movimientos de precisión (atarse los zapatos, abotonarse la ropa, manejar un destornillador, coser...) o la alteración de la marcha, con escasez de braceo y dificultad para dar pasos con la extremidad afectada. La escritura también puede verse afectada, con lentitud y disminución del tamaño de la letra, fenómeno conocido como *micrografía*. Según avanza la enfermedad, la incapacidad se hace mayor y aparece escasez de parpadeo, trastornos de la deglución, hipomimia facial, hipofonía y bradilalia.

Para explorar la bradicinesia se pide al paciente que realice movimientos repetitivos de amplitud máxima, como movimientos de pinza con los dedos índice y pulgar, pronación y supinación de la mano, flexión y extensión de los dedos de la mano o flexión y extensión del muslo con la pierna en ángulo recto, flexión y extensión del pie o, incluso, de los dedos de los pies.

Ante un estímulo emocional intenso puede darse el fenómeno de cinesia paradójica, que consiste en la desaparición momentánea de la bradicinesia, probablemente por una descarga adrenérgica.

La alteración de los reflejos posturales se ha incluido en los signos cardinales de la EP. Sin embargo, su aparición es tardía de hecho, es la característica definitoria del estadio III de Hoehn y Yahr, por lo que solamente está presente en el momento del diagnóstico si el paciente consulta por primera vez en un estadio avanzado, situación cada vez más excepcional.

Síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson avanzada

Los síntomas no motores son muy frecuentes en la EP y ya fueron comentados por el propio James Parkinson en su obra *Essay on the Shaking Palsy*, en la que hacía referencia a la presencia de trastornos del sueño, incontinencia urinaria, estreñimiento y delirio en estos pacientes

La aparición de síntomas no motores es consecuencia de la degeneración neuronal y de la presencia de depósitos de la proteína alfa-sinucleína en diversas áreas del sistema nervioso, incluyendo estructuras no dopaminérgicas del tronco cerebral (locus coeruleus, el núcleo dorsal del rafe o el núcleo dorsal del vago), núcleos colinérgicos basales, bulbo olfatorio y núcleo olfatorio anterior, áreas neocorticales y límbicas, talámo y núcleos diencefálicos, así como ganglios simpáticos periféricos y vías eferentes simpáticas y parasimpáticas. La correlación clínico-patológica para muchas de estas manifestaciones no motoras no ha sido establecida.

Los síntomas no motores pueden presentarse en cualquier estadio de la enfermedad y llegar a preceder en años a los síntomas motores

No obstante, los síntomas no motores se intensifican conforme progresa la enfermedad y pueden llegar a ser invalidantes en estadios avanzados de la misma, cuando los pacientes han desarrollado el fenotipo motor completo

Conforme avanza la enfermedad, empeoran los trastornos del sueño y progresan las alteraciones cognitivas y autonómicas.

Los trastornos del sueño en pacientes con EP avanzada se manifiestan por dificultad para conciliar el sueño, fragmentación del sueño, trastorno del sueño REM, inversión del sueño-vigilia y somnolencia diurna excesiva del ciclo, la presencia de trastorno del sueño REM se asocia frecuentemente a alucinaciones visuales, alteraciones neuropsiquiátricas y deterioro cognitivo.

En fases intermedio-avanzadas de la EP es frecuente que aparezcan trastornos psiquiátricos secundarios a la terapia dopaminérgica, entre los que destacan los trastornos en el control de impulsos (juego o compras patológicas e hipersexualidad) o alteraciones del comportamiento, como la realización de actividades estereotipadas complejas (coleccionar o construir objetos inútiles). Estos problemas se han asociado especialmente al uso de agonistas dopaminérgicos y, en menor grado, se han descrito con levodopa. Los pacientes con EP avanzada que presentan trastornos prominentes del habla y de la marcha, depresión y pobre respuesta al tratamiento con levodopa tienen un riesgo mayor de desarrollar demencia. No obstante, el factor de riesgo más importante para el desarrollo de demencia lo constituyen la edad del paciente y la duración de la enfermedad. Las alucinaciones visuales se asocian frecuentemente al desarrollo de demencia en la EP. El sustrato patológico de la demencia en la EP no es bien conocido, pero en parte es debido a la degeneración del núcleo basal de Meynert, que condiciona un déficit colinérgico y podría contribuir a los síntomas psicóticos frecuentemente asociados en estos pacientes. Los síntomas autonómicos son muy frecuentes en las fases avanzadas de la EP. La hipotensión ortostática puede agravar las caídas y los problemas genitourinarios, y el estreñimiento podría

relacionarse con la presencia de cuerpos de Lewy en los nervios periféricos autonómicos. Otros síntomas no motores incluyen la depresión, la ansiedad, la apatía y el dolor. Durante la evolución de la enfermedad, el dolor es un síntoma muy frecuente y puede, en ocasiones, constituir la principal queja del paciente. El dolor puede estar categorizado de diferentes formas, incluyendo dolor músculo-esquelético, dolor distónico, dolor neuropático y dolor central. Con frecuencia, el dolor puede experimentar fluctuaciones, empeorando en los periodos OFF y mejorando en los periodos ON, lo que sugiere la implicación de las vías dopaminérgicas. Lo mismo sucede con otros síntomas no motores, que aparecen o empeoran en situaciones de peor control motor como la depresión, la ansiedad, la fatiga, la apatía, la disfagia o la sudoración.

TRASTORNOS DEL CONTROL DE IMPULSOS Y ENFERMEDAD DE PARKINSON

Los TCI constituyen un conjunto de trastornos de conducta clasificados en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición* (DSM-IV) y caracterizados por un déficit en el control de impulsos y la inhibición de respuestas y la búsqueda de nuevas sensaciones, que conduce a la realización de conductas desadaptadas cuyo objetivo es la satisfacción o el placer inmediato, infravalorando el riesgo y los potenciales efectos perjudiciales para quien las realiza o los demás.

Existe un interés creciente en el estudio de la frecuente asociación entre los TCI y la EP, que sugiere la existencia de un sustrato neurobiológico común en la etiopatogenia de ambos trastornos.

Entre los TCI relacionados con la EP, hablaremos del juego patológico, la hipersexualidad, las compras compulsivas, los atracones de comida y el consumo compulsivo de medicación.

El juego patológico aparece descrito en la bibliografía siguiendo los criterios del DSM-IV. En España está más asociado al empleo de las máquinas tragamonedas, mientras que en otros países son más frecuentes los juegos de cartas y la frecuentación de casinos.

La hipersexualidad aparece definida según los criterios de Voon et al y se caracteriza por la aparición *de novo* de una mayor demanda de actividad sexual a la pareja, frecuentación de clubes de alterne, visita de páginas de pornografía en Internet, etc.

Las compras compulsivas se definen según los criterios de McElroy , caracterizadas por realizar gastos desmesurados en objetos de dudosa utilidad.

En relación al *punding* (toqueteo o jugueteo), definido como la repetición compulsiva de comportamientos complejos y carentes de un fin concreto doblar repetidamente un papel u ordenar de manera compulsiva una serie de objetos, resulta discutible su enmarcación en uno u otro extremo de un espectro compulsivo impulsivo. Aunque la mayor parte de los grupos lo incluyen entre los fenómenos obsesivo-compulsivos, algunos autores clasifican el *punding* entre los TCI, debido a la remisión parcial del cuadro tras la disminución en las dosis diarias de agonistas dopaminérgicos

Frecuencia de los trastornos de control de impulsos en la enfermedad de Parkinson

La prevalencia de los TCI en la EP resulta generalmente mayor que en la población general en la que se sitúa entre el 0,3 y el 1,3%-. Esta diferencia aparece como estadísticamente significativa en algunos estudios, significación no obtenida en otros. La mayor parte de estos estudios y series de casos hacen referencia únicamente al juego patológico.

Etiopatogenia de los trastornos de control de impulsos en la enfermedad de Parkinson

Desde los hallazgos de Carlsson en los años cincuenta, se ha considerado la EP como una disfunción dopaminérgica. Todos los tratamientos tratan hasta la fecha de suplir ese déficit de dopamina por diferentes mecanismos. Por este motivo, resulta hoy en día complejo discernir fenómenos que aparecen en la EP como primarios o secundarios al tratamiento, situación que se presenta al estudiar la relación entre los TCI y la EP.

Un posible sustrato neurobiológico común a la etiopatogenia de ambas patologías podría implicar alteraciones tanto neuroanatómicas como neuroquímicas.

Desde una perspectiva neuroanatómica, las regiones cerebrales más frecuentemente involucradas en los mecanismos de recompensa son el área tegmental ventral y sus proyecciones al estriado ventral, al sistema límbico y al córtex prefrontal, especialmente relacionado éste con el control de impulsos. La mayor frecuencia de TCI tras la introducción de pramipexol potente agonista dopaminérgico de los receptores D3, dada la elevada disponibilidad de estos receptores en el estriado ventral, avalaría la implicación de estos sistemas

Respecto a la neuroquímica subyacente, varios estudios encuentran una mayor frecuencia estadísticamente significativa entre los pacientes parkinsonianos en tratamiento con agonistas dopaminérgicos, si bien no se encontraron diferencias entre el empleo de uno u otro agonista. Recientes publicaciones no han replicado esta asociación. En una serie de seis pacientes con EP, dos presentaron juego patológico refractario a la reducción en las dosis de agonistas dopaminérgicos

El trabajo de Drapier et al plantea una ‘hipótesis triaminérgica’, que implica no sólo la dopamina, sino también la serotonina y la noradrenalina. En la anterior serie se describe un caso único en toda la bibliografía tratado con selegilina, hallazgo que cuestionaría la participación de la serotonina en la patogenia de los TCI, ya que, si se considera ésta cierta, sería esperable una mejoría clínica tras la instauración de selegilina inhibidor de la monoaminoxidasa

Un factor probablemente importante en la patogenia de los TCI en la EP es la dosis equivalente diaria de levodopa. Si bien algunos estudios no han encontrado una asociación con el juego patológico, una publicación reciente asocia de forma estadísticamente significativa la dosis equivalente diaria de pramipexol con estos trastornos. Además, la aparición de hipersexualidad sí se relaciona con altas dosis equivalentes diarias de

levodopa, pero no con el agonista dopaminérgico concreto, como también ocurre con los TCI en conjunto

.

A la vista de esta revisión, resulta plausible considerar como causal la asociación entre la instauración de un agonista dopaminérgico y el desarrollo secundario de TCI. El siguiente paso consistiría en analizar los mecanismos responsables de dicha interacción. El grupo de Voon postula cuatro posibles mecanismos no excluyentes entre sí:

-Interferencia con la liberación normal de dopamina.

– Hiperestimulación de determinados receptores dopaminérgicos, que estimulan así regiones cerebrales específicas.

– Activación de los mecanismos de respuesta responsables de los TCI.

– Sensibilización de regiones dorsal y ventral del estriado.

Un hecho bien documentado entre pacientes con juego patológico en el curso de la EP es la mayor tendencia al juego en los períodos *on*.

Resulta una evidencia que sólo unos pocos pacientes parkinsonianos de entre todos los tratados con agonistas dopaminérgicos desarrollan un TCI. Esto hace pensar en posibles factores individuales de vulnerabilidad, entre los que cabría considerar la neurobiología de la propia EP, la respuesta individual ante los tratamientos dopaminérgicos y otros factores individuales de susceptibilidad independientes de la EP. Entre estos últimos se encuentran un inicio más precoz de la EP, lo que sugiere la existencia de factores previos de vulnerabilidad a los TCI latentes hasta el inicio del cuadro motor. Sin embargo, estos pacientes reciben unas dosis mayores de agonistas dopaminérgicos, lo que podría actuar como un factor de confusión.

Además, la progresión neuroanatómica de la degeneración durante la EP es variable, siendo mayor la probabilidad de presentar un TCI en aquellos casos con afectación precoz del estriado ventral y córtex prefrontal ventral.

El papel del déficit cognitivo en la patogenia de los TCI durante la EP no resulta claro, y no se encuentra una asociación significativa con la alteración en funciones ejecutivas, que sí aparecía si se consideraba un deterioro cognitivo global. Este hallazgo sugiere una disfunción subclínica del sistema límbico, que genera una disminución en el control de impulsos

Finalmente, la aparición de TCI durante la EP sigue con frecuencia a la introducción o incremento en las dosis diarias de agonistas dopaminérgicos especialmente agonistas D3, como pramipexol, si bien la asociación con este fármaco no se ha constatado en otros estudios. El tratamiento inicial con levodopa produciría un mecanismo de *sobrerregulación* de los receptores D3 –muy abundantes en el estriado ventral, sobre todo en el núcleo *accumbens*.

Otros autores consideran un sesgo la asociación patógena con pramipexol, al tratarse del agonista dopaminérgico más utilizado, y la falta de publicaciones acerca de los TCI en la EP en la época previa a dichos agonistas. Una serie de tres casos con síndrome de piernas inquietas y juego patológico secundario al tratamiento con agonistas dopaminérgicos refrendaría su papel.

Otros factores que se deben considerar son algunos rasgos de personalidad: impulsividad o la búsqueda de nuevas sensaciones–, la edad, el género, e incluso determinados polimorfismos genéticos. De hecho, se ha objetivado un tono hiperdopaminérgico en el líquido cefalorraquídeo de estos sujetos. Sin embargo, los sujetos con EP presentan con menos frecuencia estos rasgos de personalidad.

Se propuso un modelo de evaluación del riesgo de juego patológico en un paciente parkinsoniano basado en el inicio precoz de la EP, la presencia de los rasgos de personalidad antes descritos y los antecedentes personales o familiares de abuso de alcohol u otras sustancias.

Un TCI muy característico de estos pacientes es el aumento progresivo en las dosis de levodopa, a expensas de un incremento en la frecuencia de las tomas, fenómeno relacionado con las fluctuaciones motoras y su autotratamiento. Se trata del consumo compulsivo de medicación. Entre los factores predictores e independientes descritos para el desarrollo de este trastorno aparecen la personalidad previa descrita, los antecedentes depresivos, el consumo de alcohol y el inicio precoz de la EP, asociación no replicada en otros estudios

Las alteraciones de la conducta sexual, hipersexualidad y parafilias son significativamente más frecuentes en el caso de un inicio precoz de la enfermedad y en varones, y se han relacionado con la instauración o el incremento de las dosis diarias de agonistas dopaminérgicos, e incluso con la estimulación cerebral profunda bilateral del núcleo subtalámico, si bien otros casos mejoraron tras la cirugía

f) CRITERIOS DIAGNOSTICOS

Aplicando los criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK-PDSBB)² (Tabla I), la sensibilidad alcanza el 91 % y el valor predictivo positivo el 98,6 %. Si se aplican los criterios propuestos por Gelb *et al.*³ (Tablas II y III), la sensibilidad para el diagnóstico de EPI posible es del 87 % y para el de EPI probable del 72 %. Con los mismos criterios, el valor predictivo positivo de EPI posible es del 93 % y de EPI probable del 92 % (nivel de evidencia II).

Tabla 1. Criterios diagnósticos del Grupo de Consenso de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK-POSSE)*

Paso 1. Diagnóstico de parkinsonismo

Bradicinesia y al menos uno de los siguientes:

- Rigidez muscular
- Temblor de reposo de 4-6 Hz
- Inestabilidad postural no causada por deficiencia primaria visual, vestibular, o sensorial o propioceptiva

Paso 2. Hallazgos que excluyen enfermedad de Parkinson como causa del parkinsonismo

- Antecedentes de ictus repetidos y presencia del parkinsonismo
- Antecedentes de lesiones crónicas repetidas
- Antecedentes de encefalitis difusa
- Tratamiento con neurolepticos al inicio de los síntomas
- Más de un familiar afectado
- Remisión espontánea
- Infecciones sistémicas que existan después de 3 años
- Furchillo supranuclear de la mirada
- Signos cerebelosos
- Disfunción autonómica precoz
- Demencia severa precoz con alteración de memoria, lenguaje y praxias
- Signo de Babinski
- Presencia de tumor o hidrocefalo comunicante en TAC craneal
- Ausencia de respuesta a dosis elevadas de levodopa (excluyendo malabsorción)
- Capacidad < MPTP

Paso 3. Hallazgos que apoyan el diagnóstico de enfermedad de Parkinson (se requieren tres ó más para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson definitiva)

- Inicio unilateral
- Presencia de temblor de reposo
- Curso progresivo
- Síntomas de inicio asimétrico
- Respuesta fluctuante (70-100 %) a levodopa
- Curso severo indudable por levodopa
- Respuesta a levodopa mantenida a 5 años
- Curso clínico > 10 años

Tabla 2. Criterios diagnósticos de enfermedad de Parkinson (Cobb et al., 1999)*

Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson POSIBLE

Presencia de dos de los cuatro síntomas del grupo A, siendo necesario que uno de ellos sea temblor o bradicinesia (consultar Tabla 1)

Aditionalmente:

- Ninguno de los hallazgos del grupo B debe estar presente.
- O los síntomas del grupo A han estado presentes durante más de 3 años y ninguno de los hallazgos del grupo B ha aparecido hasta la fecha (consultar Tabla 1).

Aditionalmente:

- Respuesta evidente y mantenida a levodopa o a agonistas dopaminérgicos
- O el paciente no ha recibido tratamiento adecuado con levodopa o agonistas dopaminérgicos.

Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson PROBABLE

Presencia de tres de los cuatro síntomas del grupo A (consultar Tabla 1)

- Y ausencia de cualquier hallazgo del grupo B (incluye la ausencia de los síntomas de al menos 3 años es necesaria para cumplir este requisito) (consultar Tabla 1)
- Y respuesta sustancial y mantenida a levodopa o a agonistas dopaminérgicos

Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson DEFINITIVA

Se cumplen todos los criterios de PROBABLE y la autopsia confirma el diagnóstico anatómopatológico.

Tabla 3L Agrupación de los hallazgos clínicos de la enfermedad de Parkinson en función de su utilidad diagnóstica

GRUPO A. Hallazgos característicos de la enfermedad de Parkinson

- Temblor de reposo
- Bradicinesia
- Rigidez
- Inicio asimétrico

GRUPO B. Hallazgos sugerentes de un diagnóstico alternativo

- Inestabilidad postural prominente en los 3 primeros años del inicio de los síntomas
- Freezing en los 3 primeros años
- Alucinaciones no relacionadas con la medicación en los primeros 3 años
- Aparición de demencia antes que los síntomas motores o en el primer año
- Furchillo supranuclear de la mirada (excluyendo la limitación de mirada hacia arriba) o entorpecimiento de las sacadas verticales
- Severa disautonomía no relacionada con la medicación
- Documentación de una causa conocida de parkinsonismo que preceda a la aparición de los síntomas (p.ej: lesiones cerebrales focales, estrógenos o consumo de neurolepticos en los últimos 6 meses)

Escalas para la valoración de las alteraciones motoras, de la marcha, discinesias y calidad de vida de la enfermedad de Parkinson avanzada.

La valoración del deterioro y la discapacidad que presentan los pacientes con EP y el efecto que producen los diferentes tratamientos precisan del empleo de escalas cuyas propiedades clinimétricas (validez, fiabilidad, sensibilidad) estén bien definidas.

Valoración global.- La Columbia University Rating Scale ha sido empleada con frecuencia antes de la introducción de la UPDRS en 1981. La escala de Sydney, parece ser igualmente válida y fiable. La UPDRS (3ra versión), introducida en 1987, es la escala más ampliamente utilizada para el análisis de la situación clínica de un paciente parkinsoniano.

En el año 2001. La nueva versión ampliada (MDS-UPDRS) tiene un perfil clinimétrico mejor definido. Consta igualmente de 4 apartados pero tiene 65 ítems: I. Experiencias no motoras de la vida diaria, II. Experiencias motoras de la vida diaria, III. Examen motor y IV. Complicaciones motoras. Todos los ítems tienen 5 opciones de respuesta y una estructura común de 0-4 (0 = normal, 1 = ligero, 2 = leve, 3 = moderado y 4 = grave).

La escala de H&Y es la escala más extensamente empleada para establecer el grado de progresión de la EP. Se utiliza como el «gold standard».

Escalas para la valoración de los síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson avanzada.- Los síntomas no motores (SNM) son comunes en la EP. Diversos estudios han mostrado una prevalencia que oscila entre el 21% en el momento del diagnóstico y el 88% 7 años después e incluyen disfunción autonómica, trastornos del humor, fatiga, trastornos del sueño y síntomas neuropsiquiátricos.. No existe ningún instrumento práctico y fiable que evalúe el amplio espectro de la sintomatología no motora de la EP. En los últimos años se han desarrollado diferentes escalas, como el Cuestionario de los síntomas no motores (NMS Quest) la Escala de síntomas no motores (NMSS), con fines de detección y evaluación de síntomas no motores. También se ha realizado una revisión de la UPDRS (MDS-UPDRS), que ha superando con éxito las pruebas clinimétricas, es más completa que la UPDRS original. La parte I (Aspectos no motores en la experiencia de la vida diaria) incluye 13 cuestiones que incluyen el estado mental y psicológico, los trastornos del sueño,

la disautonomía, el dolor, el síndrome de disregulación dopaminérgica y la fatiga, por lo que es un instrumento recomendado y de fácil aplicación

Evaluación del trastorno del control de impulsos:

complicación secundaria al tratamiento con medicación dopaminérgica, principalmente agonistas dopaminérgicos y que pueden aparecer hasta en un 14% de los pacientes. Se recomiendan las escalas QUIP y Punding

Cuestionario para los Trastornos impulsivo-compulsivo de la enfermedad de Parkinson (QUIP) ayuda en la identificación de individuos en riesgo para el desarrollo de Trastorno de control de impulsos y otros comportamientos compulsivos en la EP. Es validado como instrumento de cribado autoadministrado.

Es un cuestionario que se puede llevar a cabo por el paciente, con la ayuda de una tercera persona, para la puntuación, las respuestas positivas para cada trastorno conducen a un máximo de 5 puntos para el trastorno de control de impulsos y para el síndrome de disregulación dopaminérgica y 3 puntos para el comportamiento repetitivo compulsivo carentes de un fin concreto e interés en hobbies

Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas (BANFE)

Está integrada por quince pruebas que evalúan diversas funciones frontales y ejecutivas relacionadas con áreas frontales: fronto-orbital y fronto-medial, prefrontal-dorsolateral y prefrontal anterior. Se pretende que este instrumento permita que los profesionales del área puedan realizar una evaluación a la vez extensa y precisa del daño o compromiso en el funcionamiento de los lóbulos frontales.

Prueba de cartas "Iowa". Evalúa la capacidad para detectar y evitar selecciones de riesgo, así como para detectar y mantener selecciones de beneficio

Evalúa funciones que dependen principalmente de la corteza orbitofrontal y corteza prefrontal medial

g) TRATAMIENTO

II.- DROGAS DOPAMINÉRGICAS

La dihidroxifenilalanina o DOPA es el precursor inmediato de la dopamina en el proceso biosintético de las catecolaminas. Su administración clínica constituye actualmente el tratamiento primordial de la enfermedad de Parkinson.

Receptores dopaminérgicos Existen por lo menos 5 subtipos de receptores dopaminérgicos: D1, D2, D3, D4 y D5. La dopamina se une con similar afinidad a estos receptores. La activación de los D1, lleva a la activación de una proteína G estimuladora (Gs) que induce la activación de la adenilciclase con la producción del segundo mensajero celular AMPc. Este subtipo de receptores predomina en el cuerpo estriado, el núcleo acumbens y el tubérculo olfatorio, siendo menor su concentración en la corteza frontal, el hipocampo y el cerebelo y el tegmento ventral. Los receptores D2 estarían relacionados con la activación de una proteína G inhibitoria (Gi) que inhibe la enzima adenilciclase con la disminución de la producción de AMPc. Algunas investigaciones recientes demostraron que el receptor D2 estaría acoplado a más de un tipo de mecanismo transductor. Algunos receptores D2 estarían relacionados además de la inhibición de adenilciclase, con la estimulación del recambio de fosfoinosítoles como el inositol trifosfato y el diacilglicerol (IP3 y DAG), con la apertura de canales de potasio y modificaciones de canales de calcio. Es decir que son receptores heterogéneos. Los receptores D2 predominan en el cuerpo estriado, el lóbulo anterior de la hipófisis, la retina, y el área límbica. El antagonista selectivo de este subtipo de receptor es la sulpirida. El receptor D3 se ha caracterizado recientemente, es semejante al D2, por ello los fármacos antipsicóticos bloqueantes D2 también bloquean el D3. Este subtipo de receptores (D3) se localiza principalmente en el sistema límbico, es pre y postsináptico y está asociado con funciones cognitivas, emocionales y endócrinas. Parece estar implicado en los efectos antipsicóticos de los neurolepticos.

Los receptores D4 (similares a los D2 y D3) y los receptores D5 (similares a los D1). Los receptores D4 predominan en amígdala y corteza frontal (dos áreas morfológicas donde se han encontrado con frecuencia anomalías en esquizofrénicos)

I.- Inhibidores de la enzima dopadecarboxilasa

Es la forma levógiara de la 3-4 dihidroxifenilalanina. Se sintetiza a partir de la L-tirosina por acción de la tirosin-hidroxilasa, que necesita una tetrahidropteridina, O₂ y Fe como cofactores. La L-Dopa es a su vez un sustrato de la Dopa-decarboxilasa (una decarboxilasa de aminoácidos aromáticos) y necesita como cofactor al fosfato de piridoxal (vitamina B6).

La L-Dopa es un profármaco que en el organismo se transforma en dopamina, que sería el metabolito activo, cuya deficiencia provoca la enfermedad de Parkinson. La dopamina puede unirse a diversos receptores: alfa, β y dopaminérgicos. La dopamina actuaría como terapéutica de reemplazo en esta enfermedad.

Farmacocinética de L-Dopa y papel de la benserazida y carbidopa. La L-Dopa cuando se administra por vía oral es absorbida en el intestino delgado a través de un sistema transportador de aminoácidos aromáticos los que pueden competir por el mismo transportador, disminuyendo la absorción de la L-Dopa. El uso de agentes bloqueadores muscarínicos en forma conjunta o de antidepresivos tricíclicos que poseen acciones anticolinérgicas puede interaccionar con la L-Dopa ya que enlentecen el vaciamiento gástrico retrasarían la absorción de la L-Dopa. Una vez absorbida la L-Dopa sufre rápida biotransformación por la MAO y la COMT con una vida media de pocos minutos y se produce el metabolito ácido homovanílico (HVA) que se excreta por orina. Sin embargo, la mayor parte de una dosis de L-Dopa se decarboxila a dopamina por acción de la dopa-decarboxilasa. Esta enzima se halla ampliamente distribuida en los tejidos, siendo intestino, hígado y riñones los órganos más importantes de decarboxilación. Si la levodopa se administra sola, la mayor parte es transformada a dopamina periféricamente (y no atraviesa la barrera hematoencefálica) alcanzando el SNC solo una pequeña parte. Se requieren entonces dosis muy altas con una mayor incidencia de efectos adversos debido a su transformación periférica a dopamina. Debido a esto se han desarrollado agentes inhibidores de la Dopadecarboxilasa periférica que no atraviesan la barrera

hematoencefálica: La carbidopa y la benserazida. Es coherente y racional desde el punto de vista farmacológico la administración conjunta de L-Dopa con un inhibidor de la Dopa decarboxilasa, como la carbidopa o la benserazida, que no atraviesan la barrera hematoencefálica y bloquean o disminuyen significativamente la formación de dopamina periférica.

La carbidopa es la metil-dopa hidracina y la benserazida la DL- serina (2,3,4 trihidroxibencil) hidracida. Se absorben bien por la vía oral. La administración de cualquiera de ellos en combinación con levodopa, resulta en un significativo aumento de la vida media de levodopa, ya que la misma no se metaboliza, o lo hace escasamente, a nivel periférico. De esta manera los efectos adversos de la levodopa, que son principalmente periféricos (cardiacos gastrointestinales y vasculares), disminuyen marcadamente y además las dosis pueden ser reducidas ya que la droga permanece por mucho mayor tiempo en plasma, aumentando por esa razón su paso al SNC, a través de la barrera H-E. Se estima que la dosis óptima efectiva de levodopa puede ser reducida en un 75 % y es alcanzada más rápidamente. Como resultado, el porcentaje de pacientes que experimenta una clara mejoría aumenta marcadamente. Por supuesto, los efectos adversos centrales, fluctuaciones motoras, disquinesia, trastornos psíquicos, y confusión mental entre otros, aparecen con la misma frecuencia y algunos pueden ser más intensos y precoces. En resumen, realizaron asociaciones fijas de L-Dopa con estos agentes y se obtienen así los siguientes beneficios: Dosis de L-Dopa mucho menor, permitiendo que la mayor parte ingrese al SNC. -Se hace más prolongada la vida media de la L-Dopa (1-3 hs). - Se reduce la incidencia de efectos adversos de la dopamina a nivel periférico principalmente cardiovasculares y digestivos. La Levodopa es transportada a través de la barrera hematoencefálica por un transportador de aminoácidos grandes neutros sodio dependiente y saturable. Puede existir competencia entre levodopa y otros aminoácidos. Una vez en SNC la levodopa es decarboxilada a dopamina a nivel de las terminales dopaminérgicas. Aproximadamente un 10% de L-Dopa se transforma en 3-O-metildopa por acción de la COMT (catecol- O - metiltransferasa). Este metabolito tiene una vida media prolongada (15 hs) y tiende a acumularse más que la L-Dopa en tratamientos crónicos. La 3-Ometildopa atraviesa la barrera hematoencefálica usando el mismo transportador que la LDopa y puede limitar el ingreso de esta en tratamientos prolongados.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS.

1. Efectos neurológicos: Los efectos neurológicos de la levodopa son evidentemente los más importantes en la enfermedad de Parkinson. Los mismos dependen de la efectiva conversión de la dopa en dopamina a nivel central para mejorar la deficiencia de este neurotransmisor en los núcleos de la base. La enzima dopadecarboxilasa presente en las neuronas de la sustancia nigra, aunque disminuida en su concentración conserva aún suficiente actividad como para biotransformar la dopa en dopamina. Se estima que solamente el 1 % de la levodopa puede atravesar la barrera H-E, mientras que el 95% de la dosis administrada se decarboxila en la periferia, formando importantes cantidades de dopamina, origen a su vez de numerosos efectos adversos. Por eso es conveniente y racional desde el punto de vista farmacológico, la administración conjunta de levodopa con un inhibidor periférico de la dopa-decarboxilasa, como la carbidopa y la benserazida, que no atraviesan la barrera H-E y bloquean o disminuyen marcadamente la formación periférica de dopamina. La levodopa mejora rápidamente la bradiquinesia y la rigidez y en menor grado el temblor. Con la continuidad del tratamiento, mejora progresivamente la actividad motora del paciente, su capacidad funcional, los movimientos asociados, el habla, la marcha, la escritura, la deglución y la expresión facial. El tratamiento debe comenzar con dosis bajas de levodopa, a fin de minimizar los efectos adversos iniciales.

2. Efectos psicológicos: A medida que progresa el tratamiento, los efectos de la levodopa también se extienden al área psíquica. Mejora la apatía, el interés personal, el vigor general, la función mental y los síntomas depresivos. En la fase crónica de la terapéutica con levodopa, pueden aparecer efectos adversos de tipo psicológico, que deben ser tenidos en cuenta, como trastornos de conducta, síntomas maníacos o hipomaniacos, ansiedad, paranoia y otros.

EFFECTOS ADVERSOS.

Efectos adversos centrales de levodopa. El tratamiento crónico con levodopa se asocia frecuentemente con trastornos motores, sobre todo disquinesia, fluctuaciones en la movilidad, confusión mental y alteraciones psíquicas. La incidencia y severidad de estos

efectos no se modifica con la administración conjunta de carbidopa o benserazida, ya que estos inhibidores de la dopa decarboxilasa no atraviesan la barrera H-E. Los trastornos psíquicos más frecuentes son la confusión mental, alucinaciones sobre todo visuales, paranoia, episodios maníacos y trastornos de la conducta. Paradójicamente en algunos pacientes puede aparecer o incrementarse la depresión psíquica. Algunos enfermos desarrollan progresivamente una demencia de muy difícil tratamiento y reacciones psicóticas graves. Se han observado algunos síntomas premonitorios de las reacciones psicóticas, como pesadillas, sueños vívidos y trastornos del sueño. Estos efectos adversos se han descrito con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada y como los mismos son ocasionados por la terapéutica antiparkinsoniana, la única posibilidad de solución es la supresión del tratamiento o la reducción de las dosis. Como los síntomas psicóticos son un fenómeno nocturno, se ha sugerido disminuir las dosis de levodopa de la tarde y noche, en principio. El tratamiento de las psicosis con neurolépticos está contraindicado por los efectos parkinsonianos que los mismos desarrollan. Se ha sugerido el uso del antipsicótico clozapina, que no bloquea o lo hace muy escasamente, a los receptores D2 de los núcleos de la base, pero sus acciones son inconsistentes y se corre el riesgo de la aparición de agranulocitosis, efecto adverso de la clozapina. Otras reacciones adversas importantes son las fluctuaciones motoras o disquinesias. Aproximadamente el 50 % de los pacientes tratados por más de 5 años con levodopa, puede presentar algún tipo de fluctuación motora. Son fenómenos dosis dependientes y se ha sugerido que ocurren por supersensibilidad de los receptores dopaminérgicos postsinápticos. Son movimientos involuntarios, a veces de tipo coreoatetósico, que pueden limitarse a un miembro, o son bucolinguales, muecas, inclinaciones de cabeza, movimientos distónicos de los brazos. A veces tienden a generalizarse y coinciden, aparentemente, con los picos de máxima concentración plasmática de la levodopa. Por eso se ha indicado subdividir las dosis, administrando la levodopa en dosis menores, pero más frecuentes, para disminuir los picos plasmáticos elevados manteniendo la misma dosis diaria. Muchas veces es indispensable la disminución de las dosis, o la supresión de la levodopa y su sustitución por otros agonistas dopaminérgicos. Las disquinesias del tratamiento crónico del Parkinson con levodopa, tiene a veces carácter bifásico con la característica del desarrollo de episodios de disquinesia - mejoría - disquinesia en el periodo interdosis. Otro efecto adverso descrito es

el fenómeno on - off, en el cuál se alternan periodos de disquinesias y movilidad (on) con periodos de completa aquinesia (off). El fenómeno denominado “freezing” (congelado) consiste en la aparición de episodios de completa aquinesia sin periodos previos de disquinesia. Estos fenómenos son impredecibles y no se conoce su mecanismo de producción. Interacciones farmacológicas. Contraindicaciones y precauciones. Una interacción que resulta inconveniente en la terapéutica de la Enfermedad de Parkinson, puede ocurrir con el fosfato de piridoxal, piridoxina o vitamina B6. El fosfato de piridoxal es un cofactor de la enzima dopa - decarboxilasa y por lo tanto facilita su acción. Por eso, si se administra piridoxal a pacientes tratados con levodopa, se potencia la acción de la dopa - decarboxilasa y se incrementa la conversión periférica de la levodopa a dopamina. Así, la disponibilidad cerebral de la levodopa puede disminuir marcadamente o anularse por completo y el efecto terapéutico antiparkinsoniano se revierte o desaparece. La vitamina B6 forma parte de muchos preparados multivitamínicos y suplementos alimentarios que pueden indicarse empíricamente a pacientes parkinsonianos. Los medicamentos multivitamínicos que en realidad carecen de eficacia terapéutica demostrada, pueden en este caso ser francamente perjudiciales. Los inhibidores inespecíficos de la MAO, como la fenelzina, isocarboxazida, nialamida y otros están contraindicados en pacientes en tratamiento con levodopa. Se recomienda un intervalo de por lo menos 2 semanas sin inhibidores de la MAO antes de comenzar la administración de levodopa. La MAO metaboliza la dopamina, adrenalina, noradrenalina y otras catecolaminas, y por lo tanto la administración conjunta con levodopa (que induce un aumento de dopamina periférica y cerebral) puede generar una grave intoxicación catecolaminica si la MAO se encuentra inhibida. Puede ocurrir una crisis hipertensiva severa, hiperpirexia, taquiarritmias y otras manifestaciones cardiacas. Esta interacción no ocurre con el deprenil o selegilina, inhibidor específico de la MAO - B , isoenzima de predomina en el SNC. Por el contrario, el deprenil puede ser de utilidad en la terapéutica de enfermos de Parkinson tratados con levodopa, ya que inhibe localmente la degradación metabólica de la dopamina. Las drogas neurolépticas o antipsicóticas, como los derivados fenotiazínicos, o de la butirofenona están también contraindicados en la enfermedad de Parkinson. Estos agentes son bloqueadores competitivos de los receptores D2 en los núcleos de la base, inducen un síndrome de Parkinson y se oponen a los efectos de la levodopa. Por ello, estos agentes no deben ser

usados para el tratamiento de las reacciones psicóticas, ni los vómitos y náuseas que pueden presentar los enfermos de Parkinson, como consecuencia de la terapéutica con levodopa. Los agentes antiparkinsonianos anticolinérgicos centrales como el biperideno y el trihexifenidilo actúan sinérgicamente con la levodopa y pueden ser administrados conjuntamente. Sólo debe tenerse en cuenta la prolongación del tiempo de evacuación gástrica que pueden producir, dificultando la absorción de la levodopa. La levodopa no debe emplearse, o usarse con extrema precaución, en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho por la midriasis que puede producir, o en pacientes con psicosis, o úlcera gastrodudenal, o melanomas (la levodopa es también un precursor de la melanina), en pacientes con enfermedades cardiovasculares descompensadas, insuficiencia hepática o renal crónica. El uso conjunto con antihipertensivos puede potenciar la hipotensión ortostática. La levodopa puede alterar algunas pruebas de laboratorio: elevación de la uremia, transaminasas, bilirrubina, láctico deshidrogenasa, fosfatasa alcalina, y test de Coombs positivo.

VI.- Agonistas dopaminérgicos no ergóticos

PRAMIPEXOL

El pramipexol es un agonista dopaminérgico no ergolínico con una acción relativamente selectiva sobre los receptores dopaminérgicos, especialmente sobre el subtipo D3 (1). Posee además baja afinidad por los receptores α -adrenérgicos, pero su interacción con otros receptores es prácticamente indetectable.

El pramipexol actúa sobre los receptores dopaminérgicos presinápticos (autorreceptores), y así lo demuestran su capacidad para abolir las descargas de neuronas dopaminérgicas de la pars compacta de la sustancia negra y del área tegmental ventral de ratas, o la disminución de las concentraciones extracelulares de dopamina y sus metabolitos ocasionada por su administración. Sin embargo, su eficacia antiparkinsoniana está relacionada con su capacidad para estimular los receptores dopaminérgicos postsinápticos.

En humanos, el pramipexol tiene una excelente biodisponibilidad (> 90%) cuando se administra por vía oral, y alcanza su concentración máxima al cabo de 1,52 horas. Menos del 20% del pramipexol se liga a las proteínas plasmáticas, y presenta una farmacocinética lineal con dosis de hasta 4,5 mg/d (sal de pramipexol). Su vida media plasmática es de unas 12 horas. Se excreta fundamentalmente por vía renal, en su mayor parte sin metabolizar (75%), a través del sistema de transporte catiónico de los túbulos renales

Efectos adversos observados más frecuentemente en el grupo tratado con pramipexol fueron náuseas, insomnio, estreñimiento, somnolencia, alucinaciones visuales y trastorno de control de impulsos

El pramipexol es efectivo en la mejora de los síntomas motores y las actividades de la vida diaria en pacientes con enfermedad de Parkinson inicial que requieren terapia dopaminérgica (grado de recomendación A).

En pacientes con enfermedad de Parkinson de inicio, el tratamiento con pramipexol se asocia a un menor porcentaje de complicaciones motoras (fluctuaciones y discinesias), si bien la levodopa es más eficaz en el control de los síntomas motores (grado de recomendación A).

El pramipexol es efectivo en pacientes con EP avanzada con fluctuaciones motoras. El fármaco reduce el tiempo off así como la dosis de levodopa y mejora la realización de las actividades de la vida diaria (grado de recomendación A).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Entre los diferentes trastornos no motores de la enfermedad de Parkinson, recientemente se ha encontrado que algunos pacientes presentan Trastornos en el Control de Impulsos (TCI). Los cuales pueden definirse como aquellos trastornos de la conducta caracterizados por un déficit en la inhibición de respuestas y la búsqueda de nuevas sensaciones, que conduce a la realización de conductas desadaptadas cuyo objetivo es la satisfacción o el placer inmediato, infravalorando el riesgo y los potenciales efectos perjudiciales para quien los realiza o a los demás (DSM IV).

La frecuente asociación entre los TCI y la EP sugiere la existencia de un sustrato neurobiológico común en la etiopatogenia de ambos trastornos, sin embargo resulta difícil distinguir los fenómenos que son propios de la EP (primarios) y aquellos que son secundarios al tratamiento farmacológico, ya que actúan en los mismos circuitos cerebrales.

Los medicamentos mayormente relacionados a la aparición de TCI en pacientes con EP es el grupo de los agonistas dopaminérgicos, entre los que se encuentra el Pramipexol, que es un potente agonista dopaminérgico relacionado con los receptores D3, que actúa principalmente en el estriado ventral. Por todo esto, es posible encontrar TCI en pacientes con EP, sin embargo no es una regla que todos los pacientes presenten dichas alteraciones, posiblemente debido al efecto de otras variables individuales como la vulnerabilidad a los tratamientos dopaminérgicos y a la susceptibilidad del medicamento.

A nuestro conocimiento, no hay estudios en nuestro país que hayan realizado una caracterización de la afección conductual y de las funciones ejecutivas que puedan relacionarse con los TCI en pacientes con EP como un efecto no deseado del tratamiento farmacológico con pramipexol.

Esto nos lleva a la siguiente pregunta:

¿Existen diferencias en los puntajes de las pruebas neuropsicológicas entre el grupo de pacientes tratados con pramipexol y aquellos con otro esquema farmacológico?

JUSTIFICACION

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común tras las enfermedad de Alzheimer, debida a la pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra del mesencéfalo.

La Organización Mundial de la Salud considera que cerca de 40 millones de personas padecen la enfermedad y un 30% adicional no ha sido diagnosticado; en nuestro país afecta a medio millón de mexicanos mayores de 60 años, la cual es una importante causa de discapacidad

Dentro de la evolución de la enfermedad podemos encontrar fenómenos no motores como el trastorno de control de impulsos y alteración en funciones ejecutivas, que pueden ser primarias a está o secundarias al tratamiento farmacológico de la misma, sobre todo con los agonistas dopaminérgicos.

En nuestro país no existen estudios que hayan realizado una caracterización de la afección conductual y de las funciones ejecutivas que puedan relacionarse con los TCI en pacientes con EP como un efecto no deseado del tratamiento farmacológico con pramipexol; es por esta razón que surge la necesidad de realizar este estudio para determinar esta relación y sirva como precedente para estudios posteriores

HIPOTESIS

El grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson en tratamiento con Levodopa carbidopa/ pramipexol o levodopa/benserazida/pramipexol tendrán un puntaje mayor en la prueba de trastorno de control de impulsos y de funciones cognitivas frontales en comparación del grupo de pacientes que reciben solo manejo con levodopa/carbidopa

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Comparar la asociación que existe del trastorno de control de impulsos y funciones ejecutivas entre los pacientes con enfermedad de Parkinson en tratamiento con levodopa/carbidopa versus los pacientes con enfermedad de Parkinson en tratamiento con levodopa/carbidopa/pramipexol y levodopa/benserazida/pramipexol a través de pruebas neuropsicológicas cognitivas y conductuales.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar el puntaje de las pruebas neuropsicológicas del grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson en tratamiento con levodopa/carbidopa/pramipexol y levodopa/benserazida/pramipexol.

Definir el puntaje de las pruebas neuropsicológicas del grupo de pacientes tratados con levodopa/carbidopa.

DISEÑO

Tipo de estudio:

Por propósito:

Sera descriptivo, correlacional

Por seguimiento:

Sera transversal

Por recolección de datos:

Sera retrospectivo

MATERIAL Y METODOS

Universo

El universo de nuestro estudio lo constituyen 35 expedientes clínicos de pacientes con enfermedad de Parkinson sometidos a tratamiento farmacológico en la unidad de Neurología clínica del Hospital General de México quienes tuvieron un seguimiento de por lo menos dos años.

a) TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra se obtuvo a partir de los pacientes con enfermedad de Parkinson en tratamiento farmacológico quienes tuvieron seguimiento de por lo menos dos años, que hayan cumplido evaluación completa de las pruebas neuropsicológicas, de los cuales se obtuvieron 2 grupos:

Un primer grupo de 12 pacientes con enfermedad de Parkinson en tratamiento con levodopa/ carbidopa

Un segundo grupo de 13 pacientes con enfermedad de Parkinson en tratamiento con levodopa/carbidopa/ pramipexol y levodopa/ benserazida/ pramipexol

b) CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con Enfermedad de Parkinson en tratamiento farmacológico con levodopa/carbidopa, levodopa/carbidopa/pramipexol y levodopa/benzerasida/pramipexol, en estado ON con evaluación neuropsicológica completa a través de pruebas cognitivas y conductuales

c) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con enfermedad de Parkinson con un Hoehn y Yahr mayor a 3.

Pacientes con enfermedad de Parkinson con un seguimiento mayor a 2 años

Pacientes postoperados de cirugía de Parkinson

Pacientes en estado Off de tratamiento farmacológico

d) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes con enfermedad de Parkinson en tratamiento farmacológicas que no cuentan con las pruebas neuropsicológicas completas.

e) OBTENCIÓN DE DATOS

Evaluación clínica

Para valoración del trastorno de control de impulsos se utilizó la Prueba Neuropsicológica denominada QUIP

Para valoración cognitiva se utilizó el apartado de juego de cartas (porcentaje de riesgo) que se encuentra incluida en la batería de funciones ejecutivas

f) ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables a determinar fueron:

Variables independientes:

Esquema de tratamiento farmacológico:

Grupo 1.- Levodopa/carbidopa

Grupo 2.- Levodopa/carbidopa/pramipexol y levodopa/benserazida/pramipexol

Variables dependientes

Trastornos del control de impulsos (a través de QUIP)

Trastornos en las funciones ejecutivas (a través de juego de cartas de riesgo BANFE)

Variables cuantitativas

Puntajes de Prueba QUIP

Puntajes del porcentaje de cartas riesgo

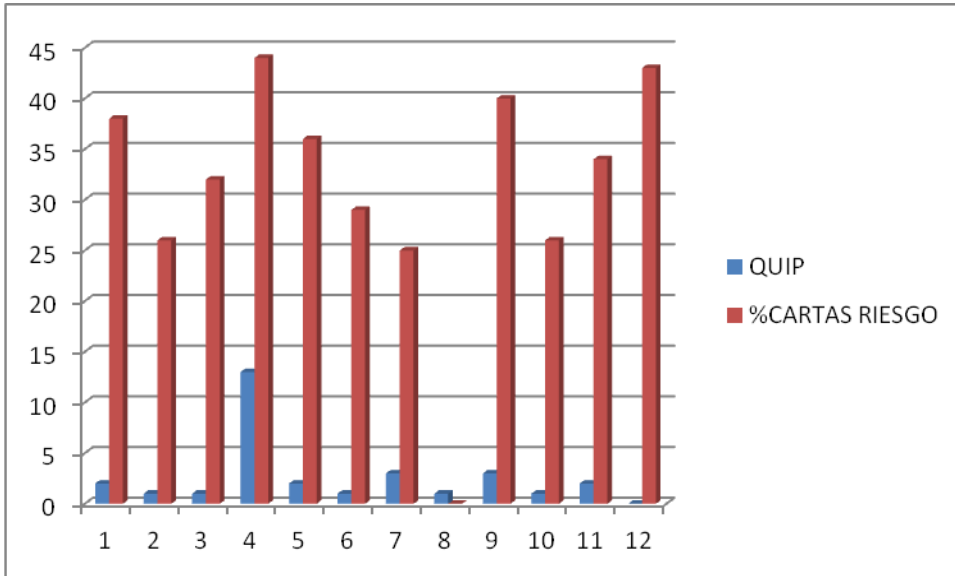
RESULTADOS

El grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson en tratamiento con levodopa/carbidopa/pramipexol y levodopa/benserazida/pramipexol en estado ON alcanzaron un mayor puntaje en la prueba QUIP en comparación con el grupo de pacientes que recibieron solo tratamiento con levodopa/carbidopa

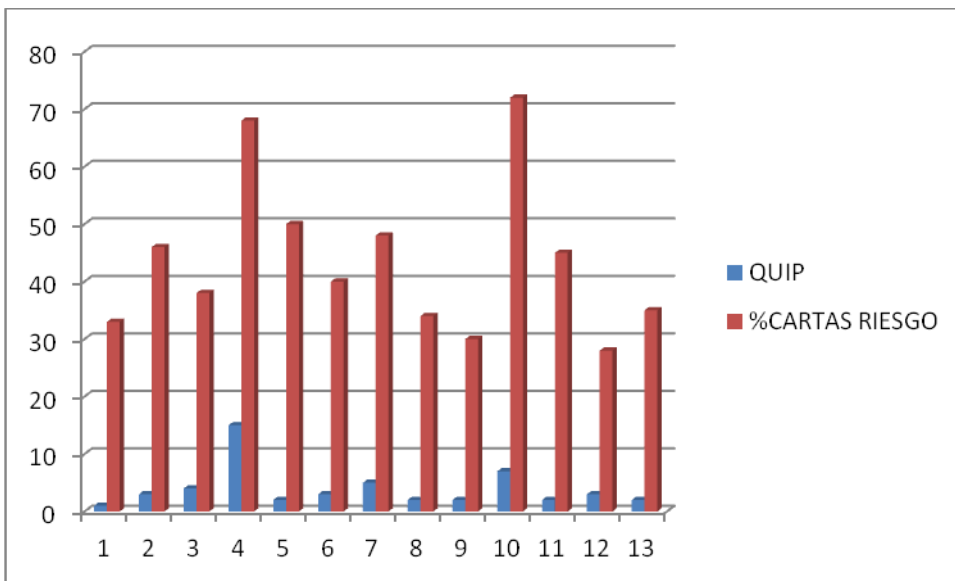
El grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson en tratamiento con levodopa/carbidopa/pramipexol y levodopa/benserazida/pramipexol en estado ON alcanzaron un mayor puntaje en el porcentaje de cartas de riesgo de la prueba BANFE en comparación con los pacientes que recibieron solo tratamiento con levodopa/carbidopa

Los pacientes con enfermedad de Parkinson en tratamiento con levodopa/carbidopa/pramipexol y levodopa/benserazida/pramipexol en estado ON tienen un 36.23% de mayor riesgo o probabilidad de presentar trastorno de control de impulsos en comparación con los pacientes que recibieron solo tratamiento con levodopa/carbidopa

Los pacientes con enfermedad de Parkinson en tratamiento con levodopa/carbidopa/pramipexol y levodopa/benzerasida/pramipexol en estado ON tienen un 28.74 % de mayor riesgo o probabilidad de presentar trastorno en funciones ejecutivas en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento solo con levodopa/carbidopa



Resultados de puntajes de las pruebas QUIP y porcentaje de cartas riesgo en grupo de pacientes en tratamiento con levodopa/carbidopa.



Resultados de puntajes de las pruebas QUIP y porcentaje de cartas riesgo en grupo de pacientes en tratamiento con levodopa/carbidopa/pramipexol y levodopa/benserazida/pramipexol

DISCUSIÓN

Los pacientes con enfermedad de Parkinson con una puntuación de Hoehn y Yahr de 3 o menor, y que reciben tratamiento con levodopa aunado a inhibidores de la enzima dopa decarboxilasa (carbidopa/ benserazida) y agonista dopaminérgico no ergótico (pramipexol) en un estado ON tienen mayor riesgo de presentar un trastorno de control de impulsos o alteraciones cognitivas en las funciones ejecutivas dentro de sus efectos adversos

Esto es debido a que el mecanismo de acción de los agonistas dopaminérgicos por sí solos, principalmente el pramipexol (relacionado con los receptores D3, que actúa principalmente en el estriado ventral) tienen una mayor relación con la aparición de Trastorno de control de impulsos y alteraciones cognitivas en las funciones ejecutivas en pacientes con Enfermedad de Parkinson, aunado al manejo con levodopa (ya sea con un inhibidor de la dopa decarboxilasa, carbidopa o benserazida) van a aumentar la equivalencia dopaminérgica y, en consecuencia, tendrán mayor probabilidad de presentar estos trastornos relacionados a dichos fármacos

En nuestro estudio podemos encontrar dicha correlación debido a que en el grupo de pacientes en tratamiento farmacológico con levodopa/carbidopa/pramipexol y levodopa/benserazida/pramipexol presentan mayor puntaje en las pruebas QUIP para el trastorno de control de impulsos y en el porcentaje de riesgo del juego de cartas de la prueba BANFE para las funciones ejecutivas en comparación con el grupo de pacientes en tratamiento farmacológico solo con levodopa/carbidopa

Aunque también podemos observar que en algunos casos no encontramos correlación entre mayores equivalencias dopaminérgicas o uso de pramipexol dentro del tratamiento y mayores puntajes en las pruebas neuropsicológicas cognitivas y conductuales, esto último puede deberse al efecto de otras variables individuales.

Así mismo, llama la atención que no se encuentra correlación equivalente entre los puntajes de las pruebas neuropsicologicas cognitivas y conductuales (Porcentaje de riesgo de juego de cartas y QUIP).

CONCLUSIONES

En este estudio se encontró que los pacientes con enfermedad de Parkinson con una puntuación de Hoehn y Yahr de 3 o menor, y que reciben tratamiento farmacológico con levodopa/carbidopa/pramipexol y levodopa/benserazida/pramipexol en un estado ON tienen mayor riesgo de presentar un trastorno de control de impulsos o alteraciones cognitivas en las funciones ejecutivas; sin embargo, no se puede llegar a una conclusión definitiva debido a que el tamaño de la muestra no es significativa, por lo que se requieren mayor numero de estudios con una muestra más representativa.

Es necesario la realización de mas estudios en la población mexicana de pacientes con enfermedad de Parkinson que reciben este tipo de tratamiento farmacológico y su impacto sobre la función conductual y cognitiva

ANEXOS

LEVODOPA

LEVODOPA/CARBIDOPA	NO	NOMBRE		HY	LEVODOPA	EQUIVALENCIA	QUIP	%CARTAS RIESGO
	2	M. G	M.	1	500/50mg	500	2	38
	5	M. J.	A.	2	375/37.5	375	1	26
	10	C. CH.	J.	1	375/37.5	375	1	32
	12	G. M.	B. O.	1	500/50	500	13	44
	17	L. S.	C.	1	375/37.5	375	2	36
	24	M. R.	M.	3	1500/150	1500	1	29
	25	R. A.	M.	3	750/75	750	3	25
	26	C. S	J.	3	750/75	750	1	0
	34	J. A.	J. C.	1	187.5/18.75	187	3	40
	35	S. V.	C.	2	250/25	250	1	26
	36	L. G.	S.	1	500/50	500	2	34
	42	M. H.	B.	2	750/75	750	0	43
							2.5	31.08333333

LEVODOPA/CARBIDOPA-PRAMIPEXOL					LEVODOPA/CARBIDOPA	PRAMIPEXOL	EQUIVALENCIA	QUIP	%CARTAS RIESGO
	9	M. R.	J.	1	750/75	1.5	900	1	33
	14	G. N.	M. E.	3	750/75	.75	825	3	46
	19	M. R.	H.	2	500/50	3	800	4	38
	23	M. S.	J. C.	1	750/75	3	1050	15	68
	28	G.C.	E.	3	375/37.5	1.5	525	2	50
	30	C. C.	J.	3	750/75	3	1050	3	40
	31	B. R.	I.	0	187.5/18.75	3	487.5	5	48
	37	S. N.	O.	1	500/50	2	700	2	34
	41	J. P.	M. C.	2	750/75	3	1050	2	30
					LEVODOPA/BENSEERASIDA	PRAMIPEXOL	EQUIVALENCIA	QUIP	%CARTAS RIESGO
1	H. M.	A.	1	3.0 mg	150/37.5mg	450	7	72	
3	H. C.	T.	1	3mg	300/75mg	600	2	45	
4	A.V.	L.	1	9mg	450/112.5mg	1350	3	28	
21	P. C.	R. P.	1	3	300/75	600	2	35	
								3.923076923	43.61538462

CUESTIONARIO PARA LOS TRASTORNOS IMPULSIVOS-COMPULSIVOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (QUIP-Abrevtada)

A. JUEGO

1. ¿Usted u otros piensan que tiene un problema con un juego excesivo (como casinos, Internet, apuestas, loterías, póker o máquinas tragaperras)? SI NO
2. ¿Tiene problemas para controlar las conductas de juego (como aumentar las mismas con el tiempo o tener problemas para parar)? SI NO

B. SEXO

1. ¿Usted u otros piensan que tiene un problema con conductas sexuales (como hacer propuestas sexuales a otros, promiscuidad, prostitución, cambios en orientación sexual, masturbación, actividades sexuales telefónicas o en Internet, o pornografía)? SI NO
2. ¿Piensa demasiado en las conductas sexuales (como tener problemas para mantener tales pensamientos fuera de su mente o sentirse culpable)? SI NO

C. COMPRAS

1. ¿Usted u otros piensan que tiene un problema con comprar excesivamente (como comprar muchas veces la misma cosa o comprar cosas que no necesita o usa)? SI NO
2. ¿Entabla actividades específicamente para continuar las conductas de compra (como ocultar lo que hace, mentir, acumular, pedir préstamos, acumular deudas, robar o delinquir)? SI NO

D. COMIDA

1. ¿Usted y otros piensan que tiene problemas con conductas alimenticias (como comer grandes cantidades de comida, más rápidamente de lo normal o hasta sentirse inconfortablemente saciado o cuándo no tiene hambre)? SI NO
2. ¿Tiene impulsos o deseos de comer que considera excesivos o que le causan malestar (incluido volverse irritable o agitado cuando no puede llevar a cabo la conducta)? SI NO

E. OTRAS CONDUCTAS:

¿Usted u otros piensa que pierde demasiado tiempo...

1. En tareas específicas, aficiones y otras actividades organizadas (como escribir, pintar, jardinería, reparar o desmontar cosas, coleccionar, uso de ordenador, trabajos, etc.)? SI NO

2. Repetir actividades físicas simples (como limpiar, ordenar, manipular, clasificar u organizar objetos, etc.)? SI NO

3. Caminar o conducir sin un destino o finalidad específica? SI NO

F. USO DE MEDICACIÓN

1. ¿Usted u otros (incluyendo sus médicos) piensan que constantemente toma demasiada medicación para el Parkinson? SI NO

2. ¿Tiene usted dificultad para controlar el uso de la medicación para el Parkinson (como experimentar un fuerte deseo de tomar más medicación, o sentirse malhumorado o desmotivado con las dosis más bajas)? SI NO

VALORACIÓN DEL CUESTIONARIO:

A. JUEGO COMPULSIVO	Cualquiera de los 2 ítems
B. CONDUCTA SEXUAL COMPULSIVA	Cualquiera de los 2 ítems
C. COMPRAS COMPULSIVAS	Cualquiera de los 2 ítems
D. COMIDA COMPULSIVA	Cualquiera de los 2 ítems
E. OTRAS CONDUCTAS:	
* Hobbyism	Ítem 1
* Punding	Ítem 2
* Walkabout	Ítem 3
F. USO DE MEDICACIÓN	Cualquiera de los 2 ítems

FECHA DE REALIZACIÓN DEL CUESTIONARIO:

RELATADO POR: ___ Paciente ___ Informador ___ Ambos

DATOS DEL PACINETE:

TELÉFONO DE CONTACTO:

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Enfermedad de Parkinson y espectro obsesivo-compulsivo J.D. López-Moríñigo, R. Ramos-Ríos, S. Martínez-Formoso, M. Arrojo-Romero, P. Ecénarro-Tomé. REV NEUROL 2009; 49 (4): 202-209
- 2.- *Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la enfermedad de Parkinson* Arch Neurocién (Mex) INNN, 2012
- 3.- Kulisevsky J, et al. Enfermedad de Parkinson avanzada. Características clínicas y tratamiento. Parte II. Neurología. 2013. doi:10.1016/j.nrl.2013.05.002
4. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. Lancet Neurol 2006;5:75-86.
5. Olanow CW. The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease— 2007. Mov Disord 2007;22 Suppl 17:S335-42.
6. Gasser T. Update on the genetics of Parkinson's disease. Mov Disord 2007;22(S17):S343-S50.
7. Abeliovich A, Schmitz Y, Farinas I, Choi-Lundberg D, Ho WH, Castillo PE, et al. Mice lacking alpha-synuclein display functional deficits in the nigrostriatal dopamine system. Neuron 2000;25:239-52.
8. Dauer W, Kholodilov N, Vila M, Trillat AC, Goodchild R, Larsen KE, et al. Resistance of alpha-synuclein null mice to the parkinsonian neurotoxin MPTP. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:14524-9.

9. Drolet RE, Behrouz B, Lookingland KJ, Goudreau JL. Mice lacking alphasynuclein have an attenuated loss of striatal dopamine following prolonged chronic MPTP administration. *Neurotoxicology* 2004;25:761-9.
10. Schluter OM, Fornai F, Alessandri MG, Takamori S, Geppert M, Jahn R, et al. Role of alpha-synuclein in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism in mice. *Neuroscience* 2003;118:985-1002.
11. Cabin DE, Shimazu K, Murphy D, Cole NB, Gottschalk W, McIlwain KL, et al. Synaptic vesicle depletion correlates with attenuated synaptic responses to prolonged repetitive stimulation in mice lacking alpha-synuclein. *J Neurosci* 2002;22:8797-807.
12. Nieto M, Gil-Bea FJ, Dalfo E, Cuadrado M, Cabodevilla F, Sanchez B, et al. Increased sensitivity to MPTP in human alpha-synuclein A30P transgenic mice. *Neurobiol Aging* 2006;27:848-56.
13. Dong Z, Ferger B, Feldon J, Bueler H. Overexpression of Parkinson's disease-associated alpha-synucleinA53T by recombinant adeno-associated virus in mice does not increase the vulnerability of dopaminergic neurons to MPTP. *J Neurobiol* 2002;53:1-10
14. Gale JT, Amirnovin R, Williams ZM, Flaherty AW, Eskandar EN. From symphony to cacophony: pathophysiology of the human basal ganglia in Parkinson disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:378-87.
15. Bar-Gad I, Morris G, Bergman H. Information processing, dimensionality reduction and reinforcement learning in the basal ganglia. *Prog Neurobiol* 2003;71:439-73.
16. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;31:236-50.

17. Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez M, Guridi J, Mewes K, Chockkman V, Vitek J, et al. The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain* 2001;124:1777-90.
18. Magnin M, Morel A, Jeanmonod D. Single-unit analysis of the pallidum, thalamus and subthalamic nucleus in parkinsonian patients. *Neuroscience* 2000;96:549-64.
19. Rodríguez-Oroz MC, Guridi J, Alvarez L, Mewes K, Macias R, Vitek J et al. The subthalamic nucleus and tremor in Parkinson's disease. *Mov Disorders* 1998;53:1774-80.
20. Magariños-Ascone CM, Figueiras-Mendez R, Riva-Meana C, CordobaFernández A. Subthalamic neuron activity related to tremor and movement in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2000;12:2597-607.
21. Theodosopoulos PV, Marks WJ Jr, Christine C, Starr PA. Locations of movement-related cells in the human subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:791-8.
22. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;345:956-63.
23. Poewe W, Scherfler C. Role of dopamine transporter imaging in investigation of parkinsonian syndromes in routine clinical practice. *Mov Disord* 2003;18(Suppl 7):S16-S21.
24. Becker G, Müller A, Braune S, Büttner T, Benecke R, Greulich W et al. Early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol* 2002;249(Suppl 3):III40-III48.
25. Bodis-Wollner I. Neuropsychological and perceptual defects in Parkinson's disease. *Parkinsonian Relat Disord* 2003;9(Suppl 2):S83-S89.

26. Berendse HW, Booij J, Francot CMJ, Bergmans PLM, Hijman R, Stoof JC, et al. Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Ann Neurol* 2001;50:34-41.
27. Braak H, del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rub U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol* 2002;249(Suppl 3):III1-III5.
28. Chaudhuri KR, Yates L, Martinez-Martin P. The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005;5:275-83.
29. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5:235-45.
30. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:867-76.
31. Simuni T, Hurtig H. Levodopa: a pharmacologic miracle four decades later. In: Factor SA, Weiner WJ, editors. *Parkinson's disease: diagnosis and treatment*. 2 ed. New York: Demos Medical Publishing; 2008. p. 471-90.
32. Suchowersky O, Gronseth G, Perlmutter J, Reich S, Zesiewicz T, Weiner WJ. Practice parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66:976-82.
33. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2498-508.

34. Weiner WJ. Levodopa--toxic or neuroprotective? *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:518-9.
35. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1484-91.
36. Oertel WH, Wolters E, Sampaio C, Gimenez-Roldan S, Bergamasco B, Dujardin M, et al. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study. *Mov Disord* 2006;21:343-53.
37. Lees AJ, Katzenschlager R, Head J, Ben-Shlomo Y. Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD: a randomized trial. *Neurology* 2001;57:1687-94.
37. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, Davis M, Reske S, Nahmias C, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003;54:93-101.
38. Goetz CG, Koller WC, Poewe W et al. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 4):S1-S166.
39. Goetz GC, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord* 2005;20:523-39.
40. Pahwa R, Factor DO, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. Practice parameter: treatment of Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66:983-95.
41. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanousky P, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force

of European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorders Society-European Section. Part I: Early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006;13:1170-85.

42. Crosby N, Deane KHO, Clarke CE. Amantadina en la enfermedad de Parkinson (Revisión Cochrane traducida) En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. <http://www.update-software.com>.

43. Crosby NJ, Deane KHO, Clarke CE. Amantadina para la disquinesia en la enfermedad de Parkinson (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. <http://www.update-software.com>.

44. Manyam BV. Ayurvedic approach to neurologic illness. In: Wintraub MI, ed. *Alternative medicine in neurologic illness*. Philadelphia: Mosby; 2000.

45. Jost WJ, Angersbach D. Ropinirole, a non-ergoline dopamine agonist. *CNS Drugs Rev* 2005;11:253-72.

2. Kaye CM, Nicholls B. Clinical pharmacokinetics of ropinirole. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:243-53.

46. Tompson DJ, Vearer D. Steady-state pharmacokinetic properties of a 24 hour prolonged-release formulation of ropinirole: Results of two randomized studies in patients with Parkinson's disease. *Clin Ther* 2007;29:2654-66.

47. Domino E, Lisong N, Zhang H, Khono Y, Sasa M. Talipexole or pramipexole combinations with chloro-APB (SKF82958) in MPTP-induced hemiparkinsonian monkeys. *Eur J Pharmacol* 1997;325:137-44.

48. Hubble J, Koller W, Cutler N, Sramek J, Friedman J, Goetz C, et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1995;4:338-347.

49. Parkinson Study Group. Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson's disease. *JAMA* 1997;278:125-30.
50. Shannon K, Bennett J, Friedmann J for the Pramipexole Study Group. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:724-8.
51. Carrio A, Weiner W, Shulman A. A three and a half year experience with pramipexole monotherapy in patients with early Parkinson's disease. *Neurology* 1998;50(Suppl 4):330.
52. Belluzzi JD, Domino EF, May JM, et al. N-0923, a selective dopamine D2 receptor agonist, is efficacious in rat and monkey models of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994;9:147-54.
53. Baldwin CM, Keating GM. Rotigotine transdermal patch: A review of its use in the management of Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2007;21:1039-55.
54. Poewe W, Luessi F. Clinical studies with transdermal rotigotine in early Parkinson's disease. *Neurology* 2005;65(2 Suppl 1):S11-14.
55. Scheller D, Stichel-Gunkel C, Lübbert H, Porras G, Ravenscroft P, Hill M, et al. Neuroprotective effects of rotigotine in the acute MPTP-lesioned mouse model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2008;432:30-4.
56. Kehr J, Hu XJ, Goiny M, Scheller DK. Continuous delivery of rotigotine decreases extracellular dopamine suggesting continuous receptor stimulation. *J Neural Transm* 2007;114:1027-31.
57. Rose S, Scheller DK, Breidenbach A, et al. Plasma levels of rotigotine and the reversal of motor deficits in MPTP-treated primates. *Behav Pharmacol* 2007;18:155-60.

58. Scheller DK. Neuroprotection by rotigotine: investigations in MPTP-lesioned mice under continuous dopaminergic stimulation. *Ann Neurol* 2004;56(Suppl 8):S54.
59. Jankovic J, Watts RL, Martin W, Boroojerdi B. Transdermal rotigotine: doubleblind, placebo-controlled trial in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2007;64:676-82.
60. The Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2003;60:1721-8.
61. LeWitt P, Zúñiga C. Agonistas dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson. En: Micheli F (Ed). *Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2006. pp 237-56.
62. Lees AJ, Katzenschlager R, Head J, Ben-Sholomo Y. On behalf of the Parkinson's Disease Research Group on the United Kingdom. Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD. A randomized trial. *Neurology* 2001;57:1687-94.
63. Montastruc JL, Desboeuf K, Lapeyre-Mestre M, Lapeyre-Mestre M, Senard JM, Rascol O, et al. Long-term mortality results on the randomized controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16:511-4.
64. Heinonen EH, Lammintausta R. A review of pharmacology of Selegiline. *Acta Neurol Scand* 1991;84:44-59.
65. Chrisp P, Mammen G, Sorkin E. Selegiline. A review of its pharmacology, symptomatic benefits and protective potential in Parkinson's disease. *Drugs Aging* 1991;1:228-48.
66. Kaakkola S. Clinical pharmacology, therapeutic use and potential of COMT inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs* 2000;59:1233-50.

67. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Clinical guideline 35: Parkinson's disease: guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London Jun 2006.
68. Zhang Z-X, Li H, Luo Y, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study on entacapone for the treatment of Parkinson's disease. *Chin J Neurol* 2003;36:406-10.
69. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe, Stocchi F, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, lasting effect in adjunct therapy with rasagiline given once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005;365:947-54.
70. Rajput AH, Martin W, Saint-Hilaire MH, Dorflinger E, Pedder S. Tolcapone improves motor function in parkinsonian patients with the "wearing-off" phenomenon: a double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Neurology* 1998;50:S54-9.
71. Aziz TZ, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AR. Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primate. *Mov Disord* 1991;6:288-92.
72. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990;249:1436-8.
73. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Fiveyear follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925-34.
74. Ostergaard K, Sunde N, Dupont E. Effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with severe Parkinson's disease and motor fluctuations. *Mov Disord* 2002;17:693-700.

75. Schupbach WM, Chastan N, Welter ML, Houeto JL, Mesnage V, Bonnet AM, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1640-4.

76. Gan J, Xie-Brustolin J, Mertens P, Polo G, Klinger H, Mollion H, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: three years follow-up. *J Neurol* 2007;254:99-106.