

Actualización

Enfermedad de Parkinson (parte I)

Resumen

La enfermedad de Parkinson (EP) es progresiva, y no tiene tratamiento curativo. Su prevalencia aumenta con la edad. Desde el punto de vista patológico se distingue por la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra. Influyen en su aparición aspectos genéticos y ambientales pero ninguno parece tener un rol determinante. Los síntomas cardinales del parkinsonismo incluyen temblor, bradiquinesia y rigidez. Los síntomas iniciales pueden ser muy sutiles; a medida que la enfermedad avanza o progresa se desarrollan complicaciones tanto neurológicas como psiquiátricas y autonómicas. Diferenciar la EP de otras formas de parkinsonismo es importante y para ello es necesario un tiempo de observación, un interrogatorio específico y un examen físico dirigido. En la segunda entrega se evaluará principalmente las estrategias de tratamiento y seguimiento de la EP.

Granel A. Enfermedad de Parkinson parte I. Evid. actual. pract. ambul. 2005;8:83-86.

INTRODUCCION

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que se estima afecta al 1% de la población mayor de 50 años, siendo la media de edad de comienzo entre los 60 y 65 años¹. Su incidencia está en aumento y está en clara relación con la edad, por lo cuál será más importante con el mayor envejecimiento de la población. El impacto de la enfermedad se desprende del hecho que la mortalidad es dos a cinco veces mayor en personas afectadas que en controles de la misma edad, ocasionando una disminución de la expectativa de vida y un deterioro importante de la calidad de vida².

Se estima que más de la mitad de los pacientes con diagnóstico de EP son tratados en el ámbito de la atención primaria³. La enfermedad avanzada es de difícil manejo y requiere de la intervención de especialistas; el diagnóstico inicial y el manejo temprano puede ser hecho por médicos de atención primaria. Este ámbito ofrece el lugar ideal para evaluar el impacto de la enfermedad en la vida cotidiana del paciente y la familia.

FISIOPATOLOGIA

La EP tiene como sustrato fisiopatológico alteraciones en la dopamina por afectación de las neuronas de la sustancia nigra. Estas neuronas son las responsables de modular por diferentes vías el tálamo y su conexión con la corteza cerebral. Si bien la dopamina es el neurotransmisor más afectado existen otras importantes anomalías bioquímicas en los ganglios basales. Se precisan la pérdida de más del 80% de las neuronas dopaminérgicas para que se manifieste clínicamente la EP⁴. Otro hallazgo patológico característico pero inespecífico de la EP es la presencia de cuerpos de Lewy, que son inclusiones intracitoplasmáticas en la sustancia nigra., locus niger y corteza cerebral⁵.

ETIOLOGIA

La causa que motiva la pérdida de las neuronas nigroestriadas es desconocida; es probable que exista una interacción entre factores ambientales y genéticos.

Se conocen casos de personas adictas a la sustancia metil tetra hidropiridina (MPTP) que ocasiona destrucción neuronal y produce un cuadro clínico indistinguible de la EP. Esto llevó a investigar análogos de esta sustancia en el ambiente como pesticidas o contaminantes, pero no se ha encontrado hasta ahora ninguna asociación firme^{3,4}. El componente genético ha sido ampliamente estudiado como causa posible de EP. El reporte de casos en familiares con transmisión autosómica dominante es raro y circunstancial y estudios en gemelos no muestran concordancia. Se descubrieron genes relacionados en casos de EP en pacientes menores de 40 años y con formas atípicas de comienzo que representan menos del 5% del total⁶.

Análisis del genoma en pacientes con EP de manifestaciones clásicas en mayores de 50 años encuentran múltiples alteraciones que interactuando entre sí podrían relacionarse con EP, sin embargo todavía no se conoce un patrón específico.

TERMINOLOGIA

El parkinsonismo o síndrome parkinsoniano caracteriza a una serie de entidades cuyas manifestaciones clínicas cardinales son la rigidez, el temblor y la bradiquinesia. La principal causa de parkinsonismo es la EP. Otras causas son algunos fármacos y otras entidades neurológicas que como veremos más adelante se asemejan a la EP pero presentan además otros signos clínicos (denominado "parkinson plus")⁶. En la tabla 1 se observa las principales causas de parkinsonismo y su relevancia.

Tabla 1. Causas de parkinsonismo y su prevalencia

Causa	Prevalencia
Enfermedad de Parkinson	75-85%
Farmacológica	7-10%
Síndromes Parkinson plus (parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedad por cuerpos de Lewy, atrofia sistémica múltiple)	10-15%

PRESENTACION CLINICA

Las manifestaciones clínicas cardinales de la EP son el temblor, la rigidez y la bradiquinesia. Casi todos los pacientes presentarán en algún momento evolutivo estas tres manifestaciones, si bien pueden existir variaciones en sus formas y presentaciones clínicas.

MANIFESTACIONES INICIALES

Se han relevado síntomas iniciales insidiosos que incluyen debilidad, fatiga, sutiles cambios de la personalidad que pueden preceder por años a los síntomas clásicos de la EP¹. Los pacientes pueden notar cierta dificultad para escribir o que su voz no es la misma. Otro síntoma descrito es una disminución en el olfato⁷. Puede sospecharse EP si los síntomas motores iniciales como entelencimiento o torpeza son unilaterales y progresan asimétricamente.

SINTOMAS Y SIGNOS PRINCIPALES

Temblor

El 75% de los pacientes se quejan inicialmente de temblor, que de manera característica es de reposo, unilateral, distal y grueso, con oscilaciones de entre 4 a 6 Hz por segundo. Es intermitente, desaparece con el sueño o movimientos y aumenta con la ansiedad o el estrés emocional. Habitualmente comienza en la mano, pero puede manifestarse en las piernas³. Su aparición es unilateral y posteriormente bilateral pero siempre asimétrico, y la cualidad única del temblor de la EP es el movimiento que asemeja el "contar monedas"⁸.

Como el temblor es una manifestación constante y característica de EP debe ser distinguido del temblor esencial (ver en la tabla 2 sus principales diferencias)⁹.

Tabla 2. Características del temblor parkinsoniano y el esencial

Temblor del Parkinson	Temblor Esencial
Baja frecuencia (4-6/seg.)	Mayor frecuencia (6-9/seg)
Asimétrico	Simétrico
De reposo	De intención
Mejora con L-dopa	Mejora con alcohol

Rigidez

Es la responsable de lentitud en la movilidad de las extremidades y es una de las primeras manifestaciones. El paciente nota que le cuesta realizar actividades habituales como agacharse o atarse los cordones. Existe una rigidez involuntaria de los músculos de las extremidades ante movimientos pasivos.

Bradiquinesia

La bradiquinesia es la dificultad en realizar movimientos activos o lentitud en iniciarlos, y representa el síntoma más problemático. Los pacientes refieren lentitud y fatiga al realizar sus actividades de la vida cotidiana como vestirse, caminar y hacer actividades de la casa. La escritura se transforma en micrografía con caracteres progresivamente más pequeños a medida que avanza en una oración. Es útil observar a los pacientes levantarse de una silla y caminar; los pacientes con EP necesitan empujarse hacia arriba, tardan más tiempo en levantarse y tienden a caerse hacia atrás. La amplitud y continuación de los movimientos se pierde gradualmente con la repetición. La reducción del balanceo de los brazos, la postura flexionada y la marcha en pequeños pasos son signos precoces de la enfermedad. Puede ser útil observar un paciente durante la entrevista donde puede observarse falta de movimientos acompañantes como cruzarse de piernas o mover las manos cuando habla.

Trastornos autonómicos

Los trastornos autonómicos ocurren tardíamente en la EP y su momento de aparición es clave para diferenciarlo de otras entidades. Los más importantes son la hipotensión ortostática, constipación, trastornos deglutorios y trastornos urinarios como polaquiuria, nicturia y urgencia miccional.

Trastornos psiquiátricos

Los trastornos más frecuentes y de difícil manejo son la demencia y la depresión. La demencia es seis veces más frecuente en la EP que en controles de la misma edad, pero se manifiesta tardíamente y puede ser difícil diferenciarla del Alzheimer. Pueden existir alucinaciones y episodios de delirio a menudo agravado o inducido por drogas antiparkinsonianas como la L-dopa, agonistas dopaminérgicos y anticolinérgicos. La depresión afecta cerca del 40% de los pacientes con EP con importante compromiso de la calidad de vida. Puede deberse tanto a la percepción de la pérdida de autonomía o como manifestación propia de la EP¹⁰.

VALORACION DE LOS SINTOMAS AL EXAMEN FISICO

Temblor

Para observarlo basta con observar la mano del paciente con el brazo relajado sobre el muslo; luego darle una indicación sencilla como tomar un papel o una lapicera. En la EP el temblor desaparece con la acción y reaparece en reposo.

Rigidez

Se examina tomando uno de los brazos del paciente para realizar movimientos pasivos de flexión y extensión, se tiene la sensación de una resistencia que es vencida en forma intermitente (signo de la rueda dentada) o continua (rigidez en caño de plomo). La rigidez aumenta cuando se realizan movimientos repetidos. Debe diferenciarse de la espasticidad característica de las lesiones de neurona motora superior en que inicialmente se evidencia una resistencia pero luego cede rápidamente. Si la rigidez es dudosa esta puede aparecer haciendo que el cierre y abra la mano contralateral

durante el examen para luego realizar movimientos pasivos sobre el lado afectado (signo de Ford).

Bradiquinesia

Además de observar al paciente caminar o sentarse y levantarse, existen maniobras específicas para evidenciarla⁹.

Maniobra de las teclas: Colocar ambas manos en una mesa al lado de la otra y pedirle al paciente que simultáneamente teclee con cada dedo desde el quinto al primer dedo de ambas manos.

Maniobra oscilatoria: rotación secuencial de las manos entre sí en forma oscilatoria.

Maniobra que combina prensión de los dedos con movimientos circulares: Consiste en una prueba de secuencias de seis movimientos. La prensión repetida del índice y el pulgar de la mano derecha, luego la izquierda, rotación de la mano derecha con el índice extendido en forma circular, luego la izquierda; realizar simultáneamente la prensión de una mano y rotación de la otra, luego cambiar de manos.

Esta última maniobra ha sido analizada en detalle y es factible de ser cuantificada, sin embargo no se identificó un puntaje que defina claramente la bradiquinesia, existiendo una importante dosis de subjetividad y variabilidad interobservador* al interpretarla.

Reflejo oculomotor

Consiste en la percusión de la frente del paciente con el dedo índice del examinador, desde arriba (y no desde frente) para evitar respuesta de huida. El músculo orbicular de los párpados se contraerá y ambos ojos parpadearán. El reflejo del parpadeo normalmente se agota luego de 4 a 5 repeticiones de la maniobra. La persistencia del parpadeo es un signo relacionado con EP^{9,11}.

EVOLUCION

La EP es una enfermedad crónica y progresiva. Los síntomas iniciales y aquellos que se desarrollan en el tiempo, así como la respuesta al tratamiento son altamente variables. Se ha observado que aquellos pacientes con temblor como manifestación inicial poseen mejor pronóstico y respuesta a la medicación, pero no se sabe si representa una forma distinta u otra entidad relacionada. La mayor mortalidad la experimentan aquellos pacientes donde con la EP coexiste con demencia. Luego de 6 a 10 años de evolución la mortalidad es 1,6 veces mayor que en la población de igual edad⁹. Las causas más frecuentes de muerte son las infecciones respiratorias, urinarias y las complicaciones causadas por úlceras por decúbito debidas a la postración¹².

Con la introducción de L-dopa en comparación con controles históricos aumentó la sobrevida de la enfermedad de entre 8 a 10 años a 13 a 14 años¹³.

ESTADIOS CLINICOS

Estadio temprano

Los pacientes se encuentran oligosintomáticos y no hay incapacidad. No es necesaria la medicación, y de utilizarse los pacientes responden adecuadamente. Esta fase de la enfermedad puede durar años.

Estadio sin fluctuaciones

El paciente comienza a tener síntomas inhabilitantes. En esta etapa habitualmente se comienza con L-dopa y más del 80% de los pacientes responden adecuadamente.

Estadio con fluctuaciones

Los síntomas han avanzado, las alteraciones posturales y de la marcha son constantes e invalidantes. El control de la enfermedad a pesar del tratamiento tiene oscilaciones o fluctuaciones, como por ejemplo periodos de congelamiento y remisiones. Aparecen las disquinesias como complicaciones del tratamiento con L-dopa.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la EP se basa en criterios clínicos sobre la presencia de la triada de temblor, rigidez y bradiquinesia. No hay un parámetro biológico que confirme el diagnóstico y el diagnóstico de certeza (que en general no se realiza) lo provee la anatomía patológica.

Los estudios de imágenes cerebrales como la Tomografía o la Resonancia no muestran alteraciones específicas relacionadas con la EP. Algunos neurólogos eligen hacerlas para descartar patologías que requieran un manejo diferente como la hidrocefalia normotensiva o lesiones focales. Estas condiciones de cualquier manera son raras y generalmente pueden ser identificadas con una cuidadosa evaluación clínica. El diagnóstico de EP es clínico y se basa en el interrogatorio, el examen físico y la mejoría de los síntomas con el tratamiento con L-dopa. Por lo general dada su manifestación solapada y progresiva puede tardar muchos meses en determinarse. Habitualmente la EP es una entidad que no está bien diagnosticada, un estudio clásico realizado en el Reino Unido mostró que sobre 100 cerebros de pacientes con diagnóstico clínico, en 76 se confirmó EP por anatomía patológica^{14,15}. Por estos motivos se ha desarrollado una aproximación diagnóstica más rigurosa que ha permitido mejorar la probabilidad diagnóstica (ver tabla 3)⁷. Clasifica la EP como clínicamente posible, probable y definida, y desarrolló criterios de exclusión. Si bien todavía no hay estudios que la hayan validado, permite una evaluación ordenada y sistemática, y evidencia reciente muestra que la precisión diagnóstica ha mejorado. De un estudio posterior, sobre 100 pacientes con EP clínica fueron confirmados posteriormente por autopsia 90 casos (Valor Predictivo Positivo 90%)¹⁶.

Tabla 3. Criterios clínicos de diagnóstico de Enfermedad de Parkinson⁷

Clínicamente posible

Uno de los siguientes:

- Temblor de reposo asimétrico
- Rigidez asimétrica
- Bradiquinesia asimétrica

Clínicamente probable

Dos de los siguientes:

- Temblor de reposo asimétrico
- Rigidez asimétrica
- Bradiquinesia asimétrica

Clínicamente definido

- Cumple criterios de clínicamente probable
- Respuesta positiva al tratamiento con L-dopa

Criterios de exclusión

- Exposición a drogas que causan parkinsonismo como neurolepticos, antidepressivos, metoclopramida, terbenazina, flunarizina y cinarizina.
- Signos cerebelosos
- Signos corticales
- Movimientos oculares anormales distintos a la dificultad con la mirada hacia arriba
- Disautonomía severa
- Severa dificultad en la marcha o demencia iniciales
- Antecedentes de encefalitis, traumatismo craneal agudo o recurrente (como en los boxeadores).
- Severa enfermedad de sustancia blanca subcortical, hidrocefalia u otras alteraciones en la RMN que pueden justificar el parkinsonismo.

VALORACION DE LOS SINTOMAS Y SIGNOS RELACIONADOS CON EP

Los criterios clínicos junto con otras manifestaciones relacionadas

son fundamentales para establecer el diagnóstico. Los mismos pueden ser valorados de diferente manera y formar cortejos sintomáticos distintos. A pesar de que no han sido relevados en estudios prospectivos y comparados con el diagnóstico final, es importante conocerlos para establecer la aproximación diagnóstica⁸. En las tablas 4 y 5 se resumen la utilidad diagnóstica de los distintos signos y síntomas para la EP, reportando los coeficientes de probabilidad (CP) positivos y negativos* de cada elemento.

Tabla 4. Síntomas evaluados y su relación con posible EP⁹

Síntoma	CP positivo (IC 95%)	CP negativo (IC 95%)
Temblor	1,4 (1,1-1,6)	0,43 (0,24-0,6)
Rigidez y bradiquinesia	4,5 (2,9-7,1)	0,12 (0,03-0,45)
Dificultad para levantarse de una silla	1,9 (1,3-2,7)	0,58 (0,38-0,9)
Pérdida de balanceo de los brazos	1,6 (1,3-2,2)	0,29 (0,13-0,68)
Dificultad para rotar en la cama	13 (4,1-43)	0,56 (0,41-0,76)
Dificultad para abrir frascos	6,1 (3,3-11)	0,26 (0,13-0,48)
Micrografía	2,8 (1,8-4,2)	0,44 (0,27-0,71)

Tabla 5. Signos evaluados y su relación con posible EP⁹

Signos	CP positivo (IC 95%)	CP negativo (IC 95%)
Temblor	1,3 (0,95-1,7)	0,61 (0,36-1,03)
Temblor y rigidez	2,2 (1,2-4,2)	0,50 (0,34-0,75)
Reflejo oculo-motor persistente	4,5 (2,8-0,4)	0,13 (0,03-0,47)
Signos autonómicos	0,3 (0,21-0,44)	4,70 (2,2-9,9)
Cambio de la voz	2,6 (1,2-5,3)	0,73 (0,53-1,00)
Voz más suave	3,7 (2,4-5,6)	0,25 (0,13-0,49)
Temblor asimétrico	1,9 (1,1-3,0)	0,38 (0,22-0,66)
Respuesta a la L dopa	1,4 (1,00-1,8)	0,46 (0,31-0,68)

DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES

Debe tenerse presentes otras enfermedades neurológicas que pueden asemejarse a la EP (ver tabla 6). Hacer un diagnóstico incorrecto puede llevar a retrasar el empleo de L-dopa, que mejora sustancialmente la calidad de vida disminuyendo las manifestaciones motoras. Indicar L-dopa sin necesidad lleva a respuestas parciales y genera las complicaciones que causa la medicación como la disquinesias, que ocurren en el 60% de los pacientes luego de 5 años de tratamiento, y las alucinaciones, que ocurren en el 20%. Además el diagnóstico tiene implicancias sociales y psicológicas.

El antecedente del uso de medicamentos como neurolepticos (fenotiazinas y butirofenonas), antagonistas cálcicos (flunarizina y cinarizina), metoclopramida y antidepressivos (fluoxetina, paroxetina, sertralina), obligan a descartar esta causa de parkinsonismo que puede ser indistinguible de la EP. La suspensión de la droga revierte completamente el cuadro pero puede tardar hasta tres meses¹⁷.

El parkinsonismo post traumatismo encefálico es otra entidad a tener en cuenta y ocurre luego de un trauma agudo o crónico y repetido como en el caso de los boxeadores. Se diferencia de EP por que se asocia con trastornos de memoria, cambios en la personalidad y ataxia¹⁷.

Las claves en el diagnóstico recaen en la evaluación de ciertas manifestaciones del examen físico que resulta útil recordar para establecer diagnósticos diferenciales. La evaluación de cambios en los movimientos oculares verticales permite descartar la parálisis supranuclear progresiva. La aparición de trastornos autonómicos tempranos y la detección de compromiso cerebeloso hacen pensar en atrofia sistémica múltiple. La demencia temprana hace sospechar la enfermedad por cuerpos de Lewy o parkinsonismo vascular. Finalmente en todo paciente con manifestaciones de parkinsonismo en edad temprana (menores de 40 años), se le deben solicitar estudios que permitan descartar enfermedad de Wilson⁸.

Tabla 6. Diagnósticos diferenciales: síndromes parkinson plus⁵

Diagnóstico	Elementos clínicos
Parálisis supranuclear progresiva	Disfunción oculomotora con cambios oculares verticales, rigidez axial, caídas en etapa temprana de la enfermedad, trastornos pseudobulbares, trastornos de deglución, trastornos cognitivos, parkinsonismo de rápida instalación y poca o nula respuesta la L-dopa.
Atrfia sistémica múltiple (síndrome de Shy Drager)	Hipotensión postural y disfunción autonómica temprana, trastornos cerebelosos, disartría, mioclonus, poca o nula respuesta la L-dopa.
Parkinsonismo vascular	Presentación en extremidades, foco neurológico, antecedente de déficit brusco, signos piramidales, deterioro cognitivo, poca o nula respuesta la L-dopa.
Enfermedad de cuerpos de Lewy	Demencia precoz, respuesta alucinatoria a la L dopa, nivel de alerta fluctuante, sensibilidad a los efectos extrapiramidales de los neurolépticos
Enfermedad corticobasal	Apraxia, signos sensitivos corticales, distonía, presentación unilateral, deterioro cognitivo, poca o nula respuesta a la L-dopa.

Dr. Augusto Granel [Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires]

Bibliografía

1. Stern MB. Parkinson's disease: early diagnosis and management. J Fam Pract 1993; 36(4):439-46
2. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease: first of two parts. N Engl J Med 1998; 339(15): 1044-53
3. Conley SC, Kirchner JT. Parkinson's, the shaking palsy: underlying factors, diagnostic considerations and clinical course. Postgrad Med 1999; 106(1): 39-52
4. Samii A, Nutt J, Ransom B. Parkinson's disease. Lancet 2004;363:1783-93
5. Guttman Mark, Kish S, et al. Current concepts in the diagnosis and mangement of Parkinson's disease. CMAJ 2003; 168(3): 293-301
6. De Rijk MC, Launer LJ, Berger K, et al. Prevalence of parkinson's disease in Europe: a collaborative study of population based cohorts. Neurology 2000;54 (suppl 5): S21 23
7. Calne DB, Snow BJ, Lee C. Criteria for diagnosing parkinson's disease. Ann Neurol 1992; 32(suppl) S125-127
8. Colcher A, Simuni T. Clinical manifestations of parkinson's disease. Med Clin North Am. 1999; 83: 327-347
9. Rao G, Fich L, Da' mico et al. Does this patiente have parkinson disease JAMA 2003;239:347-3
10. Emre M. Dementia associated with parkinson disease Lancet Neurol 2003; 2:229-37
11. Pearce J, Aziz H, Gallagher JC. Primitive reflex activity in primary and symptomatic parkinsonism. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1968; 31:501-508
12. Calne DB. Diagnosis and treatment of Parkinson's disease. Hosp Pract 1995; 30(1) : 83-6
13. Adamson J. Enfermedad de Parkinson. PROFAM salud del anciano, entrega III 2004 pag. 227-251 .
14. Hughes AJ, Daniel SE, Lee AJ. A clinicopathological study of 100 cases of Parkinson's disease. Arch Neurol 1993;50(2):140:8
15. Koller WC. How accurately can Parkinson's disease be diagnosed? Neurology 1992; 42 (1 suppl): 6-16
16. Hughes AJ, Daniel SE, Lee AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. Neurology 2001;57:1497-1499
17. Quinn N. Parkinsonism: recognition and differential diagnosis. BMJ 1995;310:447-52



Gentileza Secretaría de Turismo de La Nación