

Etiopatogenia y clínica de la enfermedad de Parkinson

M. Jato de Evan y M. Huerta Villanueva

Servicio de Neurología. Hospital de Viladecans. Viladecans. Barcelona. España.

La prevalencia de la enfermedad de Parkinson (EP) ha aumentado de manera creciente desde su descripción original por parte de James Parkinson en 1817, al igual que el interés por los factores que la provocan o facilitan su aparición.

A partir de los datos clínicos fundamentales que definen la enfermedad, el temblor de reposo, la rigidez y la bradicinesia, ésta sigue, como otras afecciones neurodegenerativas, un curso progresivo con la aparición de síntomas no sólo motores sino también cognitivos, del estado de ánimo, vegetativos y psiquiátricos, en ocasiones propiciados o agravados por el tratamiento.

Se realiza a continuación una revisión de los factores que originan la enfermedad y sus rasgos clínicos más importantes.

ETIOPATOGENIA

El mecanismo exacto por el que se produce la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra es desconocido. Una mínima parte de los casos de EP son familiares, con una herencia autosómica dominante o recesiva. Los casos restantes, que representan la inmensa mayoría de los pacientes, son esporádicos, es decir, no siguen un patrón de herencia claro, aunque hasta en un 15% de los casos hay un pariente en primer grado afectado.

En los últimos años, la investigación acerca de los casos familiares ha permitido realizar una aproximación a los mecanismos etiopatogénicos que producen la enfermedad¹. Como en tantos otros procesos patológicos –probablemente sobre una predisposición genéticamente determinada–, la influencia de determinados factores ambientales desencadena la enfermedad.

Predisposición genética (tabla I)

La mayor parte de las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por la acumulación de determinadas proteínas en el tejido cerebral. En el caso de la EP, una proteína de función desconocida, la α -sinucleína, forma los denominados cuerpos de Lewy, inclusiones eosinófilas que se encuentran en los cuerpos neuronales de la sustancia negra y otras áreas cerebrales.

La mutación en el gen que codifica la α -sinucleína es una causa rara de EP; sin embargo, esta proteína podría desempeñar un papel fundamental tanto en las formas hereditarias como en las esporádicas de la enfermedad llevando, mediante su agregación y acumulación, a la degeneración y la disfunción neuronal.

Una de las proteínas implicadas en la génesis de la EP familiar, para cuyo gen se han detectado mutaciones, es la parkina, que tiene actividad E3 ubiquitina ligasa, y participaría en el sistema proteasoma-ubiquitina, de gran importancia para degradar las proteínas defectuosas o envejecidas. Otro gen que actúa sobre este sistema sería el que codifica la ubiquitina C-terminal hidrolasa L1 (UCHL1).

TABLA I Genes implicados en la enfermedad de Parkinson

Locus (gen)	Cromosoma	Proteína	Herencia
<i>PARK1</i> (SNCA)	4q21	α -sinucleína	AD
<i>PARK2</i>	6q25,2-q27	Parkina	AR
<i>PARK3</i>	2p13	Desconocida	AD
<i>PARK4</i>	4p15	Desconocida	AD
<i>PARK5</i> (UCHL1)	4p14	UCHL1	AD
<i>PARK6</i>	1p36	PINK1	AR
<i>PARK7</i>	1p36	DJ-1	AR
<i>PARK8</i> (LRRK2)	12p11,2-q13,1	Dardarina	AD
<i>PARK9</i>	1p36	Desconocida	AR
<i>PARK10</i>	1p32	Desconocida	AD
<i>GBA</i>	1q21	Glucocerebrosidasa	Factor de riesgo

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva.

Se ha descrito un gen cuya mutación produciría formas familiares de EP a partir de las alteraciones de la proteína que codifica, una proteína cinasa mitocondrial (PINK1), lo que podría repercutir sobre la producción de energía mitocondrial y aumentar los valores de radicales libres.

Algunas formas de EP familiar son secundarias a la mutación del gen que codifica una proteína de función desconocida, llamada DJ-1, que produciría daños sobre las neuronas dopaminérgicas mediante fenómenos de estrés oxidativo.

Recientemente se ha encontrado un nuevo gen que codifica una proteína denominada dardarina, término derivado de la palabra *dardara*, o “temblor” en euskera, al haberse descubierto a partir del estudio de varias familias del País Vasco. Lo realmente novedoso es que por vez primera un gen sería responsable tanto de los casos familiares como de los aparentemente esporádicos, con lo cual debe abandonarse la idea de que los factores genéticos sólo serían responsables de las poco frecuentes formas familiares, y se abre la puerta a la posibilidad del consejo genético².

En otros casos los factores genéticos no actuarían produciendo la enfermedad sino incrementando el riesgo de presentarla. Un ejemplo de ello sería la mutación del gen que codifica la glucocerebrosidasa, que en homocigotos produce la enfermedad de Gaucher, enfermedad metabólica que se caracteriza por la acumulación de lípidos. En judíos Ashkenazi heterocigotos y en algunos homocigotos se ha observado que se multiplica por 7 el riesgo de presentar EP, y recientemente se ha publicado dicha asociación en pacientes no pertenecientes a esta etnia. La relación entre ambas enfermedades podría ser una reducción en la fijación de la α -sinucleína por parte de los lípidos de membrana y, por tanto, el aumento de su forma libre y así su mayor disponibilidad para la agregación y depósito. Otro ejemplo de este incremento del riesgo mediado genéticamente de presentar la enfermedad es la mutación del gen ADH1C, que codifica la alcohol deshidrogenasa. Esta enzima metabolizaría las toxinas ambientales que podrían promover el desarrollo de la enfermedad.

Factores ambientales y ocupacionales

El citado incremento en la prevalencia de la EP, no explicable por el mero hecho del envejecimiento de la población, es un dato que sugiere la importancia de los factores ambientales y ocupacionales en la aparición de sus formas esporádicas³ que, como ya se ha indicado anteriormente, son las más frecuentes.

El único tóxico que se ha relacionado con el desarrollo de un cuadro clínico indistinguible de la EP es el MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), un contaminante de opiáceos sintéticos que desde los años setenta ha producido casos de parkinsonismo irreversible de rápida instauración. A diferencia de lo que ocurre en la EP, este tóxico afecta únicamente a la sustancia negra. El descubrimiento de los efectos de esta sustancia puso de manifiesto que determinados factores ambientales podían producir un parkinsonismo indistinguible, desde el punto de vista clínico, de la EP, que proporcionó a los investigadores un método para inducir parkinsonismo en animales de laboratorio.

Varios pesticidas y herbicidas de uso agrícola o doméstico han sido implicados en la aparición de EP, tanto compuestos naturales derivados de plantas (p. ej., rotenona) como sintéticos (p. ej., paraquat y organofosforados, como el parathion), que ejercerían su efecto a través del contacto directo con la piel, la ingesta de alimentos o agua contaminados, o la aspiración de aerosoles.

Diversas toxinas naturales procedentes de plantas, hongos o bacterias pueden producir cuadros de parkinsonismo.

Se han publicado estudios con resultados contradictorios en cuanto al riesgo de presentar la enfermedad y el consumo de agua de pozo o vivir en zonas rurales en países industrializados.

La exposición prolongada a determinados metales, como el mercurio, el plomo, el manganeso o el cobre, podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de la EP. En algún trabajo se ha encontrado un mayor número de empastes dentales, formados fundamentalmente por mercurio, en pacientes con EP.

En diversas series se ha descrito cierta asociación entre los traumatismos craneales y la EP, más allá de la ya conocida relación entre los traumatismos de repetición de los boxeadores y el parkinsonismo.

Ciertos agentes infecciosos se han relacionado con síndromes parkinsonianos; es ya clásica la epidemia de encefalitis letárgica de Von Economo atribuida a la epidemia de gripe de 1918, aunque algunos estudios recientes, realizados a partir de la detección del ARN viral en tejido procedente de necropsias, han rebatido esta asociación. Ciertos autores sugieren que la exposición a virus durante la etapa fetal o la infancia podría predisponer al desarrollo de la enfermedad en la etapa adulta.

Así como hay factores ambientales que pueden desencadenar cuadros de parkinsonismo, hay otros que desempeñan un papel protector en este sentido. El ejercicio físico podría ejercer un papel beneficioso, ya que estimula la producción de factores neuroprotectores, como el factor neurotrófico derivado de las células gliales que mejoran la capacidad neuronal contra el estrés oxidativo. Uno de los factores que pueden contribuir al estrés oxidativo de las células dopaminérgicas es la COX-2. Esta proteína podría producir un daño neuronal que mediaría sobre la inflamación. Se han detectado valores elevados de COX-2 en modelos animales y en cerebros de pacientes con EP, y se ha planteado la posibilidad de que esta proteína dañe las neuronas a través de mecanismos inflamatorios. Sin embargo, su implicación en la etiopatogenia de la EP radicaría en la oxidación de la dopamina a dopamina quinona, la cual a través de su agregación y depósito causaría la lesión oxidativa.

La dieta también podría contribuir al desarrollo de la enfermedad; así, la asociación entre la EP y la dieta sería positiva en el caso

de las grasas animales, y negativa para la niacina, las nueces, las legumbres y las patatas. La ingesta de cafeína, procedente o no del café, tendría una relación inversa con el riesgo de presentar EP en los varones, o en las mujeres que no han seguido un tratamiento hormonal sustitutivo mediante estrógenos.

A pesar de la importancia de los mecanismos oxidativos en la etiopatogenia de la EP, no se ha podido demostrar que el empleo de vitaminas antioxidantes (A, C o E) sea beneficioso para impedir el desarrollo de la enfermedad.

Al parecer, el tabaquismo disminuiría la posibilidad de contraer la enfermedad, hecho que podría ser explicado porque la nicotina estimula los sistemas dopaminérgicos, por un cierto efecto neuroprotector de ésta o de otros componentes del humo, o porque las personas que en un futuro desarrollarán EP presentan una tendencia a evitar conductas adictivas. El hecho de no encontrar este efecto "protector" en los pacientes alcohólicos iría en contra de este último argumento.

CLÍNICA

Síntomas precoces y síndrome parkinsoniano

La causa más frecuente de síndrome parkinsoniano es la EP idiopática. En la actualidad, consideramos que sus 3 signos cardinales son el temblor de reposo, la rigidez y la bradicinesia. La inestabilidad postural puede faltar en los estadios precoces. En el 70% de los casos el primer síntoma es el temblor de reposo, característicamente del tipo de "contar monedas" a una frecuencia entre 3 y 5 Hz, de carácter asimétrico al inicio, que empeora con la marcha, la ansiedad y la actividad motora contralateral.

El síndrome parkinsoniano, también denominado parkinsonismo, refleja una disfunción del sistema nigroestriado dopaminérgico y se caracteriza por presentar, al menos, 2 de los siguientes 4 signos básicos: bradicinesia/acinesia, temblor, rigidez y trastorno postural. La bradicinesia, que es el síntoma más discapacitante, se refiere a la lentitud de movimientos del paciente que impide o dificulta los movimientos simultáneos o sucesivos. La acinesia es la ausencia o limitación de movimientos voluntarios y automáticos o asociados. El temblor del síndrome parkinsoniano aparece en reposo y desaparece con el movimiento y el sueño, y es de predominio distal y lento. La rigidez es una hipertonía plástica, cérea o "en tubo de plomo", que no se modifica a lo largo del recorrido, más notable en la musculatura flexora, que se denomina "en rueda dentada" cuando se superpone el temblor. El trastorno postural se refiere al trastorno de equilibrio; el paciente tiene dificultad o incapacidad para reequilibrarse una vez se ha desplazado el centro de gravedad, con retropulsión y anteropulsión.

Es característico de la EP el curso progresivo, la asimetría inicial del cuadro y la respuesta a la levodopaterapia o apomorfina. Los criterios diagnósticos clínicos se refieren a los 3 signos guía, su asimetría y su respuesta a la levodopa. Durante su evolución, la clínica primero se extiende, generalmente, al otro miembro homolateral y después se hace bilateral; más adelante aparece la inestabilidad postural. En las fases avanzadas son más notables los trastornos vegetativos, aparecen las complicaciones de la estimulación dopaminérgica y puede aparecer el deterioro cognitivo.

Los pacientes con EP presentan hiposmia hasta en un 70-90% de los casos, por lo que se trata de uno de los síntomas más frecuentes, que puede preceder también al desarrollo clínico de otras manifestaciones de la enfermedad y contribuir al diagnóstico diferencial con otros parkinsonismos⁴.

Los criterios siguientes sugieren otros diagnósticos del síndrome parkinsoniano diferentes de la EP: ausencia de respuesta a levodo-

pa, síndrome rígido acinético simétrico sin temblor de reposo, anterocolli, estridor inspiratorio, signos autonómicos precoces, disartria, disfonía o disfagia precoces, signos cerebelosos, caídas precoces, parálisis supranuclear de la mirada, alteración grave de la marcha o del equilibrio precoces, demencia y psicosis precoces, signos piramidales o sensitivos corticales, mioclonías o síndrome del miembro ajeno

Síntomas tardíos

Durante los primeros meses o años del tratamiento con levodopa administrada en varias dosis diarias, la mayoría de los pacientes parkinsonianos presentan una mejoría de la sintomatología motora, que permanece estable durante el día. Posteriormente, aparecen las complicaciones motoras asociadas al tratamiento crónico con levodopa: fluctuaciones y discinesias. En primer lugar, las fluctuaciones de la movilidad consisten en la alternancia de períodos de síntomas parkinsonianos con períodos de movilidad prácticamente normal, que en la terminología anglosajona se han denominado de *on-off*. Estas fluctuaciones pueden ser predecibles, ya que preceden a las dosis de levodopa, a las que denominamos "deterioros de fin de dosis" (*wearing off*) o, por el contrario, pueden ser impredecibles, generalmente en fases más avanzadas, con rápidos cambios en la movilidad asociados generalmente con intensas discinesias. En segundo lugar, las discinesias son movimientos involuntarios, frecuentes, que afectan al 30-80% de los pacientes tratados con levodopa; pueden consistir tan sólo en un problema estético a ser más incapacitantes que el propio parkinsonismo. Clasificamos las discinesias en relación con el efecto de la levodopa en discinesias de pico de dosis, que coinciden con el momento de mayor mejoría del parkinsonismo, y discinesias bifásicas, que siguen o preceden al efecto terapéutico de la levodopa, en ocasiones coreicas, muy violentas y de gran amplitud. La aparición de fluctuaciones motoras y discinesias se relaciona con el tiempo de evolución y la gravedad de la enfermedad, con la levodopaterapia y su duración y las dosis empleadas (a mayores dosis más discinesias). La edad de inicio es un conocido factor de riesgo para el desarrollo de discinesias; los pacientes más jóvenes son los que con mayor frecuencia las desarrollan.

La distonía del pie es una de las manifestaciones más frecuentes en la EP, y se caracteriza por una flexión plantar e inversión en el tobillo, junto a una flexión plantar de los dedos del pie, excepto el primero, que suele estar extendido. Se apreciamos espontáneamente en los pacientes no tratados, y en fase *off* en los pacientes tratados, principalmente a primera hora de la mañana. Suele ser dolorosa, afecta generalmente a la extremidad inferior más sintomática y puede revertirse con la administración de levodopa.

En fases avanzadas de la enfermedad la afeción de los sistemas de neurotransmisión extranigricos induce otros síntomas: alteraciones de la marcha y la postura, demencia, alteraciones del sistema nervioso autónomo, sensitivas, de ánimo y del sueño.

La marcha del paciente generalmente es dubitativa; muestra una postura en flexión, con el tronco inclinado hacia delante, con pasos cortos y tendencia a arrastrar los pies lentamente o de forma acelerada. Los brazos quedan flexionados y su balanceo está disminuido. Las dificultades pueden ser más notorias en el inicio de la marcha o los giros. La base de sustentación no es amplia. Una vez iniciada la marcha, los pasos pueden ir haciéndose más rápidos (festinación) con riesgo de caídas. Inicialmente se preservan los reflejos de reequilibración postural, que se pierden en fases más avanzadas. En esas fases pueden producirse también bloqueos o congelación de la marcha, en que el paciente queda con los pies pegados al suelo, sin poder levantarlos. Con mayor frecuencia se dan al inicio de la marcha, en los giros, al pasar por lugares estre-

chos o en relación con situaciones de ansiedad. Los bloqueos de la marcha también se producen en otras entidades pero, en cambio, la festinación es altamente sugestiva de EP.

El deterioro cognitivo y la demencia son más frecuentes en los pacientes que inician la enfermedad en edades más avanzadas, en los procesos de larga evolución y en los pacientes con un predominio de bradicinesia y alteraciones de la marcha. La prevalencia acumulada alcanza el 40%. La demencia es una combinación de tipo subcortical y cortical, donde predomina el enlentecimiento del proceso de pensamiento, las alteraciones emocionales o de la personalidad, el síndrome disejecutivo con una alteración de la atención, y los trastornos visuoespaciales, con un déficit cognitivo fluctuante. La memoria empeora secundariamente con la preservación relativa del reconocimiento⁵.

Las alteraciones del sistema nervioso autónomo incluyen la sialorrea facial, la sialorrea, la hipotensión ortostática, el estreñimiento y otros trastornos digestivos, así como las disfunciones sexuales y genitourinarias. Estos síntomas pueden verse agravados por el uso de medicación antiparkinsoniana. Si los trastornos autónomos aparecen de forma muy precoz o intensa, deben considerarse otros diagnósticos, como la atrofia multisistémica y la enfermedad con cuerpos de Lewy difusa.

Entre los trastornos gastrointestinales destacan la sialorrea, la disfagia, el estreñimiento y el retraso del vaciamiento gástrico. La sialorrea probablemente está más relacionada con las dificultades de deglución automática que con la disfunción autónoma. La disfagia afecta a más de la mitad de los pacientes durante la evolución de la enfermedad y puede ser causa de episodios recurrentes de neumonía aspirativa. El estreñimiento es muy frecuente por la afeción de los mismos plexos mientéricos causada por la enfermedad. También más de la mitad de los pacientes presentan un vaciamiento gástrico retrasado, con sensación de plenitud posprandial, náuseas, saciedad precoz y vómitos. La hipotensión ortostática es el síntoma cardiovascular más incapacitante, probablemente relacionado con la afeción de las columnas intermediolaterales de la médula. Suele ser más frecuente tras las comidas y puede contribuir a su aparición el tratamiento con agonistas dopaminérgicos. Entre los síntomas genitourinarios y sexuales destacan el aumento de la frecuencia y la urgencia miccionales, la impotencia y la aparición de alteraciones de la conducta sexual.

Con frecuencia, los pacientes pueden referir síntomas sensitivos, como la sensación disestésica desagradable y el dolor, más intensos en los pacientes con fluctuaciones de la movilidad y depresión. El dolor suele acompañar a la distonía *off*. La acatisia es frecuente y puede ser un síntoma también del período *off*.

Más de la mitad de los pacientes presenta una depresión en cualquier fase de la enfermedad, ya sea de tipo mayor con anhedonia, o como un trastorno distímico del humor con episodios intermitentes de depresión menos intensos.

Los trastornos del sueño son habituales hasta en dos tercios de los pacientes⁶. Éstos presentan una disrupción del sueño con numerosos despertares, en ocasiones con necesidad de levantarse por la necesidad de orinar varias veces cada noche; asimismo, pueden presentar dificultades para moverse y girarse en la cama a causa de la acinesia nocturna, calambres dolorosos en las piernas, distonías dolorosas de la fase *off*, acatisia y síndrome de piernas inquietas con movimientos periódicos del sueño. Pueden tener pesadillas, sueños vívidos o terrores nocturnos. Los estudios polisomnográficos han mostrado un menor número de horas de sueño, una disminución de las fases 3 y 4 del sueño y una cifra elevada de despertares, así como una menor latencia del sueño REM e hiperactividad motora durante el sueño (trastornos del comportamiento durante el sueño REM). Estas parasomnias, alteraciones de la fase

REM en que los pacientes pueden realizar actividades motoras coordinadas, suelen ser de carácter violento (el paciente no recuerda nada de ellas o recuerda un sueño vívido desagradable) y pueden preceder varios años la clínica diurna de la EP. El insomnio en los pacientes con EP se puede relacionar tanto con los síntomas nocturnos de la enfermedad como con la aparición de depresión, demencia o tratamientos empleados (la selegilina y la levodopa se relacionan con el insomnio precoz). Durante el día los pacientes suelen presentar somnolencia, que empeora con el uso de fármacos dopaminérgicos.

En los pacientes en fases avanzadas de la enfermedad aparece un trastorno del lenguaje caracterizado por la presencia de disartria hipocinética, palilalia y taquifemia (esta última relacionada con exceso de levodopa). En resumen, estos pacientes hablan poco, rápido y sin las inflexiones automáticas normales de la voz, y presentan afonía.

Otros síntomas serían la pérdida de peso, las crisis de sudoración, el trastorno de la temperatura y la fatiga. Se han descrito cuadros de disnea asociados con las fluctuaciones del estado motor, que podrían relacionarse con la misma enfermedad (extrema rigidez), la ansiedad, la acatisia u otras afecciones más graves, como la embolia pulmonar.

Las complicaciones psiquiátricas de la EP se han relacionado en buena medida con el tratamiento antiparkinsoniano. Destacan por su frecuencia las alucinaciones visuales, las pesadillas y los sueños muy vívidos. La psicosis es la más grave de las complicaciones de la levodopaterapia crónica, en la mayoría de las veces de carácter paranoide. En ocasiones, la clínica psiquiátrica cursa con una evolución que se inicia por la aparición de pesadillas y sueños vívidos, se sigue de alucinaciones visuales y deriva en un estado paranoide.■

Bibliografía

1. Feany MB. New genetic insights into Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004;351:1937-40.
2. Gilks WP, et al. A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson's disease. *Lancet.* 2005;365:415-6.
3. Lai BCL, Marion SA, Teschke K, Tsui JKC. Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2002;8:297-309.
4. Katzenschlager R, Lees AJ. Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. *Curr Opin Neurol.* 2004;17:417-23.
5. Emre M. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? *Mov Disord.* 2003;18 Suppl 6:63-71.
6. García-Borreguero D, Larrosa O, Bravo M. Parkinson's disease and sleep. *Sleep Med Rev.* 2003;7:115-29.