Interpretación neuroanatómica de los principales síntomas motores y no-motores de la enfermedad de Parkinson

Calderón Álvarez-Tostado José L,*,**** Bolaños-Jiménez Rodrigo,****
Carrillo-Ruiz José D,**,*** Rivera-Silva Gerardo*,****

* Institute of Bionanotechnology in Medicine, Northwestern University, Chicago IL, USA. ** Unidad de Neurocirugía Funcional, Estereotaxia y Radiocirugía del Hospital General de México, México D.F., Méx. *** Departamento de Neurociencias y Psicofisiología, Escuela de Psicología y Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac México Norte, México, D.F., Méx. **** Laboratorio de Neurociencias y Biotecnología de la Escuela de Medicina de la Universidad Panamericana, México, D.F., Méx.

Revista Mexicana de Neurociencias — Mayo-Junio, 2010; 11(3): 218-225

INTRODUCCIÓN

Desde la ya clásica descripción de la "parálisis agitante" por James Parkinson en 1817 y el revolucionario descubrimiento de la dopamina (DA) por Andriv Carlsson en 1957, se han procurado entender todos los procesos implicados y subyacentes de la enfermedad de Parkinson (EP). Sin embargo, la heterogeneidad de síntomas hace difícil el diagnóstico temprano y torna confusa la comprensión de los circuitos neuronales involucrados. Por ello, se requiere de un meticuloso análisis neuroanatómico y funcional que permita orientar al clínico y al investigador al origen primario de cada manifestación. Lo anterior toma relevancia cuando se sabe que de acuerdo a datos del Instituto Nacional de Neurología en México 50 de cada 100,000 habitantes la padecerán en los próximos años.[1]

Constituiría un hecho inapropiado entender al padecimiento como únicamente consecuencia del déficit de DA por muerte de neuronas dopaminérgicas en la *substantia nigra pars compacta* (SNpc).[2] Actualmente se conocen otras alteraciones no-dopaminérgicas que involucran diversos neurotransmisores cerebrales contenidos en las neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert, las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* (regulan la atención y la excitación), las neuronas serotoninérgicas del rafé medio (regulan estado anímico, sueño, nocicepción, termorregulación, tensión arterial y actividad hormonal), las neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas de la formación reticular del mesencéfalo, protuberancia y médula espinal, y la afectación catecolaminérgica del sistema nervioso periférico (manifestándose como hipotensión ortostática, problemas de sudoración, disminución

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es uno de los más complejos e interesantes padecimientos del sistema nervioso central. Desde su descripción en 1817 por James Parkinson su causa sigue siendo un misterio, pero la investigación en esta área es intensa y los constantes hallazgos científicos ayudan a aclarar el panorama que la rodea. En la actualidad no existe tratamiento curativo de la enfermedad y sólo se cuenta terapias paliativas para mejorar los síntomas, por lo que es necesario comprender de manera más extensa las estructuras involucradas en su génesis y así elaborar estrategias que permitan encontrar cura a dicho padecimiento. En el presente escrito se presenta una revisión actualizada de las principales vías neuroanatómicas afectadas y su traducción clínica en síntomas motores y no motores.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, sistema nervioso central, muerte neuronal.

Neuroanatomical interpretation of the main motor symptoms and non-motor symptoms in Parkinson's disease

ABSTRACT

Parkinson's disease is one of the most complex and interesting affections of the central nervous system. Since its description in 1817 by James Parkinson, the cause of the malady is still a mystery, but research in this field is intense and constant scientific breakthroughs help to clarify the perspective. Nowadays there is no curative treatment available for the disease and we only count with palliative therapies to alleviate symptoms, therefore it is necessary to understand profoundly the nervous structures involved in its genesis, that way we will be able to find a cure for the malady. In this article we present an actualized review of the main affected neuroanatomic pathways and their clinical translation into motor and non-motor symptoms.

Key words: *Parkinson's disease, central nervous system, neuronal death.*

Tabla 1
Clasificación de los neurotransmisores involucrados en la enfermedad de Parkinson con sus respectivos efectos post-sinápticos mencionados[38,39]

Neurotransmisores Clase	*Neurotransmisor*	*Efecto postsináptico*
Éster	*Acetilcolina*	*Excitador*
Aminoácidos	*Ácido gammaaminobutírico GABA*	*inhibidor*
	Glicina	*Inhibidor*
	Glutamato	*Excitador*
	Aspartato	*Excitador*
Aminas biogénicas	*Dopamina*	*Excitador*
	Noradrenalina	*Excitador*
	Serotonina	*Excitador*
	Histamina	*Excitador*
Neuropéptidos	*Corticoliberina, corticotropina, beta endorfina, sustancias P, neurotensina, somatostatina, bradicinina, vasopresina, angiotensina II.*	

en la salivación, incontinencia urinaria, constipación e impotencia sexual) entre otras.[3] Los numerosos núcleos neuronales involucrados, vías alteradas y el desequilibrio de neurotransmisores prevén el origen de una enfermedad en esencia más compleja (Tabla 1).

APARICIÓN DE SÍNTOMAS

El diagnóstico de EP se establece cuando se encuentran en coexistencia y bajo sospecha clínica alguno de los siguientes signos cardinales:

- Temblor de reposo.
- Rigidez muscular.
- Acinesia o bradicinesia.
- Alteraciones de la postura y de la marcha.[4]

Empero, recientes publicaciones han descrito la existencia de síntomas que pudieran predecir una aparición más temprana del padecimiento y cuya presentación no resulta típica de un trastorno del movimiento. Entre los síntomas prodrómicos referidos se encuentran mialgias, astenia, fatiga, problemas de concentración, hiposmia, ptosis, disfagia y constipación.[5]

Algunas teorías postulan que la muerte neuronal inicia en el núcleo motor dorsal del vago (MDV) y que sigue un curso progresivo, ascendente y degenerativo.[6] Lo anterior podría explicar la existencia de síntomas como disfagia, constipación e inclusive dispepsias de años de evolución previos al comienzo de la sintomatología extrapiramidal; todo ello contribuye a una apreciación diagnóstica incompleta y, sobre todo, al desvío a especialistas de otro campo. Sin embargo, las manifestaciones clínicas que involucran a neuronas no-dopaminérgicas generalmente se observan años después del diagnóstico inicial. Por lo tanto la ausencia de sintomatología patognomónica no descarta la existencia del padecimiento y a su vez, la combinación de síntomas motores con síntomas no-motores explica la heterogeneidad del proceso (Tabla 2).[7]

El debut de los síntomas considerados como clásicos (temblor, rigidez y bradicinesia) es asimétrico en la gran mayoría de los casos.[8] Lo que sugiere que el curso degenerativo en su comienzo es unilateral y subsecuentemente se propaga al lado contralateral del mesencéfalo.

TEMBLOR

El temblor de reposo es un movimiento involuntario que involucra típicamente la región distal de las extremidades y cuando sucede en las manos se describe como de pronación-supinación o de "cuenta-monedas"; también puede presentarse en labios, mentón, mandíbula y piernas. Inicia de forma unilateral y de forma característica desaparece con movimientos voluntarios y durante el sueño. Ocurre a una frecuencia de 4-6 Hz, menor que las oscilaciones beta de los ganglios basales (8-30 Hz), pero coherente con el ritmo de descarga de las neuronas glutamatérgicas del núcleo subtalámico (NST).[4] La presencia de temblor es variable en todos los pacientes durante el curso de la enfermedad.[9]

Se reconoce que el temblor está asociado a sincronización de descargas neuronales con el NST secundario a degeneración de las zonas mesencefálicas

Tabla 2
Tipos de receptores celulares para neurotransmisores afectados en la enfermedad de Parkinson, su localización y funciones[40,41]

Receptores Clase	Distribución	Función
Dopamina		
D1,5	*Cerebro, músculo liso*	*Estimulador*
D2,3,4	*Cerebro, sistema cardiovascular, terminales del nervio presináptico.*	*Inhibidor*
Serotonina		
5-HT1	*Cerebro, nervios intestinales.*	*Inhibición neonatal, efectos sobre la conducta, vasoconstricción cerebral.*
5-HT2	*Cerebro, corazón, pulmones, control del músculo liso, sistema GI, vasos sanguíneos, plaquetas.*	*Excitación neuronal, vasoconstricción, efectos sobre la conducta, depresión, ansiedad.*
5-HT3	*Sistema límbico.*	*Náuseas, ansiedad.*
5-HT4	*SNC, músculo liso.*	*Excitación neuronal.*
5-HT5 (A,B)	*Cerebro*	*Vasoconstricción y vasodilatación.*
5-HT6	*Cerebro*	*Actividad neuronal glutamatérgia y colinérgica.*
5-HT7	*Cerebro*	*Funciones cognitivas y de conducta.*
Acetilcolina		
M1	*Nervios*	*Excitación del SNC, secreción del ácido gástrico.*
M2	*Corazón, nervios, músculo liso.*	*Inhibición cardíaca y neural.*
M3	*Glándulas, músculo liso, endotelio.*	*Vasoconstricción, vasodilatación.*
M4	*SNC*	*Desconocido.*
M5	*SNC*	*Desconocido.*
NM	*Unión neuromuscular de los músculos esquéleticos.*	*Transmisión neuromuscular.*
NN	*Dendritas del cuerpo postgangliónico.*	*Transmisión gangliónica.*
Noradrenalina		
Alfa1	*Cerebro, corazón, músculo liso.*	*Vasoconstricción, control del músculo liso.*
Alfa 2	*Cerebro, páncreas, músculo liso.*	*Vasoconstricción, efecto presináptico den GI (relajante).*
Beta1	*Corazón, cerebro.*	*Frecuencia cardíaca (aumento).*
Beta2	*Pulmones, cerebro, músculo esquelético.*	*Relajación bronquial, vasodilatación.*
Beta3	*Células efectoras postsinápticas.*	*Estimulación de células efectoras.*

A7 y A8 que proyectan fibras a dicho núcleo; por lo anterior la estimulación cerebral profunda o ablación quirúrgica del NST aminora dicha manifestación.[10,11] Lo anterior se debe a que histológicamente contiene muy pocas interneuronas que logren regular la frecuencia y ritmo de las descargas; además la hiperactividad patológica del sistema glutamatérgico no es lo suficientemente contrarrestada por la influencia inhibidora del conjunto GABAérgico. De tal manera, el NST enviará estímulos independientes al tálamo VA y VL, al PPTg y a la sustancia gris central del mesencéfalo (SGCM); todos los anteriores involucrados en el control motor y probablemente comprometidos en el surgimiento del signo.

BRADICINESIA Y RIGIDEZ MUSCULAR

El término bradicinesia hace referencia a lentitud en el movimiento, aunque otros autores lo han definido como latencia prolongada de la respuesta motora al estímulo verbal; el término acinesia está encaminado a una ausencia de movimiento, siendo el sello distintivo de un desorden en los ganglios basales. La bradicinesia implica además dificultades con la planeación, inicio y ejecución del movimiento.[12] Otras manifestaciones relacionadas a ésta son pérdida de los movimientos espontáneos, hipomimia, sialorrea secundaria a disfagia[13], disartria hipofónica y monotónica, blefaroespasmo y disminución del braceo al caminar.

La rigidez se caracteriza por un aumento en la resistencia al movimiento y en la exploración física se hace evidente mediante el fenómeno de "rueda dentada". Se asocia particularmente al temblor de reposo y se encuentra presente en todo el espectro de movimiento pasivo de una extremidad (flexión, extensión y rotación de una articulación). Las consecuencias de la rigidez resultan clásicamente en la cara inexpresiva que se conoce como "jugador de póker", posturas axiales anormales, deformidades posturales de las extremidades, camptocormia (flexión extrema de la espina toracolumbar) y dolor articular entre otros.[14,15]

Dado que la bradicinesia y la rigidez son evidentes al examen clínico, se exige una evaluación apropiada desde el punto de vista neurológico. Aunque ambos síntomas se presentan normalmente en conjunto, puede existir rigidez sola o bien, acompañada de bradicinesia o temblor. A su vez, la bradicinesia pura es extremadamente rara en su presentación y es solamente en las etapas más avanzadas cuando ya existe temblor o rigidez, cuando este síntoma aparece. Por lo anterior resulta necesario conocer y comprender el circuito neuronal cuya afección desencadena dichos signos.

La planeación del movimiento comienza en el córtex sensorimotor que hace aferencia con el putamen posterolateral y el núcleo caudado posterior.[16,17] Dichos núcleos forman parte del cuerpo estriado y se les adjudican funciones de coordinación motora entre otras. Desde ahí se proyectan al globo pálido mediante receptores dopaminérgicos tipo 1 (D1) o tipo 2 (D2) (Tabla 3). La excitación de cada uno representa una vía diferente dentro del circuito de movimiento de los ganglios basales; a la excitación de los receptores D1 se le conoce como la "vía directa" y la de los receptores D2 como la "vía indirecta"

Tabla 3
Síntomas motores y no motores que se presentan en la enfermedad de Parkinson[4,5,7]

Motores
- *Cardinales: Temblor, bradicinesia o acinesia, rigidez muscular e inestabilidad postural.*
- *Otros: Hipomimia, disartria, marcha festinante, micrografía, blefaroespasmo, camptocormia, escoliosis, ptosis palpebral.*

No motores
- *Trastornos neuropsiquiátricos, del sueño, autonómicos y de los sentidos (olfato).*

Fuerte evidencia que ocurre precozmente: *Hiposmia, trastorno de sueño (REM), estreñimiento y depresión.*

Neuropsiquiátricos: *Apatía, ansiedad, anhedonia, ataques de pánico (humor); síndrome de desregulación dopaminergica (conrol de impulsos); déficit de atención, síndrome disejecutivo, disfunción visuoespacial, confusión, demencia y psicosis (cognitivos).*

Disautonomia: *Hipotensión ortostática, sialorrea, ageusia, disfagia, reflujo, vómitos, estreñimiento, tenesmo-incontinencia fecal, frecuencia y urgencia miccional, nicturia, disfunción sexual y disfunsión termorreguladora.*

Otros: *Síndrome de piernas inquietas, disgeusea, mialgias, seborrea, pérdida de peso.*

– COLOR –

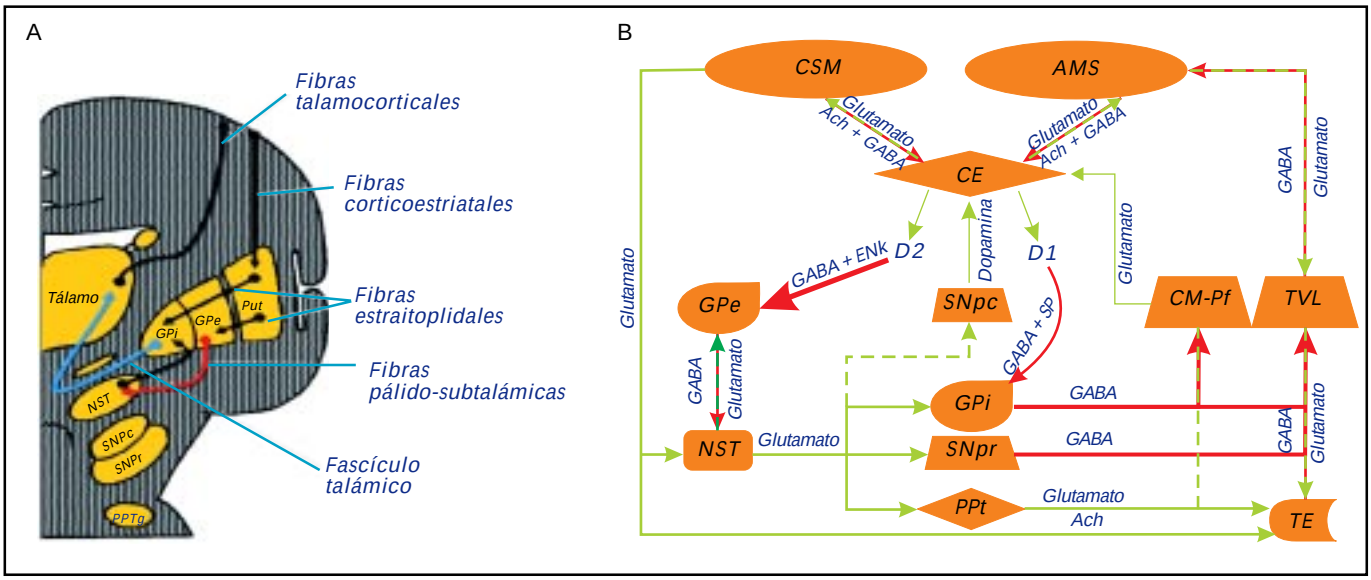

Figura 1. *Esquema del circuito motor de los ganglios basales.* ***A.*** *Ilustración de la vía directa e indirecta de los ganglios basales. Explicación descrita en el texto.* ***B.*** *Líneas en rojo representan estímulos inhibitorios, en verde estímulos excitatorios. Líneas punteadas representan vías de retroalimentación o bidireccionales. Sobre los vectores se encuentran los principales neurotransmisores involucrados en las estructuras a las que inciden.[18-21]* ***CSM:*** *Córtex sensoriomotor.* ***AMS:*** *Área motor suplementaria.* ***CE:*** *Cuerpo estriado.* ***GPe.*** *Globo pálido externo.* ***GPi:*** *Globo pálido interno.* ***NST:*** *Núcleo subtalámico.* ***SNpc:*** *Substantia nigra compacta* ***SNpr:*** *Substantia nigra reticulata.* ***TVL:*** *Tálamo ventral lateral.* ***PPTg:*** *Núcleo pedunculopontino.* ***TE:*** *Tronco encefálico.* ***CM-Pf:*** *Núcleo centromediano-parafasicular.*

(Figura 1A).[18] Actualmente en la vía directa se agrega el subreceptor D5 y en la indirecta los subreceptores D3 y D4. La vía directa hace relevo únicamente en el globo pálido interno (GPi), mientras que la vía indirecta realiza tres relevos, en el globo pálido externo (GPe), el NST y subsecuentemente de manera simultánea en el GPi, en la *substantia nigra pars reticulata* (SNpr) y en el núcleo pedúnculopontino del tegmento (PPTg).[19] En las dos vías el GPi es el punto de confluencia común. Al resultar inhibido el GPi principalmente por la vía directa, no ejercerá su estímulo inhibitorio por medio de ácido-g-amino-butírico (GABA) al tálamo ventral anterior (VA) y ventral lateral (VL) para que éste pueda excitar el área motora suplementaria (AMS) y desencadene el movimiento.[20,21]

Las fibras nigroestriales realizan aferencia desde la SNpc hasta el cuerpo estriado donde hacen dos tipos de sinapsis con neuronas de proyección: las neuronas medianas espinosas (NME) y las neuronas colinérgicas internunciales (NCI) vía receptores D1 y D2 principalmente. Las NCI son excitadoras y normalmente se encuentran inhibidas por la DA. En la EP, la acetilcolina (Ach) se encuentra presente en cantidades regulares dentro del cuerpo estriado. Sin embargo, el déficit de DA produce un desequilibrio en la relación DA/Ach agravando así la sintomatología.[22]

Una sustancia negra sana es tónicamente activa favoreciendo la actividad de la vía directa que es necesaria para que el área motora suplementaria se active antes y durante la ejecución del movimiento. En contraste, la disminución en la producción de DA genera una activación de la vía indirecta debido a la ausencia de excitación de los receptores D1 y a la inhibición de los D2 de la vía indirecta. El estado deficitario de DA se asocia al incremento en la actividad inhibidora del GPi, lo que conduce a la inhibición completa del tálamo VA y VL (Figura 1B). La inhibición talámica excesiva resulta en la supresión del sistema motor cortical generando lentitud y resistencia en los movimientos.[23] El grado de rigidez y bradicinesia se encuentra en proporción a la degeneración neuronal y a los niveles de DA existentes.

ALTERACIONES POSTURALES

En la EP se presentan deformidades posturales resultantes de la rigidez muscular presente entre las articulaciones. Lo anterior puede observarse clínicamente como escoliosis, anterocolis, mano estriatal, pie estriatal, camptocormia o el síndrome de Pisa (flexión y leve rotación sostenida e involuntaria del tronco y cabeza lateralmente). En estados tardíos del padecimiento aparece inestabilidad postural, que se debe a la pérdida de los reflejos posturales provenientes del mesencéfalo. Varios factores influyen en la aparición de la inestabilidad, entre ellos se encuentran los síntomas parkinsonianos, hipotensión ortostática, cambios sensitivos relacionados a la edad y el detrimento en la habilidad para integrar los estímulos visuales, vestibulares y propioceptivos.[24] Por lo cual las alteraciones posturales son de origen multifactorial. Los núcleos probablemente involucrados en las alteraciones posturales son el PPTg, la zona incerta, el núcleo rojo (NR), los campos prerrúbricos, el NST y el GP.

ALTERACIONES DE LA MARCHA

En la literatura se describe a la marcha parkinsoniana con episodios alternados de "congelamiento" (bloqueos motores) y "festinación" (pasos cortos y rápidos), aunque también la bradicinesia junto con las alteraciones de la postura puede causar lateralización de los pacientes al caminar. Los bloqueos motores representan una forma de acinesia y comúnmente afectan a miembros inferiores, que se observan como una inhabilidad transitoria y repentina para moverse que dura menos de diez segundos.[25] Usualmente éstas alteraciones son secundarias a la rigidez articular, bradicinesia y alteraciones posturales; lo anterior dificulta el desplazamiento del paciente, reduce considerablemente la autosuficiencia y favorece las caídas, haciendo de ésta manifestación una de las más incapacitantes.[26] Atribuir la alteración de la marcha como secundaria a otros síntomas parkinsonianos resultaría equivocado, aunque neuroanatómicamente comparten vías comunes que confluyen en el PPTg, tálamo VA y VL, núcleos interlaminares talámicos, AMS y tronco encefálico. De los anteriormente mencionados el que juega un papel determinante y al que se le atribuye mayor responsabilidad de los episodios de congelamiento y festinación es el PPTg, ya que es el responsable del inicio, aceleración, desaceleración y término del movimiento. De igual manera, la actividad inhibidora excesiva del GPe sobre el PPtg hará que éste evolucione a un estado hipofuncional, impidiendo que retroalimente a la SNpc y NST; agravando los síntomas parkinsonianos.[27]

OTRAS ALTERACIONES MOTORAS

Las numerosas interconexiones que poseen las neuronas del circuito motor de los ganglios basales y

su inapropiada función derivada del déficit de DA, hacen proclives a los pacientes a presentar una variedad de síntomas motores que impactan negativamente en sus actividades diarias.[27] Ejemplo de lo anterior es que debido a la pérdida de los mecanismos inhibitorios hacia el lóbulo frontal, algunos pacientes muestran un resurgimiento de los reflejos atávicos; situación que se observó en un estudio donde el 80.5% de los pacientes fue positivo a la presencia del reflejo glabelar primitivo.[28,29]

En referencia a la disartria, hipofonía, taquifimia, disfagia y sialorrea, son síntomas comunes en la EP y son consecuencia de la rigidez y bradicinesia orofaríngea; o bien de una disfunción bulbar en núcleos como el MDV o el núcleo del hipogloso.[30] Con respecto a la sialorrea, no significa que se incremente la producción diaria de saliva, sino que por alteraciones en el proceso de deglución, producto de la bradicinesia y rigidez de los músculos orofaríngeos, ésta no se traga con la regularidad necesaria y resulta vertida al exterior.[13] Otra probable explicación para la presencia de disartria, disfagia e hipofonía es que el núcleo talámico VA se encuentre afectado por la EP, lo que impediría que sus proyecciones excitaran la corteza premotora truncando así la adecuada articulación y fonación de palabras.

Los pacientes con EP también son proclives a presentar ptosis palpebral, ya que el nervio *oculomotorius* al encontrarse situado en el límite ventral de la SGCM y al proyectar sus axones vía el NR, evita que dicho nervio active apropiadamente el músculo elevador del párpado superior y genere ptosis palpebral bilateral (entre otras causas).

ALTERACIONES NO MOTORAS

La información que fluye por los ganglios basales se encuentra separada en cinco circuitos paralelos. Además del circuito motor descrito anteriormente, existen cuatro circuitos anexos: el oculomotor, prefrontal dorsolateral, orbitofrontal lateral y límbico.[27] Mientras que ya se revisó que el circuito motor se encarga del control somatosensorial y somatomotor; el circuito oculomotor se encarga de la orientación y dirección de la vista; por otro lado el prefrontal dorsolateral y el orbitofrontal lateral se encargan de los procesos cognitivos, y por último el circuito límbico transmite información relacionada a aspectos emocionales. Los cinco circuitos se originan funcionalmente en diferentes regiones del córtex cerebral, discurren a través de distintas porciones de cada núcleo basal y sus señales se modulan en áreas separadas del tálamo para retornar a la corteza. Esto es, cada circuito puede considerarse un canal separado por donde fluye información específica, a esto se le denomina el "componente cerrado" del circuito. Sin embargo, a cada relevo la información se modula y se integra con aferencias de otras porciones intrínsecas de cada núcleo; a esta integración se le llama el "componente abierto". Las alteraciones no motoras son consecuencia del sinnúmero de repercusiones que tiene la pérdida de monoaminas (esencialmente DA) y de la inadecuada modulación dada la ausencia de retroalimentación por parte del componente abierto del circuito de los ganglios basales. Entre ellas se encuentra la disfunción autonómica, desórdenes cognitivos, alteraciones conductuales, anormalidades sensitivas y del sueño.[31]

Anormalidades neuroftalmológicas

La aparición de varias anormalidades oftalmológicas se pueden apreciar en la EP, entre ellas se encuentra la irritación conjuntival secundaria a la disminución del parpadeo reflejo, película lacrimal alterada, alucinaciones visuales, blefaroespasmo y reflejo de convergencia disminuido.[32] Las alucinaciones visuales son producto del inapropiado control de los reflejos de acomodación y convergencia, así como del pobre funcionamiento de los músculos responsables de los movimientos oculares; aunque no deben descartarse procesos psiquiátricos concomitantes que también pueden originarse por ausencia de regulación dopaminérgica.[33] Otras alteraciones neuroftalmológicas que se han reportado son crisis oculogiras y apraxia de la apertura palpebral. En referencia a las crisis oculogiras su causa pude ser producto de la deficiente activación de los músculos que controlan el movimiento ocular en respuesta a los reflejos vestibulares o movimientos cefálicos del paciente.[34] Las causas del escaso control de los músculos oculares se debe a que la SNpr envía fibras eferentes a diferente núcleos involucrados en el control motor ocular, como son el área paralamelar del núcleo mediodorsal del tálamo, quien a su vez proyecta hacia regiones corticales que regulan el movimiento ocular, pero también y más importantemente, la SNpr posee conexiones con las capas más profundas del colículo superior (CS), un centro regulador por antonomasia de los movimientos oculares y que en la EP se ve alterado por la deficiente regulación neuroquímica existente (Figura 2).

– COLOR –

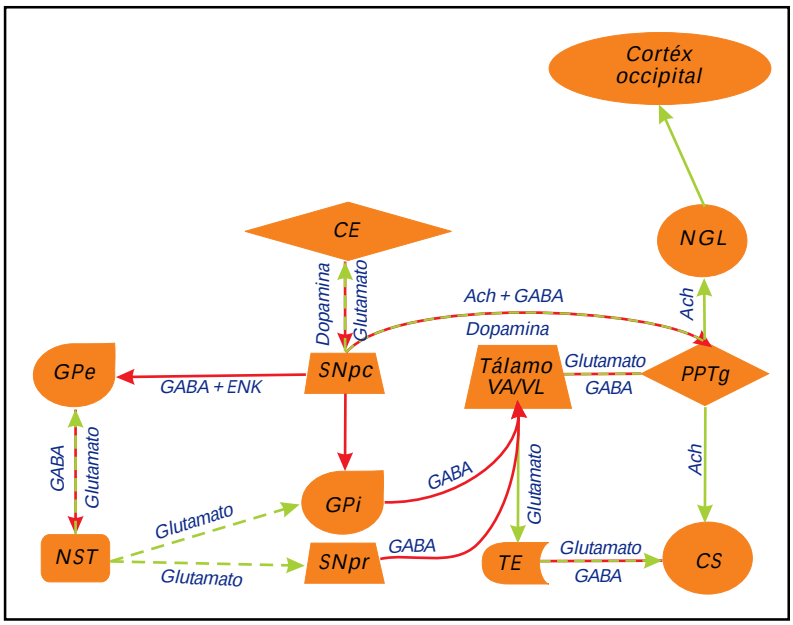

Figura 2. *Esquema del circuito de control oculomotor y del sueño. Líneas en rojo representan estímulos inhibitorios, en verde estímulos excitatorios. Líneas punteadas representan vías de retroalimentación o bidireccionales. Sobre los vectores se encuentran los principales neurotransmiores involucrados en las estructuras a las que inciden. Explicación del circuito descrita en el texto.*[18-21] ***CE:*** *Cuerpo estriado.* ***TE:*** *Tronco encefálico.* ***CS:*** *Colículo superior.* ***PPTg:*** *Núcleo pedúnculopontino.* ***GPe.*** *Globo pálido externo.* ***GPi:*** *Globo pálido interno.* ***SNpc:*** *Substantia nigra compacta.* ***SNpr:*** *Substantia nigra reticulata.* ***NGL:*** *Núcleo genticulado lateral.*

Trastornos del sueño

Se han atribuido las alteraciones del sueño relacionadas a la EP a efectos secundarios de los fármacos utilizados para su tratamiento,[35] aunque algunos investigadores sustentan que éstas anormalidades caracterizadas por alteraciones en la fase de movimiento ocular rápido (MOR)[36] se deben a que se pierde más de 50% de neuronas productoras de orexina.[37] También puede deberse a que fibras esencialmente no dopaminégicas que nacen del tercio lateral de la SNpc y de la región caudal de la SNpr, surcan por la SGCM hasta alcanzar la capa más profunda del CS y de ahí proyectan y terminan su curso en el PPTg. Este último guarda estrecha relación con el núcleo geniculado lateral quien regula los eventos fásicos del sueño (Figura 2). Además los pacientes con EP sufren depresión y esto es causa también de la fragmentación del sueño y del incremento de los despertares.

Alteraciones de la conducta y la cognición

Originalmente Parkinson describió el padecimiento ausente de alteraciones cognitivas, pero ahora se sabe que los problemas de funciones ejecutivas son severos hacia el final de la enfermedad. La detallada descripción neuroanatómica de las alteraciones conductuales y cognitivas que se presentan en la EP resulta motivo de un análisis más extenso que rebasa el objetivo del presente escrito. Dichas anormalidades se atribuyen al involucro de diferentes aferencias corticales (prefrontal dorsolateral, orbitofrontal lateral, cingular, formación hipocampal y el sistema límbico, entre otras) y estructuras subcorticales (amígdala y área ventral tegmental) hacia el cuerpo estriado.

CONCLUSIÓN

La EP es resultante no únicamente de la degeneración neuronal presente en la SNpc alterando las fibras nigroestriatales. Las complejas interacciones entre los diversos núcleos que controlan el movimiento, la conducta y la cognición juegan un rol determinante en las manifestaciones clínicas que se espera que lo pacientes parkinsonianos presenten. Se debe tener en cuenta que aunque hay síntomas cardinales y patognomónicos, su ausencia o incompleta presentación no descarta la presencia del padecimiento. Para realizar un adecuado diagnóstico médico y elucidar posibles estrategias para la cura, neuroprotección o paliación, es necesario comprender los circuitos y estructuras involucradas en el desenvolvimiento de la enfermedad. No obstante que existe evidencia sólida en el esquema descrito originalmente por De Long y Crutcher sobre los circuitos de los ganglios basales en la fisiopatología de la EP, es importante resaltar que aún permanecen dudas sobre la manera en cómo funcionan exactamente todos los circuitos y núcleos. Los conocimientos en los modelos básicos y la terapéutica quirúrgica

en pacientes han aportado y seguirán brindando más aclaración al respecto.

REFERENCIAS

1. González-Torres LC, Armendáriz–Borunda J. Aspectos inmunológicos en la enfermedad de Parkinson. Arch Neurocien (Mex) 2005; 10: 168-9.
2. Jellinger KA. The Pathology of Parkinson's disease. Adv Neurol 2001; 86: 55-72.
3. Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. J Neuropathol Exp Neurol 1996; 55: 259-72.
4. Gelb DG, Oliver E, Gilman S, Lees AJ. Diagnostic criteria for Parkinson disease. Arch Neurol 1999; 56: 33-9.
5. Lees AJ. The Parkinson chimera. Neurology 2009; 72(Suppl. 2): S2-S11.
6. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Ros RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 2003; 24: 197-211.
7. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson's disease. Neurology 2009; 72(Suppl. 4): S1-S136.
8. Djaldetti R, Ziv I, Melamed E. The mystery of motor asymmetry in Parkinson's disease. Lancet Neurol 2006; 5: 796-802.
9. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. Arch Neurol 1993; 50: 140-8.
10. Kuhn AA, Williams D, Kupsch A, Limousin P, Hariz M, Schneider GH, et al. Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. Brain 2004; 127: 735-46.
11. Kuhn AA, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. Eur J Neurosci 2006; 23: 1956-60.
12. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallet M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. Brain 2001; 124: 2131-46.
13. Bagheri H, Damase-Michael C, Lapeyre-Mestre M, Cismondo S, O'Conell D, Senard JM, et al. A study of salivary secretion in Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol 1999; 67: 624-9.
14. Ashour R, Jankovic J. Joint and skeletal deformities in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. Mov Disord 2006; 21: 1856-63.
15. Djaldetti R, Melamed E. Camptocormia in Parkinson's disease: new insights. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 1205.
16. Kunzle H. Bilateral projections from precentral motor cortex to the putamen and other parts of the basal ganglia. Brain Res 1975; 88: 195-209.
17. Jones EG, Coulter JD, Burton H, Porter R. Cells of origin and terminal distribution of corticostriatal fibers arising in the sensory-motor cortex of monkeys. J Comp Neurol 1977; 173(1): 53-80.
18. De Long MR, Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. Arch Neurol 2007; 64: 20-4.
19. Lee MS, Rinne JO, Marsden CD. The pedunculopontine nucleus: its role in the genesis of movement disorders. Yonsei Med J 2000; 41(2): 167-84.
20. Nicholson G, Pereira AC, Hall GM. Parkinson's disease and anesthesia. Br J Anaesth 2002; 89: 904-16.
21. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease: second of two parts. N Engl J Med 1998; 339: 1130-43.
22. Hornykiewicz O. Chemical neuroanatomy of the basal ganglia — normal and in Parkinson's disease. J Chem Neuroanat 2001; 22: 3-12.
23. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends Neurosci 1989; 12: 366-75.
24. Bloem BR. Postural instability in Parkinson's disease. Clin Neurol Neurosurg 1992; 94: S41-S45.
25. Giladi N, McDermott MP, Fahn S, Przedborski S, Jankovic J, Stern M, et al. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. Neurology 2001; 56: 1712-21.
26. Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. Mov Disord 2004; 19: 871-84.
27. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. TINS 1990; 13(7): 266-71.
28. Thomas RJ. Blinking and the release reflexes: are they clinically useful? J Am Geriatr Soc 1994; 42: 609-13.
29. Brodsky H, Dat Vuong K, Thomas M, Jankovic J. Glabellar and palmomental reflexes in Parkinsonian disorders. Neurology 2004; 63: 1096-8.
30. Hunker CJ, Abbs JH, Barlow SM. The relationship between parkinsonian rigidity and hypokinesia in the orofacial system: a quantitative analysis. Neurology 1982; 32: 749-54.
31. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Hauser RA. Nonmotor symptoms of Parkinson's disease. Exp Rev Neurother 2006; 6: 1811-22.
32. Biousse V, Skibell BC, Watts RL, Loupe DN, Drews-Botsch C, Newman NJ. Ophtalmologic features of Parkinson's disease. Neurology 2004; 62: 177-80.
33. Aarsland D, Bronnick K, Ehrt U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated caregiver stress. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78: 36-42.
34. Rascol O, Clanet M, Montastruc JL, Simonetta M, Soulier-Esteve MJ, Doyon B, et al. Abnormal ocular movements in Parkinson's disease: evidence for involvement of dopaminergic systems. Brain 1989; 112: 1193-214.
35. Ondo WG, Dat Vuong K, Khan H, Atassi F, Kwak C, Jankovic J. Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. Neurology 2001; 57: 1392-6.
36. Gagnon JF, Postuma BB, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J. Rapid-eye-movement sleep behavior disorder and neurodegenerative diseases. Lancet Neurol 2006; 5: 424-32.
37. Thannickal TC, Lai YY, Siegel JM. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. Brain 2007; 130: 1586-95.
38. Ishizaki F, Kito S. Definition and classification of neurotransmitters. Nippon Rinsho. 42, 779-784 (1984).
39. Amenta F, Zacchelo D, Collier WL. Neurotransmitters, neuroreceptors and aging. Mechanism of Ageing and Development 1991; 61: 249-273.
40. Monographs in neural sciences. Vol. 10, neuroreceptors in health and disease. Marwaha J, Anderson WJ, Krager S (eds.). 1984. Trends in Pharmacological Sciences. Vol. 6. 1985, p. 138-9.
41. Usdin E, Bunney WEJr, Davis, Wiley SJ. Neuroreceptors: Basic and Clinical Aspects. Usdin E, Bunney WEJr, Davis, Wiley SJ (eds.). 1981. Trends in Neurosciences. Vol. 5. 1982, p. 251.

Correspondencia: Dr. José Luis Calderón Álvarez-Tostado
Research Associate at the
Institute of Bionanotechnology in Medicine,
Northwestern University, Chicago IL, USA.
Domicilio postal: 303 E Superior St #11-131, Chicago IL, 60611 USA.
Tel.: 1(872) 312-852-1003
Correo electrónico: j-tostado@northwestern.edu