VIII Festival de las Ciencias Médicas

MODALIDAD: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

TÍTULO: ENFERMEDAD DE PARKINSON: CUADRO CLÍNICO DE LA NEURODEGENERACIÓN Y TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.

AUTORES:

Cinthya Pérez García*

Camila Belén Delgado Arrechea**

Tutor: MSc. Dra. Greta Margarita Arrechea García***

Asesor: DrC. Víctor René Navarro Machado****

***Estudiante de Segundo Año de la Carrera de Medicina. Alumna ayudante en la especialidad de ORL. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos.

****Estudiante de Segundo Año de la Carrera de Medicina. Alumna ayudante en la especialidad de Medicina Interna. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos.

*****Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Anatomía Humana. Máster en Atención Integral a la Mujer. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos.

******Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Doctor en Ciencias de la Salud. Profesor Titular. Investigador Titular. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos.

2023

“Año 65 de la Revolución”

RESUMEN

La Enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda forma más común de neurodegeneración, siendo un trastorno progresivo y crónico que afecta al sistema nervioso. La presente revisión bibliográfica tuvo como objetivo explicar las principales alternativas terapéuticas no farmacológicas que se emplean en el tratamiento de los síntomas secundarios a la neurodegeneración en pacientes con Enfermedad de Parkinson. Para ello se consultaron un total de 17 fuentes bibliográficas accedidas a través de los principales gestores de la red informática. Se concluyó que, los pacientes que padecen la enfermedad presentan tanto síntomas motores, como no motores que llegan a afectar su calidad de vida y la de sus familiares. El objetivo del tratamiento no farmacológico es reducir la velocidad de progresión de la enfermedad, controlar los síntomas y efectos secundarios derivados del tratamiento, logrando así mejorar el estado anímico, los aspectos físicos y cognitivos de los pacientes.

Palabras claves: *ENFERMEDAD NEURODEGENERATIVA; ENFERMEDAD DE PARKINSON; MANIFESTACIONES CLÍNICAS, TERAPIA NO FARMACOLÓGICA.*

SUMMARY

Parkinson's Disease (PD) is the second most common form of neurodegeneration, being a progressive and chronic disorder that affects the nervous system. The objective of this bibliographic review was to explain the main non-pharmacological therapeutic alternatives that are used in the treatment of symptoms secondary to neurodegeneration in patients with Parkinson's disease. For this, a total of 0 bibliographic sources accessed through the main managers of the computer network were consulted. It was concluded that patients suffering from the disease present both motor and non-motor symptoms that affect their quality of life and that of their relatives. The objective of non-pharmacological treatment is to reduce the rate of progression of the disease, control the symptoms and side effects derived from the treatment, thus managing to improve the mood, physical and cognitive aspects of the patients.

Keywords: *NEURODEGENERATIVE DISEASE; PARKINSON'S DISEASE; CLINICAL MANIFESTATIONS, NON-PHARMACOLOGICAL THERAPY.*

ÍNDICE DE CONTENIDO

CONTENIDO **PÁGINAS**

Introducción.....4-6
Objetivos.....7
Desarrollo.....8-24
Conclusiones.....25
Recomendaciones…….....….26
Referencias Bibliográficas..... 27-29
Anexos

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda forma más común de neurodegeneración, luego de la enfermedad de Alzheimer, y es el tipo más común de parkinsonismo. El término *enfermedad de Parkinson* se utiliza para referirse a enfermos con parkinsonismo en cuya anatomía patológica aparece despigmentación y pérdida neuronal, con presencia de cuerpos de Lewy (cuerpos hialinos de inclusión en las células degeneradas de la sustancia negra). Esta definición tiene un carácter clínico-patológico, pero carece de operatividad en la práctica clínica habitual. [1]

"Essay on the shaking palsy"("Ensayo sobre la parálisis temblorosa"), de James Parkinson, publicado en 1817, ha sido considerado la descripción magistral de la enfermedad que lleva su nombre. [2,3] Se recogieron específicamente detalles de la enfermedad, extraídos de la observación de seis pacientes. En ese momento se dio a conocer que el temblor, la bradicinesia y la inestabilidad postural son los signos más importantes de esta entidad. Parkinson indicó que se trataba de un "movimiento tembloroso involuntario… en partes que no están en actividad", además destacó la "propensión a flexionar el tronco hacia adelante". [3]

Sin embargo, Jean-Martin Charcot, es quien relacionó por primera vez la rigidez con la enfermedad y señaló que es el signo cardinal de la misma, logrando diferenciarla de la espasticidad. De esta manera, parecía que se había alcanzado el conocimiento para describir la enfermedad, pero bastaría que los siglos transcurrieran para evidenciar que otras manifestaciones, actualmente denominadas como síntomas no motores, pertenecen a la misma entidad. [2,3]

Después de la descripción clínica de James Parkinson en 1817, así como de los escritos de Jean Martin Charcot titulados "Leçon sur le maladies du systemenerveux", uno de los acontecimientos más importantes para la compresión de la EP fue el descubrimiento de la pérdida neuronal en la pars compacta de la sustancia nigra. Esta pérdida fue identificada como la lesión patológica que caracteriza a la EP, lo cual se mantiene hasta la fecha. [2,3]

A principios del siglo XX se comenzó a investigar sistemáticamente los mecanismos patogénicos de la enfermedad. En 1913, el patólogo Friederich Lewy describió las inclusiones citoplásmicas de alfa-sinucleína localizadas en neuronas del núcleo motor

dorsal del nervio vago y del núcleo basal de Meynert, las cuales recibieron posteriormente la denominación de cuerpos de Lewy. [3]

En 1960, con el uso de microscopia electrónica, se demostró la estructura interna filamentosa de los cuerpos de Lewy y es hasta 2003 cuando se publicaron los resultados de los estudios que se realizaron en cerebros post mortem, donde se evidenció la presencia de cuerpos de Lewy en diversas zonas del sistema nervioso, diseñando además un modelo para estadificar la progresión de la enfermedad y su relación con los síntomas motores y no motores. [3]

Esta enfermedad típicamente se desarrolla entre los 55 y 65 años de edad, y ocurre en 1 % - 2 % de las personas mayores de 60 años. Su prevalencia aumenta con la edad; su pico es entre los 85 y 89 años con un 3,5 %. Es más común en los hombres (relación 1,4:1,0 hombre/mujer) y en las personas caucásicas. [1] El inicio antes de los 40 años es menor al 5% de los casos y se asocia a variantes genéticas. La incidencia en países de altos ingresos es de 14 por 100.000 habitantes en la población total y 160 por 100.000 en mayores de 65 años. [2,4]

Si bien la EP se manifiesta en todos los continentes, se han encontrado algunas diferencias, tales como una mayor presencia en el medio rural, fundamentalmente en varones. Esto podría explicarse por una mayor exposición a pesticidas e insecticidas en el medioambiente. Sin embargo, se ha observado también una mayor prevalencia de EP en zonas urbanas de China. [5]

Una encuesta de la Asociación Europea de la Enfermedad de Parkinson, reveló que los trastornos motores (94%), seguidos de los síntomas depresivos (84%), los trastornos cognitivos (65%) y los problemas del sueño (40%), son los factores que más impactan en los pacientes. [5]

La prevalencia de la EP en Cuba es de 135 x 100 000 habitantes y la incidencia reportada es de 3,8 por cada 100 000 habitantes, por lo que constituye un problema de salud. La población cubana presenta una tendencia al envejecimiento por lo que se puede predecir que la prevalencia de la EP irá en aumento en las próximas décadas. [6]

En los últimos tiempos diversos equipos de científicos han trabajado incansablemente para lograr identificar la etiología, comprender aún más la fisiopatología y desarrollar nuevos tratamientos para mejorar los síntomas o para modificar la progresión de esta.

El camino es arduo y se puede apreciar que los descubrimientos se han acelerado a la par del desarrollo tecnológico y de la globalización del acceso a la información. Aún queda mucho camino por recorrer, y es responsabilidad de los científicos y médicos de continuar escribiendo la historia día a día con el fin de encontrar la cura, que nos ha eludido durante los últimos dos siglos. [3]

Problema científico:

¿Qué alternativas terapéuticas no farmacológicas se emplean actualmente en el tratamiento de los síntomas secundarios a la neurodegeneración en pacientes con Enfermedad de Parkinson?

Justificación del problema científico:

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes que afecta a la humanidad y nuestro país no está exento de la amenaza que esta representa, ya que se ha transformado en un grave problema de la salud comunitaria al aumentar la morbilidad y la mortalidad de los pacientes que la padecen. Es de destacar que, esta enfermedad, aún no cuenta con una cura definitiva y por lo tanto los esfuerzos deberán encaminarse a atenuar las manifestaciones clínicas relacionadas con la neurodegeneración, por lo cual, se hace necesario entonces, profundizar sobre las principales alternativas terapéuticas que contribuyan a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

OBJETIVO GENERAL:

Explicar las principales alternativas terapéuticas no farmacológicas que se emplean en el tratamiento de los síntomas secundarios a la neurodegeneración en pacientes con Enfermedad de Parkinson.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Describir las principales manifestaciones clínicas, relacionadas con la neurodegeneración, en los pacientes con Enfermedad de Parkinson.
2. Identificar las principales alternativas terapéuticas no farmacológicas empleadas actualmente en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson.

DESAROLLO

La mayoría de los estudios coinciden en afirmar que la EP se caracteriza por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra en su porción compacta (SNpc). Sin embargo, también existe pérdida de células en el locus ceruleus, los núcleos dorsales del vago, los núcleos del rafe, el núcleo basal de Meynert y algunas otras estructuras catecolaminérgicas del tronco encefálico. La neurodegeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, lidera la depleción de dopamina en el estriado, condicionando un desbalance en la neurotransmisión estriatal, lo que es considerado el principal factor responsable en la patogénesis de la enfermedad. [2, 4]

Cuando los síntomas motores aparecen se han perdido cerca del 60% de neuronas dopaminérgicas en SNpc y los niveles dopaminérgicos en el estriado han sido depletados en el 80%, predominando el efecto excitatorio de la vía indirecta sobre la directa. [2, 4, 7] Sin embargo, el proceso degenerativo afecta también a otras estructuras neurales, dando lugar de forma variable a otras manifestaciones clínicas denominadas no motoras. [2]

SÍNTOMAS MOTORES

La característica fundamental del parkinsonismo es la acinesia, que incluye tanto la lentitud o pobreza de movimiento (bradicinesia) como la fatigabilidad o descenso en la amplitud mientras se realizan movimientos repetitivos. Los otros tres componentes del síndrome parkinsoniano pueden o no estar presentes e incluyen: rigidez, temblor y alteración de la marcha y de los reflejos posturales. [2, 7, 8]

Autores como Chaves Morales, Padilla Elizondo y Vargas Fernández en 2022 hacen referencia a que los síntomas inician generalmente de forma unilateral y en estadios tardíos se localizan contralateralmente, pero permanecen asimétricos. [4]

La bradicinesia es el síntoma más incapacitante ya que abarca dificultades en la planeación, iniciación y ejecución de tareas que requieran movimientos secuenciales y simultáneos. Se manifiesta por la típica facies inexpresiva, con disminución del parpadeo, y por un enlentecimiento general del habla, la deglución y la masticación, y dificulta las actividades de la vida diaria como afeitarse, vestirse, comer y caminar. [9, 10]

El temblor en reposo de los pacientes con EP suele ser inicialmente unilateral, con una

frecuencia de 3-6 Hz [4], amplitud variable, cesa al realizar movimientos voluntarios o durante el sueño, y afecta generalmente la parte distal de la extremidad (signo del contador de monedas, movimiento repetitivo de frotamiento del pulgar sobre el índice), aunque otras partes del cuerpo como los labios, la barbilla, la mandíbula y las piernas también pueden afectarse, sin llegar a comprometer el cuello, la cabeza o la voz. En algunos pacientes es posible encontrar temblor postural, conocido como temblor reemergente, el cual aparece poco después de que el paciente extiende la mano. [9, 10]

La rigidez se evidencia en el aumento de la resistencia durante los diferentes movimientos pasivos de la extremidad (flexión, extensión o rotación alrededor de una articulación), conocida como signo de la rueda dentada y puede ser reforzada mediante la maniobra de Froment (movimiento de la extremidad contralateral a la examinada). [9] Es independiente de la velocidad y dirección del movimiento. [4] Predomina en las regiones proximales y suele ser causa de dolor y de dificultad de la marcha y cualquier otro tipo de movimiento. [10]

Los trastornos posturales por lo general aparecen en estadios avanzados de la enfermedad con una tendencia a la flexión del tronco, de la cabeza y de las extremidades. La marcha se altera, con tendencia a la propulsión (marcha festinante), a realizar pasos cortos, con reducida distancia entre piernas, con tendencia a arrastrar los pies y ausencia de braceo. [2, 10] Hay también bloqueos de la marcha, definidos por la dificultad que tienen estos pacientes en empezar o continuar un ritmo de pasos normal, que suelen ser causa de frecuentes caídas. (Figura 1) [10]

Los autores coinciden con la mayoría de los estudios revisados en que las manifestaciones clínicas cardinales de la EP son, temblor en reposo, rigidez, acinesia y alteración de la marcha relacionadas, en gran parte, con la pérdida neuronal progresiva en la sustancia negra del mesencéfalo.

SÍNTOMAS NO MOTORES

En relación con estos síntomas, se ha observado que se presentan con más frecuencia que los síntomas motores, pudiendo incluso manifestarse más de diez años antes. [5] Entre los síntomas no motores más frecuentes se pueden encontrar: sueño ligero, trastorno del comportamiento del sueño con movimientos oculares rápidos,

somnolencia en horas del día, hiposmia y disturbios en la función autonómica (hipotensión ortoestática, disfunción urogenital), deterioro cognitivo, trastornos del estado de ánimo y dolor. [5, 7]

El proceso neurodegenerativo afecta las zonas responsables del olor, en fases muy iniciales. La hiposmia está presente en casi todos los pacientes con EP, y hasta un tercio puede manifestar “no sentir olor” (anosmia). En algunas ocasiones esto se traduce en disminución del sabor de los alimentos. [11]

En pacientes con EP puede presentarse dificultad para detectar colores, problemas en la visión de cerca, sequedad en los ojos y la más frecuente, la visión doble. Se produce por la lentitud de movimiento y descoordinación de los músculos que mueven los ojos o por alteraciones en la retina. La agudeza visual (monocular o binocular, corregida y no corregida) de los pacientes con enfermedad de Parkinson puede ser peor que la de la población general. [11]

Los disturbios gastrointestinales pueden preceder a la ocurrencia de síntomas motores, aunque pueden presentarse en cualquier estadio y van empeorando durante el curso. [4]

Pueden producirse hipersialorrea, o caída de saliva por los lados de la boca y mentón, puesto a que la saliva se acumula en la boca porque el paciente la mueve menos, traga menos o lo hace peor. También presentan estreñimiento pues los pacientes con EP realizan tres o menos deposiciones por semana, o tienen grandes dificultades para defecar. Esto se debe a la inclusión de cuerpos de Lewy en los plexos de Meissner y Auerbach que provoca a una degeneración de los nervios que mueven el intestino; o en algunos casos sería consecuencia del tratamiento. [4, 11]

Disturbios en el sueño y el despertar afectan a la mayoría de pacientes de manera temprana y su prevalencia aumenta con la duración de la enfermedad. Las disfunciones autonómicas son comunes y comprometen a la vejiga, el intestino, así como complicaciones cardiovasculares por denervación noradrenérgica del tejido cardíaco. [4]

En 2020, la Federación Española de Parkinson reportó que, alrededor de un tercio de los pacientes sufre de disfunción de la vejiga urinaria, relacionada con la degeneración de las células nerviosas que controlan la vejiga, hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, así como alteraciones de la parte del cerebro que accionan el orinar. También los pacientes pueden manifestar dificultad para obtener un orgasmo o disfunción

sexual, aunque se pueden experimentar un aumento exagerado del cerebro sexual. [11] Se ha descrito dificultad para la erección y alteración de la eyaculación hasta en el 79% de los hombres, así como disminución de la libido en el 44%. En mujeres, la disminución de la libido es más frecuente (70%), y suele acompañarse de una falta de placer en las relaciones sexuales. [12]

Cabe mencionar que la hipotensión ortostática es un problema frecuente en la EP. Presenta una prevalencia del 16 al 58% de los casos y altera significativamente la calidad de vida de los pacientes. [5] Se manifiesta una disminución importante de la presión arterial al pasar de estar tumbado o sentado a estar de pie. Se notan mareos, aunque también confusión y dolor de cabeza. [11] Se observa la caída de 20 mmHg o más en la tensión arterial sistólica (TAS) o un descenso de la TAS por debajo de 90 mmHg y una caída de 10 mmHg o más en la tensión arterial diastólica (TAD) o un descenso de la TAD por debajo de 60 mmHg luego de, al menos, tres minutos de ponerse de pie. El riesgo de caídas derivadas de la hipotensión ortostática es un problema importante a considerar. [5]

La relación entre la demencia y el Parkinson es muy estrecha y además se sabe que del 60% de pacientes con EP desarrollan demencia en aproximadamente 12 años de ser diagnosticados de EP. [7] El inicio tardío de demencia es caracterizado por déficit visual de construcción espacial y reconocimiento, pérdida de memoria semántica y episódica. Algunos de los pacientes presentan “ilusiones”, es decir, confunden objetos o personas con otras cosas diferentes. Un paso más y tienen la sensación de que algo pasa por su lado, sin poder identificar quién es o en qué consiste. O bien, les da la impresión de que alguien está a su lado, sin que lo perciban con claridad y sin que, por supuesto, haya nadie. [4, 11] A medida que la enfermedad avanza aparecen auténticas alucinaciones visuales: alucinaciones simples, visión de luces, colores o de formas geométricas, mientras que al inicio las alucinaciones se presentaran esporádicamente, y sin presentar trastornos al nivel de conciencia. Sin embargo, con el paso del tiempo se hacen más persistentes y puede presentar trastornos ante la confusión de la realidad. En consecuencia, produce ansiedad y ataques de agitación, constituyendo un síntoma adicional y por lo tanto consecuencia de la misma enfermedad. [11]

Manifestaciones neuropsiquiátricas como la ansiedad y la depresión ocurren desde el pródromo de la fase premotora hasta los estadios tardíos. La depresión se asocia a la pérdida del humor y la disminución del interés o placer. Puede generar pérdida o aumento significativo de peso, insomnio o hipersomnia, agitación o inhibición psicomotriz, cansancio y pérdida de energía. También, a veces, se asocia con la aparición de sentimientos de desesperanza, culpa, disminución en la capacidad de pensamiento y concentración, así como ideas recurrentes de muerte. [4, 5]

Existen distintas hipótesis sobre el vínculo entre depresión y EP. La primera, señala que la depresión puede tratarse de una manifestación secundaria a la degeneración neuroanatómica de las vías corticales y subcorticales, así como de cambios en la función serotoninérgica y dopaminérgica. La segunda, se centra en la depresión como precursora, ya que esta puede preceder la aparición de la EP durante un período de hasta dieciséis años. Por último, se encuentra la hipótesis de la depresión reactiva. En este caso, ella surge como resultante del ajuste que deben realizar los pacientes y sus familias a la convivencia con una enfermedad crónica y sus implicaciones negativas a nivel laboral, familiar y social. Además, las complicaciones en el tratamiento debidas a los efectos secundarios de la medicación o de una terapia quirúrgica también pueden dar lugar a la aparición de síntomas depresivos. [5]

Las estimaciones de prevalencia sugieren que hasta un 40% de los pacientes con EP sufren ansiedad. La ansiedad puede dificultar aún más la movilidad y la marcha. Sumado a esto, la ansiedad agrava los trastornos del sueño, afecta el desarrollo de las actividades cotidianas, las relaciones sociales y la comunicación. [5]

Pacientes con EP pueden presentarse con dolor severo o intratable, el cual puede ser más intenso que los síntomas motores, pero aun así sigue siendo un síntoma subvalorado, a pesar de que la correlación entre dolor y EP fue descrita por James Parkinson como un "dolor reumático que extiende desde los brazos a los dedos". [2]

El dolor en la EP es un síntoma temprano y puede preceder a los síntomas motores por varios años. Se piensa que el dolor proviene de dos mecanismos diferentes: uno directamente relacionado con el síntoma neurológico (pseudoreumático y dopamínico sensible), y el otro se cree que se asocia con lesiones degenerativas que pueden empeorar con la progresión de la EP. [2]

Los síndromes dolorosos y molestos en el Parkinson basándose en la etiología del dolor y su asociación con los síntomas motores se clasifican en: [2, 13]

1. Dolor musculoesquelético relacionado con la mala postura, la inadecuada función mecánica o el desgaste físico. [2, 13]

2. Dolor radicular, por lo general relacionado con la artritis en el cuello o la espalda. [2, 13]

3. Dolor por distonía, torsión constante de un grupo de músculos o parte del cuerpo en una postura forzada. [2, 13]

4. Dolor acatísico debido a la inquietud extrema. [2, 13]

5. Un raro síndrome doloroso conocido como dolor “primario” o “central” que surge del cerebro. [2, 13]

El dolor musculoesquelético es el más común y fácilmente identificable. Las articulaciones y los músculos adoloridos son particularmente comunes en la EP. La rigidez, la falta de movimiento espontáneo, las anormalidades en la postura y las tensiones mecánicas inadecuadas en la marcha contribuyen al mismo. Con la inmovilidad prolongada de una de las extremidades pueden, ocasionalmente, desarrollarse bandas, por lo general en las manos o los pies; un ejemplo es la contractura de la mano en puño, que puede ocurrir tras una flexión prolongada de los dedos. [13]

Una de las quejas musculoesqueléticas más comunes es la rigidez en los hombros, asociado con la intensidad de la acinesia, llegando a evolucionar algunas veces al llamado “hombro congelado” (este, de hecho, puede ser el primer signo de la EP), relacionado a su vez con el incremento de la inactividad muscular. La prevalencia del dolor de hombro es estimada entre un 11 al 80 %, mientras que el hombro congelado en un 2 a un 8 % de los pacientes con EP. [13]

El dolor radicular y neuropático afecta desde el 5 al 14 % de los pacientes con EP con dolor, y está asociado con compresión focal asociada con enfermedad degenerativa de las articulaciones. La cifosis y la distonía, los cuales son características clínicas de la EP, pueden inducir estrés en la porción ventral del disco lumbar, lo que conlleva a herniaciones del disco lumbar y dolor radicular. [13]

Los espasmos distónicos están entre los síntomas más dolorosos que una persona con EP puede experimentar. La distonía se define como una alteración neuroquímica-

muscular del sistema nervioso central (SNC) que conduce a la aparición de contracciones musculares involuntarias que resultan en movimientos y/o posturas anormales dolorosas, sostenidas y repetitivas que pueden afectar distintas regiones. Este tipo de espasmos musculares son muy diferentes de los movimientos repetitivos y oscilatorios descritos como discinecias, los cuales no son dolorosos. La distonía en la EP puede afectar las extremidades, el tronco, el cuello, la lengua, la mandíbula, los músculos deglutorios, las cuerdas vocales y las extremidades inferiores. (13)

La acatisia a veces se describe como una sensación dolorosa, pero no es normalmente el caso. Se define como una constante necesidad de moverse o cambiar de posición, la cual es una queja frecuente y potencialmente discapacitante, trayendo como consecuencia la pérdida del sueño o aislamiento social. (13)

En un estudio realizado en España en 2019 se plantea que, el síndrome de dolor central afecta desde el 4 al 10 % de los pacientes con EP con dolor. Los mecanismos fisiopatológicos de este tipo de dolor en pacientes con EP no han sido bien establecidos. A pesar de que el dolor neuropático central en EP fue descrito inicialmente en 1921, por Souques como un dolor parkinsoniano primario, se trata de un síntoma que ha sido poco estudiado y se ha sugerido que puede ser debido a una disfunción del sistema nervioso central en el procesamiento nociceptivo, como lo sugiere la disminución del umbral para el dolor producido por estímulos de calor en algunos de estos pacientes, así como la alteración en la modulación del dolor, por el déficit dopaminérgico en los circuitos ganglio basales-tálamo-corticales. (13)

Los autores concuerdan con las diferentes fuentes consultadas en que el proceso degenerativo afecta varias estructuras neurales, dando lugar a manifestaciones clínicas denominadas síntomas no motoras que incluyen alteraciones gastrointestinales, del sueño, autonómicas, cognitivas, dolor, trastornos del estado de ánimo, demencia, entre otras. Dichos síntomas afectan el bienestar físico, emocional y social de todos los pacientes y sus familiares.

Coincidimos además en que, los tratamientos en la actualidad se encuentran enfocados a la parte sintomatológica, pero ninguna terapéutica ha mostrado un efecto curativo en los estudios realizados hasta estos momentos.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Es indiscutible afirmar que el tratamiento no farmacológico presenta beneficios para el paciente y mejora su estado anímico, así como los aspectos físicos y cognitivos. Lamentablemente, y sin bien no presenta efectos nocivos, son los menos practicados por los pacientes, ya que requieren mayor esfuerzo en relación a adherir a una pauta farmacológica. Por otro lado, conllevan el desafío de necesitar un trabajo en equipo e interdisciplinario (médico de familia, neurólogo, psicólogo, psiquiatra, trabajador social y fisioterapeuta) que favorezca el abordaje integral. [5]

El tratamiento fisioterapéutico tiene como objetivo optimizar la independencia del paciente y se basa en los desplazamientos, la postura, la función del miembro superior, el equilibrio, la marcha, la capacidad física y la inactividad, empleando estrategias de señalización, estrategias de movimiento cognitivo y ejercicio. La evidencia científica ha demostrado que las intervenciones fisioterapéuticas pueden ser eficaces para mejorar varios síntomas de la EP a través de diferentes enfoques de rehabilitación del movimiento, como el baile, los ejercicios acuáticos o el entrenamiento robótico de la marcha o la realidad virtual. [14]

Este tratamiento incluye una variedad de intervenciones, dentro de las que se encuentran: [2]

• Fisioterapia convencional: modalidades guiadas por fisioterapeutas que incluyen estiramientos, reeducación de la marcha y uso de ejercicios con mecanoterapia convencional. [2]

• Estiramiento en cinta rodante: es efectiva y mejora los parámetros de la marcha de la velocidad y la longitud del paso. [2]

• Estiramiento con ejercicios de resistencia progresivos: esta modalidad de ejercicio tiene importantes efectos beneficiosos sobre la fuerza muscular y el acondicionamiento cardiorrespiratorio. [2]

• Entrenamiento del movimiento mediante feedback con claves externas: dirigida a pacientes con congelaciones de la marcha y las caídas. Puede ser eficaz sobre la velocidad y los congelamientos de la marcha. Las señales auditivas son más efectivas que las visuales para tratar los trastornos de la marcha (especialmente cadencia y

velocidad) de los pacientes con EP. [2]

• Tai Chi: ampliamente utilizado. Ofrece beneficio sobre la función motora, el equilibrio y la movilidad. [2]

• Danza: produce mejoría en la marcha y en la funcionalidad de los pacientes. La danza combina estrategias de movimiento con técnicas de retroalimentación, equilibrio y ejercicio físico. [2] Por otra parte, bailar en pareja añade al ejercicio las claves sensoriales para el movimiento proporcionadas por el contacto con el cuerpo de otra persona. [11]

La terapia ocupacional está enfocada en el entrenamiento en las actividades de la vida diaria. Algunas de ellas son: el ejercicio y actividad física para mejorar las actividades de la vida diaria que propician mejoría en el control motor, en la estabilidad postural y en el equilibrio. También se utilizan señales ambientales, estímulos y objetos para mejorar de la realización de tareas; los estímulos auditivos rítmicos mejoran la realización de tareas simples en la EP. [2]. La terapia musical no solo es útil desde el punto de vista de la movilidad motora, sino también desde el punto de vista psicológico, de la esfera socio-afectiva y del bienestar. [11]

Rehabilitación de la comunicación:

La logopedia, que abarca terapias de rehabilitación del lenguaje, el habla y la voz, repercute positivamente en aspectos básicos para la comunicación. [5] El tratamiento se orienta hacia tres objetivos principales: 1. mejorar la inteligibilidad del habla, concienciando a la persona sobre qué aspectos del habla dificultan su comunicación; 2. ofrecer orientación tanto a la persona como al cuidador para facilitar la comunicación con el entorno social y familiar; 3. y mejorar la capacidad del habla, ya que con la práctica sistemática e intensiva de ejercicios se pretende automatizar el control de varios aspectos implicados en el habla (respiración, fonación, articulación, y entonación del discurso) para mejorar la inteligibilidad. [12] Además, mediante ejercicios de escritura se disminuye la rigidez muscular, a fin de conseguir una escritura lo más legible posible. [5]

Psicología:

La psicología sanitaria, la estimulación cognitiva y el trabajo social resultan también herramientas fundamentales. La primera mejora el estado de ánimo y ayuda a entender

y aceptar la enfermedad. Además, en las sesiones psicológicas se evalúan posibles pérdidas cognitivas asociadas a la enfermedad (memoria, atención, lenguaje). Luego, la estimulación cognitiva trabaja en la preservación de la memoria, la orientación, el razonamiento y en fomentar las relaciones sociales entre familiares y pacientes. También, los trabajadores sociales intervienen para prevenir el aislamiento y la exclusión social mediante orientación y apoyo emocional. [5, 12]

Terapia deglutoria:

El diagnóstico y el tratamiento de la disfagia orofaríngea son fundamentales en el programa de rehabilitación del paciente con EP, debido a su elevada prevalencia, el impacto en la calidad de vida y la gravedad de sus complicaciones, ya que la neumonía por aspiración es la principal causa de muerte. Se recomienda la realización de: [2]

• Flexión cervical y el uso de espesantes, lo que mejora la seguridad de la deglución. [2]

• Entrenamiento de la musculatura espiratoria durante cuatro semanas. Produce una mejoría, según la escala de aspiración y deglución mediante videofluoroscopía. [2]

• Electroestimulación de superficie de la musculatura suprahioidea. [2]

• Técnicas de feedback visual como la visualización de una grabación del trastorno deglutorio del paciente mejoran la seguridad deglutoria. [2]

• La estimulación termotáctil del istmo de las fauces antes de la deglución mejora los parámetros temporales de la videofluoroscopía. [2]

Los autores reafirman que, a través de las diferentes terapias como son la física, la ocupacional, las terapias deglutorias, del lenguaje y el tratamiento psicológico, se logra aliviar los síntomas y/o desacelerar las principales manifestaciones clínicas secundarias a la neurodegeneración

TERAPIAS EXPERIMENTALES

Muchas son las terapias alternativas que están actualmente en desarrollo y se están probando en modelos preclínicos de EP y ensayos clínicos. En el presente trabajo referimos algunas de ellas.

1. <u>Utilización de células troncales pluripotentes inducidas</u>

La generación de neuronas dopaminérgicas (nDAs) a partir de células troncales pluripotenciales para su trasplante representan un gran avance para el futuro de la

terapia celular de enfermedades como la EP, ya que tiene como objetivos que las nDA injertadas puedan sobrevivir y formar conexiones con el cerebro de los pacientes, produciendo mejorías clínicas. Sin embargo, para poder ser llevada a la clínica debe de ser probada en modelos preclínicos in vitro e in vivo y estandarizar factores críticos para la eficacia y seguridad del procedimiento, como la selección de pacientes, la colocación del injerto, su composición celular y regulación inmunológica. [15]

Algunas de las fuentes de tejido que se han utilizado para la obtención de nDA incluyen tejido mesencefálico ventral fetal humano (hfVM), médula adrenal, bulbo olfatorio, cuerpo carotídeo, células troncales embrionarias, células troncales neurales (NSC), células troncales mesenquimales, células troncales pluripotentes inducidas (iPSC) y células troncales partenogénicas humanas. [15]

Los trasplantes de médula adrenal fueron los primeros en ser estudiados para el tratamiento de la EP. En un estudio clínico humano se realizaron trasplantes de médula adrenal, hfVM y tejido adrenal fetal. El hfVM generó mejorías considerables en la rigidez, inestabilidad postural, alteraciones de marcha, bradicinesia y expresión facial, aunque el temblor continuó manifestándose. El tejido adrenal fetal únicamente mostró disminución de rigidez y bradicinesia. Sin embargo, dejaron de ser investigados debido a la alta mortalidad asociada a la cirugía abdominal y craneal. [15]

En estudios clínicos humanos en donde los pacientes recibieron trasplantes de manera bilateral en el putamen, se demostró que los injertos pueden sobrevivir a pesar del avance de la EP y el continuo tratamiento farmacológico, reinervando el estriado, restableciendo la liberación controlada de dopamina e integrándose en el circuito nigroestriatal. A su vez, presenta complicaciones quirúrgicas en adición a la dificultad técnica de disección del tejido fetal resultando en una combinación de poblaciones celulares con alta mortalidad, sin mencionar la limitada disponibilidad de tejido fetal, complicaciones éticas y discinesias postoperatorias. [15]

Las NSC provenientes de adultos mantienen las propiedades de progenitores neurales característicos del sistema nervioso fetal. Sin embargo, su comportamiento es determinado por el ambiente extracelular en el área donde residen. Al encontrarse en contacto con células endoteliales de vasos sanguíneos constituyen el nicho neurovascular, liberando factores que promueven su proliferación y neurogénesis. En

cambio, cercanas al bulbo olfatorio se encuentran células de tipo astrocíticas que tienen la capacidad de autorrenovarse y dar origen a progenitores de neuroblastos, aunque aún no se define su capacidad de formar nDAs funcionales. Un estudio basado en que las células gliales envolventes olfatorias permiten una reentrada continua de las fibras axónicas en el bulbo olfatorio durante la adultez, demostró que la combinación de trasplantes de nervios periféricos y centrales genera un andamio promotor de crecimiento axonal e innervación dopaminérgica en el estriado. Otro tipo de NSC ha sido descrita en el cuerpo carotídeo. Las células tipo neuronales presentan altos niveles de dopamina almacenada en vesículas, demostrando su contribución a la neurogénesis, neuroprotección y reemplazo de nDA. Al ser trasplantados en la vía nigroestriatal de ratas parkinsonianas y primates no humanos tratados con MPTP (protoxina que al ser metabolizada a través de la monoaminooxidasa B forma el metabolito 1-metil4-fenilpiridinio, produce la liberación excesiva de dopamina) muestran recuperación histológica y funcional, induciendo el brote de fibras nigro estriatales dopaminérgicas, sin efectos secundarios relacionados con el procedimiento quirúrgico. (15)

Las iPSC presentan la ventaja de generar nDA específicas de cada paciente sin conflictos éticos e inmunológicos, además de su alta diversidad de origen, aunque aún presentan probabilidades de mutagenicidad, daños en la integridad del genoma y formación de teratomas. (15)

2. Reprogramación de astrocitos:

La reprogramación de astrocitos implica manipular el entorno genético para llevar al astrocito a un estado indiferenciado, de modo que pueda volver a diferenciarse en una célula madura con un destino celular diferente. Esta técnica ha recibido recientemente mucha atención como una vía para aumentar las neuronas dopaminérgicas funcionales en el cerebro de ratones con enfermedad de Parkinson. Al apuntar a un bucle de microARN (miARN), los astrocitos en el cerebro del ratón podrían reprogramarse en neuronas dopaminérgicas funcionales. Tal reprogramación de astrocitos in vivo en el modelo de ratón de la EP ha agregado con éxito nuevas neuronas dopaminérgicas a la sustancia negra y ha aumentado los niveles de dopamina asociados con las proyecciones axonales en el cuerpo estriado. (8)

3. Estrategias basadas en la transferencia génica:

Actualmente se han desarrollado una serie de estrategias basadas en la transferencia génica, que se lleva a cabo a través de vectores virales. Estas estrategias proporcionan beneficios, tales como mejora de los síntomas motores, garantías de seguridad o prevención de la degeneración. (16)

Una de las estrategias llevadas a cabo fue la administración del gen del enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD) mediante el uso del virus adenoasociado AAV2. La GAD es una enzima neuronal que media la síntesis del neurotransmisor inhibitorio GABA en el núcleo subtalámico (STN). Esta estrategia se basó en aumentar la producción de GABA y contrarrestar la hiperactividad patológica de esta enfermedad que se produce por la pérdida de estimulación dopaminérgica en el STN. Se realizaron ensayos de Fase I y Fase II en los que se administró por infusión AAV2-GAD al STN de pacientes con EP. Se llevó a cabo a través de la administración mejorada por convección (CED), un sistema que ayuda a verificar si la administración de los vectores ha sido correcta. Ambos estudios mostraron que la administración de AAV2-GAD condujo a la formación de nuevas vías neuronales en el cerebro, que conectan el STN a otras regiones motoras, mejorando síntomas motores en los pacientes con EP. (16)

De forma similar se realizó otra estrategia basada en la administración del gen de la enzima L-aminoácido aromático descarboxilasa (AADC) mediante el uso de AVV2. AADC es la enzima limitante en la conversión de levodopa en dopamina y se utilizó como profármaco, para aumentar esta conversión. Esta estrategia tuvo como diana el cuerpo estriado poscomisural ya que se ha demostrado que las células de esta zona pueden expresar transgenes durante un largo período de tiempo. Se realizó un ensayo clínico de Fase I donde se administró AAV2-AADC a 10 pacientes con EP divididos en dos grupos de dosificación, alta y baja dosis, monitoreados durante 5 años. Se evaluaron los resultados obtenidos a través de las exploraciones de PET-FMT (tomografía de emisión de positrones-6-[18F] fluoro-L-m-tirosina (marcador de la actividad de AADC)) posoperatorias y demostraron un aumento del 25% y 65% en los niveles de captación de AADC en los grupos de dosis baja y alta, respectivamente. El estudio demostró la seguridad de esta terapia, aunque la eficacia clínica no fue elevada y por ello el ensayo no continuó en fases posteriores. Con la misma terapia, se

desarrolló otro ensayo donde se administró AAV2- AADC en el putamen, donde se encontraron niveles bajos de dopamina, obteniéndose resultados clínicos modestos y garantías de seguridad. (16)

Otra estrategia utilizada se basa en la administración del gen del factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF) mediante el uso de un virus adenoasociado AVV2. El GDNF es miembro de la familia del factor de crecimiento transformante β (TGF-β) y se considera una neurotrofina restauradora. Estas son proteínas cuya función es la diferenciación, crecimiento y supervivencia de neuronas periféricas, y que tienen efectos neuroprotectores y neuroregenerativos. La terapia tuvo como diana el cuerpo estriado y la sustancia negra de primates. Como resultado, se consiguió prevenir de la degeneración nigroestriatal y de fibras degeneradas en un alto porcentaje. Los animales no demostraron respuesta inmunológica y continuaron la expresión de GDNF 8 meses después de la infusión. La misma técnica aplicada a pacientes con EP mostró una elevada protección frente a la neurodegeneración, más función protectora que restauradora del GDNF. En este caso, la administración del vector solo se realizó cuando los síntomas de la EP estaban presentes más de 6 meses. En ambos estudios también se evaluó la seguridad y eficacia de administrar dosis más elevadas de AAV2-GDNF, garantizando la seguridad del proceso. Como conclusión, la estrategia mostró signos de prevención frente a la neurodegeneración que provoca la EP y se observó también un aumento de la presencia de dopamina. (16)

4. <u>Utilización de anticuerpos monoclonales. Inmunoterapia</u>:

El uso de anticuerpos monocatenarios D10 o D5 (scFv) se dirigen a los agregados de α-syn en pacientes con EP. D10 mostró una alta afinidad por el monómero α-syn y D5 por oligómeros de α-syn mediante el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) y microscopía de fuerza atómica. Ambos anticuerpos redujeron los niveles de α-syn y mostraron indicios de prevenir la agregación de αsyn. (16)

Otro anticuerpo que destaca es BIIB054, un anticuerpo monoclonal humano que se une a agregados de α-syn, concretamente a un epítopo N-terminal con una alta especificidad por los agregados oligoméricos y las formas fibrilares de α-syn, y que presenta buena eficacia en modelos de ratón con EP. BIIB054 se generó a partir de linfocitos sanguíneos recolectados de individuos ancianos sanos sin signos de

trastornos neurodegenerativos mediante la clonación de genes. Los estudios revelaron que el tratamiento con BIIB054 redujo la propagación de α-syn, rescató deficiencias motoras, redujo la pérdida de densidad del transportador de dopamina en las terminales dopaminérgicas del cuerpo estriado y se dirigió preferentemente a las formas tóxicas de α-syn. Los beneficios reportados proporcionaron una justificación válida para el desarrollo clínico de BIIB054, facilitando su uso en el tratamiento y la prevención de la EP. Por otro lado, se realizó un ensayo de Fase I con 48 voluntarios sanos y 18 pacientes con EP. Los pacientes sanos recibieron una dosis única del anticuerpo (1-135 mg/kg) o placebo; los enfermos recibieron una dosis única de anticuerpo (15 o 45 mg/kg) o placebo. Tras las evaluaciones, se obtuvieron resultados favorables en cuanto a seguridad, tolerabilidad y propiedades farmacocinéticas, se consiguió reducir los agregados de α-syn y los eventos adversos que se notificaron fueron leves en ambos grupos de tratamiento, lo que apoya que se desarrolle más su aplicación clínica. [16]

De forma similar, el anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 PRX002 se dirigió contra formas agregadas de α-syn, pero en este caso al epítopo C-terminal. Se administró este anticuerpo a través de un ensayo clínico de Fase IA en pacientes con EP. Estos pacientes mostraron una reducción del 96,5% en la concentración de α-syn en suero libre. Posteriormente, se realizó un ensayo de Fase IB para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de la administración por infusión del anticuerpo. Los resultados de ambos ensayos fueron muy similares y se garantizó tanto la seguridad como la tolerabilidad. Se realizó otro estudio de Fase I que evaluó el impacto de PRX002 administrado por infusión a 40 participantes sanos en 5 cohortes de dosis ascendentes en el que los pacientes fueron asignados al azar para recibir el fármaco o el placebo. Los resultados demostraron la seguridad, la tolerabilidad y perfiles farmacocinéticos favorables de las dosis probadas y no hubo procesos de inmunogenicidad. Se observó una reducción significativa dependiente de la dosis de la concentración de α-syn libre en el suero 1 hora después de la administración. Esta reducción persistió durante al menos 2-4 semanas tras la administración del anticuerpo. Este estudio demostró que PRX002 es capaz de modular de forma segura la α-syn en suero tras infusiones. Todos estos datos apoyan el desarrollo de nuevas investigaciones basadas en el uso de PRX002 para el tratamiento o prevención de la EP. [16]

Los autores concuerdan con la mayoría de los estudios realizados sobre las terapias experimentales para tratar esta enfermedad a partir del desarrollo de ensayos clínicos con el fin de aumentar los niveles de neuronas dopaminérgicas funcionales en el cerebro. Hasta la fecha se han conseguido solo pequeños avances, algunos en animales y otros en seres humanos.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En un estudio realizado en 2018 sobre la fisiopatología, el diagnóstico y tratamiento de la EP sobre la estimulación cerebral profunda (ECP), se concluyó que esta es la terapia más extendida para el tratamiento quirúrgico de la enfermedad, aunque antes de esto la talamotomía, palidotomía y subtalamotomía eran las únicas opciones que tenían los pacientes con EP avanzada, pero fueron reemplazadas por la ECP al mostrar menos complicaciones y necesidad de repetición, posibilidad de terapia bilateral y mejorías en las funciones motoras y no motoras iguales o mayores. [9]

La estimulación cerebral profunda consiste en la implantación de electrodos que proveen una diminuta corriente eléctrica continua sobre estructuras profundas del cerebro. [11] Los sitios neuronales intervenidos con mayor frecuencia son el NST, globo pálido interno (GPi) y núcleo ventral intermedio del tálamo, con lo cual se mejora la iniciación del movimiento, capacidades verbales, distonía, marcha, estabilidad postural, deglución, temblor, tiempo libre sin discinesias, entre otros, principalmente con la estimulación bilateral. (Figura 2) [9]

Es nuestra opinión señalar que el tratamiento quirúrgico está principalmente dirigido a la EP clásica, que manifiesta presencia de temblores en reposo, rigidez y lentitud, manifestaciones sintomáticas que denotan la capacidad de respuesta que aún guarda el paciente ante dosis individuales de sus medicaciones (inclusive respuestas leves).

No obstante, varios son los autores que coinciden en que la cirugía no generará los beneficios esperados para aquellos pacientes que presenten formas atípicas de parkinsonismo, tales como la parálisis supra nuclear progresiva, la atrofia multi-sistémica, degeneración ganglionar cortico-basal. [11]

Por otra parte, la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife (GK), utilizando como diana para el temblor el núcleo ventral intermedio-medial talámico unilateral, es una

opción de tratamiento quirúrgico mínimamente invasivo que ha suscitado un interés creciente en los últimos tiempos y que pueden ser especialmente valiosa en pacientes en los que, por edad avanzada o comorbilidad, la estimulación cerebral profunda se encuentre formalmente contraindicada. [17]

Existen nuevas técnicas que se están desarrollando (optogenética, magnetogenética y sonogenética), con potencial futuro para la alteración genética y como transformadoras en el campo de la neuromodulación. [5] También cabe mencionar el caso del procedimiento en el que se usa un ultrasonido enfocado, el cuál ha sido aprobado para el temblor esencial, pero últimamente se lo está usando en el tratamiento del SP con subtalamotomías y palidotomías. Por otro lado, tenemos la estimulación magnética transcraneal (EMT) que es otro método de estimulación cerebral no invasiva, pero este es incapaz de modular los objetivos cerebrales profundos como los ganglios basales. [7]

Los autores estiman que la cirugía puede emplearse como una alternativa para algunos pacientes en los que el tratamiento farmacológico no es suficiente, ya que esta logra mejorar la coordinación de los movimientos y un cambio para modular la comunicación. Dentro de los tipos de cirugía, el más exitoso es la estimulación cerebral profunda o neuroestimulación; aunque con el desarrollo tecnológico se han puesto en práctica otras técnicas menos invasivas.

CONCLUSIONES

- La enfermedad de Parkinson es un trastorno crónico, neurodegenerativo y progresivo caracterizado por la aparición de síntomas motores como la bradicinesia, temblor de reposo, rigidez e inestabilidad postural; así como también de síntomas no motores como alteraciones gastrointestinales, del sueño, autonómicas, cognitivas, entre otras, que afectan el bienestar físico, emocional y social de los pacientes y sus familiares.
- El objetivo del tratamiento no farmacológico es reducir la velocidad de progresión de la enfermedad, controlar los síntomas y los efectos secundarios derivados de los fármacos que se usan para combatirla, logrando así mejorar el estado anímico, los aspectos físicos y cognitivos de los pacientes.

RECOMENDACIONES

Recomendamos la realización de nuevos estudios sobre la Enfermedad de Parkinson encaminados a profundizar en las características de la progresión de la enfermedad y ofrecer una mejor evaluación de cada tipo de intervención (farmacológica, quirúrgica o terapéutica); con la finalidad de orientar terapias y tratamientos en función del bienestar físico, emocional y social de todos los pacientes que padecen esta enfermedad neurodegenerativa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez García P. L. Diagnóstico y tratamiento médico de la enfermedad de Parkinson. Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía [Internet]. 2020 [citado 7/7/23]; 10(1):e285. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubneuro/cnn-2020/cnn201j.pdf

2. Alemán Pullas S. L, Montero Balarezo C, Díaz Recalde E y Jarro Sánchez C. Enfermedad de Parkinson. Diagnóstico y tratamiento. RECIMUNDO [Internet]. 2022 [citado 11/7/23]; 6(2): [aprox. 250-266 p.]. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/8410256.pdf

3. Arredondo-Blanco K, Zerón-Martínez R, Rodríguez-Violante M y Cervantes-Arriaga A. Breve recorrido histórico de la enfermedad de Parkinson a 200 años de su descripción. Gac Med Mex [Internet]. 2018 [citado 15/7/23]; 154(6): [aprox. p.]. Disponible en: https://www.gacetamedicademexico.com/files/gmm_6_18_720-727.pdf

4. Chaves Morales K. P, Padilla Elizondo D. S y Vargas Fernández R. Enfermedad de Parkinson .Rev méd sinerg. [Internet]. 1 de febrero de 2022 [citado 14/7/23]; 7(2):e758. Disponible en: https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/758

5. Cófreces P, Deborah Ofman S, Estay J. A y Hermida P. D. Enfermedad de Parkinson: una actualización bibliográfica de los aspectos psicosociales. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba [Internet]. 2022 [citado 11/7/23]; 79(2): [aprox. 181-187 p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9426325/

6. Reconde Suárez D y Peña Figueredo M. Características clínicas de pacientes con enfermedad de Parkinson. Rev CIMEQ [Internet]. 2022 [citado 15/7/23]; 14(2): [aprox. p.]. Disponible en: https://revcimeq.sld.cu/index.php/imq/article/view/767/800

7. Vallejo Zambrano C. R, Jiménez R, Morán Rodríguez V. E, Gómez Chumo M. E, Del Valle Pilay M y Palma Moreno N. J. Síndrome de Parkinson: Revisión bibliográfica y actualización. RECIMUNDO [Internet]. 2020 [citado 10/7/23]; 4(4): [aprox. 270-281 p.]. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7983623.pdf

8. ZHUANG-YAO D. WEI y ASHOK K. SHETTY. Tratamiento de la enfermedad de Parkinson mediante la reprogramación de astrocitos: avances y desafíos. AVANCES DE LA CIENCIA [Internet]. 2021 [citado 7/8/23]; 7(26): [aprox. p.]. Disponible en: https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abg3198

9. Marín D, Carmona V, Ibarra Melissa y Gámez M. Enfermedad de Parkinson: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Rev. Univ. Ind. Santander. Salud [Internet]. 2018 [citado 9/7/23]; 50(1): [aprox. 79-92 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/suis/v50n1/0121-0807-suis-50-01-00079.pdf

10. Soria Martín A. Fisiopatología de la enfermedad de Parkinson. Causas y mecanismos fisiopatológicos [Tesis]. Madrid: Universidad de Alcalá; 2016. Disponible en:https://ebuah.uah.es/dspace/bitstream/handle/10017/27237/TFG_Soria_Mart%C3%ADn_2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y

11. Urquizo Rodríguez E. I, Molina Campoverde S, Aguirre Molina M. J y Triviño Sánchez J. S. Enfermedad de Parkinson, su asociación con los síntomas no motores. RECIAMUNC [Internet]. 2020 [citado 8/7/23]; 4(1): [aprox. 15-28 p.]. Disponible en: https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/download/426/628/

12. Federación Española de Párkinson. Guía sobre la enfermedad de Parkinson. Para personas afectadas, familiares y personas cuidadoras. 2020. Ministerio de Sanidad e Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Disponible en: https://www.esparkinson.es/wp-content/uploads/2020/12/GUIA-SOBRE-LA-EP.-FEP-PARKINSON.-Accesible.pdf

13. Rotondo J, Toro M, Bolívar M, Seijas M. E y Carrillo C. Dolor en la enfermedad de Parkinson. Una mirada a un aspecto poco conocido de esta patología. Rev. Soc. Esp. Dolor [Internet]. 2019 [citado 13/7/23]; 26(3): 184-198. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462019000300008&lng=es.

14. Miller K. J, Suárez Iglesias D, Seijo Martínez M y Ayán C. Physiotherapy for freezing of gait in Parkinson'sdisease: a systematic review and meta-analysis. Rev Neurol

[Internet]. 2020 [citado 8/7/23]; 70(5):161-170. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32100276/

15. Valadez Barba V, Juárez Navarro K, Padilla Camberos E, Díaz N. F, Guerra Mora J. R y Díaz Martínez N. E. Enfermedad de Parkinson: actualización de estudios preclínicos con el uso de células troncales pluripotentes inducidas. NEUROLOGÍA [Internet]. 2021 [citado 12/7/23]; (): [aprox. p.]. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-avance-resumen-enfermedad-parkinson-actualizacion-estudios-preclinicos-S0213485321000207

16. Cubiles Troya S. Biotecnología y enfermedades neurodegenerativas [Tesis]. Sevilla: Universidad de Sevilla. Facultad de Farmacia; septiembre 2021. Disponible en:https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/132986/CUBILES%20TROYA%20SILVIA.pdf?sequence=1&isAllowed=y

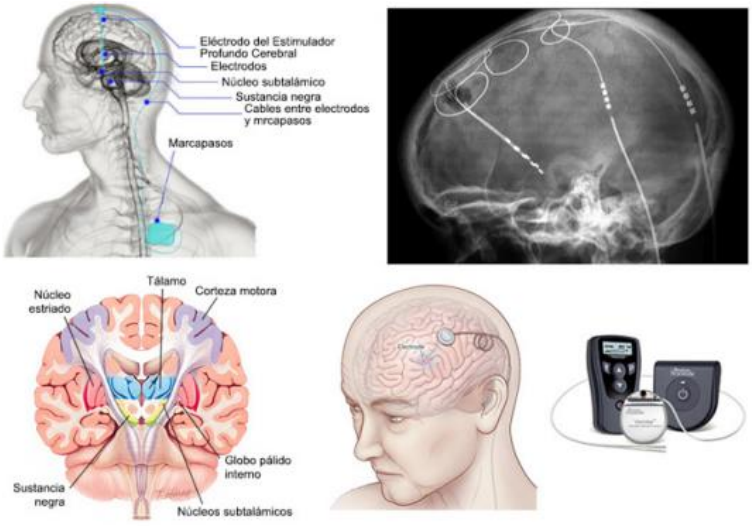
17. Pérez Sánchez R, Martínez Álvarez R, Martínez Moreno N. E, Torres Díaz C, Rey G, Pareés I, Del Barrio A, Álvarez Linera J y Kurtis M. M. Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife como tratamiento del temblor esencial y parkinsoniano: experiencia a largo plazo. Neurología [Internet]. 2023 [citado 15/8/23]; 38(): [aprox. 188—196 p.]. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-pdf-S0213485320302176

ANEXOS

Figura 1: Paciente con EP en el que se observa la falta de expresión facial y la postura anómala.

Fuente: [10] Soria Martín A. Fisiopatología de la enfermedad de Parkinson. Causas y mecanismos fisiopatológicos [Tesis]. Madrid: Universidad de Alcalá; 2016. Disponible en:https://ebuah.uah.es/dspace/bitstream/handle/10017/27237/TFG_Soria_Mart%C3%ADn_2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Figura 2: Terapia de estimulación cerebral profunda.



Fuente: [11] Urquizo Rodríguez E. I, Molina Campoverde S, Aguirre Molina M. J y Triviño Sánchez J. S. Enfermedad de Parkinson, su asociación con los síntomas no motores. RECIAMUNC [Internet]. 2020 [citado 8/7/23]; 4(1): [aprox. 15-28 p.]. Disponible en: https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/download/426/628/