

Israel González Saavedra y Laura Virginia Adalid Peralta

La importancia del tratamiento de la enfermedad de Parkinson

En la enfermedad de Parkinson mueren ciertas neuronas en el cerebro que producen una sustancia llamada dopamina; los pacientes reciben medicamentos que compensan la falta de este neurotransmisor. Aunque parecerían temas separados, se ha descubierto que el tratamiento también podría tener efectos en el sistema inmune de las personas, por lo que es muy importante que sigan las indicaciones médicas para mejorar su calidad de vida.

Parkinson: la importancia de seguir el tratamiento

Benjamín (nombre ficticio) tiene 75 años. Poco después de cumplir los 60 sintió un ligero temblor en la mano izquierda, pero no le dio importancia. Meses después percibió otro temblor, ahora en la pierna izquierda, así como rigidez al caminar y cierta lentitud en los movimientos. Esto no le impedía realizar sus actividades y siguió ignorándolo. Un año después el temblor empeoró, ahora en ambas manos. Su esposa cuenta que cuando Benjamín dormía parecía que actuara sus sueños: lloraba, movía los pies como si caminara y platicaba solo. Él refiere que cuando caminaba sentía que estaba adherido al piso, o bien que iba a caerse. Entonces buscaron ayuda médica y Benjamín fue referido al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN), donde le diagnosticaron la enfermedad de Parkinson y le indicaron el tratamiento a seguir.

Benjamín cuenta con tristeza que tres años después de asistir a la consulta dejó de tomar los medicamentos durante varios meses: “En ese tiempo, un amigo me comentó que las medicinas iban a dañarme los riñones y el hígado, y que a la larga me iban a dar más problemas”. Él decidió creerle a su amigo en vez de consultar a sus médicos, lo que le trajo consecuencias graves. Por desgracia, los síntomas empeoraron de tal manera que interfirieron con su actividad laboral y debió usar una silla de ruedas; además, empezó a necesitar ayuda para vestirse, bañarse y comer, lo que detonó un episodio depresivo y afectó la dinámica familiar.



¿Qué tan común es la enfermedad de Parkinson?

 El caso de Benjamín no es único; entre 1% y 2% de la población mundial mayor de 60 años padece la enfermedad de Parkinson. De acuerdo con el conteo de población y vivienda realizado por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía, 10.5% de la población mexicana se encuentra en este rango de edad, lo cual significa que durante 2015 había entre 125 900 y 251 800 personas con la enfermedad. Esto requiere consideración especial, porque representa un sector importante, y a veces olvidado, de la población en México.

En los textos de Claudio Galeno, célebre médico griego de la antigüedad y responsable de grandes aportes a la medicina, se mencionan algunos casos de personas con temblores y alteraciones en la forma del caminar, aunque no ofreció un diagnóstico preciso. En 1817, el cirujano británico James Parkinson publicó la obra *Un ensayo sobre la parálisis agitante*, donde describió por primera vez la enfermedad que hoy lleva su nombre. La principal aportación de Parkinson fue agrupar en un solo padecimiento diversas alteraciones de los movimientos que hoy se conocen como temblor en reposo, bradicinesia (lentitud en los movimientos), rigidez muscular e inestabilidad postural (equilibrio y coordinación debilitados). Cabe recalcar que no cualquier temblor se debe a la enfermedad de Parkinson, por lo que las personas deben acudir a consulta médica antes de tomar cualquier medicamento.

¿Qué sucede en el cerebro durante la enfermedad de Parkinson?

 La enfermedad de Parkinson es una patología neurodegenerativa; esto quiere decir que es un padecimiento en el que las neuronas dejan de funcionar o mueren. Específicamente, la característica más importante de la enfermedad de Parkinson es la pérdida de las neuronas productoras de dopamina (neuronas dopaminérgicas), un componente indispensable para la conducción nerviosa en ciertas partes del cerebro. Para entender mejor este padecimiento, es importante conocer las sustancias y estructuras que se ven afectadas.

La neurona es la unidad funcional de nuestro cerebro; es una célula alargada que está especializada en conducir los impulsos nerviosos, estímulos eléctricos y químicos que activan o desactivan la función de otras neuronas. Pueden distinguirse tres partes fundamentales en la neurona: el soma o cuerpo celular, cuya función principal es coordinar su funcionamiento y mantenerla con vida, al captar y procesar los nutrientes necesarios; las dendritas, encargadas de recibir la información de otra neurona, y el axón, que transmite la información hacia las dendritas de otra neurona, con lo que se cierra el ciclo (véase la Figura 1). La comunicación entre dendritas y axones es posible gracias a la sinapsis, un pequeño espacio que permite transmitir la información de una neurona a la siguiente mediante los neurotransmisores, que son sustancias químicas producidas por el soma. En la enfermedad de Parkinson, el neurotransmisor más afectado es la dopamina.

Asimismo, la enfermedad de Parkinson afecta ciertas estructuras en el cerebro, como los núcleos basales (véase la Figura 2), que se relacionan con funciones importantes del cuerpo. El núcleo subtalámico y la sustancia negra tienen una función esencial en la regulación de los movimientos; además, se relacionan con la función cognitiva; esto es, los procesos mentales que nos permiten entender el mundo que nos rodea y relacionarnos con él. La sustancia negra se denomina así por su coloración más oscura que las zonas que la rodean, debido a que contiene cantidades mayores de neuromelanina (pigmento producido por algunas neuronas). También se ven afectados el núcleo caudado y el putamen, que forman el cuerpo estriado, así como el núcleo lentiforme, conformado por el putamen y el globo pálido. Es en las neuronas de esta área del cerebro donde se produce la dopamina.

Además de la dopamina, otros neurotransmisores median la comunicación entre las estructuras del cerebro (véase el Cuadro 1). Se han descrito vías de dopamina desde la sustancia negra hacia el núcleo caudado y el putamen (vía nigroestriatal); vías de ácido gamma-aminobutírico (GABA) desde el núcleo caudado y el putamen hacia el globo pálido y la sustancia negra; vías de acetilcolina, desde la corteza

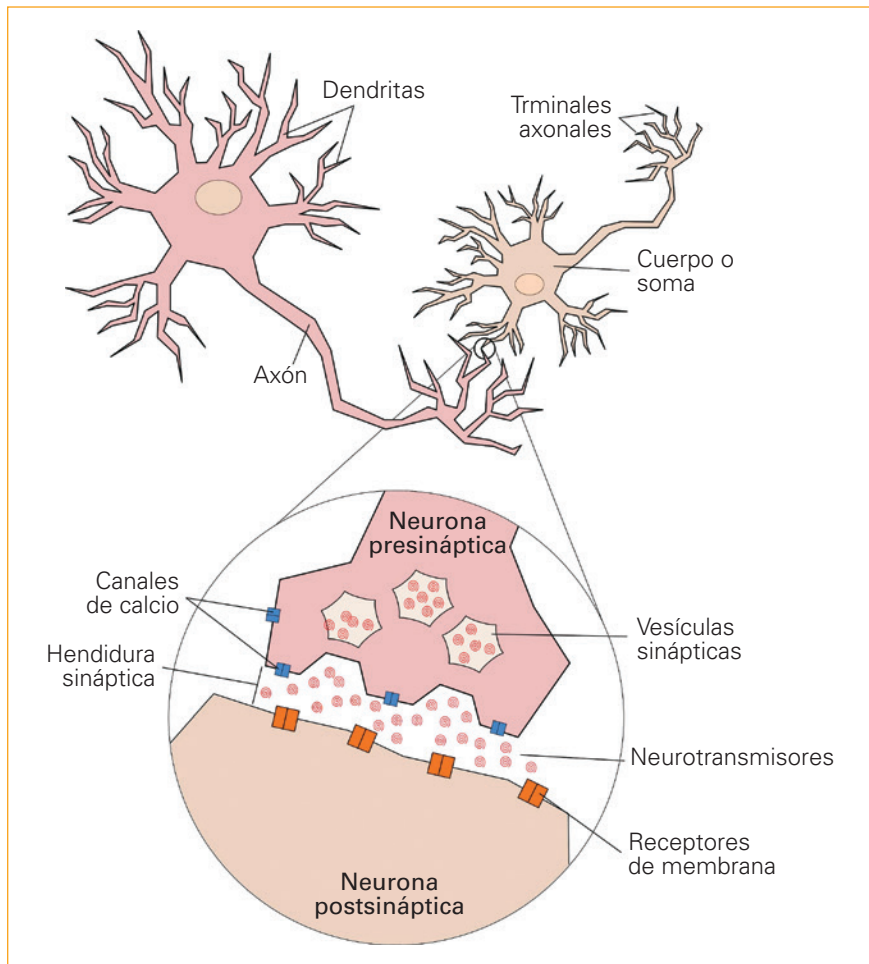


Figura 1. Estructura de una neurona dopaminérgica multipolar y estructura de la sinapsis: la membrana presináptica (rosa) libera los neurotransmisores en la hendidura sináptica; los neurotransmisores se unen a los receptores en la membrana postsináptica (cuadros naranjas) para permitir la comunicación entre neuronas.

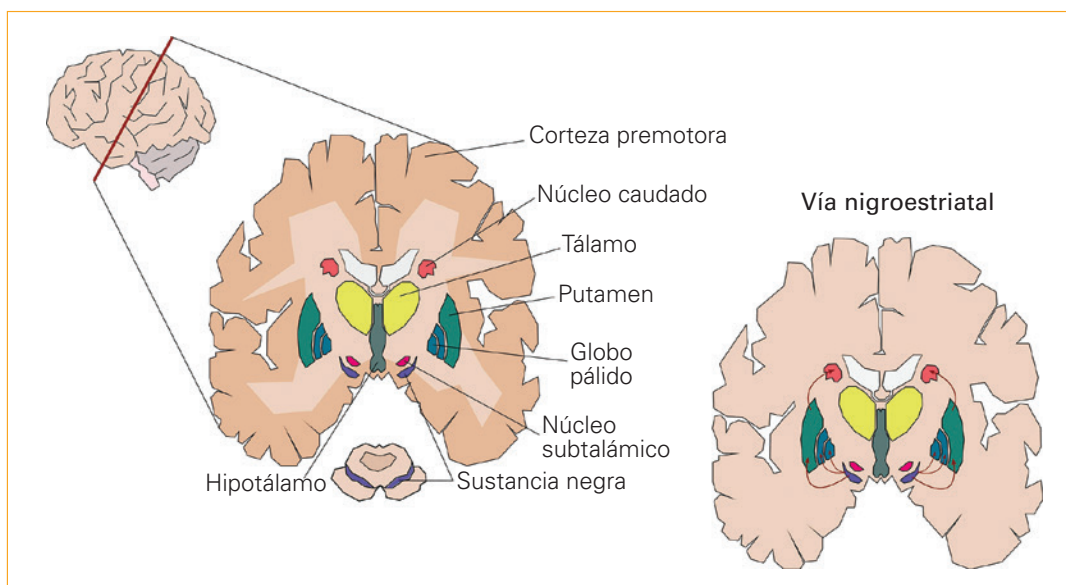


Figura 2. Anatomía de los núcleos basales (corte a nivel de mesencéfalo), una de las principales zonas afectadas en la enfermedad de Parkinson. En la imagen de la derecha, las flechas rojas muestran la vía nigroestriatal, la cual lleva dopamina desde la sustancia negra hacia el cuerpo estriado y el núcleo caudado, y posteriormente al globo pálido y al núcleo ventral del tálamo. Por último, la vía llega a la corteza motora en el lóbulo frontal.

Cuadro 1. Papel de los neurotransmisores en el cuerpo humano y sus alteraciones.

Neurotransmisor	Función	Localización	Desórdenes asociados
Dopamina	Inhibitoria: • Motivación. • Estados de ánimo, emociones y memoria. • Regulación del control motor.	Cerebro	Deficiencia: rigidez muscular y temblores incontrolables (enfermedad de Parkinson)
Acetilcolina	Excitatoria en el cerebro y la médula. • Inhibitoria en el corazón: • Estimulación muscular, coordinación motora. • Relacionado con la memoria.	Cerebro y médula espinal	Deficiencia: parálisis, enfermedad de Alzheimer. Exceso: contracciones musculares violentas (veneno de viuda negra).
GABA	Inhibitoria: • Relacionada con la ansiedad.	Cerebro y médula espinal	Deficiencia: convulsiones, trastorno de ansiedad. Exceso: esquizofrenia.
Norepinefrina	Excitatoria e inhibitoria: • Regulación del sueño. • Presión sanguínea.	Cerebro y algunos órganos	Deficiencia: depresión. Exceso: irritabilidad, hiperactividad.

hasta el núcleo caudado y el putamen, y múltiples vías generales procedentes del tronco del encéfalo, que segregan noradrenalina, serotonina, encefalina y otros neurotransmisores en los núcleos basales, al igual que en otras partes del cerebro. Así, el buen funcionamiento del sistema nervioso central y, en consecuencia, de todo el organismo, depende del equilibrio correcto en los niveles de los neurotransmisores. En la enfermedad de Parkinson, existe un desequilibrio en la vía nigroestriatal, además de disfunciones en otras vías dentro de los núcleos basales.

■ ■ ■ **¿Qué causa la enfermedad de Parkinson y cómo se manifiesta?**

■ Se sabe con certeza que la afección clave en la enfermedad de Parkinson es la disminución de la actividad neuronal, principalmente en la vía nigroestriatal. Esto se debe a la muerte de las neuronas dopaminérgicas en la parte compacta de la sustancia negra. Aunque se desconocen los eventos que llevan a esta muerte neuronal, se han descrito varios factores de riesgo (véase el Cuadro 2).

Todavía no se ha determinado con precisión el tiempo de progresión de la enfermedad, pero se reconocen las etapas que anteceden a la conocida sintomatología motora de Parkinson (véase el Cuadro 3). Los síntomas motores comienzan cuando se

pierde 80% de las neuronas dopaminérgicas, aunque en realidad la enfermedad es progresiva y se inicia años antes.

En la etapa clínica, los pacientes presentan dificultades para caminar, debido en parte al cansancio que provoca el movimiento constante e incontrolado. Además, la pérdida del equilibrio puede provocar lesiones y dejarles en silla de ruedas o en cama, bajo los cuidados de sus familiares o de profesionales de la salud. Por otra parte, los temblores empeoran de tal manera que los pacientes requieren ayuda para vestirse, bañarse y comer. También presentan un exceso de salivación, lo que causa incomodidad cuando intentan hablar, por lo que lo hacen más lentamente, y pueden llegar a perder la capacidad de articular adecuadamente el lenguaje.

Algunas personas con la enfermedad refieren dolores musculares y articulares, calambres, problemas urinarios o estreñimiento y alteraciones para dormir. Adicionalmente, hay cambios en la actividad sexual, que pueden ir desde la excitación constante hasta la anorgasmia y la disfunción eréctil. Asimismo, hay pérdida de la memoria, del razonamiento y otras habilidades mentales, así como depresión, que les lleva al aislamiento social y, en casos graves, al suicidio. Con todas estas complicaciones, es evidente que la enfermedad de Parkinson representa problemas serios para familiares, amistades, cuidadores y, por supuesto, pacientes.

Cuadro 2. Factores de riesgo asociados con la enfermedad de Parkinson.

Factores de riesgo	Descripción
Edad	A mayor edad, mayor es el riesgo de padecer la enfermedad de Parkinson.
Genética	Hay mutaciones del gen que codifica para la α -sinucleína (park1), una proteína que, en condiciones fisiológicas normales, se expresa abundantemente en el cerebro y regula la neurotransmisión. Esta proteína, al ser disfuncional y estar mal plegada, genera alteraciones en su degradación, y su acumulación participa en la muerte neuronal. Otros genes relacionados con la alteración en la degradación de proteínas son park2 y park5; por otra parte, PINK-1 se relaciona con la degeneración mitocondrial, y DJ-1(PARK7), con el estrés oxidativo de las células.
Toxinas ambientales	El monóxido de carbono y el manganeso dañan las neuronas dopaminérgicas. Asimismo, insecticidas y herbicidas como Paraquat y Diquat, y el fungicida Maneb, son tóxicos para las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas.
Mitocondrias	Son estructuras celulares que dan energía a la célula, además de ser fuentes importantes de radicales libres (sustancias tóxicas producidas por el cuerpo), que dañan partes de la célula. Este daño a menudo se conoce como estrés oxidativo. Se han detectado cambios al ADN, proteínas y grasas en los cerebros de personas con la enfermedad de Parkinson.
Formación de cuerpos de Lewy	Acumulaciones tóxicas de proteínas presentes en el cerebro que se relacionan con la demencia, la enfermedad de Parkinson y otros padecimientos.

Cuadro 3. Etapas de la enfermedad de Parkinson.

Etapas preclínica	Etapas premotora (insuficiente para diagnosticar la enfermedad)	Etapas motora (clínica)
Se inicia el proceso de daño neuronal sin evidencia observable.	Se detectan síntomas de daño neuronal: • Hiposmia (disminución del olfato). • Alteraciones del sueño ("actuar" los sueños: hablar, llorar, reír, moverse como si caminaran). • Depresión. • Estreñimiento (evacuaciones intestinales disminuidas).	Presencia de evidencia clásica de la enfermedad de Parkinson.

¿Cómo se trata la enfermedad de Parkinson?

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson busca compensar la pérdida de dopamina debida a la muerte de las neuronas que la producen. Para ello se administran precursores de la dopamina (el más común de los cuales es la levodopa) que en el cerebro se convierten en dopamina; asimismo, se prescriben medicamentos que reducen la degradación de la dopamina, para aumentar sus niveles en el cerebro, y también se utilizan los agonistas dopaminérgicos, que imitan la acción de la dopamina para paliar su pérdida.

Como con todo medicamento, el tratamiento para la enfermedad puede tener efectos adversos, entre ellos: náuseas, vómitos, alucinaciones, disminución de la presión arterial y discinesias (movimientos espontáneos de una o varias partes del cuerpo). Por eso es importante que los pacientes acudan a consultas

médicas periódicas para que se les ajuste la dosis del fármaco y se minimicen los efectos adversos, o bien se indiquen otros medicamentos que los contrarresten.

Si bien aún no existe una cura para la enfermedad de Parkinson, es fundamental que las personas diagnosticadas con este padecimiento sigan puntualmente el tratamiento médico. En todo el mundo se está estudiando para entender mejor la enfermedad, con la idea de prevenirla, conocer los efectos del tratamiento en el corto y mediano plazo, ofrecer alternativas para mejorar la calidad de vida de los pacientes y –¿por qué no?– encontrar una cura.

¿De qué otras maneras ayudan los medicamentos?

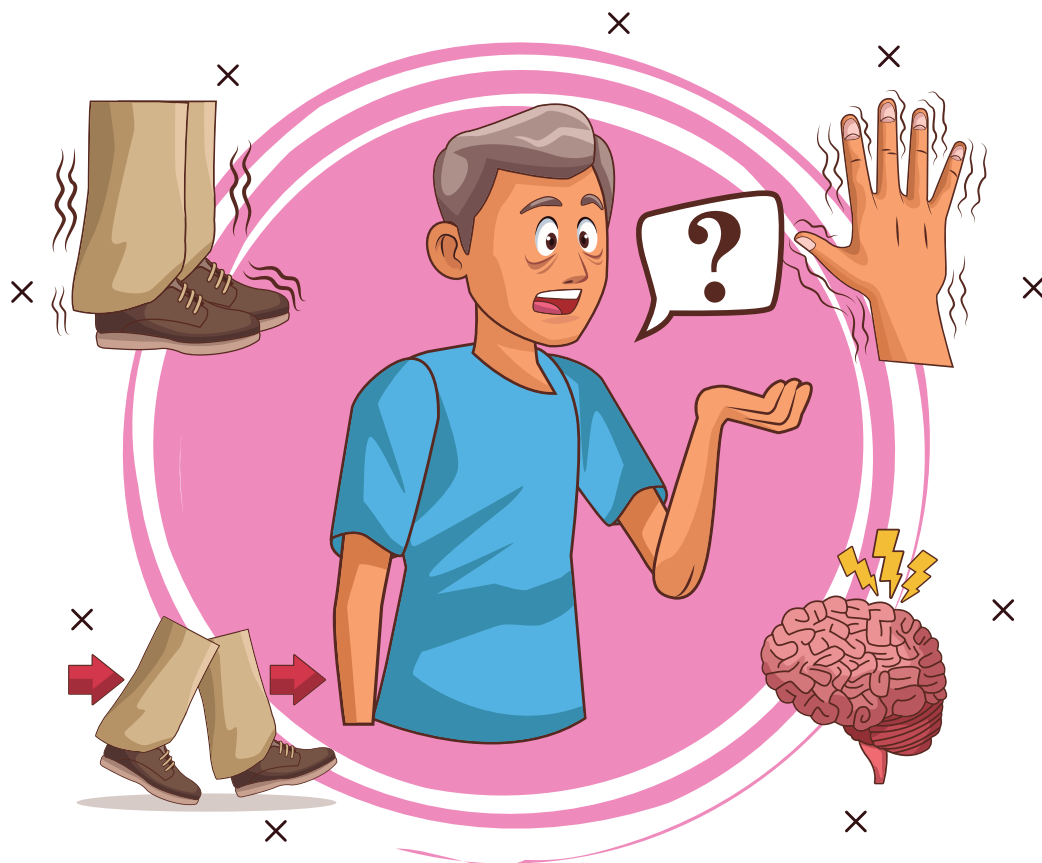
Numerosas investigaciones han averiguado la relación del sistema inmune con el origen de padecimientos neurodegenerativos como la enfermedad de

Parkinson. Un estudio dirigido por Laura Adalid Peralta y sus colaboradores en la Unidad Periférica para el Estudio de la Neuroinflamación, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, en colaboración con el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México (INNN/IIB), aborda la influencia del tratamiento en el sistema inmune de las personas que sufren este padecimiento.

La respuesta inmune en los organismos vertebrados es un mecanismo muy complejo, pero para simplificar la imagen podemos describir dos tipos básicos de respuesta: la inflamatoria y la reguladora. La respuesta inflamatoria depende de un grupo de células –parecidas a un ejército de batalla– que nos defienden de cualquier ataque exterior, desde una gripe hasta enfermedades mucho más graves. La segunda respuesta depende de las células reguladoras –la segunda línea de defensa– que reducen en cantidad y actividad a las células de la respuesta inflamatoria. Ambos tipos de células mantienen el equili-

brio mientras viajan por todo el cuerpo en los vasos linfáticos. Ante una situación de daño o enfermedad (ya sea virus, bacteria, hongo o daño por trauma), las células inflamatorias aumentan su número para contrarrestar los efectos nocivos y eliminar la amenaza. Una vez controlada la agresión, las células reguladoras disminuyen el número y los efectos de las células inflamatorias; en otras palabras, ponen un alto a la inflamación para regresar al estado de equilibrio natural en que se encontraba el cuerpo. Por lo tanto, situaciones en las que exista una respuesta reguladora deficiente, o bien una respuesta inflamatoria persistente y aumentada, podrían ser dañinas para el cuerpo. En particular, se ha observado que en los trastornos neurodegenerativos (como es la enfermedad de Parkinson) existe un desequilibrio entre las células reguladoras y las células inflamatorias, lo que podría explicar el daño a las neuronas que producen dopamina.

En el INNN/IIB se investigó si el tratamiento de la enfermedad de Parkinson puede intervenir de cier-



ta manera en el funcionamiento de las células tanto del sistema inmune inflamatorio como del regulador. Para averiguarlo, se tomó sangre de pacientes con enfermedad de Parkinson y se analizaron sus células antes y un año después de comenzar el tratamiento. Los pacientes que aún no recibían medicamento presentaron altos niveles de células inflamatorias y menores cantidades de células reguladoras. Sin embargo, al año de iniciar el tratamiento, las células inflamatorias disminuyeron y las reguladoras aumentaron. Esto podría indicar que el tratamiento ayuda a recuperar la respuesta de las células reguladoras en los pacientes con enfermedad de Parkinson, para así ayudar a contrarrestar la respuesta de las células inflamatorias y reducir el daño constante a las neuronas durante la enfermedad. El estudio subraya la importancia del uso correcto del tratamiento durante la enfermedad, porque no sólo contrarresta los síntomas, sino que podría promover una respuesta en las células de la sangre que ayudaría a combatir la enfermedad y mejorar el estado del paciente.

Queda mucho por hacer

En la actualidad, Benjamín toma su medicación como le indicaron en el hospital y ha mejorado mucho su calidad de vida, aunque con secuelas, por lo que debe utilizar un bastón que le ayuda a desplazarse. Sin embargo, por desgracia, muchos pacientes en México con la enfermedad de Parkinson no siguen el tratamiento prescrito. Esto puede deberse al desinterés de los pacientes hacia su salud o por la influencia de personas poco informadas, quienes ignoran que suspender el tratamiento tiene consecuencias graves.

Si bien aún no hay cura para la enfermedad de Parkinson, es indispensable acudir a una consulta médica en cuanto se detecten los primeros síntomas, como torpeza en los movimientos y temblor, para tener un diagnóstico temprano. Además, es fundamental que las personas diagnosticadas con la enfermedad sigan puntualmente el tratamiento; aquí cabe

resaltar la importancia de respetar el horario y el número de tomas de los medicamentos. De esta forma puede mejorar la calidad de vida de los pacientes, así como de sus familiares, amistades y cuidadores.

Israel González Saavedra

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Unidad Periférica para el Estudio de la Neuroinflamación, Universidad Nacional Autónoma de México.

medisra135@hotmail.com

Laura Virginia Adalid Peralta

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Unidad Periférica para el Estudio de la Neuroinflamación, Universidad Nacional Autónoma de México.

adalid.laura@yahoo.com

Los autores agradecemos al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el financiamiento al proyecto de investigación "Efecto del tratamiento con agonistas dopaminérgicos en la respuesta inmunomoduladora de pacientes con enfermedad de Parkinson" (INNN/IIB, Conacyt, SALUD-2015-1-261455); a Juan Francisco Rodríguez por la edición y revisión del manuscrito, y a Asiel Arce Sillas y Raquel Espinosa Cárdenas por colaborar en la redacción.

Referencias específicas

- Postuma, R. B. *et al.* (2015), "MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease", *Movement Disorders*, 30:1591-1601. Disponible en: <www.doi.org/10.1002/mds.26424>, consultado el 13 de noviembre de 2021.
- Schapira, A., K. Chaudhuri y P. Jenner (2017), "Non-motor features of Parkinson disease", *Nature Reviews Neuroscience*, 18:435-450. Disponible en: <www.doi.org/10.1038/nrn.2017.62>, consultado el 13 de noviembre de 2021.
- Tarakad, A. y J. Jankovic (2017), "Diagnosis and Management of Parkinson's Disease", *Seminars in Neurology*, 37(02):118-126. Disponible en: <www.doi.org/10.1055/s-0037-1601888>, consultado el 13 de noviembre de 2021.