



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**"MANEJO TERAPEUTICO DE LAS ENFERMEDADES
DEGENERATIVAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL"**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

ALEJANDRA ORTEGA JIMENEZ

ASESOR: MFC. MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

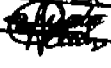
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Alexandra
Ortega Jiménez

FECHA: 13-October-2005

FIRMA: 



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Manejo terapéutico de las enfermedades degenerativas del Sistema Nervioso Central".

que presenta la pasante: Alejandra Ortega Jiménez
con número de cuenta: 9754728-2 para obtener el título de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 21 de Septiembre de 2005

- PRESIDENTE QFI. Leticia Zúñiga Ramírez
- VOCAL MPC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza
- SECRETARIO QFI. Guadalupe Koizumi Castro
- PRIMER SUPLENTE QFB. Gabriela Escalante Reynoso
- SEGUNDO SUPLENTE MPC. Beatriz de Jesús Maya Monroy

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

POR ESTAR SIEMPRE CONMIGO, POR LLENAR MI VIDA DE COLOR, POR MI FAMILIA, MIS AMIGOS Y MIS PROFESORES, POR TODAS LAS BENDICIONES RECIBIDAS.

A LA VIRGEN:

POR TU PRESENCIA Y CUIDADOS, POR QUE SIEMPRE QUE A TI ACUDI ME ESCUCHASTE.

A MI FAMILIA:

PORQUE GRACIAS A USTEDES SOY QUIEN SOY

A LA UNAM:

POR SER MI CASA, POR LA OPORTUNIDAD DE ESTUDIAR, POR SU CALIDAD Y POR TODAS LAS PERSONAS MARAVILLOSAS QUE FORMAN PARTE DE ELLA Y TUVE LA FORTUNA DE CONOCER, A MI GENERACION 24.

Y SOBRE TODO PORQUE SIEMPRE SERE ORGULLOSAMENTE UNAM

"IPANOMACEHUALYOTL ONTLATOZ IN NONAHUALTZIN"
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

HAY PERSONAS QUE ACOMPAÑAN ALGUNOS PASOS DE MI VIDA
Y LUEGO SE ALEJAN,
HAY PERSONAS CON QUIENES COMPARTO UN LARGO TRECHO DEL CAMINO,
HAY PERSONAS CUYO CAMINO SE CRUZARA VARIAS VECES CON EL MIO,
Y HAY PERSONAS QUE SIN IMPORTAR SI EL TIEMPO JUNTOS FUE
CUANTIOSO O EXIGUO,
DEJARA UNA HUELLA INDELEBLE EN MI CORAZON.

A MIS PAPAS HECTOR Y CARMEN:

POR CUIDAR DE MI Y DARME LO MEJOR DE SI, POR ALENTARME Y POR SU INVALUABLE AYUDA, GRACIAS ESTE PASO ES DE USTEDES.

A MIS HERMANAS MATY, ANY Y MAYRA:

GRACIAS POR TODO LO QUE HEMOS VIVIDO, LES DEDICO ESTE TRABAJO LAS QUIERO.

A MIS TIOS MAGA Y ROBERTO:

POR QUERERME COMO UN INTEGRANTE MAS DE SU FAMILIA, POR HABERME TENIDO TODO ESTE TIEMPO EN SU CASA, NO TENGO PALABRAS CON QUE AGRADECERLES.

A ELI:

POR SER MI COMO MI HERMANA Y
POR QUE SIEMPRE ESTAREMOS
JUNTAS.

**A MIS ABUELITOS JUAN, LICHA
Y RUFINO,
A MIS TIOS Y PRIMOS,
ESPECIALMENTE PANO Y MARI
POR SU CARIÑO.**

**A MIS PRIMOS MIGUEL, GORDO,
TONY, EFRAIN Y BETY:**

POR SU AMISTAD Y POR TODO.

A MI TIA ANA Y CHAVA:

POR SU APOYO Y CARIÑO.

A IVAN:

POR TU DULCE COMPAÑIA Y POR
QUE EL DIA DE MAÑANA ME
SUPERES.

A GRIS:

POR ESTAR CONMIGO SIEMPRE,
AUNQUE ESTES LEJOS.

**A MIS AMIGAS CATTY, YURY,
SILVIA, MINERVA Y MARY POR
TODO LO VIVIDO Y POR QUE LO
SEGUIREMOS SIENDO.**

**A MI PADRE LUIS VARGAS Y
HERMANA FLORINDA G. POR SU
AMISTAD, CARIÑO Y
CONSEJOS.**

A MIS AMIGOS GEN 24:

CATY GRANDE, DIANA, VERO,
ARMINDA, VIANEY, LUCIA, ELVIA,
NORMA, EDITH, DANIELA, ERIKA,
CECILIA, BETY, NORA, ISRAEL,
TOÑO, ESTHELA, IGUALA,
ALEJANDRO, MIGUEL, HECTOR,
MARCOS, FABRIZIO, MEMO, ABI,
OLGA, ELIZABETH, KARINA, SAUL,
NICHE.

**POR LAS MEMORIAS COMPARTIDAS
Y POR SU AMISTAD.**

**A GOY, ELI, ADRI, ISA, MARY,
ROSA, NELY, PRIETA, CHATA,
MAGI Y CHUY POR SU AMISTAD.**

**A LAS CHICAS DEL DEPA
GABY, OLGA Y LUPITA POR TENERME
SIEMPRE DE
INQUILINA Y POR SER MIS AMIGAS.**

**A MIS AMIGAS DE SIEMPRE
LUCY, JEY, SONIA Y PAU.**

**A MI BLANQUIS, BAR, PEPA,
BRENDA, FABIOLA, INEZ,
ANA, LAS LUPES Y JUANIN POR LA
P.G.**

**A DOÑA TINA, MANUEL, ROCIO,
CARMELA, CHUYA, CHALO Y ARI.**

**A Q.F.B. ESTHER OLALDE LASTIRI POR EL
APOYO Y CONFIANZA QUE ME HAS DADO, SOBRE TODO POR TU
AMISTAD.**

**A FABY, ARLEN, LETY, LOLITA, GABY, ANGE, YVETTE, DOÑA RAQUE,
MARY, ROSY, ADRI Y DON ELOY POR TODO LO QUE ME HAN
ENSEÑADO, POR SU PACIENCIA Y AMISTAD.**

**A TODOS MIS PROFESORES Y SINODALES POR COMPARTIRME SUS
CONOCIMIENTOS Y POR DEJAR UNA HUELLA IMBORRABLE EN MI FORMACION
ACADEMICA Y EN MI VIDA ESPECIALMENTE AL MAESTRO JUAN JOSE LARA,
MA. ESTHER REVUELTA, RAMON CENDEJAS, YOLANDA, GILBERTO AMAYA, GABY
ESCALANTE, BETY MAYA, LETY ZUÑIGA, GPE. KOISUMI, LUPITA ORTEGA.**

A MI ASESORA:

**GRACIAS MAESTRA MARU POR SER COMO ES, PORQUE CUANDO
YO SENTIA QUE NO PODIA DURANTE LA CARRERA SIEMPRE ESTABA USTED CON
UNA SONRISA Y AHORA POR SU APOYO EN LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO.**

**A TODO EL PERSONAL DE LA FES CUAUTITLAN POR SU AMISTAD
AMABILIDAD, APOYO EN LOS DIVERSOS PROYECTOS Y POR TENER SIEMPRE
UNA SONRISA PARA MI.**

INDICE

	PAGINAS
1. INTRODUCCION	1
2. OBJETIVO	3
3. GENERALIDADES	4
3.1 ANATOMIA Y FISIOLOGIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	4
3.2 ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	24
3.3 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	27
3.3.1 DEFINICION	27
3.3.2 FISIOPATOLOGIA	28
3.3.3 ETIOLOGIA	32
3.3.4 CUADRO CLINICO	36
3.3.5 DIAGNOSTICO	37
3.3.6 CARACTERISTICAS	42
3.4 ENFERMEDAD DE PARKINSON	43
3.4.1 DEFINICION	43
3.4.2 FISIOPATOLOGIA	44
3.4.3 ETIOLOGIA	51
3.4.4 CUADRO CLINICO	53
3.4.5 DIAGNOSTICO	55

3.4.6	CARACTERISTICAS	63
3.5	ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA	64
3.5.1	DEFINICION	64
3.5.2	FISIOPATOLOGIA	65
3.5.3	ETIOLOGIA	69
3.5.4	CUADRO CLINICO	71
3.5.5	DIAGNOSTICO	73
3.5.6	CARACTERISTICAS	77
3.6	ENFERMEDAD DE HUNTINGTON	78
3.6.1	DEFINICION	78
3.6.2	FISIOPATOLOGIA	78
3.6.3	ETIOLOGIA	82
3.6.4	CUADRO CLINICO	84
3.6.5	DIAGNOSTICO	85
3.6.6	CARACTERISTICAS	89
4.	MANEJO TERAPEUTICO DE ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	90
4.1	MANEJO TERAPEUTICO	91
4.2	MANEJO TERAPEUTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	93
4.2.1	TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	94
4.2.2	MANEJO FARMACOLOGICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	96

4.2.3 MANEJO NO FARMACOLOGICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	115
4.3 MANEJO TERAPEUTICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	122
4.3.1 TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	122
4.3.2 MANEJO FARMACOLOGICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	123
4.3.3 MANEJO NO FARMACOLOGICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	136
4.4 MANEJO TERAPEUTICO DE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA	144
4.4.1 TRATAMIENTO PREVENTIVO DE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA	144
4.4.2 MANEJO FARMACOLOGICO DE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA	145
4.4.3 MANEJO NO FARMACOLOGICO DE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA	148
4.5 MANEJO TERAPEUTICO DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON	156
4.5.1 TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON	156
4.5.2 MANEJO FARMACOLOGICO DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON	157
4.5.3 MANEJO NO FARMACOLOGICO DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON	163

5. SEGUIMIENTO DE ESTOS PACIENTES	167
5.1 SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	167
5.2 SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON	169
5.3 SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA	173
5.4 SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HUNTINGTON	174
6. PROSPECTIVAS	175
6.1 PROSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	175
6.2 PROSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	178
6.3 PROSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA	181
6.4 PROSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON	183
7. EDUCACION SANITARIA	186
8. ANALISIS DE LA INFORMACION	196
9. CONCLUSION	206
10. GLOSARIO	208
11. BIBLIOGRAFIA	212

INDICE DE FIGURAS Y TABLAS

PAGINAS

FIG. 1.- SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.	6
FIG. 2.- MECANISMOS DE LA VULNERABILIDAD NEURONAL SELECTIVA EN LAS ENFERMEDADES DEGENERATIVAS.	26
FIG. 3.- SINAPSIS COLINERGICA.	31
FIG. 4.- CASCADA PATOGENICA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.	32
FIG. 5.- INTERACCIONES MULTIFACTORIALES EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	34
FIG. 6.- MODELO MULTIFACTORIAL DE LA FISIOPATOLOGIA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.	35
FIG. 7.- POSIBLES FACTORES DESENCADENANTES DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.	36
FIG. 8.- PRODUCCION DE RADICALES LIBRES POR EL METABOLISMO DE LA DOPAMINA.	48
FIG. 9.- PROCESOS INFLAMATORIOS Y PARKINSONISMO.	49
FIG. 10.- CIRCUITO GANGLIO-TALAMOCORTICAL BASAL EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.	50
FIG. 11.- DEGENERACION NEURONAL EN ELA.	68
FIG. 12.- EXCESO DE GLUTAMATO EN ELA.	69
FIG. 13.- SECUENCIA DE NEURONAS AFECTADAS EN EL PARKINSONISMO Y EN LA COREA DE HUNTINGTON.	81
TABLA 1.- CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO CLINICO DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER ESTABLECIDOS POR LA NINCDS-ADRDA/DSM III-R.	40
TABLA 2.- CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.	59
TABLA 3.- CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.	60

TABLA 4.-USO DE METODOS DE DIAGNOSTICO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.	61
TABLA 5.-CLASIFICACION DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA FAMILIAR.	72
TABLA 6.-CRITERIOS DE EL ESCORIAL PARA EL DIAGNOSTICO DE ELA.	75
TABLA 7.-CATEGORIAS DIAGNOSTICAS EN ELA.	76
TABLA 8.-EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS A REALIZAR EN PACIENTES CON SOSPECHA DE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA.	76
TABLA 9.-ESTUDIO DEL GEN DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON.	88
TABLA 10.-BASES PARA EL DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD HUNTINGTON.	89
TABLA 11.-PAUTAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.	98
TABLA 12.-RECOMENDACIONES EN LA FASE DE DEMENCIA LEVE.	99
TABLA 13.-FARMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESION EN ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.	109
TABLA 14.-FARMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ANSIEDAD EN ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.	109
TABLA 15.-ANTISPSICOTICOS EN ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.	112
TABLA 16.-FARMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA AGITACION EN EA.	112
TABLA 17.-FARMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL INSOMNIO EN EA.	114
TABLA 18.-CUIDADOS ESPECIFICOS DEL ENFERMO DEMENTE.	118
TABLA 19.-MANEJO DE TRASTORNOS COMUNES DEL PACIENTE DEMENTE.	119
TABLA 20.-ESQUEMA PRACTICO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.	131
TABLA 21.-FARMACOS UTILES EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	132
TABLA 22.-MEDICAMENTOS USADOS EN PARKINSONISMO.	132

TABLA 23.-GUIA PARA LAS DECISIONES EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.	135
TABLA 24.-EFICACIA DEL TRATAMIENTO QUIRURGICO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.	138
TABLA 25.-RECOMENDACIONES UTILES PARA REALIZAR LOS EJERCICIOS.	141
TABLA 26.-PRINCIPALES PROBLEMAS DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA Y EL MANEJO DE LOS MISMOS.	154
TABLA 27.-MANEJO DE LOS PRINCIPALES PROBLEMAS DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON.	161
TABLA 28.-NUEVA ESCALA DE VALORACION DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.	170
TABLA 29.-MEDICAMENTOS PARA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA QUE ESTAN SIENDO PROBADOS EN PRUEBAS CLINICAS.	182

ABREVIATURAS

AICH.	ASOCIACION INTERNACIONAL DE LA COREA DE HUNTINGTON.
EA.	ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.
EH.	ENFERMEDAD DE HUNTINGTON.
ELA.	ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA.
EMG.	ELECTROMIOGRAMA.
EP.	ENFERMEDAD DE PARKINSON.
GABA.	ACIDO GAMMA-AMINO BUTIRICO.
LCR.	LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO.
SNC.	SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.
SNC _{pc} .	SISTEMA NERVIOSO CENTRAL PARS COMPACTA.
DSM.	ASOCIACION AMERICANA PSIQUIATRIA.
NINCDS-ADRDA.	INSTITUTO NACIONAL DE ALTERACIONES NEUROLOGICAS Y DE LA COMUNICACION, ACCIDENTE CEREBROVASCULAR, ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y ALTERACIONES ASOCIADAS DE LOS ESTADOS UNIDOS.

1. INTRODUCCION

Entre los nuevos problemas a los que se enfrenta la humanidad comparable a los cambios ecológicos, al SIDA o al peligro nuclear, se encuentran las enfermedades degenerativas del Sistema Nervioso Central .

Durante mucho tiempo estas enfermedades pasaron inadvertidas aunque estas se presentaran como ahora, sin que se les hubiera prestado atención por afectar a una población en su mayoría anciana, por presentarse algunas raramente o porque la muerte prematura de personas no haya permitido detectar un proceso más evidente, cuando la expectativa de vida es más larga actualmente que en ningún otro momento de la historia.(1)

Este tipo de enfermedades sigue creciendo en frecuencia e importancia, esto parece deberse al envejecimiento poblacional, a las mejoras del ejercicio médico, a la mayor preocupación de la población y entidades sociales por la evolución de estos trastornos.(2)

Aunque estas entidades difieren en sus características clínicas y neuropatológicas un aspecto unificador consiste en que cada trastorno tiene un patrón específico de degeneración neuronal en las regiones relacionadas desde los puntos de vista anatómico o funcional.(3)

Los trastornos neurodegenerativos prototípicos son la enfermedad de Alzheimer (EA) en promedio el 10% de la población mayor de 65 años la sufren y su prevalencia es de 47.2% a los 85 años.(4)

La enfermedad de Parkinson (EP) que ocurre en personas de entre los 50 y 70 años de edad, aunque raramente en jóvenes. La prevalencia de esta enfermedad esta entre 59 y 353 por 100,000 en diversas poblaciones del mundo.(5)

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es relativamente infrecuente, pero muchos casos culminan pronto en incapacidad y muerte, afecta más a hombres que mujeres (1.2:1).(6)

Se inicia entre los 55 y 65 años de edad.(3)

La enfermedad de Huntington (EH) es menos frecuente en la población la prevalencia es de 4 a 10 por 100,000 (7). La edad promedio de inicio es de 35 a 45 años de edad, los límites desde

los 2 años de edad hasta los mediados del noveno decenio de la vida (3), 10% de las víctimas son niños.(4)

En la actualidad el tratamiento se limita a métodos sintomáticos que no alteran la evolución de la enfermedad(3), por lo que tanto médicos e investigadores donde el Q.F.B. juega un papel importante, es necesario que trabajen en la búsqueda de soluciones para estas entidades clínicas. Al haber tantos científicos trabajando en esto, la diversificación de la literatura es enorme. Por lo anterior es importante contar con información actualizada en el manejo de este tipo pacientes para mejorar su perspectiva de vida.

2. OBJETIVO GENERAL

Conocer mediante una investigación bibliográfica y hemerográfica la información actual referida a la terapia farmacológica y no farmacológica, empleada en pacientes con alguna enfermedad degenerativa del Sistema Nervioso Central, denotando la importancia del manejo terapéutico para mejorar su calidad de vida. Así como documentar nuevas perspectivas en el tratamiento que se encuentren en investigación.

3. GENERALIDADES

3.1 ANATOMIA Y FISIOLOGIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

EL SISTEMA NERVIOSO. Relaciona al individuo con los procesos del mundo exterior e interior, al detectar, analizar y transmitir información. Esta última se recoge mediante los sistemas sensitivos, se integra por el encéfalo y se utiliza para generar señales a las vías motoras y autónomas con objeto de controlar el movimiento y las funciones visceral y endocrina. Estas acciones se controlan mediante neuronas, las cuales están interconectadas para formar redes de comunicación que incluyen los sistemas motor y sensitivo. Aparte de las neuronas, el Sistema Nervioso contiene células gliales que cumplen diversas funciones inmunitarias y de sostén.

La neurona es la unidad estructural y fisiológica del Sistema Nervioso y en el hombre existen unos 10,000 millones de neuronas, comprende: a) Cuerpo celular o soma que contiene el núcleo, constituye la parte fundamental y la nutrición de las prolongaciones depende de su conexión el; b) Las dendritas son el sistema receptivo de la neurona, reciben la información proveniente del ambiente o de otras neuronas; c) El axón puede tener hasta 1m de longitud, forma el sistema de descarga, conduce los impulsos a los músculos, glándulas u otras neuronas.

Las fibras nerviosas además del axón poseen por lo general una vaina de mielina de naturaleza lipídica esencialmente. Existen fibras mielínicas y amielínicas y estas últimas las células de schwann no forman mielina. Lo descrito corresponde al Sistema Nervioso Periférico, en el Sistema Nervioso Central no existen estas células y la mielina es formada por las células de la glía denominadas oligodendrocitos.

Se denomina sinapsis a la conexión entre dos neuronas, es una estructura especializada para la transferencia de información desde el axón al músculo, a las glándulas o a otra neurona, la conducción se efectúa siempre en un solo sentido, pasando el impulso nervioso desde las terminaciones del axón de una neurona a las dendritas de la otra.(8)

El Sistema Nervioso comprende dos partes fundamentales:

- 1) El Sistema Nervioso Somático, cuya función principal es el ajuste del organismo con el medio exterior se divide a su vez en:
 - a) Sistema Nervioso Central que comprende los centros nerviosos.
 - b) Sistema Nervioso Periférico que corresponde a los nervios.

- 2) El Sistema Nervioso Autónomo, que se refiere a la inervación visceral y cuya función es el ajuste del organismo con el medio interno. (Fig. 1)

SISTEMA NERVIOSO

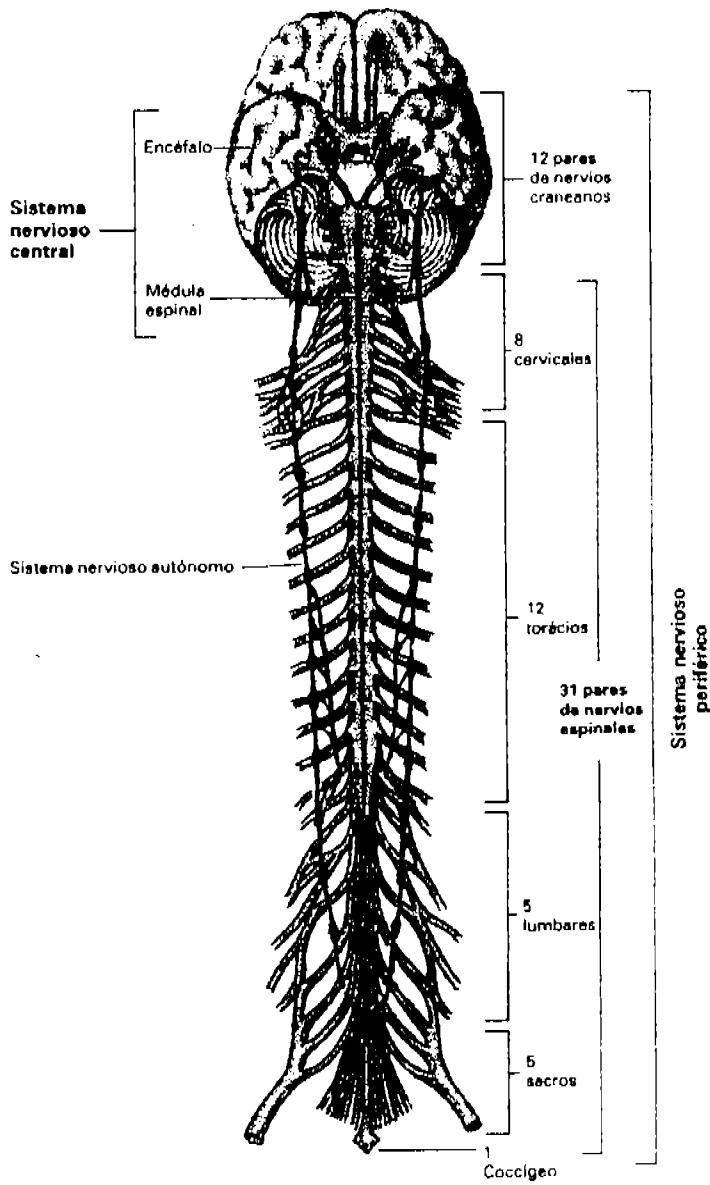


Fig. 1 (4)

DIVISIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

A) PARTES ANATOMICAS

- 1) La médula espinal es un centro reflejo-sustancia gris- y además posee una serie de vías que conducen impulsos nerviosos desde y hacia el cerebro-haces descendentes y ascendentes.
- 2) El tallo cerebral incluye el bulbo raquídeo, protuberancia y mesencéfalo; en el mismo se encuentran los núcleos de los nervios craneanos, vías ascendentes, descendentes y centros vitales como el respiratorio, vasomotor, cardioestimulador. A este nivel existen centros que controlan el tono muscular y la postura.
- 3) La formación reticular es una red de fibras nerviosas que encierra numerosos núcleos nerviosos y que se extiende por todo el tallo cerebral. Posee centros y vías facilitadoras e inhibitoras sobre el tono muscular especialmente, y constituye además el sistema activador ascendente reticular, responsable de la vigilia.
- 4) El cerebelo interviene en la postura y en los movimientos voluntarios.
- 5) El hipotálamo, situado debajo del tálamo óptico, es esencialmente un centro de integración en las funciones viscerales.
- 6) El tálamo óptico es un relevo de las vías sensitivas y un centro de integración de sensaciones como las del dolor.
- 7) La corteza cerebral, con sus lóbulos frontal, parietal, temporal y occipital, constituye el más elevado de los centros nerviosos, con múltiples funciones motoras, sensitivas e intelectuales.
- 8) Los ganglios de la base forman parte del denominado sistema extrapiramidal, se relacionan con el tono muscular y las funciones motoras automáticas.
- 9) El sistema límbico forma un anillo en la parte superior del tallo encefálico y esta relacionado -junto con el hipotálamo- con las emociones.

B) DIVISION FUNCIONAL

El Sistema Nervioso Central posee múltiples funciones, ejerce una actividad refleja, tiene funciones sensitivas, motoras, posturales y psíquicas.

EXCITACION E INHIBICION CENTRAL

El Sistema Nervioso Central funciona produciendo aumento o disminución de la función de las células, lo que se denomina respectivamente excitación e inhibición y esos fenómenos se producen esencialmente a nivel de las sinapsis.

REFLEJOS

A) ARCO REFLEJO

La actividad refleja es una respuesta que se debe al pasaje de impulsos nerviosos por un arco reflejo que está constituido por una neurona aferente, eferente y una o varias interneuronas.

- 1) Neurona aferente, receptora o sensitiva se extiende desde el receptor sensitivo transductor que transforma la energía implicada en impulso nervioso hasta el Sistema Nervioso Central.
- 2) Neurona eferente o eferente se extiende desde el Sistema Nervioso Central hasta el órgano efector generalmente un músculo, por lo que se le denomina motoneurona.
- 3) Interneurona o neurona conectora, única o múltiple, se halla colocada entre aquellas dos, forman sinapsis con ellas en el Sistema Nervioso Central. La mayor parte de los arcos reflejos son así polisinápticos.

En general, la neurona eferente corresponde a las células del asta anterior o ventral de la médula espinal, única ruta a los músculos esqueléticos, constituyendo la vía común de todos los impulsos, vengan de donde vengan, a las fibras musculares.

Cuando un estímulo es aplicado a un receptor, el impulso llega al centro nervioso, a la neurona efectora donde ocasiona un estado de excitación o inhibición central, que se realiza a nivel de las sinapsis, a su vez esos estados provocan, en el caso del músculo, una contracción o una relajación respectivamente.

B) REFLEJOS MULTISINAPTICOS. EL REFLEJO FLEXOR

Quedan implicadas tres neuronas: aferente, interneurona y eferente, para facilitar la contracción de los músculos flexores (agonistas) se produce la relajación de los músculos extensores (antagonistas) lo que constituye la inervación recíproca o sea la inhibición recíproca, al entrar los impulso aferentes a la médula, estimulan a la motoneurona correspondiente a los músculos agonistas del movimiento, pero dichos impulsos pasan también a la interneurona inhibidora que forma sinapsis con la motoneurona que inerva los músculos antagonistas que se relajan debido a la inhibición de esta última.

El reflejo extensor cruzado que puede estar en relación con el reflejo flexor, consiste en la extensión del miembro inferior contralateral cuando se ha producido un reflejo flexor por un estímulo nociceptivo muy intenso. El impulso que penetra en la médula por la neurona aferente se propaga por una interneurona que pasa al lado opuesto de la médula y estimula a la motoneurona que inerva el músculo extensor del miembro inferior contralateral, la interneurona produce la inhibición de la motoneurona con lo que se provoca la relajación del músculo antagonista extensor.

C) REFLEJOS MONOSINÁPTICOS. EL REFLEJO MIOTÁTICO O DE ESTIRAMIENTO

Si se estira un músculo, se produce la contracción refleja del mismo. El estímulo de elongación actúa sobre receptores denominados husos musculares, en que se transforma en impulso que se propaga por la neurona aferente y realiza sinapsis directamente con la motoneurona que inerva dicho músculo, constituyendo así un reflejo monosináptico denominado de estiramiento o miotático.

En el asta anterior de la médula existen dos tipos de motoneuronas:

- a) Las grandes motoneuronas, cuyos axones mielínicos son gruesos del grupo alfa y que inervan las fibras musculares propiamente dichas o extrafusales.
- b) Pequeñas motoneuronas, cuyos axones mielínicos son delgados, del grupo gamma, fibras gamma que inervan las fibras intrafusales del huso muscular. La acción de estas fibras provoca la contracción de las porciones musculares del huso cuyo efecto es igual al del estiramiento del músculo, es decir la elongación del huso. El reflejo de estiramiento desempeña un papel fundamental en la regulación del tono muscular y de la postura, y en ese sentido, la actividad, de las motoneuronas de las fibras gamma está influida por centros superiores.

En relación con los reflejos de estiramiento se tiene la acción de las células de Renshaw, estas son estimuladas por colaterales recurrentes del axón de la motoneurona, que a su vez, por intermedio de sinapsis inhibitoras, disminuyen la actividad de motoneuronas -mecanismos de retroalimentación-. El mecanismo inhibitor descrito entra en juego en el caso de un reflejo miotático muy potente para amortiguarlo.

SENSIBILIDAD

A) RECEPTORES

Las fibras aferentes al Sistema Nervioso Central o nervios sensitivos comienzan en estructuras periféricas denominadas receptores que responden en forma especializada a diversos tipos de estímulos dando origen a impulsos nerviosos (transducción).

Existen tres tipos de receptores:

- 1) Los que responden a estímulos exteroceptivos o sea del mundo exterior.
- 2) Los que responden a estímulos interoceptivos y están situados en las vísceras.
- 3) Los que responden a estímulos propioceptivos y están situados en los músculos, estructuras adyacentes y en el laberinto.

B) SISTEMA SENSITIVO EXTEROCEPTIVO Y PROPIOCEPTIVO

Los receptores del Sistema Exteroceptivo son:

- a) Los del tacto corresponden a los corpúsculos de Pacini y Meissner, y el estímulo es la deformación de la piel.
- b) Los del calor a los corpúsculos de Ruffini y los del frío a los bulbos de Krause, hay receptores distintos para el calor y el frío, y el estímulo consiste en la diferencia de temperatura entre la piel y el exterior.
- c) La sensación de dolor se transmite por terminaciones nerviosas libres que constituye los nociceptores y el estímulo es de carácter nocivo, dañino para los tejidos.

Los receptores del Sistema Propioceptivo son:

- a) Los husos musculares y los estímulos son para la tensión contráctil y la distensión.
 - b) A nivel de los tendones, los órganos de Golgi, estimulados por el estiramiento.
 - c) En las articulaciones; los corpúsculos de Pacini, activados por fuerzas mecánicas.
- Los impulsos del Sistema Propioceptivo informan de la posición y los movimientos de los distintos segmentos del cuerpo, sensibilidad profunda.

C) VIAS SENSITIVAS

Los impulsos aferentes en los nervios periféricos son conducidos por los nervios cutáneos sensitivos y por los que inervan los músculos, todos estos impulsos pasan por las raíces dorsales o posteriores a la médula espinal.

Las fibras que conducen las sensibilidades térmica y dolorosa terminan alrededor de las células del asta posterior, en la sustancia gelatinosa; las fibras nacidas de las mismas pasan al lado opuesto para constituir el haz espinotalámico lateral.

Las fibras de la sensibilidad táctil, parte siguen un recorrido análogo al anterior para formar el haz espinotalámico anterior del lado opuesto, y parcialmente transcurren dentro de los cordones posteriores del mismo lado.

En la sensibilidad profunda, los impulsos propioceptivos inconscientes nacidos en los músculos y articulaciones revelan en la columna de Clarke que da nacimiento al haz cerebeloso cruzado o anterior.

La sensibilidad profunda consciente es conducida una vez que las fibras han penetrado en la médula, por los haces posteriores de Goll y Burdach, que también llevan parte de las fibras táctiles.

A nivel del tallo cerebral, los haces posteriores revelan en los núcleos de Goll y de Burdach, y fibras nacidas en los mismos se entrecruzan y forman el lemnisco medio: el haz espinotalámico a su vez se une al lemnisco medio, de manera que todas las fibras sensitivas unidas terminan en el talámo óptico.

El lemnisco medio emite colaterales a las neuronas de la formación reticular, lo que es de gran importancia especialmente para mantener el estado de vigilia.

D) TALAMO OPTICO

El tálamo conjunto de núcleos diencefálicos, consta de dos porciones, dorsal y ventral.

El tálamo dorsal desempeña las funciones:

- a) Es un relevo de las vías sensitivas que van a la corteza cerebral (cutánea, profunda, visceral, visual, auditiva, gustativa), también integra las sensaciones mal localizadas (sensibilidad protopática).
- b) Debido a sus interrelaciones con los lóbulos prefrontales, este es parte del complejo nervioso que integra la sensación dolorosa.

El tálamo ventral corresponde a los núcleos de proyección no específicos que reciben fibras de la formación reticular y proyecta los impulsos a la corteza cerebral.

E) CORTEZA CEREBRAL SENSITIVA

Las vías sensitivas en su mayor parte terminan en el lóbulo parietal, circunvolución postcentral, es un centro de integración de la sensibilidad extero y propioceptivo discriminativa o epicrítica, y estas áreas son sensitivas primarias. Existen además áreas sensitivas secundarias cuya función no esta bien determinada, quizás en relación con la regulación de los movimientos.

TONO MUSCULAR Y REGULACION DE LA POSTURA

A) TONO MUSCULAR.

Es un estado de contracción constante, de mecanismo reflejo, que está en relación con el mantenimiento de la postura.

Se mantiene esencialmente por el reflejo miotático o de estiramiento, propioceptivo espinal, que nace en el mismo músculo –receptores los husos musculares- y transcurre por un arco

monosináptico, la excitabilidad de los husos musculares es aumentada por las fibras gamma que proceden de pequeñas motoneuronas espinales.

B) REGULACION DE POSTURA

Esta regulada merced a la actividad integrada de una serie de reflejos, dicha postura esta determinada por el grado y distribución del tono muscular, el reflejo miotático es la base, siendo propio de los músculos extensores. Este reflejo es modificado por mecanismos cuyo fin es mantener y restablecer la postura normal, son los denominados reflejos posturales, todos propioceptivos y son:

- a) Reflejos tónicos cervicales que se producen por variaciones de la cabeza con respecto al cuerpo, los impulsos nacen en los músculos del cuello y el centro se encuentra en la médula cervical.

Reflejos tónicos laberínticos se producen por variaciones de posición de la cabeza en el espacio y los impulsos nacen en los órganos otolíticos del laberinto y el centro corresponde a los núcleos vestibulares y reticulares.

- b) Reflejos de enderezamiento provocan el levantamiento de la cabeza y luego del tronco en el animal acostado, recobrando la posición erecta y los impulsos nacen en el laberinto, músculos del tronco y cuello, ojos, los centros están situados en el núcleo rojo y formación reticular.

Las motoneuronas del asta anterior de la médula reciben por intermedio de vías descendentes impulsos que refuerzan o facilitan o bien inhiben el reflejo miotático y por ende el tono muscular. Los impulsos facilitadores vienen de los núcleos vestibulares y de la formación reticular, mientras que los impulsos inhibidores provienen del cerebelo y de la formación reticular. La supresión de los impulsos facilitadores provoca la depresión del tono muscular, mientras que la supresión de los impulsos inhibidores produce la exageración del tono muscular. Estos impulsos actúan primordialmente sobre las motoneuronas que originan las fibras gamma que modifican la excitabilidad de los husos musculares y la intensidad del reflejo

miotático. Cuando la actividad de todas las vías convergentes a la médula espinal esta bien coordinada, se tiene el tono y la postura normales.

FORMACION RETICULAR, LABERINTO Y CEREBELO.

A) FORMACION RETICULAR

Es un conjunto de centros nerviosos y vías extrapiramidales, descendentes, que son facilitadoras e inhibitoras del tono muscular, principalmente de las fibras gamma. Existe un sistema activador ascendente reticular.

B) EL LABERINTO

Laberinto o aparato vestibular, formado por los conductos semicirculares y los órganos otolíticos, es un órgano sensorial estimulado por la fuerza de la gravedad y por los movimientos de rotación, sus funciones son:

- a) Informa sobre los movimientos de la cabeza y sobre la posición de la misma, merced a impulsos que llegan a la corteza cerebral.
- b) Interviene en la regulación de la postura y equilibrio, contribuyendo a mantener la posición erecta de la cabeza y adaptando la posición del cuerpo a aquella, por los reflejos tónicos laberínticos y los reflejos de enderezamiento.

C) EL CEREBELO

Fisiológicamente se divide:

- 1)Arquicerebelo o cerebelo vestibular que interviene en la regulación de la postura y el equilibrio por actuar sobre los reflejos laberínticos.

2)Paleocerebelo o cerebelo espinal interviene activamente en la regulación del tono muscular y la postura, constituyendo un centro reflejo de control fino, especialmente inhibitor (para ello recibe fibras aferentes de la médula).

3)Neocerebelo conectado con la corteza cerebral, regula los movimientos voluntarios como guía de la corteza motora, para los finos ajustes de la contracción y tono entre los diversos músculos, para que el movimiento sea preciso y eficaz.

HIPOTALAMO

A) FUNCIONES AUTONOMICAS

Este corresponde al diencefalo (al igual que el tálamo) y es el centro que interrelaciona las funciones somáticas y viscerales del organismo, siendo el principal centro de control de las funciones autonómicas o viscerales.

Comprende tres porciones:

- 1) Posterior, que rige las funciones del Sistema Simpático.
- 2) Medio, anterior al primero, regula las funciones del Sistema Parasimpático.
- 3) Anterior, que rige la secreción de las hormonas de la neurohipófisis y adenohipófisis.

B) OTRAS FUNCIONES

Este y el Sistema Límbico intervienen en la fisiología de las emociones, además es el centro principal de la regulación de la temperatura, regula la alimentación, por conexiones con el globo pálido forma parte de la vía extrapiramidal facilitadora.

CORTEZA CEREBRAL
(MOTILIDAD VOLUNTARIA)

A) LOBULOS Y AREAS CORTICALES

La corteza cerebral se divide en zonas o áreas en los distintos lóbulos:

- Lóbulo parietal que comprende las áreas sensitivas.
- Lóbulo temporal que comprende principalmente la corteza auditiva.
- Lóbulo occipital comprende las zonas visuales.

Por otra parte el Sistema Límbico en la cara interna del cerebro además de poseer funciones olfatorias desempeña un papel fundamental en las reacciones emocionales (junto con el hipotálamo).

-El lóbulo frontal comprende zonas motoras principalmente.

B) AREAS MOTORAS.

Comprende la circunvolución precentral y constituye el centro de integración de los movimientos voluntarios. Se le denomina zona excitomotora pues responde a la estimulación eléctrica con la producción de movimientos coordinados en el lado opuesto del cuerpo, en el área existen zonas localizadas que dan origen a movimientos circunscritos, según la parte estimulada.

El área motora es el lugar principal del nacimiento del haz piramidal (se origina además en el área premotora) a nivel de las células piramidales, la vía piramidal sigue por la cápsula interna, pedúnculo cerebral, protuberancia, bulbo y una vez entrecruzada en su mayor parte termina en contacto y transmitiendo los impulsos a las motoneuronas del asta anterior de la médula.

El área premotora esta situada por delante del área motora y de la misma se originan, a parte de las fibras que se unen al haz piramidal otras denominadas extrapiramidales; esta zona que

se extiende a la cara interna del cerebro para formar el área motora suplementaria tiene funciones de facilitación e integración de los movimientos voluntarios (No delicados, como para la vía piramidal) y de inhibición sobre el tono muscular, lo que se realiza a través de los haces corticopontocerebelosos y corticoestriadorreticular.

C) LOBULO PREFRONTAL.

Situado por delante de las áreas motoras, es una zona de asociación relacionada con las actividades intelectuales superiores, la personalidad, el aprendizaje, conducta del individuo, memoria, es un centro de integración de la sensibilidad dolorosa, junto con el tálamo óptico.

SISTEMA EXTRAPIRAMIDAL

GANGLIOS BASALES

A) EL SISTEMA EXTRAPIRAMIDAL

Comprende la zona cortical premotora, formación reticular y los ganglios basales (formados por el núcleo caudado, el putamen) juntos forman fisiológicamente el cuerpo estriado, el globo pálido (junto con el putamen forman el núcleo lenticular) incluyéndose además la sustancia negra, el núcleo rojo, la primera conectada principalmente con el estriado.

B) FUNCIONES DE LOS GANGLIOS BASALES.

- 1) El cuerpo estriado forman parte del mecanismo inhibitor que desde la zona cortical actúa sobre la médula espinal a través de la corticoestriadorreticular, viniendo el impulso inhibitor del cuerpo estriado desde la sustancia negra.
- 2) El globo pálido forma parte del mecanismo facilitador o excitador a partir del área premotora y por la vía corticolenticular a la médula espinal.

El sistema motor extrapiramidal es un mecanismo integrador de los movimientos involuntarios y de la postura, principalmente modera los movimientos originados en la corteza cerebral y el

tono muscular. Así las lesiones de dicho sistema y en especial de los ganglios basales producen hipertonía (exceso de tono muscular) y movimientos involuntarios (Coreoatosis).

REFLEJOS CONDICIONADOS.

A) REFLEJOS CONDICIONADOS

Existen dos clases de reflejos:

1. Los incondicionados o congénitos que existen en todos los individuos de una especie.
2. Los reflejos condicionados o adquiridos, son particulares del individuo, dependen de conexiones funcionales nuevas en el Sistema Nervioso Central y exigen condiciones especiales para desarrollarse.

Se consideran dos clases de reflejos correspondientes al condicionamiento clásico, los positivos y los inhibidores, correspondiendo a los dos procesos fundamentales del Sistema Nervioso, la excitación y la inhibición.

1) REFLEJOS POSITIVOS O EXCITADORES

Para que se produzca, el estímulo condicionado debe acompañar o, mejor, preceder al estímulo incondicionado, es decir que ha de producir refuerzo, pues de lo contrario el reflejo condicionado se extingue.

2) INHIBICION CONDICIONADA

Los reflejos condicionados positivos pueden desaparecer por:

- a) Inhibición externa, producida por la presencia de un estímulo extraño.

- b) Inhibición interna, puede ser por extinción o por inhibición condicionada, cuando se produce la desaparición de un reflejo condicionado positivo aplicando un estímulo adicional junto con el estímulo condicionado.

Los reflejos condicionados son integrados principalmente en la corteza cerebral, intervienen estructuras subcorticales a nivel de los núcleos no específicos del tálamo.

B) APRENDIZAJE

Los reflejos condicionados constituyen una forma de aprendizaje, además del condicionamiento clásico, existe el condicionamiento operativo o instrumental que emplea dispositivos más complicados. La corteza cerebral desempeña un papel fundamental mucho mayor que en el condicionamiento clásico y los centros están situados en el lóbulo prefrontal.(9,10)

TRANSMISORES QUÍMICOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

A) LOS TRANSMISORES SINÁPTICOS

Existen transmisores químicos que provocan la despolarización y la hiperpolarización respectivamente aunque esto no se ha dilucidado completamente.

A favor de que la transmisión de la terminación nerviosa presináptica a la membrana postsináptica se realiza por la liberación de una sustancia a nivel de la primera y actúa sobre la segunda se tiene:

1. La existencia de retardo sináptico en la conducción a través de la sinápsis.
2. La existencia de vesículas sinápticas en las terminaciones nerviosas presinápticas al igual que las presentes en el Sistema Nervioso Autónomo y que almacenan los transmisores químicos.

3. El potencial postsináptico excitador no nace hasta que desaparece el potencial de acción de la terminación presináptica, y dicho potencial de acción no tiene acción directa sobre las neuronas en relación sináptica, lo que indica que el citado potencial no puede estimular directamente la neurona sino indirectamente a través de una sustancia química liberada de las terminaciones presinápticas.

B) PRINCIPALES NEUROTRANSMISORES:

ACETILCOLINA. Esta sustancia se encuentra abundantemente distribuida, especialmente en los ganglios de la base, tálamo, hipotálamo, tallo cerebral, médula espinal y en menor escala en la corteza cerebral y en el cerebelo.

La sustancia se encuentra en las vesículas sinápticas de las terminaciones presinápticas.

En las mismas regiones del Sistema Nervioso y en las vesículas sinápticas se encuentran las enzimas colinacetiltransferasa o colinacetilasa que sintetiza la acetilcolina y acetilcolinesterasa que la destruye. (3,9)

Normalmente de la sangre se libera colina hacia la terminal colinérgica presináptica, donde la colinacetiltransferasa la combina con acetilcoenzima A para formar así acetilcolina. Cuando llega el impulso nervioso y despolariza las membranas presinápticas de la primera neurona, se libera acetilcolina formada hacia la hendidura, y actúa:

- Cruzando la brecha sináptica para interactuar con un receptor en la neurona número 2, en la membrana postsináptica, transmitiendo así el impulso generado anteriormente.
- Interactúa con un receptor en la membrana presináptica, modulando la mayor liberación de acetilcolina.
- O bien, puede degradarse y formar acetilcolinesterasa.

La degradación de fosfatidilcolina (lecitina), un componente de las membranas celulares, contribuye al abastecimiento de colina en la membrana presináptica. (1)

La acción de la acetilcolina es generalmente excitadora a nivel de la médula espinal y cerebro, pudiendo también ser inhibitoria pocas veces, en este último caso, lo que tiene lugar en las denominadas sinapsis colinérgicas centrales; corresponde a acciones muscarínicas.

MONOAMINAS.

NORADRENALINA. Existe en altas concentraciones a nivel del tallo cerebral y del hipotálamo, en escasa cantidad en la corteza cerebral y en el cerebelo, y casi nula en la médula espinal, se encuentra en las vesículas sinápticas y las enzimas que sintetizan la noradrenalina y la metabolizan (monoaminooxidasa y catecol-o-metiltransferasa) se hallan en las mismas regiones del Sistema Nervioso, muchas de las células de las citadas regiones nerviosas responden a ella.

Puede tener acción excitadora o inhibitora a nivel de la corteza cerebral, tallo cerebral e hipotálamo, y lo mismo sucede en la formación reticular predominando la acción excitadora. El papel de la noradrenalina y de las fibras adrenérgicas centrales que la liberan no está completamente dilucidado, pero constituye un transmisor que controla la actividad del Sistema Nervioso Central.

DOPAMINA. Es una monoamina precursora metabólica de la noradrenalina que se encuentra en gran cantidad en los ganglios de la base y sobre todo en el núcleo caudado, putamen y sustancia negra, como en el hipotálamo, mesencéfalo y algo en tálamo, a nivel de las vesículas sinápticas de las terminaciones nerviosas. La acción de la dopamina sobre las neuronas es en general inhibitora, lo que corresponde a las fibras dopaminérgicas lo que es más evidente en el núcleo caudado, aunque algunas pocas células del mismo muestran efectos excitadores.

Las fibras dopaminérgicas del sistema extrapiramidal nacen en la sustancia negra y siguen la vía nigro-estriada para liberar dopamina en la sinápsis del cuerpo estriado, donde dicho transmisor posee acciones inhibitoras. La acción de las fibras dopaminérgicas a nivel del hipotálamo es la disminución de la secreción de la hormona prolactina de la adenohipófisis.

SEROTONINA. Monoamina que se halla distribuida en el organismo, especialmente en la mucosa gastrointestinal, plaquetas sanguíneas, bazo y Sistema Nervioso; sobre todo en hipotálamo, tallo cerebral, tálamo, ganglios basales y Sistema Límbico, poco en cerebelo, se encuentra concentrada en las terminaciones nerviosas presinápticas a nivel de las vesículas sinápticas. Las enzimas que sintetizan la serotonina (5-hidroxitriptofanod Descarboxilasa) y que la metabolizan (monoaminooxidasa) se encuentran en las mismas áreas.

La acción de esta sobre las neuronas receptoras es excitadora e inhibitora a nivel de distintos centros. No se ha dilucidado completamente su papel en el SNC.

AMINOACIDOS.

Ácido gamma-aminobutírico o GABA. Se encuentra especialmente en los núcleos de la base, hipotálamo, sistema límbico, tálamo óptico, tallo cerebral, corteza cerebral, cerebelo y médula espinal. En la médula espinal es capaz de deprimir las respuestas postsinápticas espontáneas tanto excitadoras como inhibitoras, a nivel de la motoneurona puede producir una hiperpolarización celular, es decir un fenómeno de inhibición; también en la corteza cerebral, GABA puede inhibir las respuestas postsinápticas excitadoras e inhibitoras y provocar inhibición celular. Es liberado por estimulación del cerebelo y corteza cerebral occipital. Se discute si es un neurotransmisor en los procesos de inhibición central.

MODULADORES DE LA TRANSMISION.

AMINOACIDOS.

GLICINA. Se encuentra en gran concentración en médula espinal y en tallo cerebral. Cuando se aplica localmente produce inhibición celular y disminuye las descargas de las células con actividad espontánea, lo que ocurre principalmente en las motoneuronas del asta anterior.

ACIDO GLUTAMICO. Se encuentra distribuida en todo el Sistema Nervioso Central, especialmente en la corteza cerebral, ganglios basales, tálamo, cerebelo y médula espinal. Aplicado localmente produce efecto excitador (despolarización) estimula todo tipo de células nerviosas y aumenta las descargas neuronales espontáneas. Como sucede para los demás aminoácidos se discute si es un transmisor sináptico de los procesos de excitación central el ácido glutámico, (y que la glicina y GABA son transmisores inhibitorios) o si es un modulador de la transmisión nerviosa, la opinión se inclina a lo segundo. (3,9,77)

3.2 ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El Sistema Nervioso se caracteriza por poseer una organización bien definida, en la que la anatomía y la fisiología se relacionan íntimamente. De este conocimiento en el aspecto normal, agregado a lo que se sabe que sucede en los estados patológicos, resultan los síndromes neurológicos.

Las enfermedades del Sistema Nervioso se clasifican en dos grupos:

- a) Los procesos infecciosos, traumáticos y neoplásicos presentes también en otros órganos y sistemas y que, sin embargo, repercuten considerablemente en el Sistema Nervioso.
- b) Las enfermedades propias del Sistema Nervioso, incluidas las afecciones mielínicas y degenerativas sistémicas neurales. (11)

En el caso del Sistema Nervioso Central las enfermedades pueden deberse a una amplia variedad de padecimientos degenerativos, metabólicos, estructurales, neoplásicos o inflamatorios, los cuales afectan neuronas, glía o ambas. La disfunción resultante se expresa ya sea como hiperactividad neuronal o por disminución de la actividad de las neuronas. Las anomalías funcionales específicas observadas dependen de la red de neuronas afectada. (8)

El término degenerativo se aplica a las enfermedades del Sistema Nervioso que cursan con alteraciones de las células neuronales. (12)

El grupo de enfermedades degenerativas del Sistema Nervioso Central a las que nos referiremos en el presente trabajo tienen enorme importancia médica no sólo por sus devastadoras manifestaciones clínicas y por su frecuencia, sino porque, a pesar del notable esfuerzo en la investigación de los últimos años, su etiología no ha podido dilucidarse plenamente. (13)

DEFINICION

Las enfermedades degenerativas del Sistema Nervioso Central son alteraciones frecuentes y debilitantes, caracterizadas por la perdida progresiva e irreversible de neuronas de regiones especificas del cerebro. (3)

CLASIFICACION

Estos padecimientos son de instalación gradual, generalmente simétricos e implacablemente progresivos.

Los trastornos degenerativos del Sistema Nervioso Central prototípicos son:

Enfermedad de Alzheimer (EA).

Enfermedad de Parkinson (EP).

Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA).

Enfermedad de Huntington (EH).

Aunque estas entidades difieren en sus características clínicas y neuropatológicas, un aspecto unificador consiste en que cada trastorno tiene un patrón específico de degeneración neuronal en las regiones relacionadas desde los puntos de vista anatómico o funcional. (3)

CARACTERISTICAS

La mayoría de estas enfermedades tiene un comienzo insidioso y un curso progresivo que puede durar por muchos años. Las manifestaciones habitualmente son bilaterales y simétricas, a menudo afectan sistemas de neuronas anatómica y fisiológicamente relacionadas y tienen un muy importante componente genético. (13)

Su etiología no ha podido dilucidarse plenamente, se debe considerar a estas enfermedades como el resultado multifactorial donde probablemente intervengan mecanismos propios del organismo así como desencadenantes ambientales que favorecen el desarrollo de la enfermedad, hoy por hoy desconocidos. (Fig. 2)

De acuerdo con el grupo neuronal involucrado serán las manifestaciones clínicas que se presenten. Las enfermedades degenerativas del Sistema Nervioso Central se manifiestan por diversos síndromes y en algunos de ellos, el síntoma predominante es la demencia progresiva. (12)

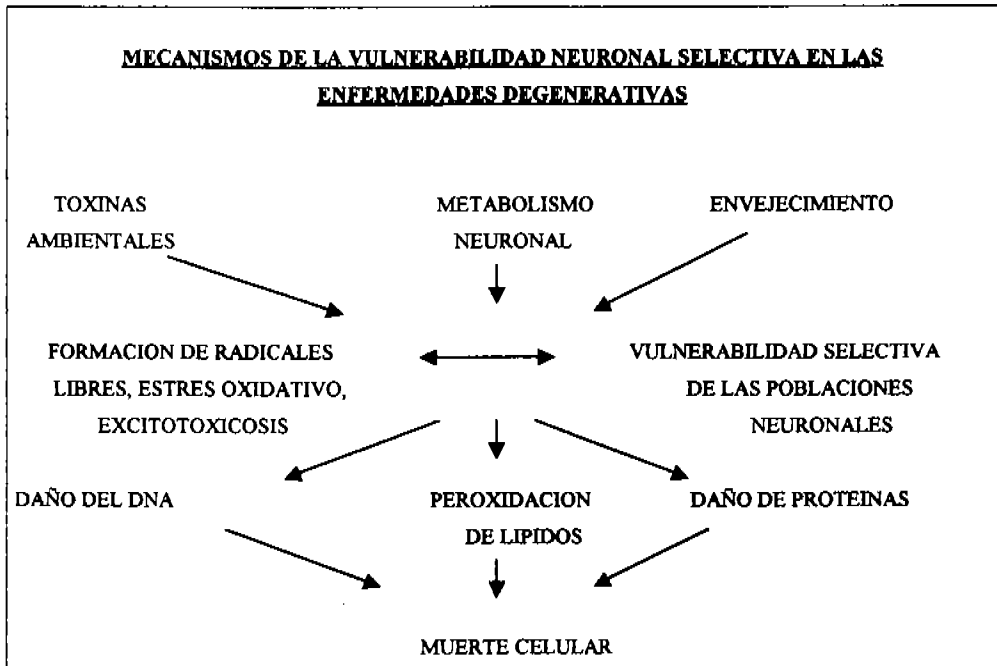


Fig. 2 (3)

3.3 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

3.3.1 DEFINICION

En 1907, el neurólogo Alemán Alois Alzheimer reconoció por primera vez esta enfermedad, quién describió los cambios morfológicos en el cerebro de un paciente que murió de demencia progresiva. (14)

Es una enfermedad neurológica progresiva, irreversible y degenerativa de inicio insidioso que se caracteriza por la pérdida paulatina del funcionamiento cognoscitivo, trastornos conductuales y afectivos, lo cual terminara en un estado de completa dependencia. Se relaciona con cambios neuropatológicos, como son la degeneración de las células nerviosas específicas y la presencia de placas neuríticas. (38)

No se observa exclusivamente en ancianos, un 10% surge en la edad madura, caso en que recibe el nombre de demencia de inicio temprano. Esta y la de inicio tardío (después de los 65 años) se consideran idénticas desde el punto de vista clínico y patológico. (4)

Se cree que alrededor del 70% de los casos de demencia progresiva se deben a esta enfermedad. (5)

Los índices de frecuencia se relacionan en gran medida con la edad, es más frecuente en mujeres que en hombres. (12). Alrededor del 5-10% de las personas mayores de 65 años la padece, se ha confirmado que esta se incrementa de una forma exponencial doblándose cada 5 años en estudios realizados en diferentes países, en las personas de más de 85 años dicho índice aumenta a 47.2% (En E.U.). (15)

En Estados Unidos se ha calculado una incidencia de 0.024 casos persona/año en individuos entre 70 y 85 años, la incidencia en individuos entre 60 y 65 años es de menos de 0.001 persona/año en riesgo. En México el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía ha calculado que se ven 7 casos por año. (7).

Con el mayor número de ancianos, esta enfermedad representa un problema creciente en la actualidad afecta a cerca de 4 millones de estadounidenses y 100 000 decesos, se cree que para el año 2020 el número de casos será de 34 millones en el mundo. El curso de la enfermedad oscila entre 3 y 20 años, hasta la muerte del paciente.

La mayor parte de los casos es esporádica, aunque algunos son de tipo familiar aproximadamente el 25% de los casos. (11)

Tales cifras han causado preocupación en los expertos de salud pública, pues de persistir las actuales tendencias demográficas, en el futuro podría alcanzar cifras epidémicas. (34)

3.3.2 FISIOPATOLOGIA

Se presenta una pérdida acelerada de neuronas, fenómeno que compromete de manera especial ciertas regiones vulnerables del cerebro. Las más importantes están representadas por el hipocampo, el sistema límbico y segmentos estratégicos de la corteza temporal, frontal y parietal. Los núcleos basal de Meynert, vertical de la banda diagonal y septal medial, localizados en la base del encéfalo, constituyen las fuentes principales de acetilcolina del SNC y suelen estar afectados desde fases iniciales del padecimiento. La gran influencia que ejercen sobre el hipocampo y otras estructuras cerebrales, explica su importancia en la conservación de la memoria y el control de la conducta (Fig. 3). Por ello han sido implicados en el origen de la amnesia para hechos recientes y otros déficits cognoscitivos que acompañan a esta forma de demencia. (34)

Los cambios tempranos en la EA incluyen las atroñas del hipocampo y de la corteza entorrinal, se presenta una pérdida de las neuronas colinérgicas y de otro tipo en la corteza cerebral, así como una pérdida notable de las neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert y de los núcleos conexos, estos contienen los cuerpos celulares de las neuronas colinérgicas proyectadas al hipocampo, la amígdala y toda la neocorteza. (10)

La carencia de acetilcolina en la corteza cerebral, y en los conocimientos de la síntesis de esta sustancia a partir de la colina, se propuso que las neuronas deficitarias en acetilcolina utilizaban colina procedente de los fosfolípidos de la membrana neuronal en un intento de aumentar la síntesis de aquel neurotransmisor. La utilización de fuentes adicionales del precursor de la acetilcolina de la membrana neuronal produce una disminución de estas estructuras y la degeneración neuronal (autocanibalismo). (16)

Las bases anatómicas del déficit colinérgico son la atrofia y degeneración de las neuronas colinérgicas subcorticales, particularmente las de la parte basal del cerebro anterior (Núcleo basal de Meynert), que brindan inervación colinérgica a toda la corteza cerebral. La

deficiencia selectiva de acetilcolina en caso de EA, lo mismo que la observación de que los agonistas colinérgicos centrales como atropina pueden inducir un estado de confusión que guarda cierta similitud con la demencia de EA, han dado lugar a la "hipótesis colinérgica", según la cual la deficiencia de acetilcolina tiene importancia crítica en la génesis de los síntomas. Abarca además múltiples sistemas neurotransmisores, como los de serotonina, glutamato y neuropéptidos, existe no solo destrucción de las neuronas colinérgicas, sino también de objetivos corticales y del hipocampo que reciben estimulación colinérgica. (3)

Esta alteración colinérgica cortical se manifiesta como una disminución de las concentraciones de acetilcolina afectando a los receptores muscarínicos y nicotínicos. Hay disrupción entre las cortezas de asociación parietotemporal y frontal. En caso grave existe exagerada pérdida sináptica de las áreas motora primaria y somatosensorial, el circuito más vulnerable es el que va de la capa II de la corteza entorrinal y termina en la capa molecular externa del gyrus dentado, que es de crucial relevancia en los procesos de memoria. Se degeneran tempranamente en esta enfermedad el núcleo basal de Meynert y los núcleos septal medial, vertical y horizontal de la banda diagonal. En estas alteraciones se presenta un daño mitocondrial que genera un exceso de radicales libres cuyo poder oxidativo es en extremo tóxico, produciendo peroxidación de los lípidos de las membranas celulares causantes de su desorganización y rompimiento, en forma consecutiva se presenta una disminución en la producción de ATP, alteración en el bombeo de sodio y de calcio que activan enzimas líticas causantes del daño al núcleo y estructuras membranales. (12)

Las características histopatológicas de la enfermedad son **nudos neurofibrilares**, intracelulares constituidos en parte por las formas hipofosforiladas de la proteína tau que normalmente se unen a los microtúbulos y las **placas seniles** extracelulares, las cuales tienen un núcleo de **α -amiloide (A α)** rodeada por fibras nerviosas alteradas y células gliales reactivas. Las A α son péptidos, A α 40 y A α 42, están formados por proteínas precursoras de amiloide (APP), y A α 42 forma agregados solubles. Se produce por hidrólisis de APP y una enzima fundamental en el proceso es la γ -secretasa. Casi 50% de los casos de inicio precoz tiene mutaciones en los genes para las dos proteínas que se encuentran en las membranas de los organelos celulares: presenilina 1, a la cual codifica un gen en el cromosoma 14, y la presenilina 2, casi idéntica, a la cual codifica un gen del cromosoma 1. Ambas están relacionadas con la actividad de la γ -secretasa. Las mutaciones de los genes sobre el

cromosoma 21 que codifican a las APP se relacionan con los casos de inicio precoz. La A α 42 puede ser tóxica para las células nerviosas cuando se acumula en espacio extracelular, y se ha argumentado que esta es la causa de la enfermedad. (Fig. 4)

Los estrógenos hacen más lento el progreso de la enfermedad incluso existe una correlación entre las isoformas de la apolipoproteína E y la edad de inicio del trastorno. El gen para esta proteína localizado en el cromosoma 19, produce tres isoformas principales, las cuales varían en 1 o 2 aminoácidos. Las personas homocigotas para la isoforma APO-4 desarrollan EA más temprano que quienes resultan homocigotos para la isoforma APO-2; en medio se encuentran los homocigotos para la APO-3 y los heterocigotos para cualquiera de las isoformas. Sin embargo se requiere mucha más investigación para elucidar por completo las implicaciones de A β estrógeno, y de las isoformas de la APO E en la patogenia de esta enfermedad. (10)

SINAPSIS COLINERGICA

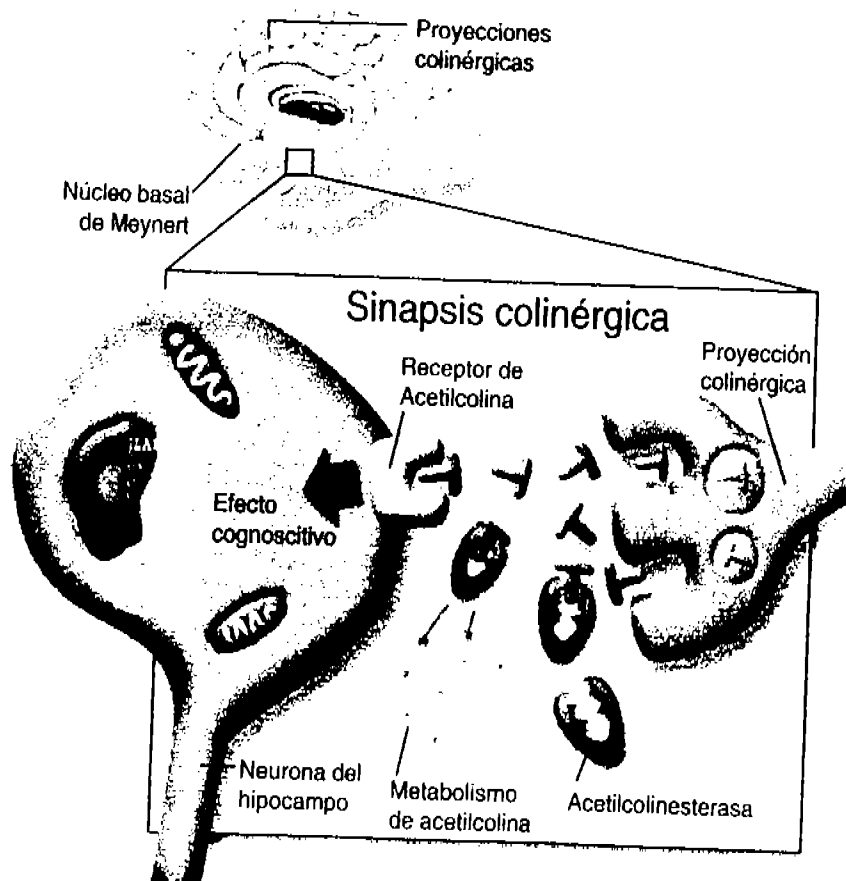


Fig.3. El núcleo basal de Meynert y otros centros adyacentes constituyen la principal fuente de acetilcolina del cerebro. Tienen abundantes proyecciones hacia el hipocampo y la corteza cerebral, por medio de los cuales interviene en las funciones mentales superiores y el control de la conducta. (34)

CASCADA PATOGENICA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

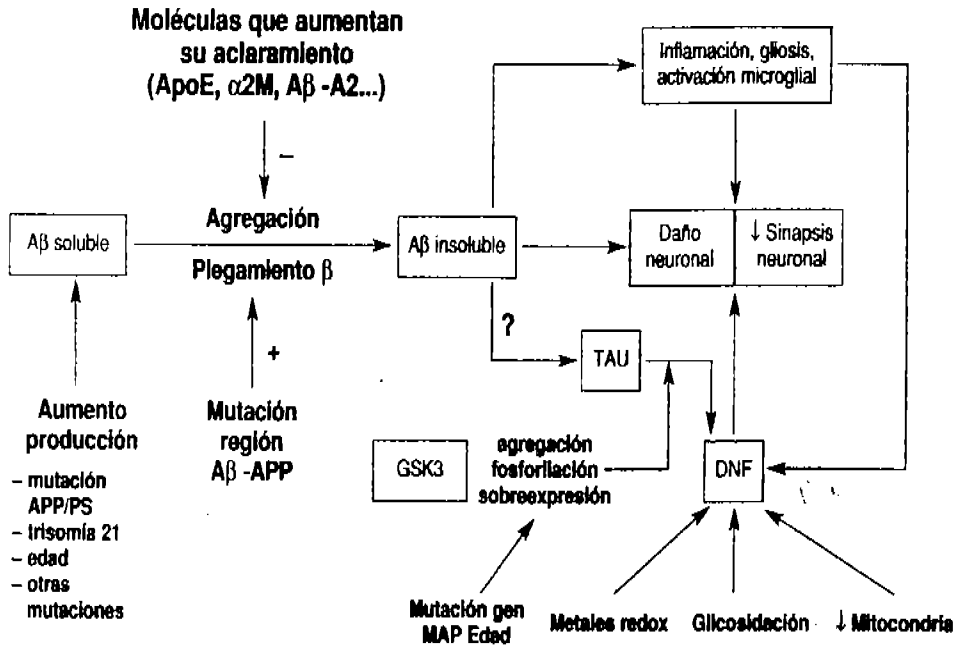


Fig.4 (47)

3.3.3 ETIOLOGIA

Se desconoce la etiología de esta enfermedad y de sus anomalías morfológicas y bioquímicas asociadas. (14)

Tanto factores genéticos y ambientales como sus interacciones tienen efectos sobre diversas características del fenotipo clínico de la EA (Fig. 5). Los factores genéticos pueden contar hasta en 60% en la etiología de la enfermedad, la contribución total de las mutaciones conocidas para la ocurrencia de EA en la población es del 18% de tal manera que otros factores genéticos pueden contribuir al riesgo para la enfermedad. (35)

Los principales probables factores de riesgo para desarrollar la enfermedad son edad avanzada y la herencia familiar.

Otros posibles factores son el sexo femenino, tabaquismo (17), alteraciones del sistema colinérgico (7), últimamente se cita también a la malaria, ya que se ha visto incidencia en enfermos artríticos (12), trisomía 21/síndrome de Down (18), bajo nivel de educación, factores vasculares (hipertensión, infarto de miocardio y lesiones isquémicas de la sustancia blanca), actualmente no se ha dilucidado si la depresión es un factor de riesgo o pródromo (19), sedentarismo, obesidad, en la actualidad la investigación ha destacado la predisposición genética, así como factores de riesgo ambiental como el traumatismo craneal y la exposición al aluminio, pero los hallazgos no son consistentes (Fig.6). Los estudios recientes en epidemiología genética apuntan que varios genes que parecen desempeñar una función en la etiología de la enfermedad. En pacientes con inicio de enfermedad en edad temprana (antes de los 65 años) hasta el 50% de los casos se explica en base a mutaciones en los cromosoma 1, 14 y 21. El gen del cromosoma 21 codifica a la proteína predecesora del amiloide, con herencia de tipo autosómico dominante. El gen del cromosoma 14 se relaciona con la presenilina 1 y el del cromosoma 1 con la presenilina 2. Tienen herencia autosómica dominante. El gen del cromosoma 19 y correspondiente a la apolipoproteína E (apo E), codifica una proteína de transporte del colesterol. La apo E se relaciona con la enfermedad de comienzo a edad tardía (después de los 65 años) y el alelo e4 confiere mayor susceptibilidad a la aparición de la enfermedad. Están surgiendo datos indicativos de interacción del riesgo genético con factores ambientales. A manera de ejemplo, un traumatismo craneoencefálico sería factor de riesgo de la enfermedad de Alzheimer de comienzo tardío, si bien sólo en personas con el alelo e4 de la apo E. (14,36)

La acumulación de hierro es vista como una fuente importante de radicales libres y un contribuyente al estrés oxidativo y a eventos inflamatorios, como mecanismos potenciales de daño, en la patogénesis o progresión de la EA. Se ha sugerido que genes múltiples controlan la distribución de hierro en el cerebro y en el Sistema Nervioso, además de la posibilidad de mecanismos de control de hierro particulares para el cerebro (Fig. 7).

La proteína HFE (Gen de la hemocromatosis hereditaria) ha sido localizada en células endoteliales vasculares y en células esparcidas en la corteza y cerebelo, pero hasta ahora la función de ella es poco clara.

Dos mutaciones comunes en el gen HFE la C282Y y H63D parecen contribuir a un depósito excesivo de hierro y aun daño oxidativo potenciado por la generación de radicales libres en el

cerebro de pacientes con EA, aunque no son concluyentes. La mutación H63D ha sido asociada con un estado histopatológico avanzado en el tejido cerebral de pacientes con EA, con un aumento en el riesgo para EA y una edad de presentación más temprana de la enfermedad. H63D puede contribuir no solamente a la susceptibilidad para EA, particularmente en portadores del alelo APOEε4, sino también puede anticipar la presentación clínica de la enfermedad. (35)

La presencia del genoma del virus del herpes simples tipo 1 (HSV1) y el alelo de la ApoEε4 son factores de riesgo para EA, pero por separado no incrementan el riesgo. (37)

INTERACCIONES MULTIFACTORIALES EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

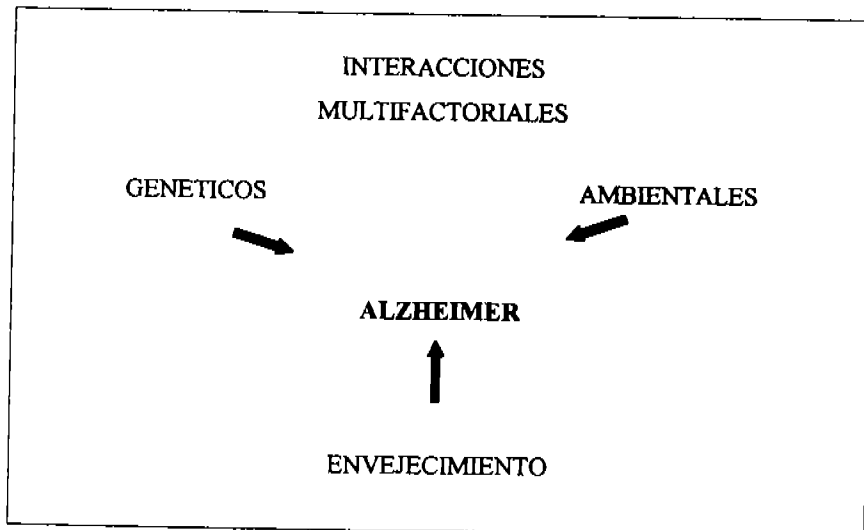


FIG. 5(81)

**MODELO MULTIFACTORIAL DE LA FISIOPATOLOGIA DE LA ENFERMEDAD
DE ALZHEIMER**

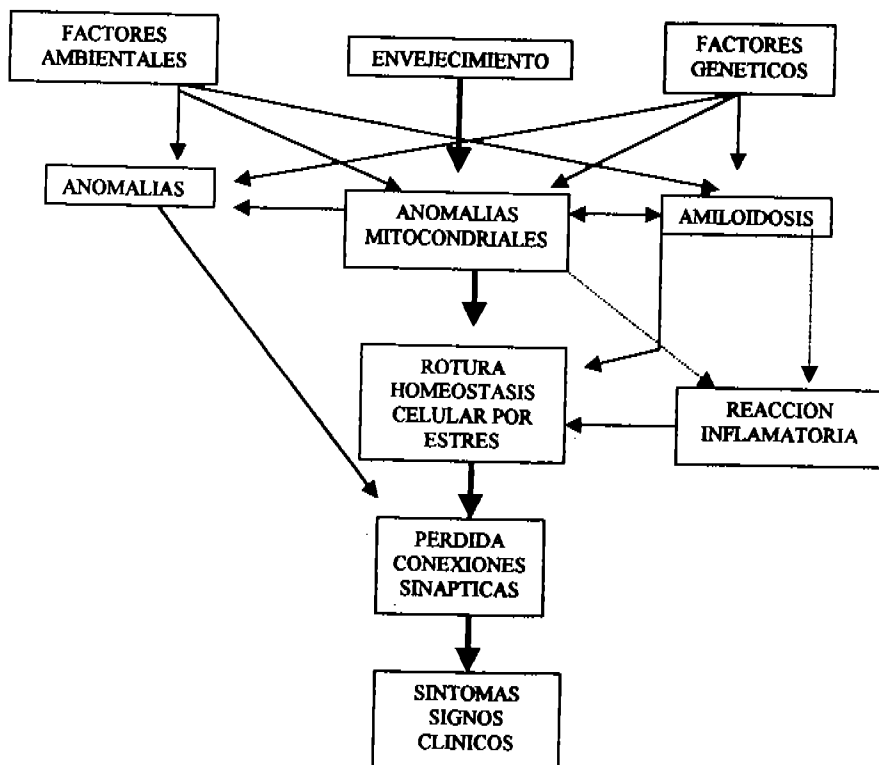


Fig. 6. Modelo multifactorial propone que la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer tiene varios caminos. La pérdida de sinapsis es en último término la causa de demencia. Se resalta el papel del daño mitocondrial. La causa de la reacción inflamatoria todavía se desconoce. Las líneas de flechas interrumpidas indican de la posibilidad que sea inducida por el depósito de amiloide o por hipoxia citotóxica.(18)

POSIBLES FACTORES DESENCADENANTES DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

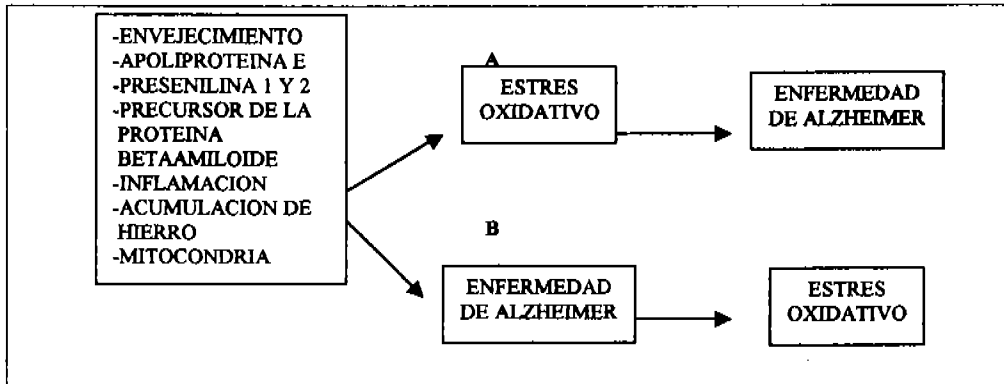


Fig. 7. Un punto primordial es establecer si el estrés oxidativo es un episodio preliminar en la enfermedad de Alzheimer (A) o es el resultado de un proceso degenerativo(B).

3.3.4 CUADRO CLINICO

Es un trastorno lentamente progresivo e irrefrenable, la pérdida de la memoria es el síntoma más relevante de esta enfermedad, que cursa con un deterioro cognitivo global y progresivo, evolucionando en distintas fases hasta la muerte (21), el lapso entre la instalación de la sintomatología y la muerte es de 3 a 20 años (4). La presentación inicial es bastante variable, regularmente inicia con deterioros del aprendizaje y de la memoria reciente, existe alteración olfatoria en forma temprana con déficit de identificación del olor y también un déficit en la sensibilidad.(8,12,17)

Hay disminución lentamente progresiva del peso corporal, es un indicador de desnutrición, factor de riesgo para otras enfermedades que complican a esta, tales como infecciones, escaras, caídas, etc. Por sí solo empeora las funciones cognitivas ya deterioradas en la EA, hay depresión (20). Al final desarrollan anomia (desorganización personal o social), afasia (pérdida de la facultad de expresión hablada, escrita o mímica) y acalculia, lo cual da lugar a la pérdida del empleo y a la incapacidad de para el manejo de las finanzas. La desorientación espacial da lugar a que el paciente se pierda con facilidad y las apraxias (imposibilidad de realizar movimientos adaptados a un fin, a pesar de conservar la integridad motora y psíquica) dan origen a dificultades para preparar los alimentos, la limpieza y el autocuidado. Puede aparecer un trastorno de la marcha del lóbulo frontal con pasos cortos, arrastrados e irregulares, postura

flexionada, dificultad para dar vuelta y tendencia a caer de espaldas (retropulsión) similar a la que se presenta en la enfermedad de Parkinson. En las etapas tardías se pierden los modales sociales, trastornos del sueño y pueden aparecer síntomas psiquiátricos como paranoia, alucinaciones y delirios. Los pacientes terminales están confinados a la cama, mudos e incontinentes (8). La etapa terminal suele durar meses; el paciente requiere asistencia en todos los aspectos. En ocasiones, quizá reconozca a sus familiares o a quienes lo atienden. La muerte suele derivarse de complicaciones como neumonía, desnutrición o deshidratación. (4)

3.3.5 DIAGNOSTICO

El diagnóstico de demencia no es sencillo y ha sido necesario establecer criterios diagnósticos, la mayoría de las veces por consenso; tanto la OPS/OMS como la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-III-R) y el grupo de trabajo del Instituto Nacional de Alteraciones Neurológicas y de la Comunicación, Accidente Cerebrovascular, Enfermedad de Alzheimer y alteraciones Asociadas (NINCDS-ADRDA) de los Estados Unidos (Tabla 1).

En general todo el proceso diagnóstico diferencial es tardado y se realiza descartando otras patologías (23,24), se sabe que existen cuando menos 60 padecimientos que presentan demencia, los más comunes son enfermedad de Alzheimer y enfermedades vasculares, puede confundirse con la enfermedad de Creutzfeld-Jakob la rápida evolución y alteraciones electroencefalográficas que se presentan en este padecimiento sirven para diferenciarlo de EA (7).

En la actualidad no existe un solo examen diagnóstico para determinar la presencia de la enfermedad. Se acepta elaborar una evaluación médica y neurológica completa a fin de descartar.

El diagnóstico de certeza – EA definida- únicamente puede hacerse si se dispone de pruebas neuropatológicas, por lo que en ausencia de una biopsia cerebral, estos criterios permiten realizar en vida solamente un diagnóstico de probable Alzheimer. Para sustentar la probabilidad, se exige la confirmación de un cuadro de demencia con alteración progresiva de memoria y “por lo menos en otra área cognitiva”.

Por tanto, un paciente con alteración de memoria aislada, incluso si ésta es manifiestamente progresiva, no cumple criterios de probable Alzheimer, aunque pueda anticiparse que en la evolución aparecerán otros síntomas que permitan realizar el diagnóstico.

Una evaluación completa debe incluir:

1. Historia clínica completa (suplementado con revisión cuidadosa de la lista de medicamentos e ingesta de alcohol), para establecer el deterioro progresivo intelectual, los cambios de personalidad y los trastornos de la memoria.
2. Exploración física y neurológica, que comprenda el examen de los sistemas sensitivo y motor.
3. Examen del estado mental, para evaluar orientación y atención, memoria reciente y de largo plazo, habilidad para el cálculo y la lectura, escritura, asociación de nombres-objetos y personas. No se debe dejar a un lado la capacidad de entendimiento y la evaluación del juicio, esto mediante una evaluación estandarizada por instrumentos clínicos (ejemplo MMSE –examen básico del estado mental-, GMS-A –esquema Geriátrico del estado mental, Entrevista diagnóstica de CAMDEX, la prueba de tiempo y cambio –time and change test- en la cual se mide el tiempo que toma una persona en apilar monedas de diferente denominación en perfecto orden, tiene una especificidad de 96% y sensibilidad de 63%).
4. Exámenes rutinarios para excluir otras causas de deterioro cognoscitivo., como biometría hemática, química sanguínea (las pruebas útiles incluyen electrolitos séricos, calcio, glucosa, TSH, vitamina B12 y niveles de medicamentos), general de orina, oxígeno arterial si se sospecha hipoxemia, radiología de tórax, abdomen y cráneo, punción lumbar para determinar las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo de proteína tau y del amiloide B (>420pg/ml y <1240 pg/ml) respectivamente. Los estudios de gabinete más útiles para determinar las regiones afectadas son: tomografía computarizada (TC), tomografía computarizada por emisión de positrones (PET), tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y resonancia magnética (RM), la prueba de umbral olfatorio que evalúa la disfunción del olfato que presentan los pacientes con EA, EP ya que se ha informado ausencia, disminución o distorsión del

olfato o el gusto, y el registro de potenciales evocados olfatorios (PEO), donde se observa incremento en la latencia y disminución en la amplitud de los componentes N1 y P2, sobre todo en pacientes seniles.

Este último grupo de exámenes se utiliza para excluir causas de demencia originadas por deficiencia vitamínica, infección crónica, síndrome depresivo o tumor cerebral, así como trastornos circulatorios.

Todos ellos son de gran utilidad cuando los hallazgos se relacionan entre sí.

El único método capaz de confirmar el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer es, hasta la fecha, el examen de tejido cerebral bajo microscopía electrónica en autopsia. (1,12,17,25,33,35,39,40)

El tomar la determinación de realizar esta, es uno de los pasos más difíciles de dar por la familia de un paciente con EA. Al mismo tiempo los familiares están cada vez más atentos al hecho de que el diagnóstico definitivo de la EA sólo puede realizarse por autopsia cerebral en el momento de la muerte. Se necesita orientación y apoyo para elegir el camino adecuado.

Los arreglos necesarios para la realización de una autopsia, son principalmente que cada miembro de la familia debe tener en cuenta lo siguiente: después de la autopsia, el patólogo, neuropatólogo o el centro de investigación puede tardar de 6 a 12 meses en entregar el reporte de diagnóstico. Se deberá buscar al médico del paciente para así asegurar que se adjunte al certificado de defunción. De este modo, se contribuye al establecimiento de diagnósticos correctos para propósito de estudios clínicos y epidemiológicos futuros.(11)

TABLA 1. CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO CLINICO DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER ESTABLECIDOS POR LA NINCDS-ADRDA/DSM III-R.

(National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorder Association/Asociación Psiquiátrica Americana)

I. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PROBABLE.

- Demencia establecida por examen clínico y documentada por MMS, escala de Demencia de Blessed o alguna otra escala similar, confirmada por examen neuropsicológico.
- Déficit en 2 o más áreas de la cognición.
- Deterioro progresivo de la memoria y otras funciones cognitivas.
- Ausencia de perturbación de la conciencia.
- Edad de inicio entre 40 y 90 años, más a menudo después de los 65 años.
- Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades sistémicas que por si mismas pudieran provocar defectos progresivos de la memoria y de la cognición.

DIAGNOSTICO APOYADO POR:

- Deterioro progresivo de funciones cognoscitivas específicas (afasia, apraxia, agnosia-pérdida de la facultad de transformar las sensaciones en percepciones propiamente dichas).
- Alteración en las actividades de la vida cotidiana y patrones alterados de conducta.
- Historia familiar de desórdenes similares (confirmados anatomopatológicamente).
- Resultados de laboratorio: LCR Normal, EEG normal o cambios inespecíficos tales como incremento en la actividad lenta.
- TAC normal para edad o evidencia de atrofia cerebral con progresión documentada en observaciones seriadas.

OTROS RASGOS CLINICOS CONSISTENTES CON EL DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PROBABLE.

- Estancamiento en el curso evolutivo de la enfermedad.
- Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, alucinaciones, ilusiones, comportamiento catastrófico verbal o emocional, desordenes sexuales y pérdida de peso.
- Otras alteraciones neurológicas en etapas avanzadas de la enfermedad como: mioclonus, trastornos de la marcha, signos extrapiramidales, convulsiones.

TABLA 1. CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO CLINICO DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER ESTABLECIDOS POR LA NINCDS-ADRDA/DSM III-R. (CONTINUACION)

II. DIAGNOSTICO CLINICO DE IMPROBABLE (INCIERTO) ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

- Inicio súbito.
- Signos neurológicos focales Convulsiones o trastorno de la marcha al inicio o en forma temprana de la enfermedad.
- Características atípicas de la enfermedad.
- En presencia de enfermedad sistémica (sin que se considere ser la causa de la demencia).
En presencia de un solo déficit cognoscitivo.

III. CRITERIOS PARA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER DEFINITIVA.

- Criterios clínicos de enfermedad de Alzheimer probable.
- Comprobación histopatológica por biopsia o autopsia. (23)

3.3.6 CARACTERISTICAS

Las dos características más sobresalientes de la enfermedad de Alzheimer son:

- a) La multitud de anomalías que afectan esencialmente a todos los sistemas.
- b) La estricta dependencia con la edad.

Trabajos recientes indican que ambas características se encuentran relacionadas con el aumento en el estrés oxidativo que daña a los lípidos, a las proteínas y a los ácidos nucleicos y que resulta en acumulación de metales con actividad redox, lesión mitocondrial y formación de productos finales de glicación avanzada. Tanto el precursor de la proteína β como el betaamiloide, las presenilinas y la apolipoproteína E han sido relacionados con la producción de especies de oxígeno reactivo, o con la apoptosis, que es un proceso íntimamente asociado con el estrés oxidativo (22).

Características :

- Problemas de lenguaje.
- Alteración del pensamiento abstracto.
- Sentido del juicio, pobre o deficiente.
- Cambio de la conducta.
- Cambios de personalidad.(1)

3.4 ENFERMEDAD DE PARKINSON

El Parkinsonismo es un síndrome clínico neurológico común del movimiento, que abarca cuatro aspectos cardinales: bradicinesia, rigidez muscular, temblor en reposo y trastorno del equilibrio postural que genera alteraciones de la marcha y caídas al suelo. (3,26)

Acontece en todos los grupos étnicos con una distribución casi idéntica entre los sexos, se presenta muy pocas veces sobre una base familiar, el fenotipo parkinsoniano puede ser resultado de mutaciones de varios genes diferentes. El parkinsonismo posencefálico se torna cada vez más raro. La exposición a ciertos tóxicos (p.ej., polvo de manganeso, disulfuro de carbono) y el envenenamiento grave por monóxido de carbono pueden dar lugar a este. Se ha presentado en personas que han ingerido 1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (MPTP) con propósitos recreativos. Varios fármacos, en particular butirofenonas, fenotiacinas, metoclopramida, reserpina y tetrabenacina, pueden producir parkinsonismo reversible. Puede resultar también del traumatismo cefálico repetido, o puede constituir una característica de varias enfermedades de los ganglios basales.

La causa más común de parkinsonismo es la enfermedad de Parkinson idiopática, descrita por primera vez por James Parkinson en 1817 con el nombre de parálisis agitante, o "parálisis temblorosa". (8,17)

3.4.1 DEFINICION

La enfermedad de Parkinson, es una de las enfermedades más devastadoras, sobre todo entre las personas de la tercera edad, lenta e inexorablemente, disminuye las capacidades motoras del individuo hasta el punto que lo convierte en un ser incapaz de valerse por sí mismo y, por tanto, dependiente de otras personas para sus actividades básicas cotidianas. (43)

Es un trastorno neurodegenerativo lento, progresivo y crónico, que afecta los centros que regulan los movimientos, se caracteriza por bradicinesia, temblores y rigidez muscular, causada por la lenta degeneración de las neuronas cerebrales específicamente las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. Se presenta en cualquier área geográfica pero la prevalencia en países asiáticos (China e India) y África (Nigeria) es notablemente inferior (Tal vez la población africana pudiera estar "protegida" contra la EP), se incrementa

exponencialmente con la edad, ocurre entre los 50 y 70 años, aunque rara vez se ve en jóvenes, la prevalencia en varones es mayor, se estima que la prevalencia está entre 59 y 353 casos por 100,000 en diversas poblaciones del mundo, en nuestro país afecta a 0.5% de la población adulta. En los ancianos ocupa el segundo lugar en frecuencia entre los trastornos neurológicos.

La causa exacta es desconocida. (4,5,12,27,29,41,42)

Se conocen dos subtipos de EP :

- a) Idiopática: Inicia generalmente después de los 60 años.
- b) Juvenil autosómica recesiva: Se presenta antes de los 40 años. (41)

3.4.2 FISIOPATOLOGIA

La base patológica de la enfermedad es la pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la pars compacta de la sustancia nigra en el mesencéfalo y la disfunción nigro-estriada, parte fundamental del sistema extrapiramidal y control motor, se asocia con gliosis reactiva y aparición generalizada de inclusiones citoplasmáticas, los cuerpos de Lewy, formados por α -sinucleína fibrilar y neurofilamentos fosforilados, la presencia de los cuerpos de Lewy y otras alteraciones morfológicas conduce a pensar que la muerte y la desaparición neuronal se dilatan varios años, durante los cuales las neuronas estarían hipofuncionantes y se afectarían, provocando reacciones gliales e inflamatorias locales, que podrían perpetuar la muerte neuronal y la degeneración. (43,45)

Como se menciona se produce una pérdida de melanina en las células nerviosas del tronco encefálico, en particular en la sustancia negra, junto con una extensa pérdida de células nerviosas dopaminérgicas y gliosis reactiva. También pueden hallarse cuerpos de inclusión intracitoplásmicos, los cuerpos de Lewy, en las neuronas sobrevivientes en el tallo encefálico, médula espinal y en los ganglios simpáticos.

Se llaman comúnmente ganglios de la base o ganglios basales a las masas de núcleos de sustancia gris que se encuentran situadas en la parte profunda del cerebro y en la parte superior del tronco cerebral, funcionan como un circuito cerrado, estos normalmente controlan el tono postural y dan la base de los ajustes para los movimientos intencionales.

La EP está ocasionada por lesiones originadas en lo que se conoce con el nombre de "Sistema Nigroestriado". El cual esta formado por la sustancia negra y su órgano blanco, el núcleo

estriado (putamen y núcleo caudado), la vía dopaminérgica que va del núcleo caudado hasta el tálamo inhibe la inhibición del movimiento voluntario. Esta vía se opone a la vía colinérgica, que es excitadora para la inhibición del movimiento voluntario. La vía colinérgica en el núcleo caudado es inhibida por una vía dopaminérgica que viene de la sustancia negra. La pérdida de la inhibición y el desequilibrio de vías opuestas dan por resultado las dificultades del movimiento características del parkinsonismo. El origen del temblor está menos claro. Se halla disminución de la dopamina en la sustancia negra, el núcleo caudado y el putamen. (4,5,7, 27)

Las neuronas dopaminérgicas de la parte compacta de la sustancia negra inervan todas las partes del cuerpo estriado normalmente. (3)

Se presenta una degeneración selectiva en las poblaciones celulares del tallo encefálico y de los ganglios basales en particular en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra.

En la EP hay un déficit primario hasta de un 80% de dopamina del cuerpo estriado, que resulta de esta lesión en la sustancia negra, lleva a un aumento de la actividad del sistema colinérgico (mediado por Acetilcolina) estriatal, que produce una excesiva inhibición del globo pálido, la resultante es una disminución de los estímulos de esta estructura hacia la corteza motora, que produce acinesia Parkinsoniana. La depleción de los niveles de dopamina en los ganglios basales se acompaña de los síntomas y signos característicos de la enfermedad (Fig.10). Se reduce el riego sanguíneo regional del cerebro y puede haber demencia senil. (17)

En unas cuantas familias con EP autosómica dominante se ha encontrado una mutación en el gen Park-1 que codifica una proteína presináptica, la α -sinucleína, en el cromosoma 4 en la región 4q21-q22. Se han identificado nueve tipos de EP familiar (Park 1 – Park 9); los genes codifican las proteínas parkin, ubiquitin carboxiterminus hidroxilasa LI (UCH-LI) y α -sinucleína. El papel de esas proteínas en la iniciación de la EP no está todo claro; las tres proteínas participan en la bioquímica de las neuronas pigmentadas de la sustancia Nigra, sobretodo en la remoción de proteínas tóxicas por medio de la vía ubiquitina-proteosomal.

Es posible que una mutación de esos genes induzca la pérdida de la vía que depende de la ubiquitina, lo que produce acumulación de proteínas tóxicas en forma de cuerpos de inclusión, tales como los cuerpos de Lewy.

En algunos casos de parkinsonismo juvenil se han identificado mutaciones en el gen parkin localizado en el cromosoma 6, región 6q.25.2-27 este gen codifica para una proteína de 465 aminoácidos, que es una liga a ubiquitina E3. No se conocen los mecanismos por los cuales

estas mutaciones producen la enfermedad y tampoco la interrelación entre dichos genes y la EP esporádica.(8,32,49)

Las anomalías dopaminérgicas en la EP no se limitan al tracto nigroestriado. Existe también depleción de dopamina en las vías hipotalámica, mesolímbica y mesocortical, sistemas cuya perturbación conlleva probablemente diferentes manifestaciones neuropsiquiátricas. (28)

No se comprende totalmente el mecanismo por el cual en la EP degeneran las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, estudios moleculares han logrado determinar que la degeneración de este tipo de neuronas se encuentra ligada a una alteración en el metabolismo oxidativo de las células, producto de la acumulación patológica de desechos tóxicos, de los cuales los más consistentes son el aumento de marcadores de peroxidación lipídica, la disminución de concentración de glutatión y el aumento de concentración de hierro total y de ión Fe^{2+} en sustancia negra el significado de estos hallazgos y su relevancia en la patogenia no están aclarados, en condiciones fisiológicas, la producción de radicales libres por los tejidos de los organismos que tienen metabolismo aerobio, en la cual intervienen los metales de transición (especialmente el hierro), se encuentra en equilibrio con los mecanismos defensivos contra las reacciones oxidativas. El "estrés oxidativo" sería la consecuencia de un exceso de producción de sustancias prooxidantes, de un déficit de mecanismos de defensa contra la oxidación, o de ambos factores. (43,46)

Llama la atención la posibilidad de que el estrés oxidativo inducido por el metabolismo de dopamina sea un aspecto básico de la vulnerabilidad selectiva de las neuronas dopaminérgicas, la monoaminooxidasa (MAO) cataliza la vía catabólica primaria de la dopamina hasta ácido 3,4-dihidrocifenilacético (DOPAC), y genera peróxido de hidrógeno. Este, en presencia de ión ferroso, que es relativamente abundante en los ganglios basales, pueden generar radicales hidroxilo libres(Fig. 8).

Si los mecanismos protectores son insuficientes a causa de deficiencia heredada o adquirida, por lo que hay un desequilibrio entre los mecanismos de defensa y los potenciales neurotóxicos, los radicales podrían generar degeneración de las neuronas dopaminérgicas. Se inclina a favor de este postulado el descubrimiento de un aumento de los hidropéroxidos lípidos en la sustancia negra en caso de enfermedad de Parkinson.(3, 31)

La apoptosis, muerte celular programada, también se ha considerado como causa de la muerte neuronal, está ocurre normalmente pero hasta ahora es motivo de controversia el que la

apoptosis ocurra en el cerebro humano, y tampoco existe explicación precisa de un mecanismo de apoptosis en el cerebro con EP, otra hipótesis implica un mecanismo excitotóxico relacionado con niveles anormales del aminoácido excitatorio, el glutamato, que normalmente se mantiene en niveles subtóxicos en la hendidura sináptica, los que podrían elevarse si coexiste un defecto mitocondrial asociado.

El factor neurotrófico derivado del cerebro BDNF, posee un efecto potente sobre la supervivencia y morfología de las neuronas dopaminérgicas, en casos de EP Idiopática se halló reducido, lo cual sugiere que su reducción puede contribuir directamente a la muerte de neuronas dopaminérgicas.(49)

Aunque la deficiencia de dopamina es determinante en la EP, también se producen alteraciones de otros neurotransmisores (GABA, acetilcolina, serotonina, neuropeptidos y otros). De aquí que la perfusión estriatal puede ser el resultado global de la acción de varios neurotransmisores, cada uno participando en medidas diferentes en cada caso particular. (44)

**PRODUCCION DE RADICALES LIBRES POR EL METABOLISMO
DE LA DOPAMINA**

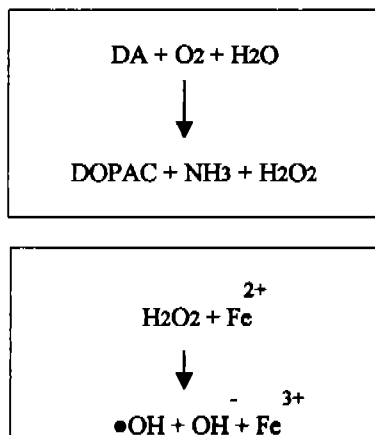


Fig.8. La dopamina (DA) se convierte por la monoaminooxidasa (MAO) y la aldehidohidrogenasa en ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) produciendo peróxido de hidrógeno (H₂O₂). en presencia de hierro ferroso, el H₂O₂ presenta conversión espontánea y forma un radical hidroxilo libre.(3)

PROCESOS INFLAMATORIOS Y PARKINSONISMO

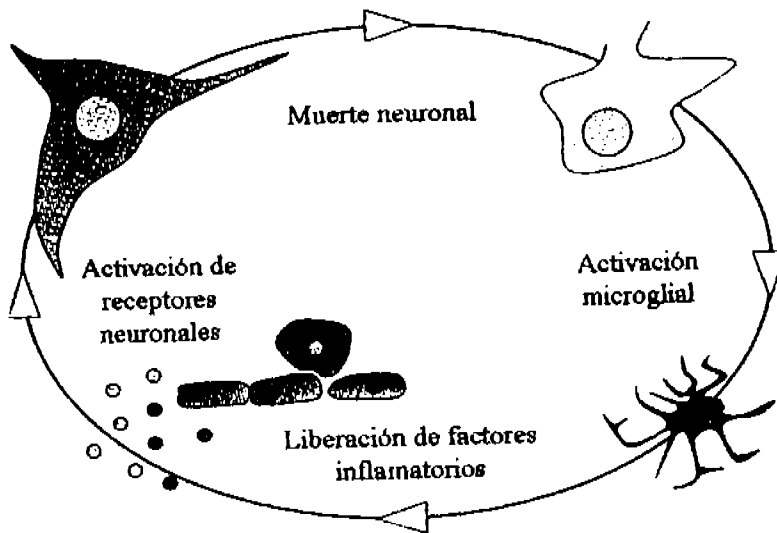


Fig. 9. Esquema hipotético de la posible acción cíclica de los procesos inflamatorios sobre las neuronas dopaminérgicas de la SNpc en el parkinsonismo. Un factor, hasta el momento desconocido, induciría muerte neuronal dopaminérgica. La muerte de neuronas dopaminérgicas activaría la microglía residente en el parénquima y a su vez, la microglia activa liberaría factores inflamatorios como citocinas o factores de crecimiento, que podrían activar diferentes procesos inflamatorios como la proliferación de células astrogliales, reclutamiento de células del torrente sanguíneo o aumento de la vascularización. Estos eventos podrían ser los responsables de nueva muerte neuronal, ya sea por acción del sistema inmune celular. Este fenómeno se podría presentar de forma cíclica, activando y perpetuando la muerte neuronal.(45)

CIRCUITO GANGLIO-TALAMOCORTICAL BASAL EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

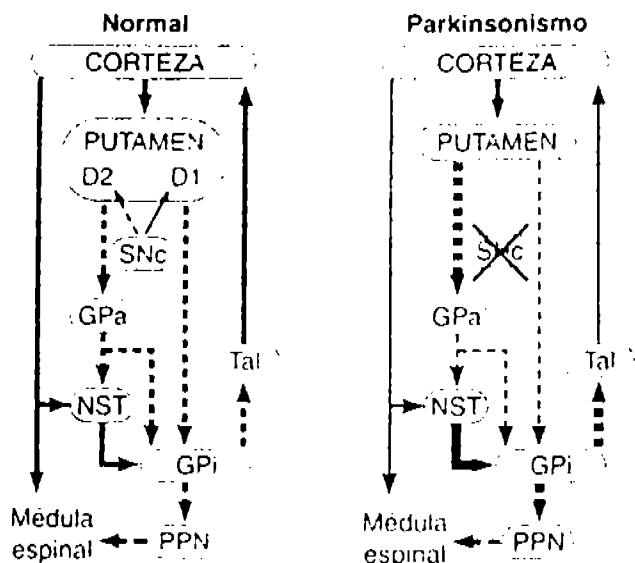


Fig. 10. Las flechas sólidas indican estímulos excitatorios y las punteadas los inhibitorios. La fuerza de cada estímulo está indicada por el grosor de las flechas. El estriado contiene receptores de dopamina D1 que incrementan la salida directa hacia el segmento interno del globo pálido (GPi) y los receptores D2 que inhiben la salida indirecta de GPi a través del putamen, el segmento externo del globo pálido (GPa) y los núcleos subtalámicos (NST). SNc, sustancia negra; Tal, tálamo; PPN, núcleos pendúculopontinos. (10)

3.4.3 ETIOLOGIA

Si bien la causa exacta de la enfermedad de Parkinson todavía no se ha determinado, hay cada vez más evidencias que indican que interactúan múltiples factores naturales (el envejecimiento), genéticos y ambientales para causar el daño de las neuronas dopaminérgicas extrapiramidales. Existe pérdida continua y lenta de dopamina y receptores de la dopamina en los ganglios basales; es un aspecto del envejecimiento normal, sin embargo, la mayoría de las personas no pierden la proporción de 80 a 90% de neuronas dopaminérgicas que se requiere para que se produzca EP sintomática. (3,10,27)

Muchas de las personas que sobrevivieron a la pandemia de encefalitis de Von Economo en 1918 y 1922 desarrollaron parkinsonismo 20 a 30 años más tarde. Fármacos como las fenotiazinas, butirofenonas, metoclopramida, reserpina, tetrabenacina, haloperidol pueden causar un síndrome similar al parkinsonismo parcial o totalmente reversible. Un trastorno idéntico pero reversible puede ser causado por infecciones, tumores y ciertas sustancias químicas (cobre, polvo de manganeso, disulfuro de carbono), envenenamiento grave por monóxido de carbono o puede constituir una característica de varias enfermedades de los ganglios basales como la enfermedad de Wilson, algunos casos de Huntington, etc.

Se ha presentado parkinsonismo típico en personas que han ingerido 1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (MPTP) con propósitos recreativos. En el organismo este compuesto se convierte en una neurotoxina, la cual destruye de manera selectiva las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra.

Se presenta en forma idiopática espontánea, por ello el término de enfermedad de Parkinson se reserva para la parálisis agitante de causa desconocida. (5,7,8)

Son varios los posibles factores de riesgo sin embargo, no se ha encontrado, hasta ahora, ningún factor ambiental o genético determinante para su desencadenamiento, uno de ellos es la edad aunque no se trata de una patología exclusiva de las personas mayores, hay mayor tendencia al aumentar esta.

El parkinsonismo se presenta muy pocas veces sobre una base familiar aunque parientes de primer grado de esos pacientes haya incidencia aumentada de EP, lo que indica que el fenotipo parkinsoniano puede ser resultado de mutaciones de varios genes diferentes.

Su incidencia varía de acuerdo al área geográfica, es mayor en Europa y Norteamérica que en Asia y África, la mortalidad hallada por la EP es menor en la raza negra que en la blanca. (17,48,49)

Es particularmente elevada la EP, en áreas donde intervienen una diversidad de factores ambientales como son los tóxicos (metales pesados como aluminio, manganeso, cadmio y mercurio) y pesticidas que dañan los ganglios basales, así como infecciosos entre otros tipos.

Se encuentra propensión a padecer esta enfermedad en personas que están expuestas a campos magnéticos y eléctricos en forma constante.

Se citan también como factores de riesgo: traumatismos craneales y abundancia de sustancias prooxidantes y/o el déficit de antioxidantes.

En poblaciones rurales y urbanas existe la correlación de esta enfermedad con la ingesta de agua sin filtrar. Se ha asociado el tabaquismo en jóvenes con una disminución del riesgo de padecer EP. (12,30,55)

Aunque niveles altos de estrés oxidativo y disfunción mitocondrial participan en la degeneración neuronal, hasta ahora se desconocen los mecanismos precisos que la desencadena en la sustancia negra de los pacientes con EP. Existe evidencia circunstancial que en combinación con niveles altos de estrés oxidativo, el envejecimiento neuronal, algunas toxinas ambientales, tales como pesticidas y metales traza, pueden participar en dicho proceso degenerativo, se halló correlación entre el uso de herbicidas y pesticidas y el aumento en la incidencia de la EP, lo cual ha llevado a considerar que la EP pueda ser debida a tóxicos ambientales, por lo que la EP podría llamarse "enfermedad de la industrialización".

Sin embargo como se comento anteriormente, la o las causas precisas del substrato anatómico de la EP no están todavía bien aclaradas y se invocan, entre otras, las relacionadas con la alimentación, recientes estudios indican que individuos que consumen dietas con alto contenido calórico y niveles altos de homocisteína tiende a hacer vulnerable al cerebro para las enfermedades neurodegenerativas con la EP.(49)

En un reciente estudio se encontró que las personas predestinadas a EP son más pasivas, introspectivas, probablemente no asumen riesgos y son más egocontrolados. (48)

3.4.4 CUADRO CLINICO

El paciente parkinsoniano generalmente llega a consulta presentado un temblor que aparece casi siempre en las manos y antebrazos, se sienten rígidos, con dolores en músculos y articulaciones, voz monótona, a menudo entrecortada, con menor movimiento que una persona sana, existe un aumento de la apertura de los párpados, que se asocian con la falta de parpadeo, pérdida de los movimientos automáticos y asociados como ausencia del balanceo de los brazos al caminar, esto demuestra el profundo desorden del movimiento que padecen estos enfermos, para que los signos clínicos se hagan evidentes, se requiere una pérdida superior al 80% de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. (42)

Los síntomas iniciales en la EP pueden ser engañosos y no es raro que los pacientes pasen muchos meses etiquetados de otro proceso antes de descubrirse la verdadera naturaleza del problema. A menudo hay una fase prodrómica que consiste en síntomas inespecíficos como fatiga, dolor musculoesquelético, disminución del rendimiento y depresión. En 1 a 2 años aparecen síntomas característicos más definitivos como temblor, rigidez en "rueda dentada" y rigidez "de plomo", bradicinesia e inestabilidad postural, que pueden presentarse en cualquier combinación, puede aparecer una disminución leve de la función intelectual. Hay disfunción olfatoria. (12,17)

El temblor típico ocurre en reposo disminuye con el movimiento voluntario aumenta cuando el paciente está concentrado o ansioso, desaparece con el sueño, el temblor puede afectar primero una mano y un brazo, después se propaga a la otra mano y más tarde a las piernas, es posible que el temblor afecte a la mandíbula, los labios, la lengua, los párpados cuando los ojos están cerrados y cabeza. En los estadios iniciales de la enfermedad, el temblor es unilateral pero se hace bilateral posteriormente en el curso de la enfermedad, aunque a veces continúa unilateral. El temblor ocurre con frecuencia de 4 a 8 ciclos segundo, el temblor de las manos se describe como el "hacer rodar píldoras", con movimientos lentos de golpeteo del pulgar contra los dedos restantes.

Durante el estadio inicial de la enfermedad hay bradicinesia ya que todos los movimientos están enlentecidos. Más tarde, el paciente tiene especial dificultad para iniciar el movimiento. Por último, hay ausencia de movimiento o acinesia presentando episodios de congelación que le impiden realizar tareas motoras cotidianas como andar o escribir. Los movimientos

espontáneos de cambio postural, como el balanceo de los brazos al caminar, desaparecen y al final las extremidades rígidas se tornan débiles.

Al haber limitación de los movimientos de los músculos, la cara se torna inexpressiva, lo cual se conoce como facies en máscara, el parpadeo es poco frecuente. La voz se hace monótona, lenta y difícil debido a retardo motor. La postura es encorvada. Dado que el paciente no puede hacer ajustes reflejos a los cambios de postura de la marcha, "camina con pasos rápidos, cortos y arrastrados como tratando de alcanzar su centro de gravedad. El movimiento pasivo de las extremidades provoca el movimiento de "rueda dentada" porque tanto los flexores como los extensores están contraídos provocando caídas al suelo.

La acatisia es poco intensa al principio de la evolución.

Más del 70% de los pacientes sufren alteraciones del habla en las fases iniciales, provocando un lenguaje hipofónico, monótono, farfullante y atropellado que se torna ininteligible en los estadios avanzados de la enfermedad. (51,108)

Existe disminución de la actividad sexual, la causa es por factores que concurren, como psicológicos, sociales, educacionales, éticos, culturales y orgánicos, puede estar afectados los centros nerviosos reguladores de la función sexual, como los ganglios basales, hipotálamo, corteza límbica y sistema neurovegetativo, están alterados la serotonina y dopamina que se encargan de regular el libido. (52)

La ansiedad y la tensión agravan los síntomas. El 40% de los pacientes presentan depresión aún no se establece si es una reacción al trastorno o se debe a una anormalidad bioquímica; esta agrava las alteraciones de la memoria y del lenguaje y se cree que representa un factor de riesgo para desarrollar demencia. (53)

Las manifestaciones psíquicas pueden aparecer en forma de déficit del intelecto, percepción y memoria desde el comienzo. Luego de varios años pueden aparecer, en los ancianos son particularmente comunes, cambios de personalidad, psicosis, demencia, confusión aguda y alteraciones del sueño. El 20% de los pacientes desarrollan demencia.

El paciente también puede tener seborrea por el exceso de sudoración y sialorrea por hiperproducción de saliva, otros trastornos del habla como palilalia y taquifemia, disfagia, disartria, micrografía, defectos autonómicos como incontinencia, estreñimiento e hipotensión ortostática. Eventualmente el paciente queda incapacitado por la rigidez y el temblor desaparece. El curso es gradualmente progresivo.

El tiempo de supervivencia es de 10 a 20 años, algunos pacientes llevan evoluciones excepcionalmente benignas y pasados 10 y hasta 20 años del comienzo siguen funcionalmente bien, con buena respuesta a los fármacos y sin deterioro intelectual. Por el contrario, otros enfermos evolucionan desfavorablemente y desarrollan precozmente, o en fases más avanzadas, trastornos psicóticos, delirio y alucinaciones. Cuando el estado psicótico aparece antes de cinco años de evolución suele relacionarse con una evolución grave del trastorno motor y pasados los cinco años con un deterioro cognitivo global. La conducta psicótica aberrante, más que la demencia o la dependencia física, es lo que motiva el ingreso en instituciones para crónicos.

Entre las causas principales de muerte están las complicaciones por la inmovilidad, como neumonía e infecciones de vías urinarias, y las consecuencias de caídas y accidentes.

(4,5,27,43,47,50)

3.4.5 DIAGNOSTICO

Es difícil el diagnóstico temprano de la enfermedad de Parkinson suele ser sobrediagnosticada y confundida con diversos trastornos distintos que pueden generar también parkinsonismo y el paciente pocas veces tiene una idea clara de sus síntomas. Es frecuente que alguna persona cercana a él advierta un cambio, como encorvamiento, rigidez de un brazo, cojera leve o temblores.

Actualmente no existen criterios universalmente admitidos para su diagnóstico, los criterios que tradicionalmente se han empleado para el diagnóstico de EP son la presencia de al menos de dos de los siguientes signos motores cardinales: bradicinesia, rigidez, inicio asimétrico, temblor en reposo y trastornos de la marcha (no se considera un signo cardinal), en ausencia de unos criterios de exclusión que configuran los denominados parkinsonismos atípicos y secundarios. Estos últimos se corresponden con etiologías tan diferentes como infecciones virales, tóxicos, vasculitis, otras abiotrofias (parkinsonismos plus), etc.

Otro signo temprano que puede ser útil en el diagnóstico son los cambios en la escritura. Es importante valorar con cuidado los resultados de la anamnesis y el examen neurológico.

(3,4,56)

Ya que se carece de un marcador biológico el diagnóstico se efectúa como se menciona con base en los rasgos clínicos como cualquier combinación de temblor, rigidez, bradicinesia,

inestabilidad postural progresiva, seborrea puede presentarse deterioro intelectual leve. Son de gran utilidad los estudios de laboratorio de detección de olor que valoran la identificación y discriminación mediante presión de botes. Los estudios de gabinete abarcan a: los Potenciales Evocados Olfatorios, que registran en sus componentes N1 y P2 latencias pronunciadas en los pacientes con EP; y presenta la utilidad de estos registros para valorar los efectos del tratamiento. La resonancia magnética (RM) y tomografía computarizada (TC) encefálica deben considerarse investigación de rutina con la finalidad de excluir posibles causa secundarias, ayudan a diferenciar los infartos pequeños profundos de los infartos territoriales en el Parkinson vascular y revelan daño en las áreas corticales de la convexidad de los lóbulos frontal, parietal y temporal. La tomografía computarizada por emisión de positrones (PET) y PET con trazadores diferencian a la EP de otras enfermedades atroficas sistémicas. La espectroscopia por resonancia magnética por emisión de protones (1 H-RMS) se ha utilizado para medir los niveles de N-acetilaspártato, creatin-fosfocreatina y colina en el putamen y globus pallidus de estos pacientes. La tomografía computarizada por emisión de fotón único-iodobenzamide (IBZM-SPECT) se utiliza para predecir la respuesta a drogas dopaminérgicas, la existencia de un daño dopaminérgico puede confirmarse con el uso de la SPECT, todavía no permite el diagnóstico diferencial entre la EP idiopática y parkinsonismos atípicos. PET y Tomografía por emisión de fotón único (SPET) pueden emplearse para diagnóstico de personas presintomáticas, lo que en este momento tiene interés investigador pero no práctico, podría ser de gran importancia si se dispusiera de algún fármaco neuroprotector que pudiese permitir retrasar o evitar la llegada a la fase sintomática de la enfermedad. La realización de estudios instrumentales (PET, SPECT, exámenes neurofisiológicos y neurovegetativos) debe reservarse de momento, para el estudio de los casos con manifestaciones clínicas atípicas.

Para el estudio de la bradicinesia oral y faríngea se usa la videofluorografía, donde se observa una disminución de la velocidad del tragado del bocado.

Las mutaciones en el gen α -sinucleína son muy raras, y se investigan sólo en pacientes muy seleccionados, las mutaciones del parkina son una causa importante de parkinsonismo recesivo, y deben considerarse en el diagnóstico de los pacientes en los que se presente un parkinsonismo juvenil.

Los síntomas y signos de esta enfermedad no son modificados por el alcohol.

La seguridad diagnóstica sólo se obtiene del estudio anatomopatológico en la autopsia, o puede obtenerse de la verificación en el tiempo de la correspondencia con los criterios clínicos (12,17,41,42,47, 54)

Recientemente se han propuesto una serie de criterios clínicos para definir la EP, que se detallan a continuación:

Criterios clínicos de la Sociedad del Banco de Cerebros del Reino Unido.

Son los criterios más estrictos para el diagnóstico de la EP, se requiere al menos la presencia de bradicinesia junto con otro de los signos cardinales de la enfermedad.

Identifican:

1. Síntomas esenciales para el diagnóstico del síndrome parkinsoniano.
2. Criterios de exclusión para el diagnóstico de la EP.
3. Criterios de apoyo del diagnóstico de la EP.

Existen otros criterios adicionales que mejoran la fiabilidad diagnóstica como es el comienzo asimétrico, respuesta a la levodopa, complicaciones por la misma, presencia de temblor en reposo, progresión de los síntomas, exclusión de otras causas de parkinsonismo, etc.

Es importante que el diagnóstico clínico de la EP se base en la combinación de algunos signos motores "cardinales" y en la exclusión de síntomas "atípicos".

Criterios de Calne et al.

Se basan en criterios de probabilidad diagnóstica (definido, probable y posible). Así la EP clínicamente definida requiere cualquier combinación de 3 signos cardinales: temblor en reposo, rigidez, bradicinesia o trastornos de los reflejos posturales. Pueden ser suficientes dos signos cardinales con uno de los primeros tres manifestándose asimétricamente.

Criterios de Larsen et al.

Se basan en criterios de probabilidad diagnóstica (definido, probable y posible). Para que un paciente tenga una EP clínicamente definida debe cumplir los siguientes criterios:

1. Presencia de temblor en reposo y al menos de dos de los siguientes signos cardinales: acinesia/bradicinesia, rigidez o trastornos posturales.
2. Comienzo unilateral de los signos y desarrollo asimétrico de la enfermedad.
3. Respuesta buena/excelente a los dopaminérgicos.
4. Ausencia de cambios significativos en las pruebas de neuroimagen al comienzo de la enfermedad, a excepción de leve atrofia cortical difusa o hiperintensidad periventricular leve. Ausencia de criterios de exclusión como demencia, signos piramidales y cerebelosos, y fallo autonómico que indiquen otro trastorno neurodegenerativo. Ausencia de factores ambientales como fármacos y sustancias tóxicas, y una historia de encefalitis que pudiera causar un parkinsonismo sintomático.

El principal problema del diagnóstico clínico de la EP es que fundamentalmente dos de sus signos cardinales, la hipertonía y la bradicinesia, tienen una distribución, como la pérdida de memoria, continua, y su definición operativa no es fácil. El "enlentecimiento" en el anciano es muy frecuente y no es fácil definir cuándo éste es patológico. (42, 56)

TABLA 2. CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE LA EP

POSIBLE	Presencia de al menos dos de los cuatro signos cardinales (de los cuales uno debe ser temblor o bradicinesia)
	Ausencia de síntomas atípicos Respuesta al uso de levodopa o dopaminérgicos (o ausencia de un adecuado tratamiento con levodopa o dopaminérgicos)
PROBABLE	Presencia de al menos tres de los cuatro signos cardinales
	Ausencia de síntomas atípicos durante al menos 3 años
	Respuesta al uso de levodopa o dopaminérgicos
DEFINITIVA	Presencia de todos los criterios posibles para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson
	Confirmación con la autopsia

(42)

TABLA 3. CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Signos motores cardinales

- Temblor de reposo, distal: Puede encontrarse también en otros cuadros extrapiramidales.
- Rigidez: Es un signo común a muchos trastornos clínicos.
- Bradicinesia: Presente en el 77-98% de los casos de EP, no es característica exclusiva.
- Inicio asimétrico: Constituye la forma más frecuente de presentación inicial de EP, no es una característica exclusiva.

*La inestabilidad postural no se considera signo cardinal, se encuentra en el 37% de los pacientes.

Respuesta a la levodopa

Se presenta en el 94-100% de los casos; aunque con excepciones esporádicas, constituye un requisito necesario para el diagnóstico una respuesta favorable a la terapia crónica con levodopa o dopaminérgicos, pero no exclusivo.

Síntomas atípicos

Inestabilidad postural precoz-dentro de los primeros tres años del inicio-, fenómeno de freezing precoz, alucinaciones no relacionadas con la farmacoterapia, demencia precoz, parálisis de la mirada vertical, disautonomía grave no relacionada con la farmacoterapia, causas claras de parkinsonismo sintomático (lesiones focales o uso de neurolépticos, entre otros).

Diagnóstico diferencial

Entre los cuadros clínicos que con mayor frecuencia se diagnostican erróneamente como EP idiopática, encontramos al temblor esencial (TE) y el parkinsonismo vascular, parkinsonismos atípicos (atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedades de cuerpos de Lewy difusos y otras degeneraciones multisistémicas o síndromes parkinsonianos, incluyendo las formas secundaria a hidrocefalo normotensivo, lesiones vasculares, encefalitis y uso de fármacos neurolépticos.

(42)

TABLA 4. USO DE METODOS DE DIAGNOSTICO EN EP

Diagnóstico por imágenes

Las neuroimágenes desempeñan un papel importante en el diagnóstico, ya sea en confirmar el diagnóstico de la EP, a través de la cuantificación del grado de degeneración neuronal del sistema dopaminérgico estriatal (también en la fase precoz de la enfermedad), ya sea en el diagnóstico diferencial con otras formas de parkinsonismo.

Tomografía computarizada

La tomografía computarizada cerebral (TC) no evidencia alteraciones específicas en la EP, su uso permite excluir el posible origen secundario del cuadro clínico (hidrocéfalo normotensivo, lesiones vasculares o de otra naturaleza).

Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) cerebral es generalmente normal en la EP idiopática, pero es posible observar a veces una hipointensidad de la pars compacta de la sustancia negra (en la secuencia T2) en pacientes con EP o con parkinsonismo atípico.

Tomografía computarizada por emisión de fotones (SPECT cerebral)

Este estudio tiene una amplia difusión, sobre todo por la introducción comercial de marcadores específicos para las terminales dopaminérgicas, que permiten su uso en los casos en los que el diagnóstico clínico de la EP no es seguro. La indicación principal más allá del diagnóstico diferencial con el temblor esencial, está relacionada con pacientes en los que se presenta el temblor de reposo aislado y en aquellos en los que la sospecha de que la sintomatología pueda ser secundaria al uso de fármacos (parkinsonismo iatrogénico) o por alteraciones vasculares, este examen no permite el diagnóstico diferencial entre la EP idiopática y los parkinsonismos atípicos.

Permite evaluar directamente el grado de afectación neuronal estriatal. Puede hacerse una medición de la densidad de los receptores dopaminérgicos D2 en el estriado, la presencia de una densidad normal de estos puede predecir la respuesta a la terapia farmacológica en pacientes de novo y afianzar el diagnóstico diferencial entre la EP y parkinsonismos atípicos.

Tomografía por emisión de positrones (PET cerebral)

Ha proporcionado la primera demostración in vivo del daño del sistema dopaminérgico en pacientes con EP, este método puede identificar de forma fiable el número de células en la sustancia negra y con la gravedad de la afectación motora, puede revelar un parkinsonismo en fase precoz o preclínica.

Puede coadyuvar a la distinción de los pacientes con parkinsonismo de aquellos con EP idiopática, y mostrar la degeneración de las de las neuronas gabérgicas estriatales, demuestra las alteraciones del metabolismo cerebral cortical o estriatal.

Es un examen que requiere una instrumentación costosa que se encuentra en pocos centros y no es posible usarla como método de diagnóstico en la población en general

Otros métodos de diagnóstico

Al no disponer todavía de marcadores biológicos de la enfermedad (con excepción de las investigaciones genéticas en los parkinsonismos monogénicos), se han valorado numerosas técnicas neurofisiológicas y estudios de análisis funcional del Sistema Nervioso Autónomo por su posible relevancia diagnóstica, en general no proporcionan resultados típicos o exclusivos de la EP. Y su sensibilidad y especificidad de estos estudios instrumentales permanece todavía incierta.

Diagnóstico genético

La etiología de la EP es heterogénea y se han identificado algunas raras formas genéticas mendelianas

(α -sinucleína, parkina). En la mayoría de los casos de la enfermedad, las causas se desconocen, y los modelos monogénicos resultan inadecuados para explicar la EP típica; por tanto, probablemente interviene una compleja interacción multifactorial de tipo genético y no genético. Las mutaciones en el gen α -sinucleína son muy raras y se investigan sólo en pacientes muy seleccionados, con historia familiar indicativa de herencia autosómica dominante de elevada penetrancia. Las mutaciones del gen parkina son una causa muy importante de parkinsonismo recesivo y deben considerarse en el diagnóstico de los pacientes en los que se presente parkinsonismo juvenil.

(42)

3.4.6 CARACTERISTICAS

Los elementos clínicos que la caracterizan son tres, dos positivos y uno negativo:

1. La existencia de un síndrome acinético rígido, con presencia constante de acinesia y rigidez en "rueda dentada", y variable de temblor en reposo, trastorno postural, a los que se asocian con frecuencia depresión, demencia, trastorno autosómico, caracterizado sobre todo por lentitud gastrointestinal, problemas de control urinario y trastorno de función glandular. La EP consta de un núcleo duro, el síndrome acinético rígido, pero también de una gran variabilidad clínica.

2. La respuesta duradera del trastorno motor al tratamiento correcto con dosis adecuadas de L-DOPA o agonistas dopaminérgicos (se eliminan, por tanto, las enfermedades con parkinsonismo postsináptico).

3. La ausencia de signos incompatibles, como demencia grave y trastorno del equilibrio como síntomas iniciales, o disfunción autosómica incapacitante, oftalmoplejía, retinopatía, ataxia, trastorno de función de primera o segunda motoneuronas, signos de lateralización cerebral, etc. (se eliminan, por tanto, los parkinsonismos degenerativos y las demencias tipo Alzheimer o mixtas -Alzheimer más enfermedad con distribución difusa de cuerpos de Lewy- con signos parkinsonianos).

Desde el punto de vista histológico:

1. Hay atrofia de neuronas a nivel de sustancia negra, entre otros cambios y por tanto hay disminución de dopamina a nivel del neocórtex, elevación del "tono colinérgico" originándose la enfermedad.

2. La pérdida neuronal descrita puede asociarse a cuerpos de Lewy, no es específico ya que se encuentran en otras enfermedades.

(7,10,49,56,57)

3.5 ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA

3.5.1 DEFINICION

La Esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es un síndrome neurológico crónico, degenerativo, progresivo que afecta a las neuronas motoras localizadas en la médula espinal, tronco encefálico y corteza motora, es la más común de las llamadas enfermedades de la neurona motora (ENM) de causa indeterminada que afectan a los adultos, aunque ha habido casos raros en adultos jóvenes e inclusive en niños. Fue descrita desde 1830 por Charcot. En Estados Unidos se conoce como enfermedad de Lou Gehrig, en honor del jugador de béisbol que murió por este mal en 1941.

Como se cita anteriormente es una enfermedad de las partes del Sistema Nervioso que controlan el movimiento de los músculos voluntarios, la palabra Amiotrófica significa "sin nutrimento muscular" y se refiere a la pérdida de las señales que los nervios envían normalmente a los músculos. Lateral significa "al lado" y se refiere a la ubicación del daño en la médula espinal. Esclerosis significa "endurecimiento" y se refiere al estado endurecido de la médula espinal en la ELA avanzada.

Existe una división de ELA que comprende a los casos esporádicos la más común con cerca del 90% de los casos y la forma familiar (10 %). Ambas formas tienen prácticamente las mismas manifestaciones con una edad de inicio casi 10 años menor en la variedad familiar. Es una enfermedad típica de la edad adulta, con un inicio entre los 55 y 65 años de edad como promedio, es raro que aparezca antes de los 32 años de edad y un ligero predominio del sexo masculino, con una incidencia más o menos constante en todo el mundo que abarca entre 2 y 3 casos por cada 100 000 habitantes. (58,59,60)

3.5.2 FISIOPATOLOGIA

El Sistema Nervioso cumple la función de relacionarnos con el medio externo mediante el movimiento, la sensibilidad y los órganos de los sentidos, también regula las funciones corporales básicas y la de los órganos que conforman el cuerpo. Para todas estas funciones existen áreas muy específicas y bien conocidas del cerebro que se encargan exclusivamente de cada función.

El Sistema Motor es el encargado de controlar todo el movimiento por medio de los diferentes músculos; esto lo hace mediante los nervios que por medio de estímulos químicos y eléctricos controlan la relajación y contracción muscular que se traduce en movimiento.

Las neuronas motoras forman a este Sistema, se encuentran localizadas en un área muy específica del cerebro denominada área motora (o neurona motora superior) y en la médula espinal y tronco cerebral denominada asta anterior (o neurona motora inferior).

Las neuronas motoras superiores regulan de manera más precisa el movimiento por estar conectadas con los centros cerebrales encargados de los actos conscientes por ello cada vez que se desea realizar un movimiento los estímulos pasan a través del área motora en la corteza cerebral, al morir estas quedan las neuronas motoras inferiores, todavía pueden hacerse movimientos, pero pueden volverse tensos (espasmódicos) y menos precisos.

Las neuronas motoras inferiores forman nervios por medio de prolongaciones, se comunican de manera directa con las neuronas motoras por medio de cordones o vías que suben por toda la médula, su función es directa, envían señales de funcionar a los músculos, estas al morir gradualmente como en ELA, los músculos se debilitan progresivamente y eventualmente no pueden moverse, las neuronas controlan los músculos involucrados al hablar, deglutir y en las expresiones faciales se encuentran en el tronco cerebral, se les denomina también neuronas motoras bulbares.

Las lesiones de cada tipo de neurona motora dan manifestaciones diferentes.

En la ELA se presenta una degeneración selectiva de las dos neuronas motoras, por lo que hay un déficit combinado de neuronas alta y baja, lo cual es casi único de la enfermedad, por lo que los pacientes tienen debilidad, aumento del tono, de los reflejos y de la contracción del músculo, pero también se origina por la falta de impulsos nerviosos de las neuronas motoras que al morir dejan de estimular al músculo en sus funciones (Fig.11).

Muchas de las neuronas afectadas muestran alteración del citoesqueleto con acumulación de neurofilamentos en el cuerpo celular y en el axón. (8,58,60)

No se sabe hasta el momento totalmente lo que sucede en esta enfermedad, sin embargo han surgido una serie de hipótesis, que tratan de explicarla.

Investigaciones recientes sugieren que el exceso del neurotransmisor glutamato en la hendidura sináptica, puede desencadenar una respuesta que conduzca a la muerte celular. Este es una sustancia química común en el Sistema Nervioso que las neuronas utilizan para enviar señales a otras neuronas. El exceso de este se vuelve neurotóxico debido a que sobre-estimula ciertas funciones metabólicas neuronales, esto favorece la entrada masiva del calcio dentro de la neurona, provocando daño severo e inclusive la muerte celular. (Fig.12)

Algunos investigadores creen que las neuronas motoras mueren al ser sometidas a altas cargas moléculas destructivas como los radicales libres. La acumulación de estos radicales libres provoca daño celular o inclusive la muerte neuronal ya que lesionan la membrana, las proteínas y la información genética de la célula por oxidación, por lo general, el gen de la superóxido dismutasa tipo I (SOD1) que se encuentra en el cromosoma 21 se encarga de regular y destruir a estos radicales libres que pueden ser dañinos, una disfunción de este gen permite que se acumulen los radicales libres; y que por lo tanto se puedan observar sus consecuencias, sin embargo no todos los investigadores se ponen de acuerdo, algunos creen que la acumulación de estos radicales es por la acumulación del glutamato y otros no tienen explicación a esto.

Se ha encontrado que en las neuronas de los pacientes con ELA existen acúmulos de proteínas. Estos acúmulos de proteínas pueden ser tóxicos para las células nerviosas favoreciendo su muerte y destrucción, pero pudiera ser también sólo consecuencia del proceso de daño a la neurona motora.

Los autores que proponen esta teoría han encontrado acúmulos de estructuras proteicas conocidas como neurofilamentos alrededor de los axones. Estos neurofilamentos en condiciones normales dan soporte estructural y favorecen la nutrición de los axones, en esta enfermedad por causa desconocida se forman acúmulos desorganizados de estos neurofilamentos, por lo que dejan de hacer su trabajo, produciendo un “embotellamiento” en el tráfico celular, por lo que el axón se queda sin recibir nutrientes, dañándose poco a poco hasta perder su función.

Se ha sugerido que los pacientes con ELA forman anticuerpos en contra de los canales de calcio. El calcio es de suma importancia para poder llevar a cabo muchas funciones neuronales, entra a ella de forma ordenada. En la ELA se destruyen los canales de calcio por lo que se pierde la regulación del influjo de calcio dentro de la neurona, grandes cantidades de éste provocan daño y muerte celular. (3,8,47,61)

DEGENERACION NEURONAL EN ELA

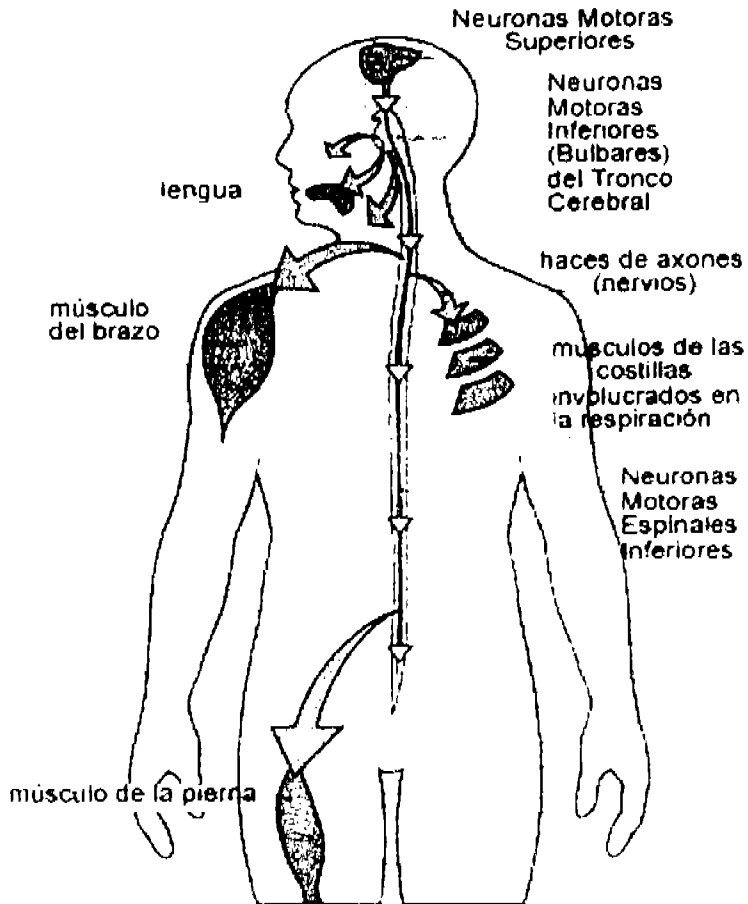


Fig. 11. En la ELA degeneran las neuronas motoras superiores e inferiores. Normalmente, las neuronas motoras superiores envían señales a las neuronas motoras inferiores, que a su vez envían señales a los músculos.(60)

EXCESO DE GLUTAMATO EN ELA

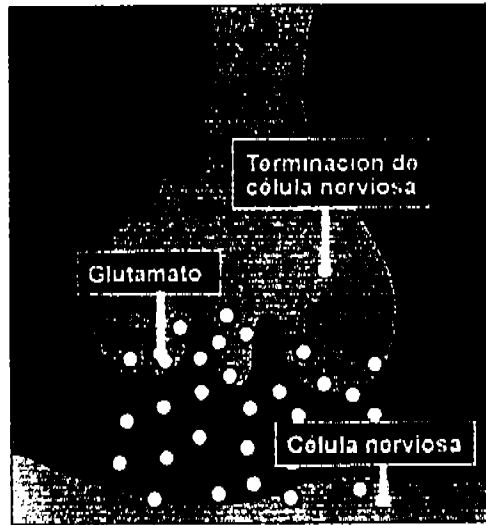


FIG.12 . El exceso de Glutamato se vuelve neurotóxico debido a que sobre-estimula ciertas funciones metabólicas neuronales, esto favorece la entrada masiva del calcio dentro de la neurona, provocando daño severo e inclusive la muerte celular. (60)

3.5.3 ETIOLOGIA

Los investigadores han concluido que ELA esporádica y la familiar implican cambios bioquímicos y físicos en las neuronas motoras. Se han postulado varias hipótesis que deben considerarse como mecanismos implicados en la neurodegeneración. Mecanismos aparentemente tan dispares como lesiones oxidativas, la excitotoxicidad del glutamato, la autoinmunidad, acúmulos de proteínas, estrangulación del axón, influjo de calcio inducido por mecanismos autoinmunes, infecciones virales, deficiencia de factores de crecimiento neuronal, apoptosis (muerte celular programada, se activa inadecuadamente), trauma, factores ambientales y otros que puedan existir, es posible que conduzcan a similares consecuencias; pueden verse en marcha uno o más de los mecanismos citados, desencadenando un círculo vicioso de muerte neuronal, y que con más probabilidad acaece a medida que el individuo envejece. Tal vez se deba considerar a la ELA como una enfermedad multifactorial donde

probablemente intervengan mecanismos propios del organismo así como desencadenantes ambientales que favorecen el desarrollo de la enfermedad, hoy por hoy desconocidos.

Algunos factores que se han relacionado con la ELA, aunque ninguno han sido probado hasta el momento y no quiere decir que por sí solos provoquen la enfermedad como:

Exposición a productos agrícolas (fertilizantes e insecticidas) y a algunos metales como plomo, mercurio, arsénico y especialmente al manganeso, traumas frecuentes de cabeza y columna, uso de herramientas neumáticas, deficiencia o exceso de algunos alimentos como en la ELA de la isla Guam que se debe al efecto neurotóxico de un aminoácido presente en las bayas de la cicada (semillas cicadáceas recientemente se dice que detonante real puede ser la ingestión de murciélagos que comen estas semillas y que permiten probablemente que se acumulen hasta niveles tóxicos en su carne), exposición a piel de animales, beber agua que contenga selenio, exposición a sobrecargas de corriente eléctrica.

Los resultados de diversos estudios apoyan la evidencia epidemiológica de que la ELA es hereditaria solo en una pequeña proporción de los casos, la ELA familiar corresponde al 10%, en el 20 % de ellos se ha encontrado una mutación genética en el cromosoma 21 a nivel del gen de al superóxido dismutasa tipo I por lo que solo en el 2% de todos los pacientes con ELA hay una causa determinada.

La variante de ELA autosómico dominante juvenil (en menores de 25 años) denominado ALS4, el gen no se conoce, pero se sabe que se localiza en el brazo largo del cromosoma 9.

La edad es un factor de riesgo y tiene una relación inversa con la esperanza de supervivencia, existe una muerte fisiológica de las neuronas motoras del asta anterior medular especialmente a los 60 años de edad y la capacidad de reinervación se reduce a medida que avanza la edad. Un factor desconocido puede acelerar o actuar conjuntamente con esta muerte fisiológica o que este ocasione una muerte neuronal muchos años antes del inicio de la enfermedad y que la muerte fisiológica haga a parecer los síntomas años después.

El sexo puede ser un factor de riesgo puesto que hay un predominio de casos de varones sobre mujeres. (8,17,47,59,60,61,62)

3.5.4 CUADRO CLINICO

Se considera que los primeros síntomas de la enfermedad no aparecen hasta que ha desaparecido al menos el 50% de la población de neuronas motoras medulares. Esta enfermedad degenerativa de curso crónico sin etapas de avance rápido, mejoría o estabilización, lentamente progresivo y mortal tiene un cuadro clínico de comienzo insidioso que en unos meses o unos pocos años la atrofia muscular se disemina por todos ellos, extendiéndose a los músculos estriados del cuerpo excepto corazón, musculatura ocular extrínseca y esfínteres, incapacitando al paciente para la deambulación en 2 ó 3 años, uso de manos y brazos, habla, deglución y en las etapas finales y más graves de la enfermedad, de la musculatura respiratoria.

Se presenta debilidad que se inicia en las manos, proximales del brazo y piernas, a menudo el paciente refiere debilidad bilateral, pero asimétrica, cansancio, dolor, atrofia y adelgazamiento muscular, fasciculaciones musculares, hipereflexia y espasticidad, la afección de los músculos bulbares produce dificultad para deglutir, masticar, hablar, respirar o toser, existen alteraciones neuropsicológicas inherentes a la enfermedad y que no llegan normalmente al grado de demencia, aunque, efectivamente, haya algunos casos que cursen con una demencia focal de tipo frontal este se da en un 2% de los enfermos con ELA esporádica y en un 15% en ELA familiar (TABLA 5), alteraciones de la personalidad, aislamientos, desinhibición, impulsividad, apatía, despreocupación, falta de esfuerzo mental, conductas perseverantes y afasia no fluida este es el patrón típico de demencia frontal, algunos autores describen alteraciones de memoria y aprendizaje, fluidez verbal y evocación categorial en un número mínimo de casos.

Algunos pacientes presentan parálisis pseudobulbar, implica estallidos prolongados de risa o llanto.

Trastornos del sueño por las complicaciones de la enfermedad y la ansiedad, se presenta depresión.

La forma en que se manifiesta la enfermedad en la mayor parte de las veces es por medio de una debilidad lentamente progresiva en algún brazo o pierna para poco a poco involucrar otra extremidad. Al mismo tiempo pueden presentarse las alteraciones de la voz, la dificultad para deglutir los alimentos y los problemas respiratorios, aunque en algunos casos se dan como la

primera manifestación de la ELA y en otros aparecen hasta que el daño esta muy extendido. En etapas avanzadas se pueden presentar datos poco comunes como alteraciones en las funciones mentales y en los movimientos de los ojos.

El pronóstico de la enfermedad es fatal en un plazo promedio de 3 a 5 años, debido fundamentalmente a insuficiencia respiratoria, infección pulmonar y a la posibilidad de broncoaspiración, la supervivencia es variable de 5 a 10 años en promedio, la supervivencia es mayor cuanto más temprano es el inicio de la enfermedad. (8,47,58,62,63,64)

TABLA 5. CLASIFICACION DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA FAMILIAR

1. ELA típica
 - Forma rápidamente progresiva (mediana de supervivencia 2 años).
 - ELA lentamente progresiva (mediana de supervivencia 11 años).
2. Forma de rápida progresión de síndrome de neurona motora inferior.
3. ELA asociada a demencia de lóbulo frontal.
4. Amiotrofia focal con signos de neurona motora superior (enfermedad no progresiva).
5. Formas juveniles, con inicio antes de los 25 años:
 - ELA clásica; progresión lenta con fasciculaciones.
 - Paraparesia espástica con atrofia de extremidades inferiores (fasciculaciones, EMG neurógena, progresiva)
 - Parálisis seudobulbar con paraparesia espástica (atrofia prominentes).
 - ELA con sordera (síndrome de Brown-Vialeto-Van Laere)
 - Parálisis bulbar de inicio en la infancia (síndrome de Fazio-Londe, ¿Síndrome de Worster-Drought?

ELA: Esclerosis Lateral Amiotrófica; EMG: Electromiografía.

(61)

3.5.5 DIAGNOSTICO

La enfermedad es de diagnóstico fácil cuando esta avanzada y el paciente presenta parálisis bulbar con atrofia y fasciculaciones de la lengua, disfagia, mutismo, risa y llanto espasmódicos, crisis de estridor, atrofas generalizadas de las extremidades con fasciculaciones groseras y difusas, reflejos exaltados incluidos los corticobulbares a pesar de la amiotrofia, signo de Babinski y ausencia de trastornos sensitivos. Pero en las fases iniciales hay siempre un margen de duda frente a procesos con lesión focal medular o de tronco cerebral.

El diagnóstico de ELA se basa en:

1. La confirmación positiva de que hay una afectación a varios niveles de las motoneuronas bulboespinales.
2. En la exclusión de cualquier otra posible etiología que no sea degenerativa.

La ELA se anuncia generalmente con una debilidad persistente o espasmos en un brazo o pierna, o en los músculos que controlan el habla o la deglución. La enfermedad se extiende de una parte del cuerpo a otra, casi siempre a partes adyacentes entre sí, en este momento los puntos de partida de un análisis neurológico son los antecedentes médicos y familiares y un examen médico minucioso. La persona se someterá a pruebas sencillas del funcionamiento de músculos y nervios en el consultorio médico. El paso siguiente es un electromiograma (EMG), mide las señales que corren entre los nervios y músculos para ver si existe un patrón congruente con ELA, de ser así, se ordenan más estudios.

Para la confirmación de la afectación difusa o multifocal de las motoneuronas, cuando aún no es evidente por la clínica, son esenciales como se cita los hallazgos del estudio EMG-ENG, que debe mostrar signos de denervación activa en los músculos afectos y en otros clínicamente normales a otro nivel, junto a la conservación de las velocidades de conducción motora y sensitiva, el diagnóstico no debe hacerse de manera confiada a menos que dichos cambios se

encuentren en al menos tres extremidades. Con la misma finalidad en casos dudosos, se pueden practicar biopsias de varios músculos de territorios distintos, que mostraran una atrofia neurógena en evolución.

Las enfermedades con las que se puede confundir ELA se descarta por neuroimagen (de la médula espinal y del cerebro), a ser posible por resonancia magnética (RM), que es más fiable y cómoda que la mielo-TAC. El LCR en la ELA debe ser normal, aunque la proteinorraquia puede elevarse ligeramente; pero el hallazgo de una mínima pleocitosis o aumentos de proteínas totales por encima de 100 mg% deben poner en duda el diagnóstico de enfermedad degenerativa de motoneuronas.

Aunque los hallazgos del EMG permiten, en general, distinguir con seguridad las atrofas neurógenas de las enfermedades musculares, se realizan también pruebas de sangre para excluir enfermedades semejantes, la CK (Creatinina fosfocinasa sérica) en la ELA es normal o ligeramente elevada, mientras que suele estar más elevada en polimiositis y en la glucogenosis.

El estudio exhaustivo de neuroimagen y de laboratorio, e incluso la biopsia neuromuscular deben considerarse obligados en el estudio de todo paciente con sospecha de ELA, con excepción de un estudio genético que puede revelar el origen de la enfermedad en un porcentaje pequeño de casos, el diagnóstico de ELA es un procedimiento de "descarte".

La mayoría de los laboratorios comerciales realizan solamente estudios para detectar las mutaciones de los genes SOD1. Puede disponerse de otros tipos de pruebas mediante estudios especiales, para personas con síntomas o para las que tengan antecedentes familiares de ELA que se encuentren en la etapa de toma de decisiones respecto a la planeación familiar. (17,47,60) En 1990, se elaboraron unos criterios diagnósticos en una reunión internacional en EL Escorial, que clasifican la certeza diagnóstica en posible, probable y definitiva, así mismo se han establecido criterios para el diagnóstico de la ELA familiar y que se exponen en las tablas siguientes (TABLA 6,7,8), en caso de duda, la mejor ayuda es el paso de un período de tiempo prudencial, durante el cual la naturaleza progresiva y selectiva de la enfermedad debe quedar bien aclarada.

TABLA 6. CRITERIOS DE EL ESCORIAL PARA EL DIAGNOSTICO DE ELA

El diagnóstico de ELA requiere la presencia de:

1. Signos de NMI (incluyendo alteraciones electromiográficas en músculos clínicamente normales)
2. Signos de NMS.
3. Progresión de la enfermedad.

El diagnóstico de ELA requiere la ausencia de:

1. Signos sensitivos.
2. Alteraciones esfinterianas.
3. Alteraciones visuales.
4. Disfunción autonómica.
5. Enfermedad de Parkinson.
6. Demencia de tipo Alzheimer.
7. Síndromes que pueden simular una ELA.

NMS: Neurona motora superior, NMI: Neurona motora inferior.(61)

TABLA 7. CATEGORIAS DIAGNOSTICAS EN ELA

1. ELA definida

Signos de NMS y de NMI (incluyendo alteraciones EMG) en 3 regiones*.

2. ELA probable

Signos de NMS y NMI en 2 regiones, con los signos de NMS por encima de los de NMI.

3. ELA posible

Signos de NMS y de NMI en una región, o signos de NMS en 2 o 3 regiones.

4. Sospecha de ELA

Signos de NMI en 2 o 3 regiones.

*Región: Tronco cerebral, médula cervical, médula dorsal, médula lumbosacra.

EMG: Electromiograma.(61)

TABLA 8. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS A REALIZAR EN PACIENTES CON SOSPECHA DE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA

1. Estudios electrofisiológicos:

Neurografía sensitiva, para descartar polineuropatías sensitivas.

Neurografía motora que incluya la estimulación de puntos proximales de al menos 2 nervios motores para descartar bloqueos de conducción.

Electromiografía de músculos proximales y distales de las 4 extremidades, que puede ampliarse a músculos craneales y paravertebrales dorsales.

Estimulación magnética transcortical para confirmar afectación de primera neurona motora.

2. Técnicas de neuroimagen (RM mejor que TAC) centrada según sospecha clínica.

3. Pruebas de laboratorio:

Hemograma y bioquímica básicos.

Creatinfosfocinasa.

(CONTINUACION)

Pruebas de función tiroidea (TSH, T3, T4).

Dosificación de vitamina B12 y ácido fólico.

Plomo (plumbemia y excreción urinaria de plomo en 24 horas) y otros metales, según sospecha sólo en caso de que ésta sea epidemiológica.

Serología luética.

Inmunolectroforesis de sangre y orina.

Dosificación de anticuerpos antigangliósidos sólo en casos de afectación exclusiva de segunda neurona motora.

Punción lumbar sólo en casos seleccionados.

Estudio genético en ELA familiar.

Hexosaminidasa A en menores de 40 años.

4. Pruebas funcionales respiratorias (capacidad vital y presiones máximas).

(61)

3.5.6 CARACTERISTICAS

La Esclerosis Lateral Amiotrófica se caracteriza por el daño selectivo de las neuronas motoras tanto superiores (corteza cerebral) como inferiores (médula espinal), hay degeneración de los fascículos corticospinales (esclerosis lateral) en la médula espinal, que produce parálisis de neurona motora superior en las extremidades, la parálisis muscular se relaciona con la ausencia de atrofia (amiotrófica), hipertonía y reflejos tendinosos profundos exagerados, se caracteriza clínicamente por debilidad y desgaste variable de los músculos, la atrofia muscular es de comienzo asimétrico asociada a signos piramidales pero sin trastornos sensitivos, que en meses o unos pocos años se disemina por todos los músculos estriados del cuerpo excepto corazón, musculatura ocular extrínseca y esfínteres. (17,27,47,58)

3.6 ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

3.6.1 DEFINICION

La enfermedad de Huntington (EH) descrita por George Huntington en 1872, es un trastorno neurodegenerativo, crónico, progresivo y hereditario del Sistema Nervioso que ocasiona movimientos coreiformes, involuntarios y progresivos, alteraciones psicológicas y demencia. Ataca a varones y mujeres de todas las razas, de prevalencia baja de 4 a 10 por 100,000 habitantes. En México existen alrededor de 800 personas con EH.

En virtud de su transmisión como rasgo genético dominante autosómico, de penetrancia casi completa, el 3% son casos esporádicos, generalmente se presenta entre los 30 y 40 años, presentándose una forma juvenil 5% de los casos y la EH infantil la más rara 1%.(4,12,65,66,90)

3.6.2 FISIOPATOLOGIA

El mecanismo fisiopatológico sigue siendo una incógnita, y todavía no se sabe si la pérdida neuronal constituye un componente clave para la patogénesis o simplemente es una representación de la culminación de la enfermedad.

Hay atrofia, degeneración, selectiva y progresiva en el estriado (núcleo caudado y putamen) y en menor medida de la corteza, aunque macroscópicamente todo el cerebro se presenta atrofiado. El estriado se localiza en cerebro anterior y pertenece al Sistema Motor subcortical de los ganglios basales, que manda señales a la corteza cerebral a través del tálamo. Este Sistema está formado por el estriado, núcleo subtalámico, globo pálido (segmentos interno y externo) y sustancia negra (pars compacta y pars reticulata), además de participar fundamentalmente en el control del movimiento.

La atrofia global del cerebro conlleva una pérdida de 25 a 30% de peso del encéfalo en los casos avanzados que se explica más por la atrofia cortical y de la sustancia blanca subcortical.

Hay pérdida neuronal en zonas corticales relacionada con los pensamientos, memoria, percepción y juicio.

El mecanismo preciso de selectividad y la muerte neuronal permanece como un enigma, existen evidencias que sugieren que los procesos excitotóxicos, la disfunción en la energía metabólica y el estrés oxidativo están involucrados.

En el ganglio basal con frecuencia operan tres vías bioquímicas distintas en una forma balanceada: (1) El sistema dopaminérgico nigrostriatal, (2) el sistema colinérgico intraestriatal y (3) el sistema GABA-érgico, que se proyectan desde el estriado hacia el globo pálido y la sustancia negra. En la EH se presenta pérdida de las neuronas colinérgicas y GABA-érgicas intraestriatales. La pérdida de la vía GABA-érgica hacia el pálido externo libera inhibición, lo cual permite que se desarrollen las características hiperkinéticas de la EH.

Las investigaciones hacen pensar que la enfermedad pudiera depender de un desequilibrio de neurotransmisores encefálicos como se comenta anteriormente, las anomalías más relevantes en los tejidos afectados son la notable disminución de concentraciones del ácido gamma-aminobutírico (GABA) y glutamato, además hay deficiencia colinérgica (Acetilcolina-Ach-), por ende las funciones están disminuidas, (esta disminución inhibe la acción nerviosa) y las dopaminérgicas están potenciadas. (Fig.13)

Se ha hipotetizado que en las consecuencias neuropatológicas y neuroquímicas de la EH puede estar involucrada una sobreexcitación neuronal inducida por glutamato, donde la muerte neuronal se produce por la estimulación excesiva de los receptores a aminoácidos excitadores, particularmente del subtipo N-metil-D-aspartato (NMDA).

Los mecanismos de excitotoxicidad están basados en la sobreexcitación de las neuronas como resultado de la estimulación propagada y continua de los receptores a aminoácidos excitadores, lo que produce serias alteraciones en la fisiología de las neuronas, conduciéndolas a la muerte celular.

La teoría de la excitotoxicidad explica el mecanismo de muerte neuronal como una primera causa, pero una posible explicación de la neurotoxicidad del glutamato podrían ser también los déficits en la producción de energía mitocondrial, por lo tanto, se hipotetizó que las alteraciones en la fosforilación oxidativa pueden ser el déficit primario que predispone a la degeneración neuronal secundaria a la toxicidad por glutamato.

Se discute el papel de una proteína denominada Huntingtina de 350 kD de peso que se encuentra por lo general en el organismo pero puede haber modificaciones importantes en sus

3144 aminoácidos, puede alterar los mecanismos energéticos y de transmisión celular y esta alteración del metabolismo puede producir la muerte celular.

El gen IT15 se localiza en los brazos cortos del cromosoma 4, en la región telomérica 4p16.3, la mutación se produce por un incremento en el número de trinucleótidos CAG (codificador glutamina) localizados en el extremo 5' del gen, en el primer exón, que codifica para una cadena de glutaminas de esta proteína, en la población en general se encuentran repetidos en un número inferior a las 30 repeticiones y en la población con la enfermedad en un número superior a las 36 repeticiones, pudiendo superar las 100.

El defecto hipotéticamente se produciría por una ganancia de función, confiriendo a la proteína nuevas propiedades, que favorece una apoptosis estrechamente relacionada con el número de repeticiones, se ve incrementada por la presencia de una mayor cantidad del aminoácido glutamina contenido en la Huntingtina, provocando que la proteasa apopaina incremente su digestión, dando como resultado la degeneración neuronal, esta proteína anómala por repeticiones de poliglutamina va asociada a otras proteínas y está involucrada, probablemente, en el transporte axonal retrógrado de ciertas sustancias en los microtúbulos.

En estudios con ratones transgénicos a los que se les indujo la mutación del gen de EH, neuroquímicamente estos muestran cambios en los receptores a dopamina y glutamato.

Se considera a este modelo como el que expresa mejor la enfermedad. (4,10,12,26,65,67,68)

**SECUENCIA DE NEURONAS AFECTADAS EN EL PARKINSONISMO Y EN LA
COREA DE HUNTINGTON**

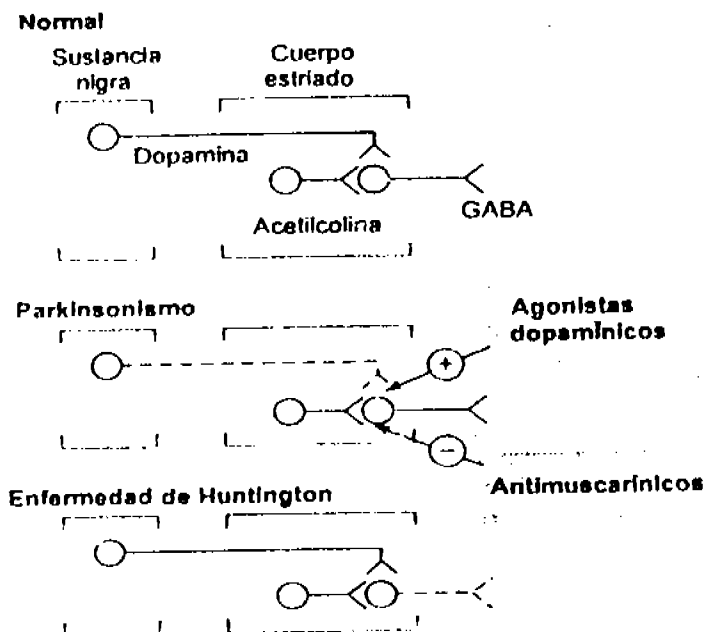


Fig.13. Representación esquemática de la secuencia de neuronas afectadas en el parkinsonismo y en la corea de Huntington. **ARRIBA:** Neuronas en el encéfalo normal. **CENTRO:** Neuronas en enfermedad de Parkinson. La neurona dopaminérgica no aparece. **ABAJO:** Neuronas en la enfermedad de Huntington. No hay neurona GABAérgica.(26)

3.6.3 ETIOLOGIA

Hasta el momento se conoce parcialmente el origen de esta enfermedad, los investigadores han concluido que es una enfermedad genética y hereditaria que sigue un modelo de herencia autosómico dominante. El gen alterado se transmite de una a otra generación, la descendencia de un paciente tiene un 50% de riesgo de heredarlo, la prevalencia es de 1/10 000 y aunque la clínica es variable la penetrancia es casi completa, por lo que la mayoría de los portadores del gen de la EH alterado desarrollará siempre la enfermedad a lo largo de su vida.

Este gen se conoce actualmente como HD (o IT15), es un gen polimórfico es decir tiene varios alelos (variantes del gen) y codifica para la proteína Huntingtina de 3.144 aa, en su extremo 5' en el primer exón, se encuentra repetido en la población de afectados en un número de veces superior al de la población general, estas secuencias inestables dan lugar a un nuevo tipo de mutación conocida como mutación dinámica por diferenciarse de los clásicos esquemas mendelianos que producen las otras mutaciones (estática).

Las secuencias inestables son causadas por un incremento en el número de repeticiones de un trinucleótido que puede ser extra o intragénico, pero que va a asociarse a la enfermedad; en la población general se transmiten de forma estable, mientras que en los afectados presenta una gran inestabilidad tanto inter como intrageneracional.

Existe una relación inversa entre el número de repeticiones CAG y la edad de presentación de la enfermedad, a mayor número de repeticiones, más baja edad de presentación, el fenómeno de anticipación (el que la enfermedad se presenta más temprano en los hijos que en los progenitores) se debe a la inestabilidad meiótica de la mutación, a medida que pasan las generaciones las repeticiones aumentan y los síntomas son más agresivos.

La enfermedad se presenta a edades más tempranas en la descendencia cuando ésta es transmitida por vía paterna, de tal manera que el 80% de las formas juveniles de la EH son transmitidas por varones, ya que la expansión del triplete está favorecida por la división celular, más frecuente en la espermatogénesis (fenómeno de imprinting).

La presencia del gen de la EH requiere de un tiempo de latencia, variable fundamentalmente en relación con la cantidad de defecto genético y es posible que con otros factores (probablemente genéticos) intra o extrínsecos todavía no bien conocidos para producir la lesión neuronal y comenzar con la sintomatología.

Las mutaciones ocurren de manera espontánea, probablemente se inducen por factores ambientales, como la radiación, los medicamentos o infecciones virales, la edad avanzada de la madre o la del padre, también favorece las mutaciones, pero de distinto tipo.

En la mujer la meiosis se completa solo al momento de la ovulación y la no disyunción cromosómica es más frecuente en los óvulos viejos. El riesgo de un óvulo aneuploide aumenta y se convierte en preocupación clínica mayor a partir de mujeres de 30 años de edad.

En varones las mutaciones sutiles, que afectan secuencias de nucleótidos, aumentan con la edad. La descendencia de varones mayores de 40 años tienen riesgo aumentado de sufrir trastornos mendelianos en particular autosómicos dominantes.

(17,66,67,69)

3.6.4 CUADRO CLINICO

El mal suele comenzar entre los 35 y 45 años, pueden aparecer los síntomas desde la primera década hasta la novena de vida, con evolución lenta hasta la muerte en 10 a 30 años.

En la EH juvenil las manifestaciones aparecen antes de los 20 años de edad y la EH infantil se presenta antes de los 10 años. Juntas constituyen el entre el 5 y 12% de los casos.

El síntoma inicial que se reporta con mayor frecuencia en la forma infantil y juvenil son alteraciones conductuales y cognitivas (demencia temprana), posteriormente alteraciones predominantemente en la marcha y acinesia, corea menos prominente, caídas frecuentes, epilepsia y una pobre expectativa de vida.

Los signos clínicos más notables son los movimientos involuntarios anormales atribuidos a un desequilibrio en neurotransmisores de los ganglios basales principalmente GABA, como flexión, giros constantes e incontrolables que no tiene finalidad ni ritmo, todos los músculos están afectados, los movimientos de la cara producen tics y gesticulaciones, el habla y la marcha se desorganiza al punto en que termina por ser imposible, la masticación y la deglución son difíciles y es constante el riesgo de broncoaspiración y asfixia, se pierde el control de la vejiga y recto, lo anterior se denomina corea que puede presentarse al inicio o en otros estadios de la enfermedad, esta con el avance de la enfermedad se vuelve más brusca (a tipo de saltos o sacudidas) se exacerba con la acción, emociones y la concentración, pérdida de peso y, a menudo, perturbaciones emocionales y psiquiátricas se presentan en un 24 al 79% de los pacientes como irritabilidad, ansiedad, agresividad, psicosis (alta incidencia), cambios de personalidad, trastornos del sueño, impaciencia, ira, depresión profunda (alta incidencia), tendencias suicidas, apatía o euforia, trastornos sexuales tanto hiposexualidad (impotencia) como hipersexualidad que lleva a la agresión sexual y parafilias, se trastoran memoria y juicio, alucinaciones, delirios, paranoia anteceden a la aparición de los movimientos desarticulados, los síntomas emocionales suelen perder intensidad al evolucionar el trastorno.

Regularmente un signo temprano es una trayectoria con brincos de la mano cuando se trata de tocar un punto, en especial cuando se trata de llegar al objetivo, después aparecen los movimientos coreiformes hipercinéticos que aumentan de manera gradual hasta que incapacitan al paciente, el lenguaje se vuelve difícil hasta hacerse incomprensible.

En etapas avanzadas el paciente se encuentra generalmente acinético con mutismo y severa rigidez de todas las articulaciones, con escasos movimientos involuntarios a tipo de sacudidas mioclónicas, al final surge demencia. Al final la persona afectada se vuelve totalmente inválida incapaz de comunicarse y requerirá cuidados por completo. En última instancia, mueren por insuficiencia cardíaca, neumonía o infección, como resultado de una caída o como resultado de la inmovilidad.(3,4,7,10,65,70)

3.6.5 DIAGNOSTICO

El diagnóstico es sencillo cuando la persona consulta por la corea progresiva, demencia o manifestaciones psiquiátricas y existen antecedentes familiares con herencia autosómica dominante. Cuando la presentación clínica es atípica o la historia familiar esta ausente, el diagnóstico clínico a menudo resulta problemático.

La historia familiar es la piedra angular en el diagnóstico de EH. En muchos casos se identifica un pariente con manifestaciones típicas de la enfermedad, así como otros miembros de la misma rama familiar. En otros casos la información obtenida es muy reducida y se puede inferir el diagnóstico ante un pariente fallecido prematuramente en un establecimiento especializado, con trastorno de conducta, abandono del hogar, corea o impersistencia motora.

Los exámenes complementarios habituales sean bioquímicos, neurofisiológicos o de imagen no aportan datos específicos.

Técnicas de imagenología. Los estudios de gabinete útiles para visualizar alteraciones en estructuras superiores del SNC son la tomografía computarizada con la que se observan los ventrículos encajonados y la tomografía por emisión de positrones (PET) e IRM (resonancia magnética) que demuestra un hipometabolismo (disminución del empleo) de la glucosa en estriado (núcleo caudado y putamen) pese a que las manifestaciones clínicas son mínimas. Las técnicas de imagenología funcional, tanto PET como SPET (tomografía por emisión de fotón único) han sido utilizadas para estudiar in vivo, los cambios cerebrales locales característicos de la EH.

En las imágenes de resonancia magnética, la atrofia estriatal especialmente del caudado es muy sugestiva y se puede cuantificar y mapear los depósitos paramagnéticos estriatales de hierro. El estudio permite igualmente descartar causas lesionales vascular u otra de corea.

La espectroscopia por resonancia magneto-nuclear es un instrumento no invasivo que permite determinar in vivo marcadores específicos como el N-acetil aspartato (neuronal), el mio-inositol (glial), metabolitos energéticos, osmolitos, y neurotransmisores (GABA; glutamato). En la EH se ha encontrado un pico de lactato en todos los pacientes así como en los portadores de la mutación, mientras en índice N-acetil-aspartato (NAA)/colina, hay reducción significativa y proporcional a la pérdida neuronal en pacientes sintomáticos. Tanto la reducción de NAA y la elevación de lactato correlaciona con la duración de los síntomas y el número de repetidos.

El diagnóstico se confirma por el análisis del ADN al permitir identificar la expansión del trinucleótido en el gen HD (IT15) el cual en la población general se sitúa entre 10 30 repeticiones, y en la población con EH, ésta presenta se presenta a partir de las 36 repeticiones, pudiendo superar las 100, el porcentaje de no penetrancia es tanto mayor cuanto menor sea el número de repeticiones de CAG.

El análisis de las mutaciones de los desordenes genéticos se hacen por electroforesis capilar.

El marcador genético de la enfermedad de Huntington permite identificar a los individuos presintomáticos que desarrollarán la enfermedad. Aunque esta prueba presintomática puede eliminar la incertidumbre, no ofrece esperanza de curación ni determinación específica de su inicio, lo que conlleva a problemas éticos y sociales, haya un acuerdo internacional en que el diagnóstico no debe realizarse en menores de 18 años y principalmente los laboratorios comerciales no deberían hacerlo, sin un programa previo de consejo genético, el diagnóstico preventivo debe manejarse siempre con los principios de autonomía y confidencialidad.

Cuando el gen fue clonado el diagnóstico de exclusión y predictivo se pudo realizar detectando directamente al gen lo cual lo simplifico pues podía hacerse en un solo individuo y en forma más confiable, hallazgos recientes de la falta de penetrancia del gen han complicado el diagnóstico predictivo ya que un individuo con alelos entre 36 y 39 repetidos puede no llegar a enfermarse, por otro lado la existencia de individuos con una enfermedad clínicamente similar pero sin la expansión en el gen HD (IT15) hace necesario el solicitar muestra de un individuo afectado de la familia para confirmar la expansión del trinucleotido CAG y de no encontrarla, habrá que pensar en buscar ligamientos con marcadores del cromosoma 20.

El diagnóstico prenatal es aconsejable que no se realice si la pareja no contempla la terminación del embarazo si el producto está afectado, ya que si continúa el embarazo el niño nacerá con el diagnóstico y muchas posibilidades de ser estigmatizado y discriminado.

El diagnóstico genético pre-implantación in vitro ha sido realizado ya en casos de EH, consiste en tomar 1 ó 2 células en el estadio en el que existen de 8 a 16 células que no afecta la viabilidad del embrión y se realiza el diagnóstico molecular mediante PCR (TABLA 9).

La EH no debe atribuirse a pacientes que presentan corea sin antecedentes familiares, hasta que se hayan excluido otras causas de esta mediante la clínica y con pruebas de laboratorio, las bases del diagnóstico se especifican en la tabla 10.

Si el paciente acude al médico solo con insuficiencia intelectual progresiva, es posible que la enfermedad no pueda diferenciarse de otras causas de demencia, a menos que exista un antecedente familiar característico o se desarrolle discinesia, durante el progreso de la enfermedad la demencia también avanza, la diferenciación de esta enfermedad y la de Alzheimer se hace por la alta incidencia de depresión y psicosis que presentan los pacientes con EH. (4,12,17,47,65,66,71)

TABLA 9. ESTUDIO DEL GEN DE LA EH

El estudio del gen de la EH es de gran utilidad por la rapidez, economía y fiabilidad diagnóstica, por ello está indicado en una serie de situaciones claras:

1. Confirmación diagnóstica en individuos con claros síntomas de la enfermedad y antecedentes familiares.
2. En individuos con síntomas neurológicos que sugieran la enfermedad aun cuando no existan antecedentes.
3. En coreas seniles especialmente cuando son familiares.

De igual forma el test diagnóstico tiene gran utilidad en individuos asintomáticos que quieren planificar su vida futura, por ello esta igualmente indicado en:

4. En individuos con riesgo de padecer la enfermedad que quieren conocer su condición, siempre que se respete la normativa de la AICH.

Finalmente y como contrapartida este tipo de estudios no está indicado en determinadas circunstancias que puedan atentar contra la autonomía del individuo o la confidencialidad de la información, como pueden ser:

Menores de edad salvo que exista una sospecha clínica.

En muestras de individuos asintomáticos o muestras anónimas remitidas sin que reúnan las suficientes garantías sobre la confidencialidad y tratamiento que se va a dar a la información o a como se van a transmitir los resultados.

(67)

**TABLA 10. BASES PARA EL DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD DE
HUNTINGTON**

- Inicios graduales y progresivos de corea y demencia.
- Antecedente familiar de este trastorno.
- El gen responsable se ha identificado en el cromosoma 4.

(17)

3.6.6 CARACTERISTICAS

Es un padecimiento neurodegenerativo, progresivo y hereditario que se transmite con un patrón de herencia autosómico dominante de penetrancia casi completa, se presenta de manera insidiosa trastornos motores frecuentemente corea aunque no es el único, alteraciones psiquiátricas (principalmente depresión y psicosis), emocionales, y cognitivas como alteración de atención/concentración, disminución de la velocidad del procesamiento cognitivo, deficiencias del lenguaje y la memoria (demencia), alteraciones visuoespaciales y problemas ejecutivos, la incapacitación del individuo en un período de tiempo que oscila entre los 10 y 20 años desde el inicio de los primeros síntomas.

Se caracteriza anatómicamente por cambios degenerativos selectivos bilaterales principalmente en el estriado y pérdida de células nerviosas en este complejo, además de estructuras funcionalmente relacionadas, pérdida del ácido-gamma-aminobutírico (GABA) contenido en las células espinosas mediana, acompañándose de astrocitosis fibrilar, predominio dopaminérgico y reducción colinérgica.

La mutación causal es la expansión de un trinucleótido repetido, el triplete CAG.

Los pacientes jóvenes heredan el gen a través del padre 10 veces más frecuentemente que de la madre.(3,7,12,17,65, 67,72)

4. MANEJO TERAPEUTICO PARA ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las alternativas terapéuticas con que hoy se cuenta para tratar los trastornos neurodegenerativos son sólo de tipo sintomático, es decir, no alteran el curso ni el avance de la enfermedad de base. Las medidas terapéuticas sintomáticas más eficaces son las que se aplican en la EP; puede emplearse gran número de fármacos de diversas clases farmacológicas y terapias no farmacológicas, y cuando se aplican con habilidad, pueden tener un fuerte efecto en el tiempo esperado de vida y la capacidad funcional. Los tratamientos disponibles para Alzheimer, EH y ELA son menos satisfactorios, aun cuando pueden ofrecer una contribución importante al bienestar del paciente.

Debe haber una excelente integración del tratamiento médico, social, conductual y psicológico, el paciente siempre debe ser visto desde una óptica distinta, ya que los tratamientos varían de acuerdo al estado del paciente, su calidad de vida y reserva funcional, no siempre se debe buscar una solución real al problema del enfermo, sino tal vez después de una evaluación certera de cada caso en particular, determinar los posibles riesgos y beneficios, y luego sí decidir una estrategia terapéutica farmacológica y no farmacológica, buscando siempre una calidad de vida apropiada.

El primer paso en el manejo de estos pacientes es la educación de paciente y su familia acerca de la naturaleza de la enfermedad y el pronóstico.(3,17,33,65)

El Q.F.B. como parte del equipo de salud tiene los conocimientos para identificar reacciones curativas y perjudiciales e interacciones farmacológicas, y emprender medidas para corregirlas o evitarlas e implementar manejos terapéuticos individuales.

El Farmacéutico informa al paciente de cómo debe administrarse el medicamento, frecuencia, la dosis adecuada para su edad, sexo, tiempo de digestión, peso y durante cuanto tiempo lo debe de tomar, modo de almacenaje del medicamento, etc ., también sobre medicamentos alternativos.

4.1 CONCEPTO DE MANEJO TERAPEUTICO

El manejo terapéutico es considerado como la opción terapéutica apropiada para un paciente en enfermedades agudas o crónicas; a través de individualizar la terapia farmacológica (correcto uso de medicamentos), como no farmacológica (dieta, hábitos higiénicos, reposo, etc.), mediante el establecimiento de consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que presente cada paciente, así como el señalamiento de cambios en su estilo de vida, con el fin de restablecer el estado de salud y mantener la calidad de vida de éste.

El objetivo del manejo terapéutico es disminuir complicaciones o cuadros agudos, que pongan en riesgo la vida del paciente, así como evitar el alargamiento del tratamiento o recaídas.

Al administrar medicamentos debemos tomar en cuenta diversas variables que determinarán el grado de efecto de éstos y por tanto el éxito de la terapia, como son: la variabilidad biológica, la edad, la presencia de reacciones adversas, interacciones farmacológicas (fármaco-alimento, fármaco-fármaco, etc.), así como la tolerancia y toxicidad entre otros.(73)

Los tipos de terapias preventiva, farmacológicas y no farmacológicas, se describen a continuación.

TRATAMIENTO PREVENTIVO

El tratamiento preventivo es el conjunto de medios y acciones que se toman para evitar una enfermedad, el tratamiento ideal incluye la adopción de medidas encaminadas a interrumpir la cadena de transmisión en caso de una infección, la aplicación de métodos de inmunoprofilaxis, etc.

En el caso de las enfermedades degenerativas del SNC puesto que su etiología se conoce parcialmente, su prevención sigue en investigación.(73)

MANEJO FARMACOLOGICO

El tratamiento farmacológico es la administración de uno ó más medicamentos que se le indican a un paciente, los cuáles están relacionados con la enfermedad, con el fin de combatir los factores etiológicos, las alteraciones funcionales y los trastornos orgánicos para restablecer y conservar la salud.

Por consiguiente, el farmacéutico al ser el profesional que más conoce sobre medicamentos y sus uso en los diferentes padecimientos, juega un papel importante en el tratamiento farmacológico asegurándose que el medicamento que el paciente toma es seguro y efectivo, así como el indicado de acuerdo a su enfermedad y que la dosis, vía de administración, intervalo de dosificación entre cada toma, interacciones farmacológicas y duración del tratamiento sean correctos para las necesidades del paciente,

Se puede decir que el propósito de una terapia farmacológica para las enfermedades degenerativas del SNC hasta el momento, es principalmente sintomático.

Estas enfermedades son un problema de salud que se publica constantemente por su alta prevalencia, cronicidad y la eficacia limitada de las terapias.

A continuación se hace referencia de los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de las cuatro enfermedades degenerativas del SNC prototipo.(74)

MANEJO NO FARMACOLOGICO

Los tratamientos no farmacológicos tienen como finalidad mejorar la calidad de vida de los pacientes y aliviar la situación penosa de los cuidadores.

El tratamiento debe consistir primeramente en tranquilizar al paciente y familiares acerca de la relativa benignidad de su enfermedad. Los pacientes deben seguir una vida lo más normal que se pueda, bajo la vigilancia de su médico.

Se puede decir que el tratamiento no farmacológico de estas enfermedades es fundamentalmente de apoyo. Sin embargo, se deben considerar algunos factores que posteriormente se mencionaran.(47)

4.2 MANEJO TERAPEUTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Este padecimiento es un proceso crónico que atraviesa diversas etapas donde las lesiones cerebrales varían en intensidad y extensión, consecuencias, grado de afectación cognoscitiva, alteraciones conductuales y la interferencia en la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria, también difieren según el momento evolutivo.

Solo en ciertos estadios de la enfermedad aparecen determinadas manifestaciones por lo que el tratamiento preventivo, farmacológico y no farmacológico, no puede ser el mismo durante todo el curso del proceso.

Debe considerarse como un tratamiento que comienza cuando la demencia es leve y se modifica según los síntomas.

El objetivo fundamental del tratamiento sobre todo en la fase inicial debe ser enlentecer el curso de la enfermedad mediante un tratamiento de supuesta acción neuroprotectora, a continuación es necesario exponer a la familia la conveniencia de tratar de forma sintomática el defecto cognoscitivo mediante medicación anticolinesterásica y con un programa de estimulación neuropsicológica que puede ser gratificante para el paciente y sus familiares, si existe depresión valorar su contribución al comportamiento del enfermo y tratarla. Asesorar al paciente y familiares con el fin de que comprendan y acepten las consecuencias de la enfermedad.(92)

4.2.1 TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Existe gran interés en los mecanismos que llevan a la muerte celular, sobre todo el estrés oxidativo, y lo más razonable es probablemente comenzar el tratamiento con una acción de tipo neuroprotector con el objetivo de retrasar o enlentecer el curso de la enfermedad mediante sustancias antioxidantes como la vitamina E y la selegina.(91)

La actividad antioxidante de la vitamina E y su acción sobre la lesión celular relacionada con el depósito de amiloide se ha demostrado experimentalmente por algunos investigadores, y en otros estudios no es muy significativo, la vitamina E es superior al placebo disminuyendo el empeoramiento de la capacidad funcional del enfermo, aunque no se ha demostrado ningún efecto sobre la afectación cognoscitiva. Se puede indicar a pacientes con enfermedad de Alzheimer con demencia moderada en dosis de 1,000 UI, 2 veces al día por vía oral, es aconsejable puesto que no tiene prácticamente efectos adversos, incompatibilidades o contraindicaciones.

Se han comunicado efectos beneficiosos a largo plazo con selegilina, Egb761 que es un extracto de la planta Ginkgo Biloba ya que previenen el daño citotóxico que causan los radicales libres ($\cdot\text{OH}$) y usando antiinflamatorios y estrógenos como preventivos, se ha demostrado en investigaciones ser superior al placebo para disminuir la velocidad de progresión de la afectación funcional de los pacientes con demencia moderada, pero su actividad no fue mayor que la de la vitamina E sola o que la administración conjunta de ambos productos, por lo que no parece tener ventajas sobre la vitamina E, otros estudios sugieren que la selegilina proporciona una mejoría de las alteraciones cognoscitivas y conductuales. Por lo que podría estar indicada en lugar de la vitamina E si se confirma este efecto positivo, dado su efecto estimulante, podría emplearse como medicamento de primera elección si el paciente esta deprimido, apático o somnoliento, aunque aquí se debería prestar atención a la asociación con ciertos antidepresivos. Se administra por vía oral, en dosis inicial de media a una tableta de 5 mg por la mañana o en dos administraciones diarias, la dosis de mantenimiento es de una tableta cada 12 hrs. Es bien tolerada, no necesita precauciones especiales con los alimentos ni

con los simpaticomiméticos. De forma esporádica puede producir hipotensión, nerviosismo, ansiedad, cefalea e insomnio.

El uso de indometacina y otros antiinflamatorios no esteroideos reduce el riesgo de padecer EA, probablemente contrarrestando los fenómenos inflamatorios secundarios al depósito amiloide.

Los estrógenos protegen las neuronas por su acción antioxidante y antiamiloidogénica, el 17 betaestradiol disminuye la liberación del péptido ab, tanto en cultivos de origen animal, como humano, dificulta el aumento de la deposición cerebral de este péptido en animales ovariectomizados, el estradiol puede aumentar la actividad de la proteína cinasa C, lo que aumenta el clivaje a través de la vía alfa secretasa, el cese de la producción hormonal en la mujer postmenopáusica puede facilitar la deposición del péptido ab al aumentar la concentración local tanto del péptido ab40, como del ab42, y al contrario, la administración de estrógenos puede disminuir el depósito de estas sustancias, de esta forma, los estrógenos podrían disminuir el riesgo de padecer EA, retrasar su comienzo o ambas cosas.

La información acumulada hasta el momento es muy amplia pero insuficiente todavía para recomendar su utilización fuera de ensayos clínicos controlados.

En distintos estudios se investiga la existencia de factores de riesgo para la entidad, que sean modificables y por lo tanto susceptibles de intervención temprana, como sedentarismo, comida alta en grasa ya que se ha asociado una menor incidencia de la enfermedad con niveles bajos de colesterol.

Por lo que se recomienda una alimentación balanceada como ingerir jugos de frutas, consumo de pescado, evitar el tabaco, realizar ejercicio, tener actividad intelectual continua, es decir un estilo de vida saludable. (12,14,16,17,19,25,34,78,79,80,82,87,91)

4.2.2 MANEJO FARMACOLOGICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El abordaje terapéutico de la EA tiene que realizarse desde una perspectiva multifactorial.

El carácter heterogéneo de la enfermedad indica que las variantes interindividuales de respuesta terapéutica van a ser tan diversas como las estrategias empleadas hasta el momento.

El sexo del paciente se debe tener en cuenta a la hora de establecer políticas de tratamiento de la enfermedad, ya que sin duda, hombres y mujeres viven la vida de forma diferente y sustentan valores igualmente distintos.

Los sistemas de neurotransmisión más alterados son el colinérgico. Aunque el trastorno neuroquímico puede representar un epifenómeno de la neuropatología subyacente al genotipo EA, una de las estrategias más investigadas es la de la posible reparación del déficit neuroquímico con una terapia sustitutiva. Lamentablemente aún no se ha podido encontrar el fármaco adecuado que detenga la progresión de la EA, a pesar de la enorme cantidad de productos ensayados, no obstante gracias a los medicamentos sintomáticos los pacientes logran una mejor calidad de vida y mayor independencia funcional.

Las principales estrategias empleadas hasta el momento para tratar la EA se han circunscrito a:

- a) Un abordaje farmacológico empírico.
- b) Un tratamiento psicofarmacológico complementario, para el control de la sintomatología conductual concomitante (ansiedad, depresión, psicosis), que ocasionalmente complica y agrava el cuadro clínico de EA al interferir con los sistemas de neurotransmisión central.
- c) Un tratamiento neuropsicológico y conductual basado en el soporte psicosocial.
- d) El diseño de estrategias terapéuticas combinadas en régimen de institucionalización.

El primer paso en el manejo de un paciente demente es la búsqueda y corrección de factores tratables que contribuyan al estado confusional, como:

1. Descontinuar los medicamentos no esenciales en particular sedantes e hipnóticos.
2. Proporcionar confort y seguridad al paciente.
3. Proporcionar nutrición e hidratación adecuadas.

4. Tratar los problemas médicos coexistentes como insuficiencia cardíaca, anemia e infecciones. La mejoría en estas condiciones puede dar como resultado una mejoría impactante en el comportamiento y los trastornos funcionales.

5. Después de excluir las causas subyacentes y se optimiza la manipulación ambiental, deberá tratarse el comportamiento anormal mediante fármacos como se describe posteriormente.

Se recomiendan los antiinflamatorios, así como estrógenos que mejoran las funciones cognitivas al incrementar el flujo sanguíneo cerebral, aunque pueden causar cáncer de útero y mama, para prevenir efectos adversos en estos órganos se está usando el sustituto equilina ya que tiene menor afinidad por sus receptores.

Una alternativa más es el uso de bloqueadores de canales de calcio, pues una pérdida en la regulación de este ión puede causar la muerte celular en el tejido nervioso.

El tratamiento de los síntomas no cognitivos con antidepresivos y neurolépticos de nueva generación evita en parte los efectos secundarios tan nocivos en los enfermos dementes (hipotensión postural, caídas, retención urinaria, parkinsonismo) de los fármacos más clásicos.

Deben adoptarse sin dudarlo las terapias coadyuvantes no farmacológicas y restringir al máximo el uso de psicofármacos, reservándolos para situaciones realmente necesarias.

El tratamiento debe esquematizarse en tres apartados fundamentales:

1. Comienzo del tratamiento, cuando las manifestaciones más importantes son las cognitivas y la enfermedad causa una demencia leve.
2. Fase de estado, durante la cual la demencia es inicialmente moderada y a medida que la enfermedad progresa, suelen aparecer las alteraciones conductuales.
3. Fase de demencia intensa en la que predominan las alteraciones graves del comportamiento, se plantea el internamiento de los pacientes y se llega a los estadios finales de la enfermedad.

Las pautas para el tratamiento y recomendaciones se resumen en la tabla 11 y 12.

TABLA II. PAUTAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

DEMENCIA LEVE: INICIO DEL TRATAMIENTO.

VALORAR Y TRATAR LOS PROCESOS QUE AFECTAN LA COGNICION.

PLANTEAR EL TRATAMIENTO NEUROPROTECTOR.

PLANTEAR EL TRATAMIENTO DE LA ALTERACION COGNOSCITIVA.

VALORAR EN SU CASO Y TRATAR LA DEPRESION.

DEMENCIA MODERADA: CONTINUACION DEL TRATAMIENTO.

CONTINUAR LOS TRATAMIENTOS NEUROPROTECTOR Y COGNOSCITIVO.

REEVALUAR EL TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO.

TRATAR LAS ALTERACIONES CONDUCTUALES QUE APAREZCAN.

PLANTEAR LA REDUCCION DE CIERTAS ACTIVIDADES DIARIAS Y LA INCAPACITACION LEGAL.

DEMENCIA GRAVE: (FASES TARDIAS DE LA ENFERMEDAD).

REEVALUAR LOS TRATAMIENTOS NEUROPROTECTOR Y COGNOSCITIVO.

RETIRAR PROBABLEMENTE EL TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO.

REEVALUAR LOS TRATAMIENTOS FARMACOLOGICOS CONDUCTUALES.

TRATAR LAS SUCESIVAS ALTERACIONES DEL COMPORTAMIENTO.

PLANTEARSE EL INTERNAMIENTO DEL PACIENTE.

(93)

TABLA 12. RECOMENDACIONES EN LA FASE DE DEMENCIA LEVE

VALORAR LOS PROCESOS QUE ALTEREN LA COGNICIÓN.

ALCOHOL, DROGAS, TÓXICOS.

**GRUPOS DE MEDICAMENTOS: HIPNÓTICOS, TRANQUILIZANTES,
ANTIDEPRESIVOS, ANTICOLINÉRGICOS.**

ALTERACIONES SENSORIALES: VISIÓN Y AUDICIÓN.

TRATAMIENTOS: TEOFILINA, DIGITALÍCOS, CORTICOIDES.

-INICIAR EL TRATAMIENTO NEUROPROTECTOR.

VITAMINA E.

SELEGILINA.

-INICIAR EL TRATAMIENTO DE LA ALTERACIÓN COGNOSCITIVA.

FARMACOLÓGICO: DONEPECILO, TACRINA.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.

-CONTINUAR CON EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS NO COGNOSCITIVOS.

VALORAR Y TRATAR LA DEPRESIÓN.

SI PRESENTA: FLUOXETINA.

SI PRESENTA INSOMNIO: TRAZODONA, MIANSERINA.

SI PRESENTA APATÍA ANSIEDAD: TRAZODONA.

INFORMACIÓN Y APOYO A LA FAMILIA.

(93)

TRATAMIENTO DE LA ALTERACIÓN COGNOSCITIVA

Esta alteración se relaciona con el déficit colinérgico, la mejoría de la neurotransmisión colinérgica se puede obtener, al menos teóricamente, por tres vías:

1. Aumentando la producción de acetilcolina mediante el uso de precursores de la síntesis de acetilcolina y fosfatidilcolina (lecitina). Aunque estos complementos por lo general se toleran bien, las pruebas efectuadas al azar no han mostrado eficacia clínica importante.

La inyección directa de agonistas colinérgicos en los ventrículos cerebrales, como betanecol parece tener ciertos efectos beneficiosos, aunque esto requiere implantación quirúrgica de un

reservorio que se conecta con el espacio subaracnoideo, y es muy engorroso y penetrante para su empleo práctico.

2. Disminuyendo la destrucción de acetilcolina mediante la inhibición de la acetilcolinesterasa, procedimiento que se ha mostrado eficaz.

Los tratamientos actuales como se menciono anteriormente se orientan a la estimulación de la neurotransmisión colinérgica, utilizando agonistas colinérgicos o inhibidores de la acetilcolinesterasa, que previene la destrucción (hidrólisis) de la acetilcolina endógena y aumenta su disponibilidad en la sinapsis, estos han sido probados para el tratamiento sintomático de EA.

Los inhibidores de la colinesterasa como tacrina previenen la destrucción neuronal al incrementar la disponibilidad de la acetilcolina y favorecer la disponibilidad del factor de neurorecimiento; con efectos positivos sobre el metabolismo del amiloide-B.

Los fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa han logrado estabilizar el curso evolutivo de la EA, durante un breve período de tiempo.

Aunque en los estadios leve a moderado producen beneficio cognitivo y pueden mejorar los síntomas de la conducta, sus efectos son más bien modestos, por otra son fármacos relativamente caros y aunque pueden retrasar la evolución natural de la enfermedad, ésta progresa irremediabilmente.

La indicación actual de los anticolinesterásicos en la demencia leve o moderada no se ajusta, a lo que se conoce de la correlación clínica/neuroquímica, pues el defecto colinérgico cerebral no es significativo más que en las fases avanzadas de la demencia por EA. Así, salvo que tengan un efecto patogénico y retrasen el desarrollo de la EA, su uso clínico sería más lógico en las fases avanzadas que en las iniciales. El sistema colinérgico es muy importante en la memoria y los tratamientos que modifiquen la neurotransmisión colinérgica deben verse como tratamiento sintomáticos del déficit de memoria. Se han ensayado precursores y agonistas sin éxito.

Los fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa se distinguen por su mecanismo de inhibición y se diferencian por su especificidad para el receptor y el tiempo necesario para que la colinesterasa vuelva a ser activa tras su administración. Según esto se dividen en 3 grupos

principales: irreversibles (componentes fosforados), reversibles (tacrina, velnacrina, donepezilo) y los carbamatos seudoirreversibles (fisostigmina y rivastigmina).

La eficacia de estos fármacos viene definida por el grado de inhibición de la colinesterasa, mientras que la eficiencia se relaciona con el nivel máximo de inhibición y los mínimos efectos secundarios, existiendo variabilidad interindividual en su tolerabilidad.

Para conseguir una máxima eficiencia es preciso iniciar el tratamiento con dosis bajas y aumentar progresivamente la dosis durante los primeros meses, disminuyendo así los efectos secundarios.

La dosis máxima de cada fármaco varía individualmente. En general, los primeros efectos secundarios colinérgicos que se observan clínicamente son enrojecimiento facial, dispepsia, náuseas, vómitos y diarrea, que suelen ser transitorios. A medida que aumenta la dosis pueden aparecer pérdida de apetito y bradicardia, que generalmente no son de tal gravedad que obligue a reducir la dosis.

El tratamiento de larga duración produce síntomas colinérgicos como parkinsonismo, inestabilidad, náuseas, vértigo, debilidad muscular y secreción nasal que puede precisar una reducción de la dosis e incluso la supresión del fármaco. (3,10,12,17,21,25,34,47,80,89)

Dentro de este grupo se encuentran los siguientes fármacos:

DONEPECILO

El clorhidrato de donepezilo pertenece a la familia de los piperínicos. Tiene acción inhibitoria específica y reversible de la acetilcolinesterasa, esta acción no es competitiva al inicio aunque sí lo es con el tiempo.

Esta indicado como auxiliar para el tratamiento de la demencia leve a moderada del tipo Alzheimer.

El fármaco ejerce su efecto terapéutico aumentando la función colinérgica del Sistema Nervioso Central. Esto se logra aumentando la concentración de acetilcolina mediante la inhibición reversible de su hidrólisis por la acetilcolinesterasa, una de las enzimas que la

hidrolizan, por lo que mejora el proceso de la memoria. La administración de dosis únicas de 5 y 10 mg/día produjeron una inhibición de la enzima del 63.6 y 77.3% respectivamente.

La acción del fármaco se focaliza en el cerebro e intestino delgado a diferencia de tacrina y fisostigmina, no actúa en el corazón ni en los músculos, de ahí su mejor tolerancia.

Si este mecanismo de acción propuesto es correcto, el efecto del donepecilo puede estar disminuido conforme el proceso de la enfermedad avanza y menos neuronas colinérgicas permanecen funcionalmente intactas. No hay evidencia de que el donepecilo altera el curso del proceso demencial de base.

Ha demostrado ser eficaz a la dosis de 5 mg al día por vía oral administrados en una dosis por la noche, si se tolera bien y el efecto se mantiene en meseta se incrementa la dosis a 10 mg diarios de 4 a 6 semanas, produce mayor beneficio y también más efectos secundarios.

Se suspende si no se observa beneficio comprobable (reportado por el personal de salud) después de 3 o 4 meses. Los estudios de extensión a 5 años demuestran que su eficacia se mantiene a largo plazo.

Puesto que es un anticolinesterásico con una mayor selectividad por el SNC que por los órganos periféricos, por lo que sus efectos secundarios son leves y no es hepatotóxico.

Siendo las más importantes: diarrea, calambres musculares, fatiga, náuseas, vómito o insomnio, estos efectos se atribuyen a la acción colinérgica del fármaco.

Otras molestias menos frecuentes fueron cefalea, resfriados, trastornos abdominales y mareos, se describieron algunos casos de síncope, bradicardia, y bloqueo sinoauricular y auriventricular.

La administración concomitante con otros fármacos fue bien tolerada. Se ha demostrado que las isoenzimas CYP3A4 y 2D6 del citocromo P450 intervienen en el metabolismo de este fármaco. El ketoconazol y la quinidina, inhibidores de la CYP3A4 y de 2D6, respectivamente también inhiben el metabolismo del donepecilo. Otros inhibidores de estas enzimas como el itraconazol y la eritromicina para el primero y la fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina u otros inhibidores selectivos de la re captación de serotonina para el segundo, administrados con el

donepecilo enlentecen su eliminación, debido a la prolongada vida media del fármaco y su buena tolerancia no provocan alteraciones importantes.

La administración conjunta de donepecilo con rifampicina, fenitoína, carbamazepina o con bebidas alcohólicas puede producir una disminución de los valores de donepecilo debido a que estos fármacos interfieren las vías enzimáticas.

El donepecilo puede interferir con fármacos de actividad anticolinérgica y causar un antagonismo de su acción. Asimismo, administrado con fármacos colinérgicos (succilolina, agonistas colinérgicos, fármacos bloqueadores neuromusculares o bloqueadores alfa) puede producir adición de los efectos.(17,21,47,82,83,85)

RIVASTIGMINA

La Rivastigmina pertenece al grupo de los carbámicos esta indicado en el tratamiento de pacientes con demencia tipo Alzheimer leve a moderadamente severa y actúa como un inhibidor competitivo, seudoirreversible, dependiente de la dosis de la acetilcolinesterasa, enzima que, tras la administración de Rivastigmina, tarda 9 hrs. aprox. en recuperar su actividad enzimática basal. La Rivastigmina es 10 veces más potente que fisostigmina y altamente selectiva para la acetilcolinesterasa cerebral, particularmente en el hipocampo y la corteza cerebral. Se absorbe rápidamente a nivel digestivo y cruza sin dificultad la barrera hematoencefálica, demostrando una alta biodisponibilidad. Su metabolización se realiza sobre todo por hidrólisis primaria en el lugar de acción, y mínimamente por las enzimas hepáticas P450, lo que le confiere un bajo riesgo de interacciones farmacológicas. Se une poco a proteínas y la mayor parte del fármaco se elimina por la orina a través de un metabolito inactivo.

La Rivastigmina no es hepatotóxica, aunque se recomienda cautela al iniciar el tratamiento en pacientes con lesiones renales o hepáticas severas.

Los pacientes consiguieron puntuaciones mejores en la escala ADAS-cog (Escala de valoración de la enfermedad de Alzheimer) algo mejores que las demostradas con donepezilo, sin que esta diferencia establezca ventajas claras en el rendimiento terapéutico. Sí parecen superiores los resultados obtenidos en la ejecución de las actividades de la vida diaria,

pacientes que estaban postrados sienten ganas de levantarse, salir a pasear, se visten solos y en general mejoran su calidad de vida.

Según un estudio para lograr esto el tratamiento se debe mantener al menos unos seis meses.

La EA implica cambios patológicos en las vías neuronales colinérgicas que se proyectan desde el cerebro basal anterior hasta la corteza cerebral y el hipocampo. Es conocido que estas vías están íntimamente involucradas en el aprendizaje, la atención, memoria y otros procesos cognitivos, este fármaco es inhibidor de la acetilcolinesterasa selectivo a nivel cerebral, facilita la neurotransmisión colinérgica por retraso de la degradación de la acetilcolina liberada por neuronas colinérgicas funcionalmente intactas.

Aumenta de forma selectiva la disponibilidad de la acetilcolina en la corteza y en el hipocampo. Así puede tener un efecto benéfico sobre los déficits cognoscitivos, mediados por el sistema colinérgico, asociados con la EA, haciendo más eficaz el proceso de recordar o traer a la memoria hechos pasados.

Existe cierta evidencia de que la inhibición de la colinesterasa podría retrasar la formación de fragmentos de protefina amiloidogénica precursora de β -amiloide (APP), por tanto de las placas amiloides, que son una de las principales lesiones patológicas de la EA.

Se debe incrementar la dosis progresivamente desde 1.5 mg dos veces al día hasta 4.5 ó 6 mg (dosis máxima) dos veces al día. Se tolera en general bien pero tiene un porcentaje de efectos secundarios algo mayor.

Estos son principalmente gastrointestinales, los síntomas más frecuentes son náuseas que pueden ir acompañadas de vómitos y diarrea y que aparecen al iniciar el tratamiento, dolores de cabeza, mareos, astenia, anorexia, somnolencia, dolor abdominal, agitación, confusión, depresión, molestias gastrointestinales, sudación, malestar, pérdida de peso y temblor.

Estos efectos son generalmente de corta duración, de intensidad moderada y autolimitados y aparecen durante el inicio del tratamiento o al incrementar la dosis.

No existe evidencia de efectos adversos hepáticos, cardiovasculares o pulmonares, ni tampoco de discrasias sanguíneas, anormalidades en pruebas de laboratorio ni trastornos de la conducción cardíaca.

La administración conjunta de Rivastigmina con fármacos anticolinérgicos puede causar un antagonismo del efecto de la misma y disminuir sus efectos. Asociada a fármacos colinérgicos pueden sumar sus efectos farmacológicos y producir toxicidad colinérgica.

No se conocen interacciones importantes, dado que la Rivastigmina no se metaboliza en el hígado y que su unión a proteínas plasmáticas es mínima.(17,21,25,47,82,83)

GALANTAMINA

Este fármaco ha demostrado ser eficaz mejorando el nivel cognitivo, la conducta y la calidad de vida global del paciente y de los cuidadores.

Es un fármaco con un doble mecanismo de acción, es moderadamente anticolinesterásico y ejerce un efecto modulador alostérico sobre el receptor nicotínico del SNC. Esta acción podría además de aumentar la liberación de acetilcolina evitar la toxicidad de la Beta-amiloide. Se administra inicialmente a la dosis de 4mg dos veces al día y se incrementa progresivamente a 8mg y a 12 mg dos veces al día.(47)

METRIFONATO

Es un compuesto organofosforado que se utiliza como un antihelmético, es un profármaco de vida media corta que inhibe la acetilcolinesterasa.

Inhibe la acetilcolinesterasa a través de su metabolito activo DDVP (2,2-dimetil diclorovinil fosfato) que actúa como inhibidor no selectivo e irreversible de larga duración de la acetil y butirilcolinesterasa del Sistema Nervioso Central y que tarda 52 días en recuperarse de forma espontánea.

La acción del DDVP se produce por una interacción competitiva en las zonas catalíticas de la acetilcolinesterasa seguida de una dimetilfosforilación de los residuos de serina localizados en las zonas activas de la enzima. No interactúa con otras enzimas que puedan estar implicadas. Aunque de acción muy específica sobre la acetilcolinesterasa del SNC, actúa también sobre la enzima butirilcolinesterasa que se halla en las placas seniles y que hidroliza la acetilcolina en

metabolitos inactivos, contribuyendo de este modo a aumentar las concentraciones de acetilcolina. A diferencia de lo que ocurre con otros inhibidores como tacrina o fisostigmina, no se ha observado disminución de la recaptación de la acetilcolina.

Su lenta liberación hace que nunca se produzcan concentraciones excesivamente altas de DDVP en el SNC, reduciendo la posibilidad de acumulación y de toxicidad, consiguiendo una inhibición mantenida de la acetilcolinesterasa.

Una inhibición del 88% de la acetilcolinesterasa en glóbulos rojos no produjo efectos secundarios, observándose una relación inversa entre los valores de inhibición de acetilcolinesterasa y la mejoría de la cognición en pacientes con EA.

El metrifonato en estudios en animales, originó una activación de la transmisión colinérgica reflejada por el aumento de la utilización de glucosa local cerebral, hecho que podría tener un importante papel en la mejoría de la cognición en pacientes con EA tratados. En ratas de edad el metrifonato fue más efectivo que el de tacrina o fisostigmina.

La mayoría de los efectos secundarios dependieron de la dosis y fueron transitorios y de baja intensidad, debidos sobre todo a la acción colinomimética del fármaco, destacando principalmente síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, vómitos, diarrea, flatulencia y náuseas secundarios a la estimulación de los receptores muscarínicos colinérgicos en el intestino. Se observaron calambres en las extremidades inferiores, se han descrito casos de faringitis y rinitis con aumento de las secreciones debidas también a la estimulación de los receptores muscarínicos.

Se han presentado ligeros y transitorios cambios en la presión sanguínea y una disminución de la frecuencia cardíaca dependiente de la dosis, en las fases de mantenimiento, debido al efecto vagotónico de la inhibición de la acetilcolinesterasa. La función hepática se mantuvo normal. La escasez de efectos secundarios puede ser aplicada por la rápida eliminación del metabolito DDVP.

Se ha informado de algunos casos de debilidad muscular con afectación respiratoria y que se ha supuesto secundaria al fármaco por una excesiva estimulación de receptores nicotínicos en la unión neuromuscular.(21,82)

FISOSTIGMINA

Es un inhibidor de la acetilcolinesterasa (AChE) reversible de acción rápida, produce reacciones mejoradas en modelos animales de aprendizaje y en pacientes con EA algunos estudios han demostrado mejoría transitoria leve de la memoria después del tratamiento.

El uso de este fármaco se ha visto limitado por su vida media breve y su tendencia a producir a producir síntomas de exceso colinérgico general con dosis terapéuticas.(3)

TACRINA

Tacrina (1,2,3,4-tetrahidro-9-aminoacridina) utilizado en el tratamiento de la demencia en la EA. Es un inhibidor de la acetilcolinesterasa de acción central potente.

Resultó ser moderadamente eficaz con el inconveniente de ser hepatotóxica (analítica e incluso clínicamente) por lo que su margen terapéutico es muy estrecho y en la práctica ha sido abandonada, además los efectos adversos de tipo colinérgico, gastrointestinales en forma de náuseas o vómitos, la incomodidad de tomar 4 veces al día la medición y la necesidad de aumentar progresivamente la dosis realizando controles frecuentes de análisis fueron inconvenientes decisivos para muchos neurólogos a la hora de prescribir el fármaco.(3,25,47)

3. La tercera vía para buscar mejoría en la neurotransmisión colinérgica es estimulando directamente a los receptores colinérgicos, en fase avanzada de ensayo clínico.

*El tratamiento actual de los pacientes con EA sintomático. Muchos otros síntomas no cognoscitivos relativamente controlables con psicofármacos, en algunos casos estos son más graves que el deterioro cognoscitivo, pueden requerir un tratamiento farmacológico y no farmacológico como:

ANSIEDAD Y DEPRESION

No existen estudios concluyentes respecto a su patología, se sugiere alteraciones bioquímicas que afectan a diferentes sistemas de neurotransmisión, tales como sistema colinérgico y los sistemas monoaminérgicos, el uso de agonistas colinérgicos o de inhibidores de la

acetilcolinesterasa, desencadenan síntomas depresivos en pacientes con EA, sugiriendo que la disfunción de dicho sistema está estrechamente relacionada con la aparición de los mismos.

El objetivo del tratamiento antidepresivo es mejorar el estado de ánimo, capacidad funcional del enfermo y su calidad de vida. El tratamiento es obligado cuando se cumplen los criterios de depresión mayor del DSM-IV, puede ser útil si el paciente presente apatía no depresiva.

El tratamiento farmacológico no difiere del habitual en casos similares en otras enfermedades no se ha definido la eficacia de estos tratamientos, tampoco cual es el antidepresivo de elección en esta situación, por lo que para su administración es mejor guiarse por el perfil de los efectos adversos y se pueden utilizar benzodicepinas e inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina , sertralina, paroxetina, citalopram y otros), se toleran bien en pacientes ancianos, en el paciente apático y somnoliento se puede comenzar con fluoxetina. Estos antidepresivos se deben de evitar en el paciente inquieto o agitado porque pueden exacerbar estos síntomas.

También se ha propuesto el uso mirtazapina en promedio, reducen 40 a 50% los síntomas depresivos, pero tienen efectos colaterales que deben ser vigilados por el médico.

El uso de trazodona como antidepresivo ha resultado eficaz (empezando con 25 a 50 mg por la noche), si no se tolera bien se puede utilizar mianserina, cuyos efectos secundarios son infrecuentes fuera de la somnolencia. Hasta el momento, la experiencia con los nuevos antidepresivos es escasa y no es posible realizar recomendaciones formales al respecto.

Se deben evitar los tricíclicos por su efecto anticolinérgico que empeora la atención y la memoria (TABLA 13).

La dosis inicial deberá ser baja, y los incrementos deberán hacerse con lentitud para evitar efectos colaterales graves, se requiere una supervisión y seguimiento cuidadosos a fin de anticipar y minimizar los efectos colaterales anticolinérgicos.

El tratamiento antidepresivo debe administrarse por períodos prolongados para evitar recaídas, reevaluar periódicamente la necesidad del antidepresivo y tener en cuenta que la evolución de la depresión en estos pacientes difiere de la habitual.

El comportamiento ansioso responde a la busipirona, comenzando con 5 a 7.5 mg dos veces al día hasta alcanzar 30 mg diarios, si es necesario. Esta medicación generalmente requiere de varias semanas para mostrar su eficacia (TABLA 14).

Es imprescindible saber si el enfermo tiene ideas suicidas, aun infrecuentes se aconseja internamiento. (17,34,47,91,95,96)

TABLA 13. FARMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESION EN EA

NORTRIPTILINA 50 mg (50-100 mg/día)
DESIPRAMINA 50 mg (50-150 mg/día)
DOXEPINA 50 mg (50-150 mg/día)
TRAZODONA 100 mg (100-400 mg/día)
FLUOXETINA 40 mg (20-80 mg/día)
SERTRALINA 50 mg (50-200 mg/día)
PAROXETINA 20 mg (10-50 mg/día)

TABLA 14. FARMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ANSIEDAD EN EA

OXACEPAM 30 mg (20-60 mg/día)
LORAZEPAM 1 mg (0.5-6 mg/día)
PROPANOLOL 120 mg (80-240 mg/día)

(84)

AGITACION Y ESTADOS PSICOTICOS

Los síntomas psicóticos son distorsiones del contenido del pensamiento siendo la importancia de su presentación la alteración del curso de la enfermedad, las alteraciones más comunes son ideas de robo, abandono, sospechas, paranoia, alucinaciones visuales y delirios, esto por la disfunción del lóbulo temporal se asocia tanto en la psicosis como con el deterioro cognoscitivo en estos pacientes probablemente exista una afectación más severa de los lóbulos temporales, siendo ésta hipótesis la que explica la rapidez y severidad del deterioro cognitivo. En estos caso es imprescindible el uso de neurolépticos. La elección del agente se determina con base en el perfil de efectos colaterales adversos y en las condiciones de comorbilidad del paciente.

A ser posible se deben evitar los neurolépticos clásicos por la hipersensibilidad de muchos de estos pacientes a los efectos antidopaminérgicos estriatales que les hacen sufrir síndromes parkinsonianos, acatisia, temblor y otros movimientos anormales con gran facilidad.

Los nuevos neurolépticos como risperidona (tiene menos efectos colaterales), olanzapina, quetiapina y antidepresivos típicos como la trazodona se toleran mejor pero tampoco están libres de efectos secundarios extrapiramidales y de otro tipo (sedación excesiva, hipotensión ortostática, agravación del estreñimiento o del glaucoma etc.) por lo que se deben administrar con mucha precaución y supervisión y si es posible dosis flexibles y descansos intercalados.

Algunos pacientes con auto o heteroagresividad han respondido a fluvoxamina.

Otros fármacos como clozapina u olanzapina podrían ser eficaces, pero existen pocos estudios disponibles con esta indicación.

El uso de antipsicóticos en el exceso de actividad motora, acompañado en ocasiones por agresividad, lenguaje procaz y conductas inapropiadas resultan convenientes pero también existen propuestas alternativas con anticonvulsivantes (carbamacepina y ácido valproico), antidepresivos y benzodiazepinas, es necesario estudios adicionales para confirmar sus beneficios, los resultados preliminares son alentadores.

En varios ensayos los inhibidores de la acetilcolinesterasa demostraron un beneficio significativo sobre los fenómenos psicóticos y los trastornos del comportamiento, por lo que medicamentos como rivastigmina, donepezilo, fisostigmina, eptastigmina o metrifonato podrían llegar a ser los agentes de elección en tales circunstancias.

Al administrar por vía oral haloperidol en dosis de 1 a 5 mg, diariamente, mejoran de manera considerable los síntomas cardinales de la EA. Sin embargo no fue posible mantener ningún paciente con más de 4 mg diarios por tiempo prolongado, debido a los efectos extrapiramidales secundarios. Estos efectos pueden comprometer la eficacia de medicamentos neurolépticos utilizados tan comúnmente en la EA.(11,17,34,47)

Las conductas de inhibición engloban la apatía, abandono y aislamiento social, es difícil su diferenciación con las alteraciones del humor. No existen estudios concluyentes en el tratamiento de estos síntomas, informándose resultados favorables con fármacos estimulantes como el dextroanfetamina (Rubifen), metifenidato y L-Dopa (Madopar, Sinemet).(94)

Las benzodiazepinas son usadas en el manejo del delirium para sedar al paciente agitado, siendo de elección cuando éste se asocia a un síndrome de abstinencia a hipnóticos-sedantes los de acción media como el loracepam son indicados en el paciente geriátrico, a menudo se usan junto con antipsicóticos para sedar rápidamente al paciente agitado. A un siendo efectiva dicha combinación, puede exacerbar los síntomas del delirium.(96)

Se resume tratamiento y recomendaciones en tabla 15 y 16.

TABLA 15. ANTISPSICOTICOS EN EA

ANTISPSICOTICOS

POTENCIA BAJA → COMO TIORIZADINA → TIENDEN A PROVOCAR UN EFECTO SEDANTE Y ANTICOLINERGICO MUY FUERTE.

ALTA POTENCIA → TIPICOS COMO HALOPERIDOL → NO OCASIONA ESOS PROBLEMAS, A MUESTRAN ALTA INCIDENCIA DE PARKINSONISMO SECUNDARIO.

AGENTES ATIPICOS

RIPERIDONA, OLANZAPINA, QUETIAPINA → PRODUCEN MENOS EFECTOS COLATERALES, AL MENOS A DOSIS BAJAS PERO SON MAS COSTOSOS.

EN CASOS PARTICULARES LOS NEUROLEPTICOS SON NECESARIOS EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES AGITADOS SIN UNA PSICOSIS EVIDENTE.

LAS REGULACIONES FEDERALES ESTABLECEN QUE SI SE EMPLEAN AGENTES ANTIPsicOTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE UN PACIENTE HOSPITALIZADO O INTERNADO EN UN ASILO, EL PLAN PARA REDUCIR LA DOSIS DEL FARMACO SE DEBE EFECTUAR AL MENOS CADA 6 MESES.

(17)

TABLA 16. FARMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA AGITACION EN EA

•NEUROLEPTICOS

HALOPERIDOL 1 mg (0.5-5 mg/día)
FLUFENACINA 1 mg (1-5 mg/día)
TIORIDAZINA 25 mg (10-75 mg/día)

•NO NEUROLEPTICOS

TRAZODONA 100mg (100-400 mg/día)
CARBAMACEPINA 1000 mg (800-1200 mg/día)
CLOZAPINA 50 MG (12.5-100 mg/día)
LITIO 900 mg (300-1200 mg/día)
LORAZEPAM 1 mg (0.5-6 mg/día)
PROPANOLOL 120 mg (80-240 mg/día)

(84)

INSOMNIO

En el tratamiento del insomnio leve se pueden utilizar los hipnóticos convencionales, de preferencia los no benzodiazepínicos (zolpidem, zopiclona, zaleplon) por sus menores efectos secundarios. En insomnios asociados a ansiedad intensa es preferible el uso de benzodiazepinas de acción corta como el triazolam, temazepam y de acción intermedia lorazepam, siempre de forma temporal e intermitente.

El problema más grave es el insomnio asociado a inversión del ritmo nictemeral y agitación nocturna. En estos casos es imprescindible el uso de neurolépticos, a veces a dosis altas asociados a hipnóticos. El resultado es un declinar cognitivo y motor del paciente durante el día, pero a menudo es imposible conseguir el descanso nocturno sin deteriorar la vigilancia diurna.

El tratamiento del insomnio en EA va a depender de las características del mismo. Si éste es precoz, se aconseja clometiazol, un derivado de la vitamina B1, de corta vida media y escasos efectos secundarios (rinorrea, cefaleas).

Si el insomnio es intercalado o presenta despertar precoz, lo indicado es el uso de los neurolépticos, concretamente del grupo de las fenotiazinas piperidínicas tienen menor inducción de efectos extrapiramidales, el fármaco representativo es tioridazina, si es preciso, hasta 25-30 mg/día. En aquellos pacientes con insomnio transitorio puede utilizarse temporalmente benzodiazepinas de acción corta (TABLA 17).

(17,34,47,96)

TABLA 17. FARMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL INSOMNIO EN EA

CLOMETIAZOL (500 mg/día)

TRAZODONA 10 mg (100-400 mg/día)

TEMAZEPAM 15 mg (15-30 mg/día)

LORAZEPAM 1 mg (0.2-4 mg/día) Dependiendo de su tolerabilidad.

NORTRIPTILINA 25 mg (20-75 mg/día)

TIORIDAZINA 25 mg (10-75 mg/día)

HIDRATO DE CLORAL 100 mg (500-1000 mg/día)

NO BENZODIACEPICOS

ZOLPIDEM (5-10 mg/día) Ajustar según necesidad del paciente.

ZOPLICONA (3.75 puede ser incrementada subsecuentemente a 7.5 mg/día)

ZALEPLON (5 mg/día)

(84)

MIOCLONIAS Y CRISIS CONVULSIVAS

Estos síntomas rara vez son un problema grave. Las mioclonias son sólo a veces suficientemente intensas para ser molestas o interferir con los gestos de la vida diaria y se pueden aliviar con piracetam. Un nuevo antiepiléptico derivado del piracetam (levetiracetam) podría ser útil tanto para las mioclonias como para las crisis epilépticas es la fenitoína pero puede ser sustituida por alguno de los nuevos fármacos antiepilepticos con menos efectos sedantes y cognitivos como oxacarbacepina, lamotrigina o gabapentina.(17,34,47)

4.2.3 MANEJO NO FARMACOLOGICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Aunque no hay tratamiento curativo disponible, el adecuado manejo médico, psicológico y social puede suavizar el impacto de la EA en paciente y su familia.

Los principios básicos para el tratamiento "no farmacológico" se basan en:

-Estrechar la relación paciente con el cuidador, este debe se instruido en las características, curso y posibilidades de tratamiento de síntomas específicos que puedan originar conflicto, para lo que se requiere una vigilancia estrecha por parte del cuidador.

-Objetivar si los trastornos de comportamiento son debidos a desórdenes psiquiátricos o existe una base orgánica que los justifique como infecciones urinarias o respiratorias, intoxicaciones medicamentosas, etc.

-El médico determinará si el problema es peligroso, incómodo o acarrea situaciones de estrés para el enfermo y familiares, así encausar tratamiento o medidas de prevención.

-Algunos trastornos ocurren en determinados lugares y circunstancias concretas, preguntando esto a la familia podremos dirigir la intervención terapéutica.

-Se sugiere un equilibrio entre la constante actividad y el total sedentarismo, ya que la sobreestimulación puede incrementar la aparición de síntomas no cognitivos.(96)

Los pacientes con EA pueden aprender destrezas y retenerlas, pero no recuerdan las circunstancias en que las aprendieron.

Las terapias psicológicas formales suelen ser de utilidad sobre todo en la fase inicial y puede empeorar la situación al copar los recursos cognitivos limitados del paciente, son de mayor utilidad a los cuidadores y familiares.

El cuidado del paciente es la principal medida a tomar para enfrentar esta patología, realizar ejercicios supervisados de ambulación; evaluación de la seguridad en el hogar. La vigilancia y estimulación de los enfermos, ojalá por parte de sus propios parientes, sobre todo al inicio cuando la persona se da cuenta de los cambios que le está causando este mal, lo que le provoca angustia y depresión.

El ejercicio físico y la actividad social son muy importantes como lo es una alimentación adecuada y el mejor mantenimiento de la salud en general.

Un ambiente en calma y bien estructurado ayudan a la persona afligida a conservar el bienestar y la dignidad lo más posible, el personal de salud debe utilizar un lenguaje sencillo, convertir actividades complejas en simples.

Las técnicas conductuales incluyen respuestas operantes que pueden emplearse para inducir conductas positivas, como el prestar atención al paciente que está intentando comunicarse, ignorando respuestas inapropiadas, hasta que no existan tratamientos más eficaces para esta enfermedad, probablemente la terapia conductual es la de mayor utilidad práctica para el enfermo y su familia.

Ayudar a los familiares del paciente a enfrentarse con esta condición devastadora, los grupos de apoyo a menudo son de gran valor para la familia y ayudan a anticipar los problemas. Los centros de cuidado diurno también involucran al paciente y proporcionan ayuda a la familia.

Deberán anticiparse las decisiones éticas acerca de materias como apoyo a la vida, tratamiento de patología aguda en los pacientes con demencia grave, alimentación por sonda, etc., y cuando sea apropiado, discutirse con el paciente y la familia. Designar a alguien como agente de cuidado de salud para tomar decisiones por ellos cuando ya no sean competentes. En muchos estados, esto se puede hacer tan sólo con la firma atestiguada de un documento legal.(11,17,86)

A los enfermos con demencia les puede afectar el medio que les rodea, sobre todo en las fases iniciales y media de la enfermedad. Por ello, es importante simplificar al máximo el ambiente que rodea al enfermo, estos requieren moverse con la mayor seguridad posible dentro de su ambiente. Cuando sea posible, los problemas físicos y de los sentidos deben corregirse para que el paciente entienda de la mejor manera lo que pasa a su alrededor y funcione al más alto nivel.

Es muy importante que el medio sea adaptado a las necesidades específicas de la persona enferma de acuerdo con la etapa de la enfermedad.

Las modificaciones a tiempo pueden prevenir un accidente, como cambios en desniveles, quitar cables u objetos con los que pueda tropezar, resplandor o ruido fuerte.

Se deben tomar precauciones a la hora de tomar alimentos, ya que el paciente pierde interés por la comida o come a toda hora, lo hace con las manos, etc.

Por lo que se recomienda arreglar la mesa en forma atractiva, usar utensilios de plástico, evitar utensilios de papel en ocasiones se los puede comer, preparar sus alimentos favoritos, servir en pocas cantidades y un guisado a la vez, manteniendo su autosuficiencia el mayor tiempo posible. La cocina debe estar protegida con barandal de seguridad para evitar que el enfermo entre, despensa cerrada con llave al igual que cuchillos y objetos que puedan lastimar al paciente, la estufa debe tener sistema de seguridad.

Evitar tener plantas venenosas o con espinas, cerrar acceso a albercas, pozos, jacuzzis, etc.

Colocar barras de apoyo donde se requieran por ejemplo en la regadera o excusado, un asiento suave para baño, vigilar que haya buena iluminación y ventilación.

Para evitar accidentes nunca los deje solos en especial en el baño.

Una medida de seguridad muy importante es colocarle una placa de identificación con todos sus datos sobre un material no costoso para evitar que sea robada (TABLA 18 Y 19).

(96)

TABLA 18. CUIDADOS ESPECIFICOS DEL ENFERMO DEMENTE

PRIMERA ETAPA. ES EL MOMENTO IDEAL PARA LLEVAR A CABO CUALQUIER TRAMITE DE TIPO LEGAL.

- COMPRUEBE POR EL MEDICO, QUE EL ESTADO GENERAL DEL PACIENTE SEA BUENO.
- VIGILAR ESTRECHAMENTE SU COMPORTAMIENTO.
- NO LO RECRIMINE, SOLO OBSERVELO.
- NO SE ENFADE CON EL, NO CONDUCE A NADA.

SEGUNDA ETAPA.

- ORGANICE UNA RUTINA DONDE SE REALICEN ACTIVIDADES DEL MISMO MODO Y HORA.
- PONER AL ENFERMO UNA IDENTIFICACION CON TODOS SUS DATOS.
- HAGA QUE EL PACIENTE PRACTIQUE EJERCICIO FISICO, COMO PASEO AL AIRE LIBRE, PROPORCIONAR UNA ALIMENTACION RICA EN FIBRA.
- TENER A LA MANO TELEFONOS DE EMERGENCIA.
- PROGRAME VISITAS PERIODICAS POR PARTE DE SU MEDICO DE CABECERA.
- DEMUESTRELE SU CARIÑO YA QUE ES EL UNICO VINCULO QUE LO MANTIENE UNIDO A LA VIDA.
- ESCOJA FRASES BREVES Y PALABRAS SENCILLAS CUANDO LE HABLE, MIRELO DIRECTO A LOS OJOS.
- MUESTRELE FOTOGRAFIAS FAMILJARES, PONGA SU MUSICA FAVORITA Y COCINE SU PLATO FAVORITO.
- EVITE SITUACIONES RUIDOSAS Y REUNIONES CONCURRIDAS, YA QUE AUMENTAN LA CONFUSION Y EL NERVIOSISMO DEL ENFERMO.
- EVITE MOSTRAR CANSANCIO, IRA O IMPACIENCIA ANTE EL PACIENTE, ESTE SE VUELVE MUY PERCEPTIVO.

TERCERA ETAPA. EL ENFERMO SE ENCUENTRA LA MAYOR PARTE DEL TIEMPO INACTIVO.

-LA HIGIENE Y LA MOVILIZACION SON IMPORTANTES, ASI SE EVITAN LLAGAS, ESCARAS Y COMPLICACIONES MAYORES QUE PUEDEN DIFICULTAR AUN MAS EL MANEJO DEL ENFERMO.

-INSTALAR AL ENFERMO EN UNA HABITACION COMODA, LIMPIA Y BIEN VENTILADA

CUARTA Y QUINTA ETAPA. INCAPACIDAD TOTAL DEL ENFERMO Y DETERIORO GENERAL DE CUERPO Y MENTE, SE MANTIENE EN CAMA Y ES ALIMENTADO POR MEDIO ARTIFICIAL.

-ALTERNE POSTURAS DEL ENFERMO EN CAMA, UTILICE MEDIOS QUE ALIVIEN LA PRESION DEL CUERPO SOBRE LA CAMA, PREVENIR LLAGAS, ENFERMEDADES AGREGADAS COMO ALTERACIONES RESPIRATORIAS, CIRCULATORIAS, EN PIEL, ETC., ESTAS AGRAVARIAN SU ESTADO EN GENERAL.

(96)

TABLA 12. MANEJO DE TRASTORNOS COMUNES DEL PACIENTE DEMENTE

DETERIORO COGNOSCITIVO.

- ESTIMULACION NEUROPSICOLOGICA, ES MUY APROPIADO EN FASES INICIALES.
- SE REQUIERE UN TRATAMIENTO FARMACOLOGICO ESPECIFICO VIGILADO POR SU MEDICO TRATANTE.

DELIRIOS.

- INSPIRAR CONFIANZA, DISTRACCION, DESVIACION DEL TEMA, EVITAR FRASES COMPLEJAS.
- EVITAR OBJETOS Y SITUACIONES QUE PUEDAN CONFUNDIR AL ENFERMO.
- EL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO SE ADMINISTRARA CUANDO LOS SINTOMAS CAUSEN UN ALTO GRADO DE ESTRES EN EL PACIENTE Y FAMILIARES.

IRRITABILIDAD.

- IDENTIFICAR LA CAUSA Y SI SE PUEDE MODIFICARLA.
- PIDA AL MEDICO TRATANTE HACER UNA VALORACION PARA DESCARTAR UN PROCESO INFECCIOSO EN VIAS URINARIAS O RESPIRATORIAS, ESTREÑIMIENTO, IMPACTACION FECAL, ETC.
- EL CONTACTO FISICO LOS TRANQUILIZA.

AGITACION.

- LLEVAR AL PACIENTE A UNA HABITACION DONDE NO HAYA RUIDO, GENTE, DISTRAIGALO CAMBIANDO DE CONVERSACION DE ACUERDO A SUS PREFERENCIAS.
- UTILICE MEDICAMENTOS COMO ULTIMA MEDIDA SI HA FALLADO LO ANTERIOR, LOS CUALES DEBEN SER PRESCRITOS Y VIGILADOS POR EL MEDICO TRATANTE.

INSOMNIO.

- SOLICITE ATENCION MEDICA PARA DETERMINAR LA CAUSA.
- REALIZAR ACTIVIDADES DURANTE EL DIA COMO CAMINAR, PARA QUE POR LA NOCHE ESTE FATIGADO Y CONCILIE EL SUEÑO.
- PONGALE ROPA COMODA Y ADECUADO PARA DORMIR, INSPIRELE SEGURIDAD.
- PROVEALO DE SUFICIENTE LUZ, SOBRE TODO AL ATARDECER.
- SI LO ANTERIOR HA FALLADO, CONSULTE A SU MEDICO LA POSIBILIDAD DE DARLE ALGUN MEDICAMENTO, COMO ULTIMO RECURSO.

DEAMBULACION.

- VIGILARLO.

ALUCINACIONES.

- VERIFIQUE QUE EL AMBIENTE NO SEA DEMASIADO ESTIMULANTE.(RUIDO, DEMASIADA LUZ, SOMBRAS, ETC), Y SI LO HAY DISTRAIGA AL PACIENTE, Y MODIFIQUELO SI ES POSIBLE.
- PONGA LA MUSICA FAVORITA DEL PACIENTE Y EN BAJO VOLUMEN.
- PROPORCIONE UN PEDAZO DE TELA SUAVE O MUÑECO PARA TRANQUILIZARLO.
- TOMELO DE LAS MANOS MIENTRAS LE HABLA. EL CONTACTO FISICO CON AFECTO DA EXCELENTES RESULTADOS.

AGRESIVIDAD.

- TRANQUILICELO HABLANDOLE O DISTRAIGALO CON ALGUNA ACTIVIDAD.
- SI NINGUNA ESTRATEGIA FUNCIONA, RECURRA ENTONCES A UNA TERAPIA MEDICAMENTOSA VIGILADA POR SU MEDICO TRATANTE.

GRITOS.

- VALORACION MEDICA PARA DESCARTAR CUALQUIER OTRA ENFERMEDAD.
- LLEVELO A MENUDO AL BAÑO PARA EVITAR LA INCONTINENCIA.
- CAMBIO FRECUENTE DE POSICION CADA 2 HRS.
- DISMINUYA EL ESTRES MEDIANTE MEDICAMENTOS, COMO ULTIMA MEDIDA.

ACCIONES REPETITIVAS.

- TENGA MUCHA PACIENCIA, TOME EN CUENTA QUE ESTE COMPORTAMIENTO NO ES INTENCIONAL.
- CAMBIE DE CONVERSACION O LA ACTIVIDAD CON VOZ SUAVE Y ACTITUD GENTIL.
- NO LE GRITE, YA QUE ESO NO LE AGRADA AL PACIENTE Y NO LO ENTENDERA.

VAGABUNDEO NOCTURNO.

- PUEDE DEBERSE A UN GRAN ESTIMULO QUE LE OCASIONA CONFUSION, EFECTOS ADVERSOS DE ALGUNAS MEDICINAS, A QUE DUERME DE DIA O POR LA INCAPACIDAD PARA DIFERENCIAR EL DIA DE LA NOCHE.
- INSTALE BUENA ILUMINACION, PONGA SEGUROS OCULTOS, EN PUERTAS Y VENTANAS.
- AVISAR A LOS VECINOS LO QUE PUEDE LLEGAR A PASAR.
- TENER A LA MANO TELEFONOS DE EMERGENCIA.
- UTILICE TRANQUILIZANTES COMO ULTIMO RECURSO, VIGILADADOS POR SU MEDICO TRATANTE.

INCONTINENCIA.

- PONGALE ROPA FACIL DE QUITAR.
- COLOQUE UN LETRERO EN EL BAÑO PARA QUE EL ENFERMO LO IDENTIFIQUE FACILMENTE O RECUERDELE, VERBALMENTE, IR AL BAÑO CADA DOS HORAS.
- COLOQUE UN COMODO EN LA RECAMARA SI EL BAÑO ESTA LEJOS.
- UTILICE PAÑALES O CALZONES DE PLASTICO, PROTECTORES DE PLASTICO PARA LA CAMA.

CRISIS CONVULSIVAS.

- RECUESTE AL ENFERMO LO MAS RAPIDO.
 - NO TRATE DE DETENER SUS MOVIMIENTOS.
 - PONGALE EL CUELLO EN HIPEREXTENSION Y LA CABEZA DE LADO, PARA EVITAR QUE SE AHOGUE O BRONCOASPIRE.
 - LLAME DE INMEDIATO A SU MEDICO INDIQUE EL TRATAMIENTO ADECUADO.
 - UNA VEZ PASADA LA CRISIS, MANTENGALO RECOSTADO Y NO LE HAGA MUCHAS PREGUNTAS NI PLATICA SOLAMENTE OBSERVELO Y VIGILELO, YA QUE PUEDE REPETIRSE.
- APATIA Y ABANDONO.**
- EL DETERIORO DEL LENGUAJE, FUNCION VISIOESPACIAL, AUDICION Y VISION PUEDEN PROVOCAR ESTOS SINTOMAS (HAY QUE DIFERENCIARLO DE UNA DEPRESION), POR LO QUE HAY QUE LLEVAR A CABO LAS MEDIDAS GENERALES RECOMENDADAS PARA CORREGIR O DISMINUIR ESTOS DETERIOROS.
 - SE RECOMIENDA ACTIVIDAD DIARIA EN EL HOGAR.
 - TERAPIAS CON MUSICA, MASAJES Y REALIZACION DE ACTIVIDADES PREFERIDAS POR EL PACIENTE.
 - CUANDO LA APATIA SEA SEVERA O DE DIFICIL RESOLUCION SE REQUERIRA GRAN APOYO POR EL CUIDADOR Y EL INICIO DE LA TERAPIA FARMACOLOGICA.
- TRASTORNOS DEL LENGUAJE Y DE LA COMUNICACION.**
- IDENTIFICAR LAS DIFICULTADES PARA LA COMUNICACION.
 - UTILIZAR ESTRATEGIAS COMO PREGUNTAS BREVES.
 - REPETICION DE LA PREGUNTA.
 - COMUNICACION NO VERBAL CON EL TACTO, GESTOS Y SEÑALES IDENTIFICADORAS.

(96)

4.3 MANEJO TERAPEUTICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson no debe considerarse solamente como una alteración del movimiento, pues otros sistemas corporales pueden afectarse. A través del manejo farmacológico puede haber una mejoría a nivel neurológico ya que el tratamiento actual es exclusivamente sintomático, ya que se desconoce la forma de detener la degeneración nigroestriada. Se dispone de varias familias de fármacos, pero esto no ayuda al paciente a restaurar la movilidad auricular, la flexibilidad y potencia muscular necesarias para una función motora óptima. Así mismo es necesario revertir los efectos secundarios de la inmovilización. El tratamiento no farmacológico tampoco detendrá la enfermedad pero trata de mantener al paciente lo más funcional posible.

Como las nuevas técnicas de neurocirugía funcional y estimulación eléctrica de los ganglios basales posibilitan el tratamiento efectivo de complicaciones de la evolución a largo plazo de la EP de muy difícil tratamiento farmacológico (como las fluctuaciones motoras) o intratables (como las discinesias) e incluso, en algunos casos, la posibilidad de prescindir casi totalmente del tratamiento farmacológico.

Se debe lograr en el paciente un cambio en su actitud, una independencia en sus actividades diarias y una motivación, por lo que se debe manejar los aspectos tanto físicos, psicológicos como sociales. (47,70,97)

4.3.1 TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Hasta el momento se desconoce la forma de detener o prevenir la degeneración nigroestriada, las causas precisas no están bien aclaradas y se invocan entre otras, las relacionadas con la alimentación o con la implicación genética.

La hipótesis de que la enfermedad de Parkinson pudiera estar producida por el exceso de sustancias prooxidantes y/o el déficit de antioxidantes ha conducido a revisar la relación entre la EP y uno de los más potentes antioxidantes en el medio lipídico, la vitamina E, se ha encontrado que los pacientes con EP consumían menos alimentos ricos en vitamina E, y que su consumo suplementario se asociaba a un menor riesgo de padecer EP, estos datos sugieren

que la vitamina E podría ser un factor protector o al menos desacelerar la enfermedad; sin embargo en otros estudios no se ha podido encontrar relación entre la enfermedad y una menor ingesta en la dieta de productos ricos en vitamina E, se sugiere que la vitamina E no está implicada en la patogénesis de la enfermedad, estos resultados han sido contradictorios.

Se ha asociado el fumar y una menor incidencia de EP, se ha concluido que algunos componentes del humo del tabaco actúan como neuroprotectores para esta enfermedad, también hay asociación protectora en el consumo de café se piensa que es debido a la niacina y otros micronutrientes contenidos en el té puede proteger contra esta enfermedad debido a sus efectos antioxidantes o a su contenido en taninos que forman firmes complejos con el hierro e inhiben la absorción férrica.

Estudios epidemiológicos recientes indican que individuos que consumen dietas con alto contenido calórico y niveles altos de homocisteína tienden a hacer vulnerable al cerebro para las enfermedades degenerativas del SNC y por ende, tienen mayor riesgo de padecer EP, por lo que se recomienda llevar una dieta balanceada baja en grasas y azúcares, ingesta suficiente de antioxidantes como la vitamina E, bien en la dieta o como suplementos, evitar el consumo de agua de pozos o sin filtrar, el sedentarismo y estrés, tener una vida activa tanto física como intelectualmente.

Se necesita diseñar estrategias de neuroprotección en individuos con alto riesgo.

(12,30,47,48,49)

4.3.2 TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

El tratamiento actual de esta enfermedad es exclusivamente sintomático, ya que se desconoce la forma de detener la degeneración nigroestriada, el objetivo terapéutico es mejorar la transmisión nerviosa dopaminérgica. La farmacoterapia incluye antihistmínicos, anticolinérgicos, amantadina, levodopa, inhibidores monoaminoxidasa (MAO), a este grupo de medicamentos se les conoce como antiparkinsonianos y se usan también antidepresivos, muchos tienen efectos psiquiátricos adversos en ancianos.

Si se tiene la fortuna de identificar un caso de enfermedad de Parkinson en etapas tempranas (cuando es más difícil el diagnóstico), en la actualidad se recomienda la administración de

deprenil (selegilina), 5 mg dos veces al día, porque al parecer detiene un poco la evolución de la enfermedad, lo cierto es que en la mayor parte de los casos el diagnóstico se realiza en etapas más tardías, en esos casos se utilizan dopaminérgicos y anticolinérgicos.

El tratamiento de la EP debe ser por toda la vida. Cuando predominan la rigidez y la bradicinesia es mejor iniciar con levodopa y carbidopa, o levodopa y benceracida; si predomina el temblor son más útiles los anticolinérgicos.

La administración de levodopa (con su correspondiente inhibidor de la descarboxilación ya sea carbidopa o benceracida sola ya no se usa) se fundamenta en el principio de utilizar la menor dosis posible que sea capaz de controlar los síntomas, se aconseja dejar el empleo de levodopa para cuando el estado funcional malo lo requiera, y retrasar los efectos indeseables y la pérdida de su eficacia. Otros autores opinan que se priva al enfermo del fármaco fundamental para aliviar sus síntomas, y que la aparición de fluctuaciones y discinesias no se relaciona principalmente con el tiempo de tratamiento de levodopa, sino con otros factores intrínsecos al paciente (menor edad) y a su enfermedad (EP generalizada, poco tremórica y de rápida evolución), según esto las discinesias aparecerán cuando el estado de inervación dopaminérgica estriatal y de los receptores sea el idóneo en la historia natural de la EP de cada paciente, pero esto aún motivo de controversia. Se suele iniciar con media tableta dos veces al día (25 mg/día) con un intervalo entre las dosis no menor de 6 h.

Según la respuesta de los síntomas y la aparición o no de efectos colaterales, se puede ir incrementando, la dosis común es la de 100 a 200 mg/día. De acuerdo con la respuesta de cada paciente, también se puede acortar el intervalo entre la dosis hasta administrarla cada 2 o 3 h, aunque hay que recordar que existen preparados de liberación lenta que permiten alargar estos intervalos. No conviene suspender bruscamente la levodopa, sobre todo si se han utilizado dosis altas por tiempo prolongado, porque se puede desarrollar el llamado "síndrome neuroléptico maligno", que puede ser mortal .

La levodopa se puede combinar con un anticolinérgico, de hecho cuando hay mucho temblor es necesaria esta combinación. Aunque los anticolinérgicos tienen menor margen de dosis, también se prescriben de acuerdo con la respuesta y los efectos adversos.

Como levodopa puede activar un melanoma maligno, se recomienda que no se utilice en los pacientes con esta enfermedad o en los que tengan alto riesgo de desarrollarla.

La prevención de la aparición de fluctuaciones y discinesias por L-dopa se basaría en poder reducir la rapidez de la evolución de la enfermedad con un tratamiento neuroprotector y en aumentar la duración y estabilidad del estímulo dopaminérgico post-sináptico, por el momento esto es difícil de alcanzar. Como una aproximación se propone utilizar inhibidores de la MAO-B en pacientes con riesgo (jóvenes con evolución rápida) y utilizar precozmente la asociación de ADA de vida media larga y preparaciones de L-dopa de liberación lenta mientras es posible.

Los pacientes que estén recibiendo inhibidores inespecíficos de la monoaminoxidasa (con excepción de los inhibidores de la monoaminoxidasa B) no deben ser tratados con levodopa y carbidopa o levodopa y bencerasida, por el riesgo de crisis hipertensivas e hiperexia.

Los antiparkinsonianos con efecto anticolinérgico (biperidén, orfenadrina y trihexifenidilo) deben usarse con mucha precaución, particularmente en individuos ancianos (son los que más a menudo padecen esta enfermedad), ya pueden precipitar una retención aguda de orina en sujetos con hiperplasia prostática, glaucoma agudo en los que tienen aumento de la presión intraocular, además estreñimiento, sedación y confusión.

La bromocriptina es un derivado del comezuelo actúa directo en los receptores de dopamina, produce menos efectos secundarios que levodopa, se reserva para pacientes que se han hecho resistentes a la levodopa o habían desarrollado el "fenómeno on-off), también se inicia con dosis bajas, de ordinario 1.25 mg (media tableta al día) por las noches y se va incrementando cada semana la dosis diaria en 1.25 mg hasta alcanzar la dosis mínima que logre controlar los síntomas sin efectos adversos.

Se debe tener presente que los fármacos han resultado útiles para mejorar la supervivencia y prolongar la situación funcional útil de estos pacientes, pero el tratamiento sustitutivo y coadyuvante dopaminérgico puede dar lugar a efectos secundarios en cualquier momento evolutivo de la misma, la presentación de estos puede comprometer la eficacia del tratamiento y su cumplimiento, con el tiempo aparecerá una disminución del benéfico obtenido con el tratamiento y se requerirá más dosis y más fármacos, que darán lugar a más efectos secundarios. Estas "complicaciones a largo plazo" (discinesias, fluctuaciones y alteraciones psíquicas) pueden convertirse en un problema tan importante como la propia enfermedad.(17,47,98,101)

A continuación se describirán las principales opciones terapéuticas:

ANTICOLINERGICOS

Son moderadamente eficaces para la acinesia y la rigidez y algo más para el temblor, están indicados para pacientes con Parkinson moderado cuyo síntoma principal es el temblor.

Los más usados son trihexifenidil (6 a 15 mg/día), biperideno (6-12 mg/día) y prociclidina (15-30 mg).

No se consideran fármacos de primera elección por sus efectos secundarios: sequedad de boca, estreñimiento, paresia vesical con retención de orina, glaucoma, corea bucolingual, confusión mental y amnesia. Se considera posible que aumenten el riesgo de presentar deterioro intelectual.

Su eficacia de estos es similar, es una buena regla práctica el adquirir experiencia en el manejo de sólo uno de ellos y guiarse por la tolerabilidad del paciente a los efectos secundarios.

Un caso especial de indicación de estos como primera opción son los pacientes con mutaciones en el gen parkin que pueden responder bien y permiten evitar las fluctuaciones precoces producidas por levodopa.

AMANTADINE

Es fármaco antiviral cuyo efecto antiparkinsoniano es moderado y se descubrió por azar. Aminorar la rigidez, temblores y bradicinesias, mejora las discinesias por levodopa, se emplea en el tratamiento inicial de la EP y como auxiliar en pacientes que reciben levodopa y que tienen fluctuaciones relacionadas con la dosis. Tiene doble mecanismo de acción, ya que potencia la transmisión dopaminérgica por mecanismos que pueden incluir la síntesis o liberación de dopamina o la inhibición de su recaptación y es antiglutaminérgico. Es moderadamente anticolinérgico. Se administra a dosis de 100-600 mg/día. Los efectos secundarios más frecuentes son edemas en piernas, livedo reticularis y puede provocar delirio farmacológico. Su efecto suele declinar a los 3-6 meses, aunque a veces sus supresión, creyendo que es ineficaz, conlleva un agravamiento del enfermo hasta cierto punto inesperado.

SELEGILINA

Este medicamento es un inhibidor selectivo de MAO tipo B, la forma enzimática que metaboliza con más avidez a la dopamina en lugar de la noradrenalina y la serotonina. El fármaco puede incrementar las concentraciones encefálicas de dopamina puesto que inhibe su degradación. Se usa como auxiliar de la levodopa en el parkinsonismo, ya que disminuye su degradación metabólica de la L-DOPA, además protege a las neuronas nigricas supervivientes de la acción nociva de los radicales libres, lo que evita la progresión de la enfermedad, recientes estudios demostraron que tiene otros mecanismos de acción que bloquean la apoptosis neuronal, este efecto "neuroprotector" es causa de intensa polémica.

En estudios comparativos entre pacientes que tomaron levodopa sola y levodopa más selegina no han encontrado diferencias en el estado funcional de los pacientes al cabo de varios años de evolución. Aún así muchos neurólogos recomiendan administrar selegilina (10 mg/día), especialmente a pacientes jóvenes, al menos los primeros años de evolución como tratamiento inicial antes de la instauración de levodopa, demostró retardar la necesidad de instaurar la terapia con levodopa y como antidepresivo en estos pacientes.

No tomar por la noche para evitar insomnio, no se debe administrar a pacientes con problemas cardiovasculares, ya que alteran las respuestas vegetativas cardiovasculares, provocar crisis hipertensivas, aumentar discinesias, alucinaciones y confusión.

AGONISTAS DIRECTOS DE LOS RECEPTORES DOPAMINERGICOS (ADA)

Estos fármacos no necesitan la biotransformación de la L-dopa. La ventaja que tiene frente a levodopa es que al administrarlos precozmente disminuirían los efectos secundarios (discinesias y fluctuaciones motoras) del tratamiento crónico con L-dopa.

Se dispone en el mercado de bromocriptina (10-30 mg/día), lisurida (0.6-3 mg/día), pergolida (0.25-6 mg/día), ropinirol (4.5-24 mg/día). Apomorfina se utiliza en auto-inyectables, a una dosis individualizada, como terapéutica de rescate en episodios "off" resistentes a otras estrategias.

Los ADA producen un beneficio clínico suficiente durante 3 años en el 50% de pacientes de novo y en el 30% a los 5 años. El perfil de afinidad de estos agonistas por los receptores

dopaminérgicos serotoninérgicos adrenérgicos es diferente, así como su farmacocinética pero no se ha demostrado con seguridad que uno sea superior a los otros.

Carbegolina tiene la ventaja de su vida media superior a 65 horas, que permite mantener, al menos teóricamente una estimulación dopaminérgica continua con una sola dosis diaria.. Ropinirol ha demostrado ser eficaz y tiene un mejor perfil de tolerabilidad, es el primer agonista no ergólico por lo tanto libre de efectos ergólicos como fibrosis retroperitoneal, es el único agonista con selectividad estricta para receptores D2 lo que podría tener un efecto favorable en discinesias, carece de actividad sobre receptores para serotonina por lo que disminuye las complicaciones neuropsiquiátricas, puede ser usado en monoterapia en pacientes en fases iniciales aún no gravemente incapacitados, reduce también la proporción y gravedad de los períodos acinéticos en pacientes fluctuantes, se requiere de mayor información sobre sus efectos en pacientes prolongadamente expuestos y su potencia antiparkinsoniana comparada con los agonistas disponibles y del posible efecto de retardo en la progresión de la enfermedad.

Pramipexol tiene poder estimulante sobre los receptores D3 y podría tener efectos psíquicos favorables sobre el humor y el estado afectivo, es útil en monoterapia en estadios iniciales y en pacientes con EP de leve a moderada. Todos producen efectos secundarios similares, incrementan discinesias, náuseas, vómito, inapetencia que pueden aliviarse con domperidone, se produce mareo, hipotensión ortostática, somnolencia, hipererotismo, confusión mental, delirio, alucinaciones y psicosis paranoide.

LEVODOPA

Es el tratamiento estándar de la EP, como dopamina tiene biodisponibilidad escasa y no atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica se usa su precursor levodopa (L-dopa). Levodopa (L-dopa) se convierte a dopamina por la acción de la enzima descarboxilasa para aminoácidos L-aromáticos (DOPA descarboxilasa) que existe en numerosos tejidos corporales, incluyendo en el encéfalo.

Para disminuir la biotransformación de la levodopa fuera del SNC y sus consiguientes efectos secundarios cardiovasculares (arritmia, taquicardia, hipotensión ortostática), gastrointestinales (anorexia, náuseas, y vómitos), discinesias o efecto sobre la conducta (ansiedad, agitación,

confusión, delirio, alucinaciones y depresión), se administra asociada a un inhibidor de la descarboxilasa periférica de los aminoácidos aromáticos. El inhibidor no pasa la barrera hematoencefálica y por tanto no impide la transformación de levodopa en dopamina dentro del SNC. El inhibidor es carbidopa y benserazida. Con esta combinación, se logra que a dosis menores de levodopa sean eficaces con menos efectos secundarios periféricos.

Este fármaco mejora muchos síntomas del parkinsonismo, particularmente bradicinesia y disminuye el índice de mortalidad, esta indicada cuando el síntoma principal es la rigidez y en etapas avanzadas, sin embargo no cura la enfermedad y la respuesta del mismo decrece con el tiempo (más o menos de 3 a 5 años), lo cual indica que la enfermedad avanza y sus efectos adversos se vuelven más intensos, el consumo duradero de levodopa se acompaña de alucinaciones, confusión, depresión y alteraciones del sueño. La reacción clínica a la levodopa puede variar con rapidez, cambiando de acinesia (inmovilidad) a discinesia (movimientos involuntarios) en pocas horas. Estos fenómenos, son conocidos como de **encendido-apagado**, pueden relacionarse de manera parcial con cambios en las concentraciones plasmáticas del fármaco. En ocasiones, algunas semanas de descanso, se usan para reducir la fluctuación de la respuesta y la toxicidad.

La mayor parte de los efectos adversos dependen de la dosis.

Los efectos gastrointestinales pueden reducirse por la administración del fármaco en varias dosis pequeñas, por lo general, el paciente presenta tolerancia a la acción emética de la levodopa, después de algunos meses.

La dosis debe ser individualizada y suele oscilar entre 250-1000 mg/día, aunque puede ser superior en algunos casos. Al inicio los pacientes necesitan sólo 3 dosis al día o menos y se mantienen estables, pero pronto requieren 5 ó 6 dosis y este fraccionamiento es recomendable desde el comienzo del tratamiento para evitar fluctuaciones los niveles plasmáticos.

La absorción de levodopa se facilita con el estomago vacío, la absorción duodenal se dificulta por una dieta rica en proteínas, por lo que a los pacientes que presentan oscilaciones en la respuesta o falta de ella a la dosis de mediodía que reduzcan o eviten las proteínas en el desayuno y comida y las tomen en la cena.

La biodisponibilidad de la levodopa por vía oral es baja a pesar de administrarse con un inhibidor de la descarboxilasa, metabolizada periféricamente por la catecol-O-metiltransferasa (COMT) a 3-O-metildopa.

Los inhibidores de la COMT (nitecapona, entacapona, tolcapona) aumentan la biodisponibilidad de la L-dopa.

Tolcapona tiene un doble mecanismo a la vez central y periférico, es útil en el tratamiento del deterioro de final de dosis que ocurre durante el uso prolongado de levodopa, puede reducir el tiempo off y aumentar el tiempo on con una reducción simultánea de la dosis total diaria y de la frecuencia de levodopa, ha sido retirada del mercado europeo por ser hepatotóxica. A una dosis de 300-600 mg repartido en tres tomas permite reducir la dosis de levodopa un 20%, y aumentar el tiempo "on" de los pacientes con fluctuaciones. Este beneficio se obtiene a costa de incrementar las discinesias en relación directa a la dosis, algunos pacientes mejoran a dosis bajas de 100-200 mg/día. La diarrea es frecuente y obliga su supresión.

Entacapona solo tiene efecto periférico, se administra asociada a cada toma de L-dopa (dosis unitaria de 200 mg). Se consigue una prolongación del tiempo "on" del paciente en un 5% (aproximadamente una hora de tiempo de vigilia) y puede aumentar proporcionalmente las discinesias, lo que obliga a disminuir la dosis de levodopa, se tolera bien, pero potencia los efectos secundarios de L-dopa.

Los preparados de levodopa de absorción retardada tienen la ventaja de ofrecer niveles del fármaco más estables y duraderos. Pero la lentitud con la que se alcanza los niveles terapéuticos útiles hace que los pacientes se desesperen por no ver resultados, puesto que tardan horas en desbloquearse si están en off, en estos casos conviene combinar levodopa estándar y levodopa retardada, ya que levodopa retardada demostró eficacia para mejorar síntomas del off nocturno y mejora el sueño. (3,4,7,26,31,47,70,98,100,102,103,105)

El objetivo terapéutico y medicamentos generalmente usados se resumen en las tablas 20, 21 y 22.

**TABLA 20. ESQUEMA PRACTICO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE
PARKINSON**

ETAPAS INICIALES

**OBJETIVO: CONSEGUIR UNA MEJORA SINTOMATICA Y EVITAR COMPLICACIONES
RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO PROLONGADO CON LEVODOPA.**

- 1. PACIENTES DE EDAD NO AVANZADA POCO INCAPACITADOS**
-AGONISTAS EN MONOTERAPIA.
- 2. PACIENTES DE EDAD AVANZADA FUNCIONALMENTE INCAPACITADOS.**
-TERAPIA COMBINADA CON AGONISTAS Y LEVODOPA A DOSIS BAJAS.

ETAPAS AVANZADAS

**OBJETIVO: REDUCIR EL TIEMPO DIURNO CON RESPUESTAS INSUFICIENTES A LA LEVODOPA
(ESTADO OFF) Y CON RESPUESTAS A LA LEVODOPA ASOCIADAS A MOVIMIENTOS
INVOLUNTARIOS (ESTADO ON CON DISCINESIAS).**

- 1. PACIENTES CON FLUCTUACIONES MOTORAS EN LA RESPUESTA.**
-AGONISTAS ASOCIADOS AL REGIMEN HABITUAL DE LEVODOPA.
- 2. PACIENTES CON DISCINESIAS POR LEVODOPA.**
-AGONISTAS ASOCIADOS A DOSIS MENORES DE LEVODOPA.

(102)

TABLA 21. FARMACOS UTILES EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

MEDICAMENTO	DOSIS INICIAL	PROMEDIO DE DOSIS
LEVODOPA Y CARBIDOPA.	25 A 100 mg c/8 A 12 h	200 A 1200 mg
LEVODOPA Y CARBIDOPA DE LIBERACION SOSTENIDA.	50 A 100 mg c/12 h	200 A 1200 mg
TRIHEXIFENIDILO.	1 mg c/8 a 12 h	2 A 15 mg
AMANTADINA.	100 mg c/12 h	299 mg
SELEGILINA.	5 mg c/12 h	2.5 A 15 mg
LEVODOPA Y BENCERACIDA.	25 A 100 mg C/12 h	200 A 1200 mg
BROMOCRIPTINA	1.25 mg c/12 h	3.75 A 40 mg

(98)

TABLA 22. MEDICAMENTOS USADOS EN PARKINSONISMO

SUBCLASE	PROTOTIPO	VARIANTES PRINCIPALES
PROFARMACO DOPAMINA	LEVODOPA	
AUXILIAR DE LEVODOPA (INHIBIDOR DE DOPA DESCARBOXILASA)	CARBIDOPA	
AGONISTA DE DOPAMINA	BROMOCRIPTINA	PERGOLIDO
AGONISTA INDIRECTO DE DOPAMINA	AMANTADINA	
INHIBIDOR DE MAO	SELEGILINA	
ANTIMUSCARINICO	BENZOTROPINA	BIPERIDENO, ORFENADRINA Y TRIHEXIFENIDIL
MEDICAMENTOS USADOS PARA TEMBLOR	PROPANOLOL	

(26)

TRATAMIENTO GENERAL Y SINTOMÁTICO

Los pacientes sienten alivio con un ansiolítico en momentos de apuro cuando se incrementa el temblor. Para la sintomatología depresiva la elección del fármaco debe ser individualizada en función de la situación clínica del enfermo, por ejemplo los antidepresivos tricíclicos se han usado para aprovechar también su efecto anticolinérgico pero se ocasiona estreñimiento y disuria, alucinaciones y delirio por ello debería de evitarse en pacientes con deterioro o historia previa de alucinaciones y episodios confusionales. La fluoxetina debiera reservarse para sujetos con escasa incapacidad motora y poco riesgo para desarrollar episodios confusionales. La sertralina, mianserina, citalopram o la mirtazapina pueden ser más eficaces y mejor tolerados.

Los trastornos del sueño son frecuentes, algunos de ellos dependen de la situación motora y los pacientes duermen mal al pasar el efecto de la levodopa tienen acatisia, piernas inquietas, calambres musculares, distonía o inmovilidad postural, el mejor remedio es incrementar la dosis de levodopa por la noche y añadir un preparado retard de levodopa o en casos concretos un anticolinérgico o un agonista dopaminérgico. Selegilina reduce el mioclono nocturno (movimientos periódicos de las piernas).

La asociación de una benzodiazepina con una dosis baja de amitriptilina (aunque es superior a fluoxetina, por sus efectos colaterales obligan a la suspensión de el tratamiento, a pesar de ser una dosis baja y eficaz para controlar la depresión) o mianserina da buen resultado para mejorar el sueño nocturno si el estado mental del paciente es bueno.

Otros insomnios en estos pacientes aparecen en fases avanzadas y se asocian a demencia, delirio, agitación nocturna y psicosis producida por levodopa se puede utilizar haloperidol pero en más del 50% de los pacientes produce síntomas extrapiramidales, en estos casos es preciso utilizar neurolepticos, a ser posible los que tienen menos efectos secundarios de agravación del parkinsonismo como quetiapina, clozapina (produce agranulocitosis), risperidona (induce deterioro de la función motora) u olanzapina, estos tienen menos afinidad por los receptores D1 y D2 por lo que producen menos efectos parkinsonizantes, todas deben de introducirse a dosis muy bajas e incrementarlas paulatinamente, en un reciente estudio se demostró que olanzapina es eficaz en la psicosis inducida por levodopa y no provoca deterioro de la función motora, aunque se necesitan más estudios.

Quetiapina es un eficaz antipsicótico, alivia problemas del sueño y estrés del cuidador, con un perfil de seguridad aceptable.(47,50,53,99,104)

En la tabla 23 se describen las opciones farmacológicas recomendadas para los diferentes síntomas.

TABLA 23. GUIA PARA LAS DECISIONES EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

TRASTORNO	RECOMENDACIONES
PREDOMINAN RIGIDEZ Y BRADICINESIA.	LEVODOPA.
PREDOMINA EL TEMBLOR.	ANTICOLINERGICOS.
MUCHOS EFECTOS SECUNDARIOS DE LEVODOPA.	DISMINUIR LA DOSIS Y AGREGAR BROMOCRIPTINA.
NAUSEAS CON LEVODOPA.	AGREGAR UN PROCINETICO (P. EJ., DOMPERIDONA, 10 mg ANTES DE CADA COMIDA). CARBIDOPA/LEVODOPA 25/100 mg 3 VECES AL DIA.
HIPOTENSION ARTERIAL CON LEVODOPA.	AUMENTAR LA INGESTA DE AGUA Y SAL. SI ES MUY INTENSA, SUSPENDER LEVODOPA.
DEPRESION	AGREGAR ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS (SI ESTA RECIBIENDO LEVODOPA) O FLUOXETINA (SI RECIBE ANTICOLINERGICOS).
REACCION DE "DESGASTE"	AUMENTAR LA FRECUENCIA DE LAS DOSIS DE LEVODOPA Y AGREGAR BROMOCRIPTINA.
EXCESO DE EFECTO ANTICOLINERGICO: RETENCION URINARIA, CONFUSION.	SUSPENDER ANTICOLINERGICO. INICIAR LEVODOPA O AMANTADINA.
DISCINESIAS O FENOMENO DE APAGADO Y ENCENDIDO (ON/OFF).	DISMINUIR LA DOSIS DE LEVODOPA LEVODOPA.

(98)

4.3.3 MANEJO NO FARMACOLOGICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

En la actualidad se dispone de un amplio arsenal terapéutico para el tratamiento de la EP, estos han resultado útiles para mejorar la supervivencia y prolongar la situación funcional útil de los pacientes, pero el tratamiento sustitutivo y coadyuvante dopaminérgico no logra detener el progreso de la enfermedad, es evidente que tanto por la EP y su tratamiento hay una disminución de la calidad de vida para mejorarla es necesario tomar en cuenta alternativas no farmacológicas como procedimientos quirúrgicos, sobre todo estrategias de rehabilitación y atención psicológica, que permite al paciente una vida menos dependiente de la familia u de las instituciones de salud.

La limitación de las estrategias farmacológicas, el mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y los avances técnicos en la precisión de las dianas quirúrgicas ocasiona que se practique actualmente procedimientos ablativos y de estimulación cerebral profunda y se avanza en la investigación de los trasplantes neuronales.

Las intervenciones quirúrgicas han producido mejoría en la función física y social, sueño y descanso, aislamiento social y sensación de energía y vitalidad, pero sigue siendo tema de investigación y controversia, estas sólo pueden aplicarse a grupos seleccionados de pacientes, preferentemente jóvenes, en los que la enfermedad haya alcanzado la fase de complicaciones motoras, hayan perdido la independencia funcional y que no presenten deterioro cognitivo ni depresión grave. Es importante asegurar el diagnóstico correcto de enfermedad de Parkinson por que de otra naturaleza no responden favorablemente a estas técnicas quirúrgicas..

En pacientes con temblores incapacitantes o discinesia intensa inducida por la levodopa, cabe la posibilidad de cirugía, con ésta se logra alivio en pacientes pero no altera el curso de la enfermedad ni asegura mejoría permanente. Los procedimientos quirúrgicos estereotácticos utilizados incluyen talamotomía que se reserva para pacientes relativamente jóvenes, con temblor y rigidez predominantemente unilateral que no han respondido a medicamentos, pero no alivia la acinesia, no produce mejoría funcional, al contrario la mano es menos útil que antes de la intervención pero debido a las complicaciones y el riesgo conocido de producir

hemibalismo al lesionar el núcleo subtalámico ha hecho que se practique de forma experimental en pocos centros.

La palidotomía usada para la EP avanzada ofrece buenos resultados sobre las discinesias relacionadas con los fármacos dopaminérgicos que virtualmente desaparecen tras la palidotomía lo que permite mantener o incluso aumentar las dosis de levodopa, por tanto la situación de los enfermos en "fase on" y la profundidad de los períodos "off" en aproximadamente un 31%, y en general todos los síntomas parkinsonianos en el lado contralateral, no mejora los bloqueos de la marcha ni los trastornos del equilibrio, por lo que la mejoría que ofrece es modesta, esta no se prolonga más allá de dos años seguramente debido a la progresión de la enfermedad.

La palidotomía unilateral no produce cambios neuropsicológicos significativos, pero la palidotomía bilateral es potencialmente más eficaz en cuanto a beneficio motor del parkinsonismo, es una técnica no recomendable por el elevado riesgo de inducir un trastorno cognitivo, conducta o una alteración grave del habla.

La colocación de electrodos crónicos de estimulación en las mismas dianas (tálamo, globo pálido) en el núcleo subtalámico, administrando corriente alta frecuencia, lo cual produce interrupción temporal de circuitos en la parte superior del electrodo en demanda, la estimulación subtalámica profunda posiblemente constituya hoy la técnica quirúrgica de elección para la mayoría de pacientes candidatos a cirugía funcional de la EP, tiene la ventaja de ser una técnica reversible y con menos efectos secundarios permanentes, pero en contra está el requerir dos intervenciones (una para colocar los electrodos profundos y otra para los estimuladores subcutáneos), el seguimiento de pacientes es complejo, el procedimiento es caro y la dependencia de unas baterías que han de ser recambiadas periódicamente, alivia la marcha y equilibrio, el habla es el síntoma que menos mejora. La estimulación subtalámica son algo mejores que la pálido medial, ambas técnicas aportan mejoría de la profundidad "off", los "on" también mejoran aunque menos marcada y aumenta su duración, el tratamiento médico permanece sin cambio o ha de ser incrementado en caso de estimulación palidal y en el subtálamo se reduce la medicación en un 375, siendo en algunos casos posible suprimir completamente la medicación o mantener a los pacientes con bajas dosis de un agonista dopaminérgico. Ésta es la diferencia entre ambas dianas. Los efectos secundarios son menos

importantes y reversibles mediante un ajuste de parámetros de estimulación. El beneficio inicial se mantiene a los 5 años de la intervención (TABLA 24).

Otros enfoques incluyen trasplante de tejido neural a los ganglios basales para tratar de restablecer la liberación normal de dopamina. El trasplante neural de la médula adrenal del paciente a los ganglios basales ha demostrado su efectividad para aliviar los síntomas de algunos pacientes, pero otros investigadores no han podido apoyar estas afirmaciones y aún se valora este procedimiento.

TABLA 24. EFICACIA DEL TRATAMIENTO QUIRURGICO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON				
INDICACION	TALAMOTOMIA/ ESTIMULACION VIM	PALIDOTOMIA/ ESTIMULACION PALIDAL	ESTIMULACION SUBTALAMICA	INJERTOS CEREBRALES
BRADICINESIA	0	+	++	+
TEMBLOR	+++	++	+++	+
RIGIDEZ	+	++	++	+
"FREEZING"	0	+	+	0
DISCINESIAS	++	+++	+++ (↓ DOSIS L- DOPA)	¿?
¿? ALGUNOS PACIENTES CON INJERTOS HAN PRESENTADO EMPEORAMIENTO DE LAS DISCINESIAS.				

(47)

Por el hecho de ser un padecimiento crónico y progresivo, los pacientes y sus familias necesitan un importante apoyo social y psicológico para hacer frente a la enfermedad y para adaptarse a los cambios en la situación funcional del enfermo, es necesario aplicar programas de rehabilitación integral como una ayuda para prevenir complicaciones y mantener una

función adecuada. El tratamiento farmacológico ayuda a mejorar el nivel neurológico, pero esto no ayuda al paciente a restaurar la movilidad articular, la flexibilidad y potencia muscular necesarias para una función motora óptima, así mismo revertir los efectos secundarios de la inmovilización, la rehabilitación no detendrá la enfermedad pero tratará de mantener al paciente lo más funcional posible, buscará en el paciente un cambio en su actitud, una independencia en sus actividades diarias y una motivación; por lo tanto manejará los aspectos tanto físicos, psicológicos como sociales.

Los centros de día en donde los pacientes y sus familiares encuentren el apoyo de las asociaciones de ayuda mutua, facilidades para la logoterapia, fisioterapia y la terapia ocupacional o de reeducación para las actividades de la vida diaria son el complemento ideal para el tratamiento farmacológico.

Los pacientes encuentran de gran ayuda el que se adapten sus domicilios a sus necesidades, suprimiendo barreras, muebles y alfombras que les dificulten la marcha, colocando pasamanos de apoyo o guías visuales para mejorar los bloqueos al andar. Son útiles los trapecios u otros medios de apoyo colocados en la cama para que se puedan incorporar o dar vuelta más fácilmente, cubiertos especiales para la mesa con mangos grandes, manteles antiderrapantes con caucho y dispositivos para amplificar la voz.

Los pacientes no requieren un régimen de comidas especial, pero en etapas avanzadas si debe de modificarse la textura de los alimentos. Ya se ha comentado antes la ventaja que para muchos supone el hacer una comida de mediodía ligera y sin proteínas para no interferir con el vaciado gástrico y con la absorción de la levodopa por la tarde.

Muchos pacientes se quejan de estreñimiento y es conveniente aconsejarles comidas ricas en fibra (verduras, frutas) que pueden comer en purés si tienen dificultades para la masticación o deglución. (4,12,47,70,97,101,106,107)

Dentro de los síntomas que deben considerarse que son sujetos de ser manejados dentro un programa de rehabilitación integral se encuentran:

POSTURA, EQUILIBRIO Y MARCHA

Los ejercicios útiles para este tipo de problemas son los ejercicios que estimulan la extensión del tronco, así como la rotación y flexión lateral del mismo. Mantener la cabeza, hombros

caderas y tobillos contra la pared por espacio de 1 min., deambular y regresar a la misma posición unas 3 veces es de utilidad para mejorar la postura.

En relación al equilibrio se pueden realizar ejercicios de cargas de peso hacia una u otra pierna, complementar con un programa de fortalecimiento a los músculos, agregar estímulos importantes de tipo auditivo, visual y de la posición del cuerpo en el espacio refuerza los mecanismos fisiológicos normales al realizar una actividad motora compleja como el caminar o ponerse de pie. Se recomienda usar calzado con suelas de cuero, sin ranuras y con soporte ancho en caso de retroimpulsión se debe indicar el uso de tacones. El uso de bastones y andaderas se debe de indicar de forma individual. La natación, el uso de la bicicleta fija, caminadoras y escaladoras, así como la caminata regular mejoran la coordinación, la alternancia, la potencia muscular y la condición física. Se debe enseñar al paciente a caer y a levantarse.

RIGIDEZ, TEMBLOR Y BRADICINESIA

El manejo del temblor a través de la terapia física tiene resultados variados, las estrategias que se recomiendan son los ejercicios activos resistidos, con ayuda de una persona, y el uso de pesas en muñecas.

La enseñanza de técnicas de relajación a través de la respiración pueden ser de ayuda. La bradicinesia y la rigidez pueden ser contrarrestadas por medio de ejercicios de estiramiento y movimientos activos y activos asistidos que procuren mantener los arcos de movilidad de las articulaciones lo más completos posibles.

CAPACIDAD RESPIRATORIA Y ALTERACIONES EN EL LENGUAJE

Los ejercicios respiratorios deberán promover la expansión de la caja torácica y son vitales para el programa de rehabilitación, se combinarán con los ejercicios de terapia del lenguaje para aumentar el volumen de la voz y serán muy importantes cuando exista el riesgo de una neumonía. Los ejercicios mímicos ayudarán a mejorar la motricidad de la boca, pueden realizarse frente a un espejo, realizar parpadeos regulares, pues esto se encuentra disminuido, se recomienda la irrigación frecuente de los ojos para evitar complicaciones por la

disminución en el parpadeo. El fortalecimiento de la lengua se logra con ejercicios de elevación, depresión y protección de ella. Realizar ejercicios de articulación, de modulación de la voz, entonación y exclamación.

ALTERACIONES EN EL SUEÑO

Se recomienda evitar realizar siestas durante el día y se procurará estimular una higiene de sueño a través de ejercicios y técnicas de relajación.

ALTERACIONES COGNOSCITIVAS Y DEPRESION

Estas alteraciones repercuten de manera negativa en forma directa para la realización de los programas de rehabilitación. Estas deberán ser manejadas en forma multidisciplinaria.

DOLOR

Se ha observado una mejoría con ajustes en la medicación y a través del ejercicio moderado.
(TABLA 25)

TABLA 25. RECOMENDACIONES UTILES PARA REALIZAR EJERCICIOS EN LA EP

- PROCURE REALIZAR LOS EJERCICIOS CUANDO SE SIENTA BIEN, CON Poca RIGIDEZ, TEMBLOR Y CON UN BUEN EFECTO DEL MEDICAMENTO.
- UTILICE ROPA Y ZAPATOS COMODOS.
- PROCURE ACOMPAÑAR LA RUTINA DE EJERCICIOS CON MUSICA.
- INVITE A SU FAMILIAR A ACOMPAÑARLO Y HA SUPERVISARLO EN LOS EJERCICIOS.
- REALICE LOS EJERCICIOS EN LOS LUGARES ABIERTOS Y DE PREFERENCIA AL AIRE LIBRE.
- EL PROGRAMA DE EJERCICIOS DEBERA SER VARIADO.
- LA TERAPIA DE GRUPO HA DEMOSTRADO SER UNA FORMA DE MOTIVACION IMPORTANTE PARA LOS PACIENTES DE EP.

(97)

DISFUNCION GASTROINTESTINAL Y DISFAGIA

La deglución es un proceso complejo que requiere de una interacción bien coordinada de las estructuras de la boca, faringe, laringe y esófago para mover los líquidos, comida y secreciones de los tractos aéreo y digestivo al estómago. La EP es causa frecuente de disfagia, estos desordenes causan problemas orgánicos (mala nutrición, bronquitis y neumonía) ocasionando una discapacidad y reducción de la calidad de vida. Los procedimientos de rehabilitación se diferencian en tres categorías básicas de restitución cuyo propósito es normalizar las funciones dañadas donde los tipos de ejercicios usados dependerán de los subsistemas afectados y la severidad del mismo, compensación su objetivo es "optimizar la deglución" y adaptación sirven como auxiliares externos para el daño sensoriomotor requieren de la participación del paciente por ejemplo el alterar la consistencia del alimento o auxiliares especiales para mejorar la eficiencia de la deglución.

Los auxiliares para la alimentación pueden considerarse básicos para mejorar el transporte oral del bolo alimenticio, mantener la habilidad de alimentarse por sí solos, como el uso de popote, las modificaciones dietéticas facilitan la deglución auxiliándose de maniobras para facilitar la transferencia de el bolo y minimizar el riesgo de aspiración, en pacientes con disfagia severa debe considerarse la gastrotomía (fijación del yeyuno a la pared abdominal y se inserta una sonda). Los medicamentos deberán de administrarse para que su efecto máximo sea solo durante el periodo de alimentación, debido a que estos son difíciles de ingerir se pueden colocar las cápsulas dentro de cubos de gelatina para ser deglutidos.

En casos de no obtener respuesta con la terapia funcional se debe valorar otros tratamientos que mejoren la deglución como la cirugía o miotomía de esfínter esofágico superior entre otros.

DISFUNCION SEXUAL

La impotencia y la disminución del libido en estos pacientes puede ser relacionado con el daño a estas áreas o a la degeneración autosómica asociada con la enfermedad.

El tratamiento con levodopa puede provocar incremento de la sexualidad de manera transitoria en algunos pacientes; no obstante se reporta como raro, bromocriptina puede ser capaz de producir impotencia. El tratamiento debe ser individualizado y específico para cada paciente.

El acercamiento psicológico ofrece educación y consejo, para dar libertad de explorar nuevos caminos y así alcanzar satisfacción sexual. El entrenamiento en la comunicación durante la terapia marital es utilizada para promover apertura y discusión directa de las habilidades y necesidades sexuales.

DISFUNCION VESICAL

Estas se dividen en dificultad para el vaciamiento de la vejiga (vejiga espástica) y falla para el almacenamiento de la orina (vejiga hiperrefléxica) y la combinación de ambas alteraciones. Los síntomas obstructivos se presentan con frecuencia en la EP (vaciamiento incompleto, intermitencia, disminución de la fuerza de chorro y esfuerzo urinario al inicio de la micción) en este caso pueden vaciar su vejiga por tensión, masaje en la región interna de los muslos, y aplicación de presión en la región de la vejiga y los irritativos. En el caso de la vejiga flácida se trata con betanecol o piridogstimina, cateterismo vesical intermitente o estimulación eléctrica. El ejercicio y fortalecimiento de los músculos perivesicales pueden beneficiar a la mujer con incontinencia urinaria, consiste principalmente en la contracción de los glúteos así como el esfínter anal. Se enseña al paciente a vaciar la vejiga con un horario, promoviéndose así un vaciamiento regular de la vejiga.

Cuando el problema es combinado se utiliza anticolinérgicos y cateterismo, así como horario con técnicas de rehabilitación para el esfínter vesical.(57,97,109)

4.4 MANEJO TERAPEUTICO DE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA

La Esclerosis Lateral Amiotrófica Lateral ofrece grandes incógnitas para la medicina debido a que es difícil determinar cual es el mecanismo que ocasiona la enfermedad y por ello mismo no ha sido posible diseñar un medicamento que detenga en forma constante su avance y menos aún, que sea capaz de curarla.

En el momento actual todos los esfuerzos deben ir encaminados a conseguir el mejor confort y calidad de vida de los pacientes y de sus familias, esto se logra aplicando con habilidad la terapia farmacológica y no farmacológica, habiendo una excelente integración del tratamiento médico, social, conductual y psicológico.(47,58)

4.4.1 TRATAMIENTO PREVENTIVO DE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA

Actualmente se están llevando acabo numerosos estudios para encontrar medidas preventivas, hasta el momento sin éxito. Se recomienda llevar una dieta balanceada, ingerir alimentos ricos en vitamina E, actividad física e intelectual.

En un estudio en ratones transgénicos con SOD1 mutante, el cual demuestra que la antioxidante vitamina E retarda el inicio de la enfermedad en dichos ratones.

En diversas investigaciones se buscan los factores de riesgo para la enfermedad, que sean modificables y por ende susceptibles de intervención temprana, como exposición a productos agrícolas (fertilizantes e insecticidas) y a algunos metales como plomo, mercurio, arsénico y especialmente al manganeso, traumas frecuentes de cabeza y columna, uso de herramientas neumáticas, deficiencia o exceso de algunos alimentos como la ELA de la isla Guam que se debe al efecto neurotóxico del aminoácido presente en las bayas de la cicada (semillas cicadáceas recientemente se dice que el detonante real puede ser la ingestión de murciélagos que comen estas semillas y que permiten probablemente que se acumulen hasta niveles tóxicos en su carne, exposición a piel de animales, beber agua que contenga selenio, exposición a sobrecargas de corriente eléctrica, aunque ninguno han sido probados hasta el momento y no quiere decir que por sí solos provoquen la enfermedad, otros investigadores han desechado estas posturas.

La información acumulada hasta el momento es insuficiente todavía para recomendar su utilización fuera de ensayos clínicos controlados.(3,58)

4.4.2 MANEJO FARMACOLOGICO DE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA

Se han intentado utilizar una gran cantidad de medicamentos para detener la progresión de la enfermedad, basados principalmente en las teorías que en ese momento se postulaban como causales de la enfermedad, entre ellas esteroides, hormonas tiroideas (en especial la estimulante de tirotrófina), inmunosupresores y quelantes de metales pesados, ninguno de los cuales probó un efecto benéfico sobre el curso de la enfermedad.

Hasta la fecha el único medicamento que muestra algún beneficio en el manejo de la ELA es el riluzole, el cual disminuye la progresión del deterioro respiratorio y deglutorio (daño bulbar). El riluzole es un fármaco que disminuye las concentraciones de glutamato en las neuronas motoras en especial en el bulbo raquídeo (sitio donde se controla la deglución y la voz).

Una de las teorías más aceptadas en la génesis de la ELA, es la de la excitotoxicidad que propone que el exceso de glutamato (un neurotransmisor excitatorio) es el responsable del daño prematuro a las motoneuronas y con ello de la aparición de la sintomatología motora; es por ello que el fundamento en el uso del riluzole es el tratar de disminuir la concentración de glutamato, tratando de preservar el mayor tiempo posible las neuronas motoras. El mecanismo de acción de riluzole se presume que está enlazado con el bloqueo de la transmisión del glutamato e involucra la inactivación de los canales de sodio dependientes del voltaje, el bloqueo no-competitivo de los receptores del ácido N-metilo-D-aspartato y la inhibición de la liberación de glutamato.

Debido al bloqueo de la neurotransmisión de glutamatergicos, el riluzole también posee propiedades anticonvulsivantes, miorrelajantes y sedantes

El medicamento no cura o detiene totalmente el avance de la ELA, más bien prolonga unos meses la función respiratoria y deglutoria permitiendo al enfermo estar sin gastrostomía ni traqueostomía.

La dosis recomendada es de 50 mg dos veces al día, por vía oral.

Ningún beneficio significativo puede esperarse de dosis diarias mayores.

Los efectos adversos que han sido reportados son daño hepático, disminución de glóbulos blancos, reacciones alérgicas y exantemáticas (en piel).

Pueden ocurrir interacciones fármaco-fármaco cuando es administrado concomitantemente con agentes que son sometidos a un metabolismo excesivo vía el citocromo P-450 1A2. No existen estudios clínicos formales que evalúen las interacciones farmacológicas de riluzole. Sin embargo, ya que los estudios *in vitro* han demostrado que el metabolismo de riluzole es ligeramente inhibido por amitriptilina, diclofenaco, diazepam, nicergolina, clomipramina e imipramina, el médico deberá tomar en consideración que pueden ocurrir ciertas interacciones. La ingesta alta de grasas retrasa la absorción de riluzole y disminuye su biodisponibilidad en un 17%. La relevancia clínica de esta disminución se desconoce, la seguridad y eficacia del riluzole en niños no han sido establecidas.

TRATAMIENTO SINTOMATICO

El tratamiento se basa tanto en medicamentos que tratan de detener el curso de la enfermedad como en otros que sirven para ayudar a sobrellevar algunos síntomas molestos, mejorando de manera muy importante la calidad de vida de los enfermos.

Las principales molestias que pueden ser tratadas son:

PROBLEMAS DE SALIVACION

Para los problemas de salivación existen varias alternativas farmacológicas de los cuales los antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina), que son los que dan mayores ventajas, no solo por controlar el síntoma sino también por ayudar a mejorar la ansiedad y depresión. La dosis inicial suele ser pequeña con incrementos graduales hasta encontrar un control adecuado de la salivación, siempre tomando en cuenta que los pacientes con problemas cardiacos asociados o dificultad respiratoria importante deben ser vigilados de manera más estrecha durante la terapia.

ALTERACIONES DEL SUEÑO Y FATIGA

Estos pacientes comúnmente presentan insomnio por varias razones como depresión, ansiedad, problemas de posición y dificultad respiratoria.

La fatiga se debe a la debilidad ya que intentan realizar las actividades que antes efectuaban con normalidad pero con una capacidad muscular menor. Presentan movimientos involuntarios de las piernas y mucha inquietud, por lo que el uso de ciertos medicamentos como levodopa puede ser útil para regular esta actividad y permitir un mejor descanso.

Las alteraciones de sueño no dadas por dificultad respiratoria pueden ser tratadas con difenhidramida, es un antihistamínico utilizado con frecuencia en alergias, pero como efecto colateral produce sedación, lo cual es muy útil en estos enfermos ya que no altera las funciones respiratorias y puede manejarse con seguridad. Tomar 1 tableta (50 mg) de 15 a 20 minutos antes de acostarse.

ESPASMOS MUSCULARES

El daño de las neuronas motoras superiores se traduce en un incremento de la contracción natural del músculo (tono) lo cual se manifiesta como espasticidad y espasmos musculares (contracción prolongada de un grupo de músculos) los cuales son dolorosos y afectan la deambulación, sueño y todo tipo de actividades en el paciente activo. El diacepam y tetracepam tienen efectos benéficos sobre los espasmos pero con la desventaja de causar somnolencia y sedación por lo que no deben manejarse en los pacientes con algún grado de afección respiratoria. Las dosis deben ser individualizadas para proveer el máximo beneficio. El tratamiento sintomático se ha centrado en la espasticidad. El fármaco más eficaz para corregir el tono extensor incrementado y el clono es el agonista GABA_B baclofén.

Se recomiendan dosis iniciales de 5 a 10 mg al día, que pueden incrementar hasta llegar a 200 mg al día si es necesario. Si sobreviene debilidad, debe disminuirse la dosis. Las benzodiazepinas y otros relajantes musculares tienen poco efecto. El tratamiento puede incluir también medicación antidepresora.

En caso de calambres dolorosos, se administra quinina.

AFECTACION PSEUDOBULBAR

Se manifiesta a través de cambios emocionales tales como la risa o el llanto patológicos, que no tienen que ver con cambios en el estado de humor. Su manejo se realiza a través de antidepresivos y ansiolíticos, La dosis será determinada por el médico de acuerdo a su criterio y el cuadro clínico del paciente.(3,47,58,82)

4.4.3 MANEJO NO FARMACOLOGICO DE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA

No se tiene un tratamiento específico contra la esclerosis lateral amiotrófica, y se utilizan medidas sintomáticas y de rehabilitación para auxiliar al individuo y mejorar su calidad de vida.

Las principales molestias que pueden ser tratadas son:

PROBLEMAS DE LA DEGLUCION

Aparecen a la par de las alteraciones del lenguaje e inician con problemas para la deglución de líquidos, para la masticación, dificultad para avanzar los alimentos ya masticados hacia la parte posterior de la boca y obstrucción de los mismos en la garganta.

Estrategias relativamente simples como la colocación de un collarín para corregir la posición del cuello durante la deglución o el uso de alimentos de textura suave pueden mejorar en mucho el problema. Procesar los alimentos haciéndolos puré o papilla facilita la ingesta. Si el paciente presenta accesos de tos al ingerir alimentos líquidos pueden consumir licuados o néctares más gruesos, así como agregar complementos alimentarios comerciales a su dieta.

Se recomienda mantener al paciente con la cabeza erecta o inclinada hacia delante, mantener la barba inclinada contra el pecho durante la deglución, toser o aclarar la garganta después de cada bocado, detener la respiración mientras se pasa el alimento, no hablar, cerrar los labios, evitar tres comidas pesadas al día y aumentar el número de comidas ligeras.

El uso de tubos de alimentación (sondas) es una medida temporal que facilita la nutrición mientras se toman medidas más agresivas como la gastrotomía.

PROBLEMAS DE SALIVACION

La debilidad presente en los músculos del cuello y de la mandíbula, favorecen la salida involuntaria de saliva que se incrementa por la dificultad para deglutir. Existen varias alternativas en el tratamiento que van desde cambios en la posición del cuello con collarines que permitan la mejor deglución, el uso de aspiradores (perillas, máquinas con succión) y diversos medicamentos.

ALTERACIONES DEL SUEÑO Y FATIGA

Existen varias medidas sencillas de higiene del sueño que se pueden implementar en el paciente incluyen:

- Modificaciones dietéticas, evitando el uso de estimulantes como el café, chocolate y té antes de dormir, cenas ligeras y evitar ingesta de muchos líquidos antes de acostarse.
- Tomar horarios de sueño estrictos, para reforzar el ciclo sueño-vigilia.
- Alejar de la vista relojes, ya que se puede mirar varias veces por la noche incrementan el estado de alerta y de ansiedad por no dormir.
- Posición adecuada para evitar la falta de aire, uso de vendas en piernas para disminuir calambres y espasmos.
- Evitar ruidos o entrada excesiva de luz que afecten el sueño.

Estas medidas generales son de gran ayuda, complementándose con medidas ya más encaminadas al padecimiento, en especial al manejo de la falta de aire al dormir con posturas especiales, aplicación de oxígeno e incluso de ventiladores no invasivos y medicamentos que faciliten el sueño.

DEAMBULACION

Los problemas de la marcha, la dificultad para incorporarse se pueden disminuir con el uso de aditamentos ortopédicos como bastones con abrazaderas y soportes del tobillo que impidan la

caída del pie deben utilizarse aun desde las etapas tempranas de la enfermedad para que el paciente se habitúe a ellos y le permita una mejor deambulación por más tiempo.

Al avanzar la incapacidad se pueden utilizar andaderas con ruedas de aluminio por menos pesadas.

El uso de sillas de ruedas si es posible eléctrica en etapas avanzadas y se puede introducir al principio en forma esporádica combinándola con otros insumos.

Es importante probar varias sillas o motonetas para que se encuentre una que le sea cómoda, pudiéndose acojinar o adaptar cada una en base a los gustos y necesidades del enfermo.

Se puede seguir manejando en etapas iniciales en especial si se cuenta con vehículos automáticos, siempre acompañados de alguna persona.

INMOVILIZACION

Por un lado se postula que la actividad física pesada o el sobreentrenamiento pueden acelerar la debilidad y degeneración de la fibra muscular, por otro se reportan los efectos benéficos. Se concluye que los programas de ejercicio deben ser individualizados de acuerdo a las necesidades de cada paciente, con ejercicios de estiramiento muscular para prevenir la presencia de contracturas; ejercicios de movilidad pasivos, activo-asistidos con ayuda de una persona.

La movilización de las articulaciones del paciente también es de suma importancia, ya que la inmovilización prolongada en las extremidades sin fuerza puede conducir a molestias severas como dolores articulares e inflamación de los tendones por lo que los cuidadores deben poner especial atención en estos puntos.

Se recomienda que los ejercicios de fortalecimiento se realicen a nivel submáximo, principalmente en pacientes con una progresión lenta de la enfermedad y solamente en aquellos músculos que no tienen debilidad importante.

DIVERSAS ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA

La incapacidad del enfermo se pone en evidencia al realizar actividades diarias sencillas, por ello se pueden idear una serie de estrategias y utensilios sencillos que ayuden al paciente a

mantener su independencia la mayor cantidad de tiempo posible, con una mejoría en la calidad de vida.

En el baño para evitar problemas para levantarse y mantenerse de pie durante una ducha, se recomienda la colocación de asideras y sillas especiales para baño.

El acceso al hogar puede ser modificado con la construcción de rampas, es conveniente que el paciente viva en la planta baja.

La ropa debe ser de preferencia holgada, evitando el uso de botones y cremalleras por medio de prendas con elásticos lo cual facilita al paciente ponérsela y lo mantiene cómodo, al igual el calzado.

La destreza manual es una de las habilidades que se ven afectadas mas rápidamente, los utensilios largos, ganchos, bancos y escalones pueden ayudar en gran medida a los pacientes a alcanzar todo tipo de insumos en la cocina o habitación.

PROBLEMAS DE LENGUAJE

En la etapa temprana del proceso de la enfermedad, mientras el habla es todavía normal o casi normal, los terapeutas del habla sugieren que grabe lo que hable. Más tarde pueden programarse algunas frases en una computadora o tal vez la persona desearía hablar respecto a su vida, para que sus amigos y familiares lo escuchen en el futuro.

Se debe de enseñar al paciente técnicas especiales para conservar la energía, hacerle posible hablar y ayudar a que se entienda lo hablado. Puede utilizar un dispositivo electrónico que pueden sustituir al habla. Esto antes de que se requiera cuando todavía se cuenta con un buen funcionamiento de las manos y los niveles de energía son adecuados.

En algunos casos, puede pedirse a un dentista que haga un dispositivo denominado elevador palatino que compensa ciertos tipos de debilidad en el techo de la boca.

PROBLEMAS RESPIRATORIOS

En etapas terminales el paciente presenta de forma continua esta sensación hasta llegar a tener episodios de incapacidad total para respirar, lo cual es la causa principal de fallecimiento junto con las infecciones pulmonares. La meta del manejo ventilatorio es prevenir sus

complicaciones y mantener independiente de insumos que apoyen la respiración durante el mayor tiempo posible. Las principales medidas que se deben tomar son:

-Evitar factores que deterioren la capacidad respiratoria como tabaquismo, cocinar con leña o carbón, infecciones respiratorias (uso de vacunas contra influenza y neumococo) y desnutrición.

-Se deben de tomar medidas que mejoren la fuerza de los músculos respiratorios como ejercicios con espirómetros o inflando globos y medicamentos (teofilina a bajas dosis, albuterol en sprays).

-Soporte ventilatorio adecuado con ventiladores no invasivos y de ser necesario traqueostomía.

El médico puede recomendar que considere utilizar la ventilación no invasiva que consiste en dos elementos básicos un dispositivo interfacial tal como una mascarilla o insertos nasales, y aire suministrado a presión por una máquina portátil pequeña. Hay una presión para inhalar y otra para exhalar. Existen otros tipos de ventiladores y los profesionales seleccionaran el dispositivo que satisfaga las necesidades. Puede usarlo según lo requiera.

Otra forma de apoyo es la ventilación invasiva, suministra aire mediante un agujero en la tráquea (traqueostomía). Es un método confiable cuando la enfermedad esta avanzada, conlleva gastos adicionales, cuidado especializado por los cuidadores y profesionales, un alto riesgo de infección y un cambio de imagen del cuerpo.

A medida que los músculos se debilitan se vuelve cada vez más difícil eliminar el moco de las vías respiratorias. Un dispositivo para inducir la tos que empuja aire hacia las vías respiratorias mediante una mascarilla hacia las vías respiratorias y luego devuelve rápidamente el flujo de aire, puede ayudar a limpiar las vías respiratorias y prevenir infecciones.

NUTRICION

Puede mejorarse con alimentos suaves que no requieren de mucha alimentación para su manejo, así como instrumentos grandes (cucharas y tenedores) que permitan llevar grandes porciones de alimento para que el paciente coma lentamente sin tener que efectuar demasiados viajes del plato a la boca. En etapas avanzadas el cambio a purés y néctares gruesos que se puedan manipular con popotes.

El paciente afectado sufre durante cada comida por lo que muchas veces se resiste a comer, además de requerir cuidados y tiempo por parte de los familiares. Esto lleva al médico y a la familia a decidir sobre la realización de una gastrostomía que consiste en una incisión en la pared abdominal para llegar hasta el estómago, donde se coloca una sonda que lleva directamente el alimento licuado hasta el estómago. Esto mejora la nutrición del paciente, evita la broncoaspiración y facilita a los familiares la administración de los alimentos. El cuidado es sencillo lavando con agua y jabón la sonda así como los bordes de la zona de entrada al abdomen.

Posterior a la administración de la dieta es conveniente colocar al paciente sentado para evitar que el alimento pase del estómago al esófago produciendo agruras e incluso broncoaspiraciones.

VIDA EMOCIONAL E INTELECTUAL

Aunque esta enfermedad acorta la vida no tiene porque destruirla, no es posible realizar un manejo adecuado del paciente sin tomar en cuenta la repercusión tan importante que tiene este padecimiento en las personas que le rodean. El aspecto psicosocial es por lo tanto de vital importancia para su manejo integral. Se recomienda realizar actividades para disminuir el estrés, tales como la meditación.

Son útiles los grupos de apoyo tanto a los pacientes como a los familiares, cuyo objetivo es proveer información sobre la enfermedad, apoyo psicológico para superar sentimientos que surgen como ansiedad y depresión, médico y paramédico a fin de sobrellevar la enfermedad en condiciones de dignidad y humanidad.

El cuidado de cada paciente debe ser individualizado y los deseos de cada paciente deberán ser respetados lo más posible.

El objetivo terapéutico debe ser conservar a los pacientes tan cómodos como sea posible disminuyendo su sintomatología (TABLA 26).

(17,47,58,60)

TABLA 26. PRINCIPALES PROBLEMAS DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA Y EL MANEJO DE LOS MISMOS

ASPECTO DE LA ENFERMEDAD	CAUSA	TRATAMIENTO
DEBILIDAD	AFECCION GENERALIZADA DE LOS MUSCULOS CON ATROFIA	TERAPIA FISICA, CAMINADORAS, BASTONES, SILLAS DE RUEDAS
LENGUAJE	DAÑO A LOS MUSCULOS DE LA LARINGE, LENGUA Y RESPIRATORIOS	TERAPIA DE LENGUAJE, USO DE PIZARRONES Y ABECEADARIOS, COMPUTADORAS
DEGLUCION	DAÑO EN MUSCULOS ENCARGADOS DE LA DEGLUCION	ALIMENTOS SUAVES, POPOTES, COMPLEMENTOS ALIMENTARIOS, LIQUIDOS GRUESOS, GASTRONOMIA
CALAMBRES	CONTRACTURAS MUSCULARES ESPONTANEAS	MEDICAMENTOS (DIACEPAM, FENITOINA)
DOLOR	ESPASMOS MUSCULARES, ESPASTICIDAD, POSICION	ANALGESICOS, MEJORA DE POSICION
ALTERACIONES DEL SUEÑO	DAÑO RESPIRATORIO, MOVIMIENTOS INVOLUNTARIOS DE PIERNAS	CLONACEPAM O CARBIDOPA/LEVODOPA (SINEMET), USO DE VENTILADORES NO INVASIVOS
SALIVACION	IMPOSIBILIDAD PARA DEGLUTIR LA SALIVA, EXCESO DE PRODUCCION	AMITRIPTILINA, SUCCION CON PERILLAS

TABLA 26. PRINCIPALES PROBLEMAS DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA Y EL MANEJO DE LOS MISMOS (CONTINUACION)

PROBLEMAS RESPIRATORIAS	DEBILIDAD DE LOS MUSCULOS VENTILATORIOS	HIGIENE VENTILATORIA, MEDICAMENTOS, EJERCICIO, TRAQUEOSTOMIA Y VENTILADORES
INFECCIONES	DISMINUCION DEL REFLEJO DE LA TOS, SECRECIONES MAL MANEJADAS	MANEJO MEDICO AGRESIVO, VACUNAS
ACTIVIDADES COTIDIANAS (VESTIRSE, BAÑO, ALCANZAR OBJETOS, SOSTENER LA CABEZA)	DEBILIDAD GENERALIZADA EN BRAZOS Y PIERNAS	INSUMOS ESPECIALES, ROPA HOLGADA, BARRAS, COLLARINES

(58)

4.5 MANEJO TERAPEUTICO DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

El primer paso en el manejo de los pacientes con esta enfermedad es la educación del paciente y su familia acerca de la naturaleza de la enfermedad y el pronóstico, esto debe acompañarse del consejo genético y psicológico especializado.

Debido a la naturaleza compleja y heterogénea de la enfermedad, la terapia medicamentosa debe individualizarse y adaptarse a las necesidades específicas de cada paciente. Los medicamentos están dirigidos para el control de los síntomas más severos.(65)

4.5.1 TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Por el momento no hay tratamiento preventivo, se están llevando diversas investigaciones al respecto.

Esta enfermedad tiene un patrón de herencia autosómico dominante, las personas afectadas tienen una probabilidad de 50% de transmitir el gen a la descendencia cada vez que tienen un hijo.

El consejo genético es un proceso educativo mediante el cual se asesora a parejas en riesgo potencial de tener hijos con problemas genéticos, acerca del pronóstico, tratamiento y alternativas del padecimiento en cuestión para que puedan tomar decisiones informadas acerca de su descendencia. Han existido cuestionamientos acerca de que tan válido es hacer diagnóstico predictivo en una enfermedad como esta en la cual no hay tratamiento preventivo ni curativo. Sin embargo, a pesar de esto, los individuos en riesgo manifiestan que este diagnóstico les da la oportunidad de terminar la incertidumbre y angustia con la que viven al no saber si enfermaran y consideran que esta es peor que la certeza de saber que enfermaran y les permite planificar su familia en forma adecuada.(65,90)

4.5.2 MANEJO FARMACOLOGICO DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

El tratamiento se ha limitado al alivio de síntomas y terapias de apoyo, la terapia medicamentosa debe individualizarse y adaptarse a las necesidades específicas de cada paciente debido a la naturaleza compleja y heterogénea de la enfermedad.

Se ha introducido un número de medicamentos para tratar la corea, depresión, ansiedad y psicosis. Algunos de ellos son muy efectivos para aliviar los síntomas y tienen un papel importante en el manejo de la EH, pero no detienen el proceso de la enfermedad.

Las alteraciones bioquímicas observadas sugieren una disminución de la actividad relativa de las neuronas que contienen ácido gammaaminobutírico (GABA) y acetilcolina o una sobreactividad relativa de las neuronas dopaminérgicas. Los intentos farmacológicos para potenciar las actividades de GABA y acetilcolina encefálica no han tenido éxito en pacientes con esta enfermedad.

Por sí solos, los trastornos motores propios de la enfermedad sólo en casos infrecuentes ameritan tratamiento farmacológico.

El tratamiento con bloqueadores de los receptores de dopamina, como fenotiacinas (flufenazina) o haloperidol (antipsicóticos), puede controlar los movimientos coreicos y cualquier trastorno de la conducta, pero a costa, en general, de otros efectos indeseables como rigidez, sedación y apatía; de ahí la importancia de iniciar con dosis bajas (0.5 a 1.0 mg/ día).

La terapéutica con haloperidol suele iniciarse con dosis de 1 mg una o 2 veces al día, que se aumentan después cada 3 o 4 días según la respuesta.

Los neurolépticos son los medicamentos más efectivos en el tratamiento de la corea.

La clozapina, un medicamento antipsicótico atípico que no produce discinesia tardía, puede ser una alternativa útil de los neurolépticos típicos (cuando el paciente presenta rigidez), pero su costo es alto, tiene riesgo de agranulocitosis y otros efectos colaterales potenciales que limitan su uso.

En los últimos estadios de la enfermedad estos fármacos producen muy poco o ningún efecto sobre la corea.

Los medicamentos que agotan las monoaminas centrales ayudan a suprimir la corea como tetrabenacina y reserpina tienen la ventaja de no causar discinesias tardías, la tetrabenacina se

utiliza ampliamente en Europa para tratar la discinesia, pero aún no se encuentra disponible en E.U. y tiene mayor efecto sobre la corea.

Las acciones de reserpina son similares a las de la tetrabenacina y puede ser útil; la dosis diaria se establece gradualmente hasta llegar entre 2 y 5 mg, según la respuesta. Ambos neurolépticos pueden causar o exacerbar la depresión, sedación, acatisia y parkinsonismo.

Reserpina agota las catecolaminas, está disminuciones seguida por una inhabilidad prolongada para almacenarlas, el consumo de estas resulta en la inhibición de la transmisión del impulso en las porciones terminales de los nervios del sistema simpático, conduciendo a un decremento en el tono simpático pero sin deterioro de la actividad del sistema nervioso parasimpático. De esta manera la reserpina reduce la presión sanguínea elevada del gasto cardiaco mientras se ejerce un efecto sedativo a través del sistema nervioso central.

Los intentos para compensar la deficiencia relativa de GABA aumentando su actividad colinérgica relativa proporcionando cloruro de colina no han tenido utilidad terapéutica. Hay que valorar y estudiar los signos motores en forma continua para precisar si se han alcanzado concentraciones terapéuticas del fármaco la acatisia o hiperactividad motora en individuos que han recibido medicamentos en exceso es riesgosa, ya que puede confundirse con la hiperactividad de la enfermedad y a menudo no se le concede la importancia debida.

Es necesario vigilar a los pacientes en busca de hipotensión y depresión . Pueden también utilizarse neurolepticos , no mejoran la función global ya que disminuyen la coordinación motora fina e incrementan la rigidez. Muchos pacientes manifiestan empeoramiento de los movimientos voluntarios como resultado de la ansiedad o estrés, puede ser de utilidad el uso sensato de benzodiacepinas sedantes o ansiolíticas.

Olanzapina, risperidona y quetiapina pueden ser alternativas a considerar en primer lugar si los movimientos no son muy intensos y predominan los trastornos psiquiátricos.

Se han probado muchos tratamientos sin grandes resultados para el manejo de la rigidez, espasticidad y la distonia, únicamente la toxina botulínica inyectada en la distonia cervical en las formas juveniles ha sido de cierta utilidad, los agonistas de dopamina han mostrado eficacia variable para disminuir la rigidez.

Hay evidencia sustancial de que en el camino final de la muerte celular en el cerebro de los pacientes participa la excitotoxicidad, la pérdida de neuronas excitotóxicas esta mediada por la unión de aminoácidos excitadores a sus receptores. Entre estos aminoácidos excitadores el

glutamato parece producir la excitotoxicidad por unión a un tipo de receptor glutamatérgico llamado N-metil-D-aspartato (NMDA) en EH. Estas incluyen bloqueadores del receptor de glutamato como remacemide y drogas que inhiben la liberación o síntesis de glutamato como riluzole, lamotrigina y gabapetina.

Uno de estos medicamentos riluzole, tiene un leve beneficio (10%) en aumentar la sobrevivencia de pacientes con esta enfermedad, lamotrigina no ha mostrado eficacia en el tratamiento de los pacientes con EH.

El tratamiento síntomas psiquiátricos de esta enfermedad es el siguiente:

DEPRESION Y OTRAS ALTERACIONES PSIQUIATRICAS

La depresión frecuentemente se observa hasta en los estadios tempranos de la enfermedad, en parte es biológica y en parte se debe a la situación que se presenta por el inminente deterioro funcional progresivo. El apoyo y una actitud de comprensión por parte de familiares y amigos es extremadamente importante pero no es suficiente y muchos pacientes requieren terapia médica. Un punto importante en el tratamiento de la depresión en estos pacientes es que se considera que son sumamente vulnerables a las reacciones secundarias como la sedación, caídas por hipotensión ortostática, etc., por lo que ya no se recomiendan los tricíclicos como medicamentos de primera elección. Los tricíclicos (como amitriptilina, imipramina y nortriptilina) cuando se administran en la noche tienen ventaja de ayudar a tratar el insomnio y estimulando el apetito pueden prevenir la pérdida de peso que frecuentemente se ve en los pacientes. Los medicamentos que tienen características anticolinérgicas importantes pueden exacerbar la corea.

Se considera a los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina de más fácil manejo y capaces de ser mejor tolerados (agentes serotoninérgicos) como fluoxetina y sertralina son los más comúnmente usados. Las drogas serotoninérgicas son útiles en pacientes quienes además de depresión presentan enfermedad obsesivo-compulsiva e irritabilidad.

Los ansiolíticos como el diazepam, alprazolam y clonazepam pueden ser útiles para el control de la agitación.

Debe tenerse cuidado de no sedar al paciente, lo que podría favorecer una broncoaspiración, y si se desean usar neurolépticos, se debe de tener cuidado de no empeorar la disfagia que se presenta en las últimas etapas de la enfermedad o parkinsonizarlo.

Carbamacepina y valproato ayudan a controlar la conducta maníaca.

Anteriormente, se utilizó el litio, tanto para la agresividad como para el trastorno bipolar, lo que se desaconseja en los pacientes con EH, ya que son sumamente vulnerables a la deshidratación. Con ello, el riesgo de una intoxicación por litio es muy alto.

Los problemas de control de impulsos pueden responder a clonidina o propanolol. Rara vez, se requiere en algunas ocasiones de terapia electroconvulsiva en pacientes con depresión que no responde a medicamentos.

La psicosis puede mejorar con drogas que bloquean los receptores de dopamina (neurolépticos) como haloperidol, pimozide, flufenazina y tioridazina, pero estos medicamentos pueden producir discinesia tardía y solo deben ser usados si hay absoluta necesidad para controlar los síntomas, las dosis requeridas son menores que las que suelen administrarse para tratar los trastornos psiquiátricos primarios. Estos medicamentos reducen también la función cognoscitiva y trastornan la movilidad, y por tanto, deben emplearse a las dosis más bajas posibles e interrumpirse cuando se hayan suprimido los síntomas psiquiátricos.

DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA

Estos problemas son diferentes a los que se observan en la demencia tipo Alzheimer, no hay un tratamiento determinado por lo que la reducción de estresores ambientales y entornos complejos, la disminución de la toma de decisiones y responsabilidades, el establecimiento de rutinas y el dar pistas o ayudas nemotécnicas son de utilidad.

La revaloración periódica de los medicamentos, suspendiendo aquellos que se vuelvan obsoletos e innecesarios –en especial los anticolinérgicos o sedativos–, que pueden llevar con el tiempo a cuadros confusionales o accidentes.

El manejo de los principales problemas de esta enfermedad se resume en la tabla 27.

(4,26,47,65,82,115)

TABLA 27. MANEJO DE LOS PRINCIPALES PROBLEMAS DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

SINTOMA	TRATAMIENTO
<p>COREA Y TRASTORNOS PSICOTICOS</p>	<p>NEUROLEPTICOS COMO HALOPERIDOL Y FLUFENAZINA PUEDEN EXACERBAR LOS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO VOLUNTARIOS, INCREMENTANDO RIGIDEZ, SEDACION, APATIA POR ELLO SE RECOMIENDA DOSIS BAJAS (0.5 A 1.0 mg/día) SE RECOMIENDA: SULPIRIDE (100-200mg/día, 2 TOMAS), TIORIDAZINA(10-200 mg/día). CLOZAPINA(12.5-50 mg/día), RISPERIDONA (2-6 mg/día), OLANZAPINA (5-20mg/día) DEBIDO A SUS REDUCIDOS EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES, DEPENDIENDO DE LA SINTOMATOLOGIA ASOCIADA.</p>
<p>EL TRATAMIENTO MAS EFICAZ PARA PARANOIA Y PSICOSIS CUANDO HAY PREDOMINIO DE RIGIDEZ</p>	<p>CLOZAPINA(12.5-50 mg/día), CARBAMACEPINA (400-600 mg/día DIVIDIDA EN TRES TOMAS)</p>
<p>RIGIDEZ, ESPASTICIDAD, DISTONIA</p>	<p>TOXINA BOTULINICA (LA DOSIS SERA DETERMINADA POR EL ESPECIALISTA)</p>
<p>DEMENCIA Y DETERIORO COGNITIVO</p>	<p>REVALORACION PERIODICA DE LOS MEDICAMENTOS, SUSPENDIENDO AQUELLOS QUE SE VUELVAN OBSOLETOS O INNECESARIOS.</p>

TABLA 27. MANEJO DE LOS PRINCIPALES PROBLEMAS DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON (CONTINUACION)

SINTOMA	TRATAMIENTO
DEPRESION	INHIBIDORES SEROTONINERGICOS. VENLAFAXINA (75mg/día), NEFAZODONA, BUPROPION
DEPRESION + IRRITABILIDAD +ENFERMEDAD OBSESIVO-COMPULSIVO	INHIBIDORES SEROTONINERGICOS COMO SERTRALINA (50 mg/día) O FLUOXETINA (20-60 mg/día) PUEDE AJUSTARSE, NO DEBE EXCEDER A 80 mg/día). CARBAMACEPINA (400-600 mg/día DIVIDIDA EN TRES TOMAS), ACIDO VALPROICO (15 mg/día/kg), CLONACEPAM (0.5-4 mg/día EN DOSIS DIVIDIDAS) BUSIPIRONA Y PROPRANOLOL.
TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO	TRATAMIENTO DE PRIMERA ELECCION ES CLOMIPRAMINA(TRICICLICO, 25-75 mg/día),FLUOXETINA(20-60 mg/día) PUEDE AJUSTARSE, NO DEBE EXCEDER A 80 mg/día), FLUVOXAMINA.
MIOCLONIA Y CONVULSIONES	CLONACEPAM (0.5-4 mg/día EN DOSIS DIVIDIDAS), ACIDO VALPROICO (15 mg/día/kg) U OTROS ANTICONVULSIVOS
ESTRES Y ANSIEDAD (ESTO PROVOCA EMPEORAMIENTO DE LOS MOVIMIENTOS VOLUNTARIOS)	BENZODIACEPINAS SEDANTES O ANSIOLITICAS

(3,4,10,17,47,65)

4.5.3 MANEJO NO FARMACOLOGICO DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Se necesita un programa que combine los servicios médicos, psicológicos, sociales, ocupacionales, del lenguaje y de rehabilitación física para auxiliar al paciente y sus familiares en el enfrentamiento de esta enfermedad grave e incapacitante.

El tratamiento no farmacológico es esencial en el manejo de estos pacientes.

La enfermedad de Huntington constituye una gran carga en diversos aspectos emocionales, físicos, sociales y económicos para cada miembro del núcleo familiar.

Los individuos en edad de procrear quizá deseen información acerca de su riesgo de EH cuando consideren formar una familia, o sus parejas consideren el aborto durante la prueba al momento de la amniocentesis. Para la mayoría de la gente los beneficios de la prueba siguen dudosos y de controversia.

La orientación genética es de importancia decisiva, además de que paciente y familiares necesitan orientación psicológica (incluida la conyugal) a largo plazo y apoyo emocional, económico y legal. La vigilancia seriada es útil para aminorar su miedo al abandono.

Se necesita alguna forma de auxilio en las tareas caseras y periódicamente en los cuidados del enfermo, trabajo y centros de recreación diurnos y tarde o temprano cuidados especializados a largo plazo, para que el individuo y la familia intenten superar la carga enorme y constante del trastorno. No hay forma de interrumpir la evolución implacable de la enfermedad, pero para las familias que han recibido apoyo en la atención del enfermo derivan un beneficio extraordinario de tal ayuda.

Los grupos de apoyo ayudan a los pacientes y sus familiares mediante información, datos para envío a centros de atención especializada, orientación de la familia y del público y apoyo a las investigaciones sobre el padecimiento.

La cirugía estereotáctica para mejorar la corea en esta enfermedad no está, indicada, pues los síntomas más incapacitantes son de tipo psiquiátrico y cognitivo, antes que la propia corea.

Se idean varias estrategias y utensilios que ayudan al enfermo a mantener su independencia, entre las habilidades que se ven afectadas mas rápidamente está la destreza manual los utensilios largos, ganchos, bancos y escalones pueden ayudar en gran medida a los pacientes a alcanzar todo tipo de insumos en la cocina o habitación.

El acceso al hogar se modifica con la construcción de rampas, es conveniente que el paciente viva en la planta baja.

En el baño para evitar problemas para levantarse y mantenerse de pie durante una ducha, se recomienda la colocación de asideras y sillas especiales, siempre debe ser vigilado.

Las principales molestias que pueden ser tratadas son:

DETERIORO INTELECTUAL Y PERTURBACION EMOCIONAL PROGRESIVOS

Se recomienda a los cuidadores interactuar con él en forma creativa, poner a la vista del paciente un reloj, calendario y cartelones en la pared para recordarle lo que tiene que hacer. Al despertar el sujeto se reorienta. Se procura que utilice un brazalete de identificación.

El sujeto debe ser miembro activo de su entorno social.

Se utiliza música para relajación.

PROBLEMAS DE LENGUAJE

El paciente suele padecer aislamiento psicológico y comunicación ineficaz a causa de gesticulación excesiva y habla ininteligible.

Al paciente se le leen textos, se usa biorretroalimentación y tratamientos de relajación para aplacar el estrés.

Para conservar y mejorar las capacidades residuales de comunicación se aplica la terapia de lenguaje y habla (foniatría). Los enfermos entienden lo que se les dice, aunque no puedan hablar. Hay que crear un sistema de comunicación empleando tarjetas, palabras o imágenes de objetos conocidos, antes que la comunicación verbal se vuelva demasiado difícil. El enfermo puede indicar la tarjeta adecuada tocándola con suavidad, mediante ruidos guturales o parpadeo.

Se debe aprender la forma en que el paciente particular expresa necesidades y deseos, en especial mensajes no verbales.

RIESGO DE CAIDAS Y POSIBLE EXCORIACION DE LA PIEL

Como resultado del movimiento constante hay un alto riesgo de caídas y posible ulceración por decúbito o abrasiones, para disminuir esto se recomienda acojinar los barandales y cabecera de la cama, y cerciorarse que el individuo pueda ver sobre los barandales, utilizar lana para proteger talones y codos, el paciente puede utilizar ropa cómoda con acojinamiento especial como el de los uniformes de fútbol.

La piel ha de conservarse meticulosamente limpia, se utiliza algún agente emoliente de limpieza y una loción de piel. Usar sábanas y mantas suaves.

Se insta a que el paciente camine con auxilio de otra persona a fin de conservar el tono muscular.

Se le sujeta solo si es necesario en la cama o silla por medio de dispositivos protectores acojinados, aflojándolos a intervalos frecuentes.

NUTRICION

El paciente presenta ingestión nutricional inadecuada y deshidratación a causa de la dificultad para masticar o deglutir y riesgo de asfixia y broncoaspiración (disfagia) por lo que se recomienda administrar antes de los alimentos las fenotiacinas, dado que calman a algunos pacientes.

Las modificaciones de la dieta deben de individualizarse según las necesidades de cada paciente.

Hablar con el enfermo antes de los alimentos para mejorar su relajación y aprovechar ese tiempo para interacción social. Es importante prestarle atención absoluta y auxiliarlo para que disfrute de los alimentos.

Al mostrarle los alimentos se le indican si están fríos o calientes, así como sus características.

Para brindarle estabilidad y apoyo se rodea al paciente con un brazo o utilizando almohadas.

Se utiliza para la alimentación una cuchara de mango largo, colocándola en la zona central de la lengua y ejerciendo una presión leve, los bocaditos se colocan entre los dientes del enfermo se espera a que el individuo mastique y degluta antes de introducir otra cucharada. Los

alimentos se sirven con salsas o caldos; se evita el consumo excesivo de leche o productos lácteos (producen moco).

Se administran alimentos entre una y otra comida porque el movimiento constante consume más calorías, los pacientes suelen tener mucha hambre y prefieren los alimentos dulces.

Los alimentos licuados se utilizan sólo si el sujeto no mastica; no se dan alimentos para bebés, se introducen alimentos poco a poco con mayor consistencia.

En caso de dificultades para la deglución se aplica presión suave y profunda alrededor de la boca, los lados de la garganta se frotran al mismo tiempo con los dedos.

Hay que conocer la maniobra de Heimlich para utilizarla en caso de asfixia.

La hidratación adecuada debe mantenerse ya que estos necesitan mayor cantidad de líquidos, se deben de espesar con maizena, frutas, avena , etc..

Es importante mantener el peso adecuado del paciente, incluso aumentarlo, en especial en etapas avanzadas, esto puede mejorar la corea, el estado de alerta y el interés del paciente.

Para ello algunos estudios afirman que los pacientes requieren una ingestión calórica elevada (3000 a 4000 calorías), como resultado al incremento en el gasto energético, estos pacientes por lo general requieren suplementos nutricios hipercalóricos.

Todas las recomendaciones deben ser explicadas tanto a los pacientes como a sus familiares o cuidadores, para que así se puedan llevar a cabo más fácilmente y mejorar su calidad de vida.
(4,12,65,70)

5. SEGUIMIENTO DE ESTOS PACIENTES

Es importante por parte del equipo de salud, darle seguimiento al tratamiento farmacológico del paciente, con el fin de ver la eficacia del mismo, ya sea mediante parámetros clínicos, farmacocinéticos o de laboratorio. Para el farmacéutico es importante este punto, ya que podrá determinar el éxito o fracaso de la terapia, es decir si el medicamento administrado produce el efecto farmacológico deseado, así podrá detectar posibles problemas que se presenten con él o los medicamentos prescritos como es el caso de reacciones adversas al medicamento, interacciones farmacológicas, efectos tóxicos, etc., los cuales pueden influir durante la terapia del paciente.

De esta manera, se mencionan los parámetros que se pueden evaluar durante el tratamiento farmacológico de estas enfermedades.

5.1 SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El facultativo ante la sospecha de EA, debe remitir al paciente a un centro especializado donde se realizara un estudio clínico completo y un screening con marcadores neuropsicológicos (test), neurofisiológicos, neurofisiológicos, neurorradiológicos (R-X, TAC, RMN, PET), neuroquímicos (determinación basal de neurotransmisores en fluidos corporales y realización de test neuroendocrinológicos) y neuropatológicos (biopsia cerebral, cuando sea necesario). Una vez establecido un diagnóstico objetivo de alta fiabilidad, se instaurará un tratamiento individualizado para bloquear la etiopatogenia de la enfermedad, completándose este tratamiento con un protocolo sintomático en caso de existir trastornos conductuales y/o afectivos. Dependiendo de la gravedad del cuadro y tras consultar familiar, se remitirá al enfermo a su casa o a una institución pública o privada en donde pueda ser debidamente atendido, dependiendo del grado de deterioro y de la disponibilidad familiar. El enfermo debe seguir controles ambulatorios periódicos (cada 3 ó 6 meses), con intercambio de informes entre el personal sanitario a su servicio, y ha de vigilarse cuidadosamente la evolución de sus funciones cognitivas y la capacidad de interacción con el medio.

Puede ser difícil determinar si el tratamiento debe mantenerse o interrumpirse cuando el paciente evoluciona hacia las etapas de grave deterioro.

Para evaluar la eficacia clínica de estos fármacos en la EA se han utilizado diferentes escalas y baterías neuropsicológicas, las más utilizadas han sido el Mini Mental State Examination (MMSE) y la batería Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog) para medir la evolución cognitiva y el Neuropsychiatric Inventory (NPI) para valorar los trastornos de conducta y la patología psiquiátrica.

Valoraciones más globales se han efectuado mediante el Clinical Interview Based Impresión of change (CGIC).

La ADAS-Cog esta compuesta de 70 ítems que valoran la memoria, orientación, lenguaje, construcción y praxis. En esta escala un aumento en la puntuación indica un mayor deterioro. En la EA se ha demostrado un incremento de 7 a 10 puntos por año, con un rango anual de deterioro en estadios medios a moderados de la enfermedad de entre 5 y 12 puntos. Se ha establecido que un tratamiento es eficaz cuando se observa una mejoría de 4 puntos en la ADAS-Cog en 6 meses.

La CIBIC es una escala semiestructurada que evalúa conductas, cognición y funcionamiento, La evaluación la realiza un clínico a través de la información facilitada por el cuidador. Es una escala de 7 puntos, donde 1 punto representa una marcada mejoría, 4 puntos que no existe cambio y 7 puntos un importante empeoramiento.

La CGIC es una escala menos estructurada que CIBIC y más susceptible a variaciones del entrevistador.

Para evaluar las actividades de la vida diaria no existe consenso sobre cuál es mejor instrumento. Se han utilizado varias escalas: Blessed, PDS (Progressive Deterioration Scale), CDRS (Clinical Dementia Rating Scale) y DADS (Disabilities Assessment in Dementia Scale).

La PDS se basa en la información del cuidador, quien evalúa la habilidad del paciente para realizar los trabajos de la vida diaria basándose en su conducta social, el modo de alimentarse y la deambulación.

Consta de 29 ítems y se considera que una mejoría del 10 % sobre la línea basal del paciente indica una evolución favorable.

En la guía de uso de los fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa para la EA, el NICE (National Institute for clinical Excellence), recomienda, de forma general, la suspensión del tratamiento en pacientes cuya puntuación en la escala minimental sea inferior a 12; pero esta

recomendación se basa en ausencia de estudios clínicos que demuestran la eficacia de estos fármacos en las etapas graves de la enfermedad, debido a esto el manejo preciso de los fármacos bloqueadores de la acetilcolinesterasa en las fases graves determina que la decisión de mantenerlo se base en la impresión del médico y de los cuidadores. Esta subjetividad provoca que en ocasiones se suspenda el tratamiento sólo cuando los efectos secundarios o adversos así lo requieran, en principio si no existe una tolerancia inadecuada o contraindicaciones, nos apoyamos en mantener el tratamiento en la aparente ausencia de efectos secundarios a largo plazo, frente al riesgo de un deterioro brusco por una supresión del fármaco, lo que favorece el mantenimiento de la medicación. (1,21,89)

5.2 SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

El objetivo que se persigue para un paciente enfermo de Parkinson es mantener la autonomía física y psíquica el mayor tiempo posible. Se le recomienda ingerir alimentos ricos en vitamina E, contactarlo con alguna asociación de pacientes, indicar el tratamiento farmacológico y no farmacológico adecuado tanto para los síntomas parkinsonianos, complicaciones u otras enfermedades.

Se han ideado varias escalas para facilitar el seguimiento y respuesta al tratamiento en la EP, la clásica de Hoehn y Yahr es útil para definir el estado de los pacientes y puede marcar diferencias evolutivas a un plazo relativamente largo; por ejemplo mayoría de los pacientes se diagnostican en fase I, casi todos los que se ven en consulta externa están en fase II o III y llegan tardíamente al estadio IV o V tras varios años de evolución. Pero es difícil que esa clasificación sirva para evaluar un fármaco porque la mayoría de los pacientes no suelen pasar de un grado a otro por efecto de la medicación si no es al principio del tratamiento o en casos diagnosticados tardíamente y que mejoran espectacularmente. Para una evaluación más detallada se utilizan otras escalas como la Unified Parkinson's Disease Rating Scale o la Nueva Escala de Valoración más sencilla y realizable en pocos minutos, permite valorar la respuesta al tratamiento mediante sencillas preguntas. (TABLA 28)

(31,47)

TABLA 28. NUEVA ESCALA DE VALORACION DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

1. AUTONOMIA

0= NORMAL

1= NO REQUIERE AYUDA PARA ALGUNAS SITUACIONES (VESTIDO, ASEO, PONERSE EN PIE) O CONSIGUE HACERLAS CON GRAN LENTITUD Y ESFUERZO.

3= REQUIERE ASISTENCIA TOTAL O CASI TOTAL. INVALIDO.

2. VUELTAS EN LA CAMA

0= NORMAL

1= LENTITUD Y TORPEZA DISCRETAS. NO REQUIERE AYUDA.

2= INICIA Y COLABORA EN LOS MOVIMIENTOS, PERO REQUIERE AYUDA.

3= INCAPAZ DE DARSE VUELTA SIN AYUDA.

3. LEVANTARSE DE LA CAMA

0= NORMAL

1= ALGO LENTO Y TORPE. NO REQUIERE AYUDA.

2= INICIA Y COLABORA EN LOS MOVIMIENTOS, PERO REQUIERE AYUDA PARA COMPLETARLOS O LOS REALIZA SOLO PERO CON GRAN LENTITUD Y ESFUERZO.

3= INCAPAZ DE DARSE VUELTA SIN AYUDA.

4. HIGIENE (LAVADO, AFEITADO, LIMPIEZA BUCAL, ASEO)

0= NORMAL.

1= LENTITUD DISCRETA, PERO REQUIERE AYUDA.

2= NECESITA AYUDA PARA ALGUNAS ACTIVIDADES O LAS LLEVA A CABO CON GRAN LENTITUD Y ESFUERZO.

3= REQUIERE ASISTENCIA TOTAL Y/O MEDIDAS ESPECIALES.

5. BAÑO

0= NORMAL

1= SIN AYUDA, CON CIERTA LENTITUD Y DIFICULTAD.

2= REQUIERE AYUDA AUNQUE COLABORA Y REALIZA PARTE DE LAS ACTIVIDADES CON LENTITUD Y ESFUERZO.

3= INCAPACIDAD. NO COLABORA O MINIMAMENTE.

6. VESTIDO

0= NORMAL

1= SIN AYUDA, CON CIERTA LENTITUD Y DIFICULTAD.

2= LENTITUD Y DIFICULTAD MODERADAS. REQUIERE AYUDA PARCIAL (ZAPATOS, CALCETINES, CORBATA, BOTONES).

3= MARCADA DIFICULTAD, INCLUSO PARA TAREAS SENCILLAS. REQUIERE AYUDA TOTAL O CASI TOTAL.

7. LENGUAJE

0= NORMAL

1= ALTERACION DE LA MODULACION O RITMO. BUEN VOLUMEN Y CLARAMENTE INTELIGIBLE.

2= MONOTONO, DISARTICO. MODERADA DIFICULTAD PARA COMPENDERLE.

3= MUY ALTERADO. CASI INCOMPENSIBLE O NO PUEDE COMUNICARSE POR EL LENGUAJE.

8. COMIDAS (MASTICACION, DEGLUCION)

0= NORMAL

1= DIETA NORMAL. MASTICACION Y DEGLUCION LENTAS Y LABORIOSAS.

2= INGIERE BIEN LIQUIDOS Y ALIMENTOS BLANDOS. REQUIERE TIEMPO Y ESFUERZO PARA INGERIR SOLIDOS.

3= REQUIERE MEDIDAS ESPECIALES (SONDA, GASTROSTOMIA) O PUEDE DEGLUTIR LIQUIDOS/BLANDOS PERO CON GRAN DIFICULTAD.

9. ALIMENTACION

0= NORMAL

1= LENTITUD LEVE A MODERADA. ACCIDENTES INFRECIENTES.

2= AUTOALIMENTACION CON LENTITUD MARCADA. PUEDE HABER ACCIDENTES FRECUENTES Y REQUERIR AYUDA EN SITUACIONES ESPECIFICAS (CORTAR CARNE, LLENAR UNA TAZA).

3= REALIZA SOLO UNAS POCAS ACTIVIDADES CON GRAN LENTITUD Y DIFICULTAD, O REQUIERE ASISTENCIA TOTAL.

10. CAMINAR

0= NORMAL

1= CAMINA LENTAMENTE, INESTABILIDAD OCASIONAL. NO REQUIERE AYUDA.

2= DIFICULTAD MODERADA, CON LENTITUD MARCADA E INESTABILIDAD O CONGELACION. REQUIERE AYUDA EN DETERMINADAS SITUACIONES.

3= INCAPAZ DE CAMINAR SIN AYUDA O LO HACE CON ASISTENCIA TOTAL Y MUCHAS DIFICULTADES.

11. ESCALERAS

0= NORMAL

1= LENTITUD Y TORPEZA LEVES. PODRIA SER NORMAL EN SUJETO DE EDAD.

2= LENTITUD Y TORPEZA MODERADAS, PUEDE REQUERIR AYUDA OCASIONALMENTE.

3= REQUIERE AYUDA TOTAL O ES INCAPAZ AUN CON AYUDA.

12. LEVANTARSE DE LA SILLA (SILLA RECTA, BRAZOS CRUZADOS EN EL TORAX)

0= NORMAL

1= LENTO. PUEDE REQUERIR MAS DE UN INTENTO.

2= LENTITUD MODERADAS, DIFICULTAD MANIFIESTA Y/O APOYO CON LOS BRAZOS. PUEDE NECESITAR VARIOS INTENTOS. NO REQUIERE AYUDA

3= REQUIERE AYUDA PARA LEVANTARSE.

13. MARCHA (SE EXPLORA)

0= NORMAL

1= MARCHA LENTA. GIROS LENTOS EN VARIOS PASOS. REDUCCION EN LA LONGITUD DE LOS PASOS (45cm O MENOS).

2= MARCHA MUY LENTA Y DIFICULTOSA, INESTABLE. PASOS CORTOS (30cm O MENOS). EPISODIOS DE CONGELACION. A VECES REQUIERE AYUDA.

(47)

5.3 SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA

El peor servicio que podemos hacer a los pacientes con esta enfermedad es diseñar mal los estudios terapéuticos, creando falsas expectativas que más tarde deben abandonarse, hay que plantearse metas realistas en especial al intentar tratamientos experimentales valorando el riesgo/beneficio de estos.

Al no poder cuantificar el número de neuronas motoras superiores e inferiores, debemos disponer de un método fiable que permita cuantificar pequeños cambios del déficit neuromuscular. En la actualidad el mejor método es la medición de la fuerza isométrica de extremidades, junto a pruebas de función bulbar, respiratoria y destreza manual. Pero en la mayoría de los centros se carece del aparataje necesario. Además la variabilidad en la progresión de la enfermedad y no haber un medicamento totalmente eficaz, el monitoreo se basa en la respuesta al tratamiento sintomático, por ello es difícil demostrar el efecto de las terapias.

El efecto adverso más grave de riluzole es el daño hepático (hay elevación inexplicable de las transaminasas hasta 5 veces de su valor superior) por lo que los pacientes que lo utilizan deben estar monitorizados con pruebas de función hepática durante cada mes al inicio, y posteriormente cada tres meses, si los valores de transaminasas muestra evidencia de progresar, particularmente si aumentan cinco veces de su valor normal superior el fármaco deberá descontinuarse, debido a que no existe experiencia suficiente sobre el retratamiento, la readministración de riluzole en pacientes que hayan alcanzado niveles de TGP superiores por cinco veces el límite normal deberá evitarse. Otros efectos adversos reportados son la disminución en la cuenta de glóbulos blancos, reacciones alérgicas y exantemáticas (en piel). Debido a su efecto sedante deberán ser prevenidos de no manejar cualquier vehículo hasta que la susceptibilidad al medicamento haya sido determinada.(58,61,82)

5.4 SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

El objetivo del tratamiento farmacológico y no farmacológico es mantener la autonomía física y psíquica del paciente el mayor tiempo posible. Se recomienda contactarlo con alguna asociación de pacientes, indicar la terapia adecuada para disminuir complicaciones y prevenir enfermedades concomitantes.

Para esto es muy importante la revaloración periódica de los medicamentos, suspendiendo aquellos que sean obsoletos o innecesarios, especialmente aquellos que tengan propiedades anticolinérgicos o sedativos, que pueden llevar a cuadros confusionales o accidentes, reportando la aparición de reacciones adversas por parte de los cuidadores, así como recomendarle a estos administrar en el horario correspondiente los medicamentos y de forma correcta.

Uno de los principales problemas de la enfermedad de Huntington, es la desnutrición el cual trae consigo múltiples consecuencias negativas como el aumento en la morbi-mortalidad del padecimiento, incremento en la susceptibilidad a infecciones, disminución en la fuerza y en el vigor de los pacientes, así como una pobre rehabilitación y calidad de vida. Por lo tanto es importante prevenirla, detectando si el paciente tiene alguna deficiencia nutricia y contar con las estrategias y herramientas adecuadas para remediar estos problemas que con frecuencia se presentan en esta enfermedad, con lo cual se puede mejorar la calidad de vida de éstas personas.

Para prevenir la pérdida de peso es necesario pesar al paciente con frecuencia para conocer si existe alguna variación, es importante una alimentación completa que cubra los requerimientos elevados en energía de los sujetos con esta enfermedad.

El monitorear indicadores nutricios es de gran ayuda para conocer el estado de nutrición del paciente. Los indicadores más certeros son los bioquímicos, es decir, exámenes de laboratorio (química sanguínea y biometría hemática) en donde se obtienen los valores de albúmina, proteínas totales, hemoglobina, hematocrito y cuenta total de linfocitos principalmente.

En caso de que algún familiar desee realizarse un diagnóstico predictivo, una vez que se da un resultado, siempre debe haber un seguimiento y apoyo para el individuo, debe manejarse siempre con los principios de autonomía y confidencialidad.(4,65,82)

6. PROSPECTIVAS

6.1 PROSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

En la actualidad hay diferentes ensayos clínicos en curso con los anticolinesterásicos Donepezilo, Galantamina y Rivastigmina en deterioro cognitivo leve. El objetivo primario en estos estudios es evaluar su eficacia en este grupo de pacientes con un riesgo aumentado de padecer demencia y comprobar si retrasan la evolución del deterioro cognitivo leve a la demencia.

Hay una evidencia de que el glutamato juega un papel importante en la patología de la demencia, actuando como una excitotoxina que origina la muerte neuronal, cuando se libera de forma crónica y excesiva. Las estructuras corticosubcorticales que están dañadas en la enfermedad de Alzheimer contienen receptores glutamatérgicos, y los signos clínicos de demencia se correlaciona con el déficit de las fibras de asociación glutamatérgicas.

Memantina es un antagonista no competitivo del receptor glutamatérgico NMDA (N-metil-D-aspartato), y como tal permite la activación fisiológica de los receptores NMDA durante la formación de la memoria, mientras bloquea su activación patológica. Se ha aprobado recientemente en la unión Europea por su eficacia en el tratamiento de la demencia vascular leve a moderada y para EA es estadios moderadamente avanzados y graves. La dosis empleada en ensayos clínicos es de 10 mg dos veces al día.

Otros tratamientos patogénicos como antiinflamatorios no esteroideos (que bloquean las ciclooxigenasa y otros mediadores, pero algunos incrementan la acción de la gama secretasa y favorecen la producción del beta amiloide), estantina (que disminuye los niveles de colesterol) o estrógenos han fracasado en la fase de demencia, pero deberían de ensayarse en la de deterioro cognitivo leve. El ensayo de inmunización contra el beta amiloide con el péptido A β 4 y así facilitar su eliminación por la microglía que dio resultado en los ratones transgénicos ha sido interrumpido por sus efectos secundarios (encefalopatía). En cualquier caso una terapéutica que redujera el depósito de amiloide, por ejemplo neutralizando las secretasas β o gamma (presenilinas) que permiten su generación a partir de su polipéptido precursor, también debería aplicarse mucho antes de que el paciente alcanzara el estado de

demencia aunque sea leve, se ha visto limitado por que estos bloquean numerosos receptores de la superficie celular.

Se han ensayado fármacos agonistas muscarínicos (selectivos para receptores M1 cuyas cantidades se mantienen normales en las membranas presinápticas de los enfermos de Alzheimer) y también agonistas nicotínicos sin que por el momento se hayan podido demostrar efectos clínicos significativos.

La demencia se exterioriza muchos años después de que el depósito de amiloide ya sea difuso, cuando se produce la pérdida neuronal. Las terapias anti-amiloide deberían, para ser eficaces, no sólo impedir su formación y depósito, sino incluso promover su reabsorción.

Evidencias recientes apoyan la lesión oxidativa como el primer cambio histopatológico y bioquímico de EA. Por tanto los agentes capaces de pasar la barrera hematoencefálica que previenen la lesión oxidativa ofrecen esperanza en la EA esto debe acompañarse de la probabilidad de que el estrés oxidativo sea un resultado y no la anomalía fundamental, así como por qué los cambios en varios antioxidantes endógenos han sido controvertidos y su eficacia es moderada.

Nuevos conocimientos sobre la patogenia de EA y nuevas y prometedoras estrategias terapéuticas indica que el tratamiento de la EA debe personalizarse y estratificarse de acuerdo con el estadio de la enfermedad. La combinación de precursores de la síntesis de fosfatidilcolina (CDP-colina) con los antioxidantes podría ser una alternativa útil en las fases oligosintomáticas de la EA. En las fases de estado deberían de agregarse agentes antiamiloidogénicos, finalmente, en fases avanzadas podría ser útil los antiinflamatorios (indometacina), para reducir los efectos tóxicos de la activación glial alrededor de las placas amiloides. Este esquema terapéutico sólo será plenamente válido cuando conozcamos los resultados controlados sobre los fármacos antiinflamatorios, antiamiloides, agentes quelantes (la agregación del β -amiloide en parte de los iones Cu y Zn, como el antibiótico clioquinol que ha dado buena respuesta en ratones transgénicos) y otros que se están realizando actualmente y cuando poseamos un conocimiento más preciso de los estadios clínicos de la enfermedad y su correspondencia con la evolución de las lesiones anatomopatológicas.

El aporte adicional, a través de la dieta o en forma de medicamentos, de agentes antioxidantes y precursores de la síntesis de lípidos de membrana, como la histidina-5-difosfocolinacolina (CDP-colina o citocolina), podría ayudar a prevenir o retrasar el desarrollo de la EA. Los

agentes antioxidantes sobre todo la vitamina E, que actúa impidiendo la peroxidación de lípidos de membrana, en pacientes con demencia leve retrasa la aparición de demencia grave, la CDP-colina, compuesto aminopiridínico, que participa en la síntesis de fosfolípidos de la membrana, disminuye tanto los trastornos cognitivos y afectivos de la EA, estos datos suscitan la necesidad de realizar nuevos estudios en las fases iniciales de esta enfermedad.

Algunos medicamentos más están siendo estudiados en EU, entre los que encuentran: xanomelina, mitamelina y AF-1028 que actúan sustituyendo a la acetilcolina en la sinapsis.

En un estudio se demostró que cuando dos proteínas que no son tóxicas, el dominio SH3 de la fosfatidil-inositol-3-quinasa bovina y el dominio amino terminal de la proteína HypF de E. Coli, se dejan agregar in vitro, las estructuras que se forman temprano en esta agregación son altamente tóxicas para las células, mientras que las fibrillas mismas no lo son, esto subraya la importancia de la prevención de la formación de agregados y hacen énfasis en el uso potencial de las chaperonas, ubiquitinas y proteosomas en la preservación funcional de las células nerviosas.

En otro trabajo se encontró que las fibrillas de amiloide comprometen la función cerebral en ratas in vivo cuando son microinyectadas en el cerebro. Los autores probaron, además que al utilizar la enzima que degrada insulina, la cual degrada también los monómeros pero no los oligómeros del beta amiloide, no se prevenía la inhibición sobre las células cerebrales. Con esto los autores probaron el ácido carbámico y el difluorofenacetil-alanil-fenilglicina-metil éster, que son inhibidores de la gama secretasa, por lo tanto impiden la formación de oligómeros, así se mantuvieron indemnes las funciones cerebrales de las ratas experimentales. Estos resultados prometen nuevos tratamientos futuros en la EA.

El trasplante de células nerviosas embrionarias que se está experimentando en animales, para reconstituir circuitos neuronales dañados, es lo más avanzado en tratamientos que podrían favorecer a estos pacientes.(12,16,22, 25, 47, 83,87,88)

6.2 PROSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

En la última década, la investigación ha cimentado las bases para muchos de los nuevos y prometedores ensayos clínicos, tecnologías y tratamientos a base del medicamento del presente, se espera que el progreso de hoy signifique una cura y prevención del mañana.

La investigación de medicamentos más eficaces, probablemente se vea impulsada por el reciente aislamiento de cinco receptores cerebrales individuales para dopamina, esta nueva información ha llevado a nuevas teorías de tratamiento y ensayos clínicos.

En un estudio reciente se puso de manifiesto que con el medicamento experimental Ro-7592 cuando se añade al tratamiento medicamentoso estándar levodopa-carbidopa la reducción de los síntomas se prolonga en más del 60%, este nuevo y prometedor medicamento que bloquea la descomposición de la dopamina y la levodopa permitiría a los pacientes tomar dosis menores y cantidades más pequeñas de levodopa-carbidopa y reducir los problemas del efecto de desaparición. Actualmente este aún está en etapa experimental.

La remacemida, un anticonvulsivante con efectos anti-NMDA, refuerza los efectos de la levodopa en ratas y monos parkinsonizados y hoy día se está evaluando como un fármaco potencialmente neuroprotector en la EP y EH.

Rasagilina un medicamento inhibidor de la MAO-B, está pendiente de los ensayos clínicos.

Se desconoce actualmente si los procesos inflamatorios son los primeros responsables o contribuyen de algún modo a la muerte neuronal dopaminérgica en la EP. Sin embargo, la presencia de inflamación local glial en el cerebro de pacientes parkinsonianos y la evidencia de que fármacos antiinflamatorios son capaces de proteger de la muerte neuronal en el parkinsonismo experimental, abre nuevas perspectivas terapéuticas y se necesita una amplia investigación en este campo para poder responder a las preguntas que suscita.

Se está investigando formulas adicionales de liberación controlada de los medicamentos contra la enfermedad y bombas implantables que proporcionan un suministro continuo de levodopa para ayudar a los pacientes que tienen problemas con niveles fluctuantes de respuesta. Otro método de tratamiento prometedor consiste en la implantación de cápsulas que contienen células productoras de dopamina en el cerebro. Las cápsulas se rodean de una

membrana biológicamente inerte que permite pasar el medicamento a través de la membrana a una tasa cronometrada.

Los autotransplantes de médula suprarrenal fueron los primeros en practicarse, se les atribuyó un éxito desmedido e injustificado y han sido abandonados.

Estudios en animales y en humanos han puesto de manifiesto que el tratamiento con gangliósidos GMI puede ejercer acciones neuroprotectoras y mejorar los signos parkinsonianos, posiblemente mediante el refuerzo de la síntesis y liberación de dopamina.

Se ha intentado o transplantar células neurales de tejidos fetales como reconstituyente de la vía nigroestriatal y restaurador de la dopamina en este sitio como un intento para disminuir los síntomas parkinsonianos, aunque produce un beneficio modesto, tampoco es idónea por otros motivos controversiales (éticos, rechazo inmunológico, etc.).

Se están buscando otras fuentes celulares para realizar trasplantes con el fin de obviar los problemas éticos y logísticos inherentes al uso del tejido fetal humano. La similitud inmunológica entre los cerdos y humanos hizo pensar en la posibilidad de utilizar sustancia negra procedente de embriones porcinos. Se llevaron a cabo muchas investigaciones para corroborar su viabilidad y la no transmisión de enfermedades retrovirales específicas de los cerdos. Los resultados indican que la eficacia de los implantes de sustancia negra porcina es muy modesta o nula, aunque pueden aplicarse las mismas críticas que en el caso de los implantes de sustancia negra fetal.

Se están ensayando otras líneas celulares, una fuente de células dopaminérgicas son las células del cuerpo carotídeo, es una alternativa interesante a los tejidos fetales humanos y a los de otras especies. Se demostró en un estudio que el implante estriatal de agregados celulares de cuerpo carotídeo revertía los déficits motores en ratas parkinsonizadas con 6-OH-dopamina y que se incrementaba el número de fibras dopaminérgicas y las concentraciones de dopamina en el estriado huésped. En otra investigación se corroboró estos resultados en primates en los que se observó una notable mejoría sintomática persistente al menos 5 meses. De estos datos se desprende que la experiencia, tanto en animales como en humanos, es muy limitada, los resultados variables, y por tanto esta técnica prometedora debe seguir en fase de experimentación.

Queda por explorar la posibilidad de conseguir cultivos células madre transformadas en células dopaminérgicas que se pudieran implantar amplia y bilateralmente y que corrigieran el déficit neuroquímico principal de la EP.

En un estudio se está explorando el potencial terapéutico y neuroprotector del GDNF, que refuerza la supervivencia in vitro de las neuronas mesencefálicas dopaminérgicas y se ha demostrado capaz de rescatar in vivo neuronas en degeneración. En monos parkinsonianos, reduce los efectos adversos inducidos por la levodopa y se asocia con un crecimiento del 20% de las neuronas dopaminérgicas acompañado de aumento de la densidad de fibras.

La terapia celular debe seguir investigándose de manera activa y en un contexto experimental, ya que la técnica de cirugía funcional puede considerarse como un tratamiento puramente sintomático mientras no se demuestre lo contrario, con los trasplantes se pretende actuar de forma diferente, que desde el punto de vista teórico es más fisiológico: se trata de sustituir las neuronas que degeneran y restaurar la transmisión dopaminérgica en el estriado. En los casos exitosos hay una mejoría clínica significativa con la posibilidad de suspender el tratamiento farmacológico, las neuronas implantadas no son destruidas por el proceso que causa la enfermedad por lo menos 10 años lo que sugiere el fuerte beneficio clínico que puede mantenerse por años.

La terapia génica puede sustituir el implante de mesencéfalo fetal por la liberación de genes para tirosinhidroxilasa que estimulen la síntesis de dopamina o de genes para factores neurtróficos como GDNF administrados mediante un virus vector para promover la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas.

Las investigaciones sobre estos y otros enfoques quirúrgicos y no quirúrgicos sigue su curso.

Los programas de investigación actuales incluyen el uso de modelos animales y en seres humanos, para esto se necesita tejido de pacientes con la enfermedad. Mediante éstos y otros proyectos de investigación, los científicos se están aproximando cada vez más a desvelar los misterios de la enfermedad, para los pacientes y las familias, esta investigación debería ofrecer aliento y la esperanza para el futuro, despertando interés y conciencia de donar tejido cerebral del paciente enfermo.(4,10,12,17,45,47,70,110,111,112)

6.3 PROSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA

Aunque se está avanzando en la investigación para la cura definitiva de este padecimiento aun ritmo sin precedentes, se ha encontrado solo un medicamento, se está experimentando con otros medicamentos con mecanismos de acción diferente con el fin de atacar a la enfermedad por varias vías. Entre ellos los que están más próximos a ser aprobados son los factores de crecimiento semejantes a insulina y otros factores de crecimiento neuronal, que ayudan a las neuronas vivas a mantenerse funcionales durante más tiempo. Aún ninguno de ellos ha sido aprobado para el uso generalizado, pero las etapas de investigación en que se encuentran ya están avanzadas.

Con el tiempo, es probable que los receptores del glutamato resulten ser objetivos importantes de fármacos que retarden o detengan el avance de la Esclerosis Lateral Amiotrófica.

Los efectos de dosis altas de la hormona liberadora de tirotrópina, compuesto natural que produce el encéfalo y está en las motoneuronas de la médula espinal, se investigan para mejorar la función.

También se está estudiando el efecto de la vitamina E sobre la progresión de la enfermedad junto con la administración de ciertos agentes anticonvulsivantes, pero los resultados actuales son poco alentadores.

Se ha probado la gabapentina, sin resultados positivos.

Los diferentes procesos involucrados en la enfermedad hacen pensar que el uso combinado de medicamentos que traten de interrumpirlo, sea la mejor opción para el tratamiento a futuro, es decir una terapia combinada.

Informes recientes muestran que experiencias realizadas con ratones a los que se les produjo ELA por manipulación genética, el suplemento de creatina logró prolongar su vida en 26 días, comparado con aquellos ratones que no lo recibieron. Ensayos clínicos realizados con humanos enfermos demostraron un aumento de la fuerza muscular en un 10 por ciento, algunos efectos indeseables son el aumento de peso corporal por retención de líquidos. Como consecuencia de esta retención se observaron calambres musculares, deshidratación e intolerancia al calor.

En un estudio reciente ha mostrado ventajas significativas cuando se administró a pacientes con distrofias musculares dosis elevadas de Coenzima Q10, 100 mg 3 veces al día.

El Selenio es un mineral que ayuda a producir glutatión que es una enzima que actúa como antioxidante natural. La vitamina E y el Selenio han mostrados cierta eficacia en ayudar a mejorar los síntomas de los pacientes con distrofias musculares, mejorando la fuerza, el paso, la capacidad de levantarse estando sentado, etc. (TABLA 29) . (3,4,47,58,113)

TABLA 29. MEDICAMENTOS PARA ELA QUE ESTAN SIENDO PROBADOS EN PRUEBAS CLINICAS

CELECOXIB	UN INHIBIDOR DE COX-2, QUE PUEDE INTERFERIR CON EL GLUTAMATO.
MINOCICLINA	ANTIBIOTICO QUE PARECE COMBATIR LA MUERTE CELULAR EXAGERADA.
AGENTES ANTIVIRALES	
TAMOXIFEN	FARMACO PARA EL CANCER DE SENO QUE PUEDE AYUDAR A PROTEGER LAS MITOCONDRIAS.
IGF-1 (rhIGF-1, INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR)	FACTOR NEUROTROFICO (NUTRIMENTO NERVIOSO, CAPAZ DE AUMENTAR LA SUPERVIVENCIA NEURONAL Y FACILITAR SU REGENERACION Y EMISION DE COLATERALES AXONICAS.
CREATINA, COENZIMA Q10, SELENIO	RESTRINGEN EL ESTRES OXIDANTE.
NEURODEX	REDUCIR LAS EXPRESIONES EMOCIONALES INDESEABLES, TALES COMO LA RISA Y LLANTO.

(47, 60)

6.4 PROSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Los tratamientos actuales no pueden revertir, detener, ni siquiera hacer más lento el progreso de esta enfermedad. Como en años recientes, la investigación ha empezado a proveer de mayor conocimiento de los mecanismos que producen la enfermedad, ha habido discusiones sobre nuevas estrategias terapéuticas, algunas de ellas se han llegado a utilizar en ensayos clínicos, mientras que otros requieren de mayor desarrollo para ser terapias clínicas.

Se han ideado un buen número de animales transgénicos que reproducen más o menos fielmente la enfermedad humana y en los que se están investigando, por una parte, los mecanismos de la neurotoxicidad y por otra, se están ensayando fármacos que la reduzcan. Estos fármacos podrían actuar a dos niveles, el primero impidiendo la agregación de las proteínas y la formación de los cuerpos de inclusión y el segundo reduciendo el efecto neurotóxico de los agregados proteicos anormales.

Estudios recientes han demostrado que la administración de agentes que mejoran el metabolismo energético, como la coenzima Q10 y nicotinamida pueden proteger a los animales contra la toxicidad producida por malonato un inhibidor del complejo II. Aunque la coenzima Q10 y la nicotinamida se ha probado eventualmente que ejercen un efecto neuroprotector en humanos, en este momento el tratamiento es sólo sintomático.

Debido a las anomalías en el metabolismo energético pueden tener un papel importante en la muerte celular por excitotoxicidad en la enfermedad por lo que se están realizando varios estudios sobre medicamentos antioxidantes como el alfa-tocoferol (vitamina E) y el ácido tioctico.

La excitotoxicidad aumenta la concentración de calcio en las células. Varios bloqueadores de canales de calcio, inhibidores de enzimas activadas con calcio como la sintetasa del óxido nítrico (NOS) son estrategias que pueden usarse para prevenir la muerte celular. La NOS produce daño tisular por radicales libres y su isoforma neuronal esta involucrada en la neurotoxicidad.

Todavía esta en estudio si el bloquear la liberación de glutamato de las terminales presinápticas con medicamentos como lamotrigina o si otros como medicamentos

antiglutamataérgicos serán efectivos en hacer más lenta la inexorable progresión de la enfermedad.

Algunos procedimientos neuroquirúrgicos han mostrado resultados prometedores en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, todavía esta por verse si estos procedimientos son efectivos en la enfermedad de Huntington, pero existe optimismo para el tratamiento quirúrgico de la corea en la EH. Aunque no se espera que estos procedimientos detengan el proceso mismo de la enfermedad, están destinados a aliviar los síntomas.

Los movimientos son solo una parte de los problemas que se presentan en este padecimiento y la pérdida de funciones intelectuales y las manifestaciones psiquiátricas es muy poco probable que mejoren con estos procedimientos.

El desarrollo reciente de los modelos de ratones transgénicos de la enfermedad de Huntington, abren nuevas perspectivas en la investigación de la huntingtina y de las escuelas patológicas en la enfermedad. Para intervenir terapéuticamente en la patogénesis del daño neuronal en esta y otras enfermedades, es necesario entender los mecanismos moleculares involucrados y la mejor forma de estudiarlos es mediante el empleo de modelos experimentales, pero es también importante reconocer que éstos tienen limitaciones, por lo que los investigadores en el área continúan la búsqueda de modelos experimentales que representen mejor a la enfermedad humana y que proporcionen información adicional para entender la genética y neuropatología. Esencial para investigar mecanismos de daño y encontrar terapias adecuadas.

En la EP el trasplante de tejido fetal ha tenido algún éxito en restaurar las funciones por pérdida de neuronas. Abordajes similares podrían usarse en la enfermedad de Huntington. Un grupo de investigadores ha usado trasplante de células fetales en pacientes con esta enfermedad, aunque han reportado que los trasplantes han detenido la progresión y revertido algo del deterioro, el estudio es todavía preliminar para evaluar el verdadero efecto terapéutico del proceso.

En otra investigación se han transplantado tejido estriatal de cerdo a pacientes con EH, se ha reportado mejoría en la actividad cognitiva. Pueden considerarse fuertes alternativas de tejido. Si podemos identificar factores neurotróficos que favorezca la supervivencia de células que están degenerando en el estriado, el trasplante de líneas celulares modificadas mediante ingeniería genética para producir factores neurotróficos será otro abordaje interesante.

La implantación de fibroblastos que producen factor de crecimiento nervioso en el estriado de la rata parece que protege a estos animales contra efectos neurotóxicos de aminoácidos excitadores como quinolato o quisqualato. Si las implantaciones intraestriatales de células modificadas genéticamente o células fetales pueden ser útiles en el tratamiento, es necesario esperar todavía más resultados en animales y estudios pre-clínicos.

La mejor comprensión de los mecanismos moleculares de la enfermedad ha dado mayor esperanza para desarrollar nuevos tratamientos terapéuticos racionales que puedan interferir con los mecanismos de la enfermedad en estadios tempranos antes de llegar al camino final de la muerte celular. Esta intervención temprana puede ser más efectiva ya que previene a las neuronas del daño en lugar de tratar de rescatarlas cuando ya se ha producido.

La proteína huntingtina normal por terapia génica convencional es poco probable que resuelva el problema de esta enfermedad. El abordaje racional sería:

1. Eliminar la huntingtina mutada.
2. Evitar que la huntingtina mutada produzca su efecto de ganancia de función.

El repetido CAG expandido en el gen es transcrito a un repetido expandido CAG en el mRNA el cual es traducido en un expandido repetido de glutaminas en la proteína huntingtina. En este momento la inhibición selectiva de la transcripción y traducción del gen mutado en la EH no es posible. El segundo abordaje es más prometedor. Sabemos que huntingtina interactúa con otras proteínas. Por lo tanto moduladores de tales interacciones pueden disminuir el efecto de ganancia de función produciendo así un efecto terapéutico. Se están realizando investigaciones para encontrar estos moduladores.

Hay resultados prometedores en la terapia "antisentido", esta técnica esta basada en la incorporación de un oligonucleótido de 18 bases "antiprimer exón" que bloquea el proceso de la transcripción inhibiendo la formación de la proteína correspondiente. La inyección diaria de este oligonucleótido en el estriado de ratones transgénicos para la mutación ha permitido confirmar la incorporación del oligo en algunas células, sin evidenciarse efectos tóxicos; no obstante, no se ha conseguido el bloqueo total de la proteína defectuosa. A pesar de la falta de resultados, estos primeros intentos demuestran la existencia de vías alternativas que pueden ser mejoradas en un corto espacio de tiempo con estrategias más efectivas. (10,47,65,66,67,70)

7. EDUCACION SANITARIA

Desde principios de siglo, se comprendió la necesidad de informar y de guiar al público por medio de carteles, boletines y folletos para que este supiera como evitar infecciones al seguir las reglas de higiene y saneamiento, los cuales cambiaron la conducta y hasta la manera de pensar de aquellas personas.(73)

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), educación sanitaria es el aumento del conocimiento del población para adquirir y mantener la salud.

El equipo de salud tiene la obligación de informar al paciente acerca de su enfermedad, de su tratamiento, así como de los beneficios y riesgo de éste.

El farmacéutico al ser parte de este equipo puede participar educando y aconsejando a los pacientes o cuidadores en lo que a medicamentos se refiere, brindándole la oportunidad de formular preguntas y aclarar sus dudas acerca de los medicamentos prescritos por el médico, indicándole la importancia que tiene el hacer un correcto uso de ellos, es decir, tomando la dosis en el horario indicado y por el tiempo necesario con el fin de restablecer y mantener su salud.

Es necesario tener en cuenta que la educación sanitaria puede brindarse a un solo paciente o a un grupo de pacientes; o bien pueden elaborarse programas educativos para la comunidad, incluyendo individuos sanos o enfermos, individuos que compartan un mismo problema o para personas que sean poseedoras de algún hábito que ellas o la comunidad perciban como problema.(76)

Siendo las enfermedades degenerativas del Sistema Nervioso Central de gran incidencia en la población senil en el caso de Alzheimer y Parkinson y menos frecuente ELA y la enfermedad de Huntington en el país, de etiología y prevención casi desconocidos e incurables, obliga a dirigir las diferentes metodologías que existen para brindar información sanitaria a la comunidad en general, es así como se dispone de elementos como material impreso, dentro del cuál tenemos folletos, trípticos, carteles y material audiovisual, entre éste se encuentra spots de radio y televisión. Este tipo de material ofrece la ventaja de llegar a una población más amplia, garantizando una mayor cobertura de información.

Resulta importante indicar que en este caso la educación sanitaria resulta más benéfica para los familiares y población sana, que en pacientes, debido que este tipo de enfermedades

muchas veces no se comprenden y son devastadoras para la familia, y es necesario desarrollar los objetivos de una sesión educativa, los cuáles tiene como finalidad informar a los pacientes y familiares de manera clara y completa sobre el diagnóstico precoz, el tratamiento adecuado para su rehabilitación, así como la prevención, grupos de apoyo y el fomento de su salud.(76) Es muy importante buscar vías de comunicación adecuadas, entre paciente- familiar-equipo de salud.

En el presente trabajo se da el ejemplo de un cartel, que es un tipo de material impreso que permite la optimización de recurso económicos y facilita la difusión de la información, además de que se puede colocar en lugares visibles y públicos.

El cual es un método indirecto empleado para transmitir información de una manera concreta, utilizando como estilo de comunicación oraciones cortas y un lenguaje sencillo, usando palabras que permitan una fácil lectura y comprensión, con el objetivo de dar a conocer a la población en forma general que son estas enfermedades, prevención y recomendaciones para que el enfermo, familiares y cuidadores mejoren su calidad de vida.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

- **ES UNA ENFERMEDAD NEUROLOGICA, CRONICA, DEGENERATIVA, PROGRESIVA E INCURABLE.**
- **LA CAUSA DE LA ENFERMEDAD ES DESCONOCIDA Y SU PRINCIPAL SINTOMA ES LA PERDIDA DE LA MEMORIA.**
- **EL ENFERMO FRECUENTEMENTE SE PIERDE EN AMBIENTES FAMILIARES, OLVIDO DE CITAS Y COMPROMISOS, NOMBRE DE PERSONAS U OBJETOS CONOCIDOS. TIENE PROBLEMAS EN EL MANEJO DE DINERO, LECTURA Y ESCRITURA, ALTERACION Y DESCUIDO PERSONAL, DIFICULTAD EN EL EMPLEO DE INSTRUMENTOS DE USO DIARIO.**
- **PREVENCION: SE RECOMIENDA UNA ALIMENTACION BALANCEADA, BAJA EN GRASAS, ELIMINAR HABITOS NOCIVOS COMO EL FUMAR, REALIZAR EJERCICIO, ACTIVIDAD INTELECTUAL CONTINUA.**
- **SI ALGUN FAMILIAR PRESENTA LOS SINTOMAS MENCIONADOS, ES NECESARIO ACUDIR CON EL MEDICO E INDIQUE EL TRATAMIENTO ADECUADO.**
- **ES NECESARIO QUE EL ENFERMO PREVEA UNA TUTORIA O UN CONSEJERO LEGALMENTE RECONOCIDO, HAGA SU TESTAMENTO MIENTRAS CONSERVE LUCIDEZ.**

- **SI SE TIENE UN FAMILIAR CON ESTA ENFERMEDAD, SEA MUY PACIENTE, DEMUESTRELE SU CARIÑO, RECUERDE QUE LO QUE HACE O DICE, NO LO HACE DE MANERA INTENCIONAL.**
- **ES IMPORTANTE QUE FAMILIARES Y CUIDADORES RECIBAN AYUDA PSICOLOGICA.**
- **LA MEJOR FORMA DE AYUDARLO Y AYUDARSE ES INFORMANDOSE SOBRE ESTE MAL, LAS INSTIUCIONES Y GRUPOS DE APOYO SON DE GRAN VALOR.**
- **RECUERDE LA UNICA MANERA DE DIAGNOSTICAR DEMENCIA DEFINITIVA ES MEDIANTE AUTOPSIA, ES MUY IMPORTANTE PARA SEGUIR REALIZANDO INVESTIGACIONES SOBRE EL CORRECTO DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD Y ASI SEGUIR EN LA BUSQUEDA DE NUEVAS FORMAS DE TRATAMIENTO, DE LAS CUALES TODOS NOS BENEFICIAREMOS, POR LO QUE SE DEBE TOMAR CONCIENCIA Y HACER LOS ARREGLOS NECESARIOS PARA ELLO.**

ENFERMEDAD DE PARKINSON

- ES UNA ENFERMEDAD DEVASTADORA, SOBRE TODO ENTRE LAS PERSONAS DE LA TERCERA EDAD, LENTA, DISMINUYE LAS CAPACIDADES MOTORAS DEL INDIVIDUO HASTA EL PUNTO QUE LO CONVIERTE EN UN SER INCAPAZ DE VALERSE POR SI MISMO Y DEPENDIENTE DE OTRAS PERSONAS PARA SUS ACTIVIDADES BASICAS COTIDIANAS.
- ESTE TRASTORNO NEURODEGENERATIVO LENTO, PROGRESIVO Y CRONICO, AFECTA LOS CENTROS QUE REGULAN LOS MOVIMIENTOS, SE CARACTERIZA POR BRADICINESIA, TEMBLORES, INESTABILIDAD POSTURAL Y RIGIDEZ MUSCULAR.
- NO AFECTA DE LA MISMA MANERA LA ENFERMEDAD A TODAS LAS PERSONAS, EN ALGUNAS PROGRESA CON RAPIDEZ, ALGUNAS PERSONAS SUFREN INCAPACITACION SEVERA, OTRAS EXPERIMENTAN SOLO PERTURBACIONES MOTORAS MENORES. EL TEMBLOR ES EL SINTOMA PRINCIPAL DE ALGUNOS PACIENTES, MIENTRAS QUE EN OTROS ES UNA QUEJA MENOR Y OTROS SINTOMAS SON MAS PROBLEMATICOS.
- LA CAUSA EXACTA TODAVIA NO SE HA DETERMINADO, HAY EVIDENCIAS QUE INDICAN QUE INTERACTUAN MULTIPLES FACTORES NATURALES (EL ENVEJECIMIENTO) GENETICOS Y AMBIENTALES. SE DESCONOCE LA FORMA DE DETENER O PREVENIR LA ENFERMEDAD.
- PREVENCIÓN: SE RECOMIENDA LLEVAR UNA DIETA BALANCEADA BAJA EN GRASAS Y AZUCARES, INGESTA SUFICIENTE DE ANTIOXIDANTES COMO LA VITAMINA E, BIEN EN LA DIETA O COMO SUPLEMENTOS, EVITAR EL CONSUMO DE AGUA DE POZOS O SIN FILTRAR, EL SEDENTARISMO Y ESTRES, TENER UNA VIDA ACTIVA TANTO FISICA COMO INTELECTUALMENTE.
- EL MEDICO ADAPTA EL TRATAMIENTO A LA CONDICION PARTICULAR DEL PACIENTE POR LO QUE SE DEBE SEGUIR SUS INDICACIONES, MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA CON AYUDAS SENCILLAS PARA LA VIDA DIARIA, POR EJEMPLO BARANDALES COLOCADOS ESTRATEGICAMENTE EN CASA, CUBIERTOS ESPECIALES, ETC.
- ES IMPORTANTE EL APOYO SOCIAL Y PSICOLOGICO TANTO PARA EL ENFERMO Y CUIDADORES, LO ENCUENTRAN EN LOS CENTROS DE DIA EN DONDE LOS PACIENTES Y SUS FAMILIARES ENCUENTREN EL APOYO DE LAS ASOCIACIONES DE AYUDA MUTUA, FACILIDADES PARA LA LOGOTERAPIA, FISIOTERAPIA Y LA TERAPIA OCUPACIONAL O DE REEDUCACION PARA LAS ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA SON EL COMPLEMENTO IDEAL PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO.
- ES IMPORTANTE TENER EN CUENTA QUE LOS CIENTIFICOS PARA QUE PUEDAN ESTUDIAR Y COMPRENDER MEJOR ESTE DESORDEN NEUROLOGICO NECESITAN TEJIDO DE PACIENTES CON LA ENFERMEDAD DE PARKINSON, Y PODEMOS AYUDAR A ESTE FIN DONANDO TEJIDO CEREBRAL.

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA

- **¿QUE ES?** ES UN SINDROME NEUROLOGICO CRONICO, DEGENERATIVO, PROGRESIVO E INCURABLE, HAY DESTRUCCION PROGRESIVA DE LA FUNDA AISLANTE DE LOS NERVIOS DE LA MEDULA ESPINAL, CON EL RESULTADO DE PERDIDA GRADUAL DE LAS FUNCIONES MUSCULARES.
- **CAUSA:** TAL VEZ SE DEBA CONSIDERAR A LA ELA COMO UNA ENFERMEDAD MULTIFACTORIAL DONDE PROBABLEMENTE INTERVENGAN MECANISMOS PROPIOS DEL ORGANISMO ASI COMO DESENCADENANTES AMBIENTALES QUE FAVORECEN EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD, HOY POR HOY DESCONOCIDOS.
- **QUE AFECTA A LOS ADULTOS CON UN LIGERO PREDOMINIO EN HOMBRES, AUNQUE HA HABIDO CASOS RAROS EN ADULTOS JOVENES E INCLUSIVE EN NIÑOS. CON UN INICIO ENTRE LOS 55 Y 65 AÑOS DE EDAD COMO PROMEDIO, ES RARO QUE APAREZCA ANTES DE LOS 32 AÑOS DE EDAD, CON UNA INCIDENCIA MAS O MENOS CONSTANTE EN TODO EL MUNDO.**
- **SINTOMAS:** TIRONES MUSCULARES Y DEBILIDAD, INICIANDO EN MANOS Y EXTENDIENDOSE A BRAZOS Y PIERNAS. RIGIDEZ Y ESPASMOS DE GRUPOS MUSCULARES.
- **PREVENCION:** NO EXISTE, PERO SE RECOMIENDA LLEVAR UNA ALIMENTACION SANA RICA EN VITAMINA E, ACTIVIDAD FISICA E INTELLECTUAL.
- **TRATAMIENTO:** POR DESGRACIA NO EXISTE AUN UN TRATAMIENTO DEFINITIVO, EL MANEJO MULTIDISCIPLINARIO ES IMPORTANTES PARA MANTENER EL ESTADO DE SALUD Y PREVENIR COMPLICACIONES. EL OBJETIVO ES ALIVIAR LOS SINTOMAS, MANTENER EL FUNCIONAMIENTO E INDEPENDENCIA, PROLONGAR LA VIDA Y OFRECER GUIA A LAS PERSONAS CON ESTA ENFERMEDAD Y A SUS FAMILIAS.
- **RECUERDE NO ESTA SOLO HAY INSTITUCIONES QUE LE PUEDEN AYUDAR, LOS GRUPOS DE APOYO BRINDAN AYUDA Y OFRECEN INFORMACION ADECUADA SOBRE LA ENFERMEDAD, PROGRESOSO EN LA INVESTIGACION MEDICA, ESTRUCTURAR ESTRATEGIAS DE MANEJO EN EL HOGAR Y CREAR UN ESPACIO PARA QUE EL PACIENTE Y LA FAMILIA NO SE SIENTAN SOLOS EN LA LUCHA DIARA.**

ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

- **ES UNA ENFERMEDAD DEGENERATIVA, CRONICA, PROGRESIVA Y HEREDITARIA DEL SISTEMA NERVIOSO QUE OCASIONA MOVIMIENTOS RAPIDOS INVOLUNTARIOS Y PROGRESIVOS, ALTERACIONES PSICOLOGICAS, ALTERACIONES VISUALES, PROBLEMAS EJECUTIVOS Y DEMENCIA.**
- **COMIENZA EL MAL ENTRE LOS 35 Y 45 AÑOS, PUEDEN APARECER LOS SINTOMAS DESDE LA PRIMERA DECADA HASTA LA NOVENA DE VIDA, CON EVOLUCION LENTA HASTA LA MUERTE EN 10 A 30 AÑOS.**
- **LA CAUSA DE LA ENFERMEDAD HASTA EL MOMENTO SE CONOCE PARCIALMENTE, LOS INVESTIGADORES HAN CONCLUIDO QUE ES UNA ENFERMEDAD GENETICA Y HEREDITARIA, ATACA A HOMBRES Y MUJERES POR IGUAL.**
- **PREVENCION: POR EL MOMENTO NO HAY TRATAMIENTO PREVENTIVO, SE ESTAN LLEVANDO DIVERSAS INVESTIGACIONES AL RESPECTO.**
- **TRATAMIENTO: NO EXISTE UN TRATAMIENTO CAPAZ DE REVERTIR , DETENER, NI SIQUIERA HACER MAS LENTO EL PROGRESO DE ESTA ENFERMEDAD, SE HA LIMITADO AL ALIVIO DE SINTOMAS Y TERAPIAS DE APOYO, LA TERAPIA MEDICAMENTOSA DEBE INDIVIDUALIZARSE Y ADAPTARSE A LAS NECESIDADES ESPECIFICAS DE CADA PACIENTE.**
- **ES NECESARIO LA EDUCACION DEL PACIENTE Y SU FAMILIA ACERCA DE LA NATURALEZA DE LA ENFERMEDAD Y EL PRONOSTICO, ESTO DEBE ACOMPAÑARSE DEL CONSEJO GENETICO Y PSICOLOGICO ESPECIALIZADO.**
- **GRUPOS DE APOYO: OFRECEN AL PACIENTE LA INFORMACION BASICA ACERCA DE LA ENFERMEDAD Y SUS MUY DIVERSAS PERSPECTIVAS. SOBRE TODO FOMENTA LA IDEA DE QUE EL PACIENTE NO ESTA SOLO.**
- **HAY GRANDES BENEFICIOS AL DONAR EL CEREBRO DEL PACIENTE FALLECIDO E INTEGRARSE A PROTOCOLOS DE INVESTIGACION COMO VOLUNTARIOS DE MEDICAMENTOS, LOS CUALES SE ESPERA RETARDEN LA ENFERMEDAD Y ENCONTRAR LA CURA EN UN FUTURO CERCANO.**

RECUERDEN NO ESTAN SOLOS

APOYOS PARA LA FAMILIA

Tener un enfermo con alguno de estos padecimientos en el hogar propicia conflictos familiares, cambios en la vida familiar, ocasionando preocupación constante por el enfermo, dificultad para cumplir con responsabilidades en el trabajo, en casa y con la familia, cansancio, enojo, depresión, resentimiento, tristeza, llanto, etc.

¿COMO ENFRENTAR LA SITUACION?

Aunque no existe una manera eficaz de evitar el proceso evolutivo de estas enfermedades, sí pueden controlarse los efectos que este mal les ocasiona a los familiares directos, quienes necesitan cuidarse para así poder continuar cuidando a su enfermo y documentarse lo más posible acerca de la enfermedad que el familiar padece, reorganizar sus actividades, establecer relaciones con otras personas para obtener apoyo, como familiares, amigos o grupos de apoyo, enfrentar la realidad con actitud positiva y tomar las cosas con calma, promover que el paciente realice actividades que aún pueda hacer.

Recordar que el comportamiento y emociones son mal interpretadas por el enfermo a consecuencia de la enfermedad, siempre se debe de ofrecer el apoyo y ayuda de la mejor manera posible. Teniendo a su disposición grupos de apoyo y ayuda espiritual.

Para diferenciar el nivel de vida con la calidad de vida se debe conceptuar al primero en relación con lo que se tiene; a la calidad de vida respecto a cómo se disfruta y como se sufre lo que se tiene y lo que no se tiene. La calidad de vida tiene que ver con la actitud del hombre ante así mismo y ante los demás.

Es importante que el paciente y los familiares sean conscientes que el mejorar la calidad de vida debe llevar implícita la mejoría en la calidad de muerte, lo que representa la recuperación de una actitud positiva que devolviera al hombre la capacidad de presidir dignamente la terminación de su propia vida, dignidad que sea ha perdido en nuestra sociedad. El moribundo deja de ser sujeto y se convierte en un objeto hospitalario y familiar en el cual se concentran las acciones angustiosas de individuos, aparatos y equipos que pretenden prolongar una pobre calidad de vida.

Otro aspecto relevante es el tomar la determinación de realizar una autopsia o donar el cerebro del paciente, el cual es uno de los pasos más difíciles de dar para la familia, los familiares cada vez están más atentos al hecho de que el diagnóstico definitivo de estas enfermedades sólo puede realizarse por autopsia cerebral en el momento de la muerte.

Planear con anticipación ese difícil momento es de gran ayuda, pero las familias necesitan apoyo y orientación para elegir el camino adecuado. Se debe brindar la información y la asistencia más completa posibles a cada una de las familias mientras exploran la delicada y personal decisión.

Al llevar a cabo los arreglos necesarios para la realización de una autopsia, el patólogo, neuropatólogo o centro de investigación puede tardar de 6 a 12 meses en entregar el reporte diagnóstico escrito. Al recibir el informe, se deberá buscar al médico del paciente para asegurar que se adjunte al certificado de defunción. Así se contribuye al establecimiento de diagnósticos correctos para propósitos de estudios clínicos y epidemiológicos futuros.

Algunos pasos legales pueden ser realizados por el paciente mismo antes de que la enfermedad se encuentre muy avanzada como es el caso de la realización de su testamento.

Puede elegir a una persona previamente aceptada por un juez de Distrito, para que se haga cargo de asuntos que el paciente ya no sea capaz de hacer por sí mismo en el mejor interés y beneficio del paciente. Esta declaración de incompetencia es obviamente decidida ante un juicio legal en los tribunales.

Puede expresar sus deseos por que sean administrados los asuntos específicos, como procedimientos prolongados, etc., aquí puede nombrar a una persona de su entera confianza para que lleve a cabo las decisiones médicas sobre su persona.

Estos pacientes con enfermedades degenerativas del Sistema Nervioso Central para las cuales no se conoce tratamiento o cura, posiblemente sean invitadas a participar en estudios de investigación. Esta participación requiere el consentimiento legal por escrito para que sea efectivo.

De la misma manera se debe firmar legalmente el consentimiento por un familiar del paciente, para la realización de la autopsia o del mismo paciente antes de perder sus facultades mentales y físicas para decidir.

A continuación se explica brevemente el objetivo de grupos de apoyo.

GRUPOS DE APOYO

El movimiento de Grupos de Apoyo en enfermedades terminales o crónicas surgió a partir de la necesidad de los familiares de reunirse con el fin de compartir experiencias afines, manejar dentro de un ambiente de comprensión la desesperanza asociada a los diferentes diagnósticos y establecer redes comunitarias de apoyo. Estos grupos no fueron creados con el propósito de explorar los aspectos psicodinámicos de la conducta o promover cambios significativos en la personalidad, sino para brindar apoyo y ofrecer información adecuada sobre la enfermedad, los progresos de la investigación médica, estructurar estrategias de manejo en el hogar y crear un espacio para que los miembros de la familia y en especial del cuidador primario, no se sientan solos en su lucha diaria.

Los objetivos de estos grupos son:

-Sinergizar esfuerzos y recursos de instituciones de salud pública, privada y de la sociedad civil, que permitan dimensionar el impacto de estas enfermedades, promover el desarrollo de la investigación sobre etiología y terapéutica, proporcionar tratamiento médico y psicológico adecuado, difundir información sobre la enfermedad en escuelas y facultades de medicina y ayudar a enfermos que la padecen y a sus familiares, intentando una mejor condición biopsicosocial dentro de su entorno familiar.

CENTRO DIURNO

Es una institución que funciona de día en un turno de 8 horas donde el personal capacitado y especializado atiende a los pacientes proporcionándoles vigilancia médica, terapia física y ocupacional, dentro de un ambiente hogareño y rodeado de afecto, optimizando las capacidades residuales del enfermo. En estos centros los pacientes reciben cuidados que la familia o cuidadores primarios no les pueden dar por falta de tiempo o de conocimiento, además los pacientes se integran nuevamente a una sociedad y cultivan valores como el respeto y la amistad, se sienten útiles ya que los enfermos con menor deterioro, tanto físico como mental, es ayudar a los más dependientes.

Integrar un enfermo a un centro diurno es benéfico tanto para el paciente como para la familia, ya que logrando un trabajo de equipo se optimiza el manejo integral del enfermo y por otro

lado los cuidadores primarios disfrutaran de 8 horas de tranquilidad. El llevar a este tipo de enfermos a estos centros no es un acto de egoísmo sino una demostración de amor. El paciente debe de ir siempre acompañado de otra persona para recibir las indicaciones, tanto del médico como de la trabajadora social, para llevarlas a cabo de manera precisa.

(4,11,47,58)



8. ANALISIS DE LA INFORMACION

Las enfermedades degenerativas del Sistema Nervioso Central son padecimientos que cursan con alteraciones de las células neuronales, de instalación gradual, generalmente simétricos e implacablemente progresivos. De acuerdo con el grupo neuronal involucrado serán las manifestaciones clínicas que se presenten.

Los trastornos neurodegenerativos prototípicos son la enfermedad de Alzheimer que presenta demencia progresiva, la enfermedad de Parkinson en la que se desarrolla anomalías de la postura y movimiento, la Esclerosis Lateral Amiotrófica en donde hay compromiso de la neurona motora y la enfermedad de Huntington caracterizada por demencia y otras anomalías neurológicas.

Según las estadísticas emitidas por la Subsecretaría de Coordinación y Desarrollo del Sector Salud (SS) se espera que para mediados del presente siglo el 15% de la población mundial tenga edades por arriba de los 65 años, en México el grupo de mayores de 60 años crece en índice de 2.4% anualmente, indicando que el problema de salud prioritario dentro de pocos años será el de las enfermedades neurodegenerativas que se presentan en su mayoría en la edad senil.

Hay estructuras anatómicas superiores del Sistema Nervioso considerados órganos de choque en estas enfermedades, como son los ganglios basales, áreas orbitofrontal, peririnal, entorrinal, fronto-temporal y parietal, la amígdala, hipocampo y diversos sistemas que involucran receptores y sus neurotransmisores específicos formando parte del sistema olfatorio algunas de estas de áreas.

Este grupo de enfermedades tiene enorme importancia médica no sólo por sus devastadoras manifestaciones clínicas y por su frecuencia, sino porque, a pesar del notable esfuerzo en la investigación de los últimos años, su etiología no ha podido dilucidarse plenamente.

Se debe considerar a estas enfermedades como el resultado multifactorial donde probablemente intervengan mecanismos propios del organismo así como desencadenantes ambientales que favorecen el desarrollo de la enfermedad, hoy por hoy desconocidos.

Existe gran controversia en cuanto así los agregados proteicos característicos de estos padecimientos causan el daño neurológico por sí mismos o son sólo el resultado final de otros factores que son los verdaderamente nocivos.

En nuestro país estas patologías se han relacionado con factores como los hábitos de alimentación, sedentarismo, el consumo de tabaco y alcohol, estados que llevan a una hiperlipidemia factores de riesgo que dan lugar a cambios degenerativos.

Se han hecho intentos por explorar esta vía olfatoria mediante diversas y costosas técnicas así como con los más sofisticados métodos de apoyo diagnóstico, múltiples circuitos y algunas hormonas se han ligado también a estas hipótesis; pero hasta la fecha no hay una prueba diagnóstica que sea capaz de determinar tempranamente estas enfermedades neurodegenerativas a excepción de la enfermedad de Huntington.

En el diagnóstico de este tipo de enfermedades no es fácil el acuerdo sobre la extensión de la batería de exámenes complementarios necesarios para éste y el diagnóstico diferencial. Los protocolos exhaustivos propuestos para uso sistemático en el diagnóstico de estos padecimientos son de un gran refinamiento académico, pero también, muchas veces irresponsables en términos económicos y de eficiencia de los medios de diagnóstico disponibles. Practicar una batería analítica completa a todos los pacientes con sospecha de alguna de estas enfermedades puede ser la quiebra económica de cualquier sistema sanitario público o privado. Una consulta con un neurólogo experto puede ser preferible a una serie indiscriminada y sistemática de pruebas complementarias.

La historia de la enfermedad, el resultado de la exploración neurológica, neuropsicológica y general, aportan con frecuencia suficientes datos para hacer con seguridad un diagnóstico etiológico y el buen juicio clínico médico debe decidir que exámenes complementarios necesita para excluir una causa que sea tratable y tenga por tanto consecuencias prácticas.

Es imprescindible operar con sentido clínico y del costo-beneficio.

La enfermedad de Huntington constituye un problema ético en relación con las pruebas de diagnóstico genético en individuos presintomáticos especialmente en las enfermedades degenerativas con herencia autosómica dominante. Estas pruebas implican no sólo al paciente, sino también a su familia, por su relación genética, conllevando una serie de riesgos psicológicos y socioeconómicos, además la información genética no tiene generalmente un poder predictivo absoluto y esta enfermedad sobre todo no tiene un tratamiento específico.

Por ello estas pruebas exigen guardar condiciones especiales para garantizar su corrección ética como el consentimiento informado, una estricta confidencialidad, seguridad del procedimiento y disponibilidad de soporte psicológico y consejo genético adecuados. Con

respecto a los niños y debido a la ausencia de tratamiento que modifique el curso inexorable de la enfermedad, no puede plantearse un benéfico específico de estas pruebas que justifique su realización, por lo cual, es recomendable diferirlas hasta una edad, ya sea adolescencia o posterior, con suficiente capacidad de madurez para que puedan decidirlo ellos mismos.

En general todo el proceso de diagnóstico de estas enfermedades es tardado y se realiza descartando otras patologías, por eso es importante la donación del cerebro del familiar que padecía alguno de estos padecimientos y que en el momento de morir los familiares pueden dar su cerebro al Banco de Cerebro y de esta forma colaborar a mejorar el conocimiento y por lo tanto mejorar las medidas de prevención y tratamiento.

Considerando que esas pruebas diagnósticas normalmente llegan a nuestro país procedentes de otras naciones donde fueron probadas y estandarizadas para una población diferente a la nuestra, con un poder económico más sólido, cada vez se requiere que el investigaciones mexicanas donde el Q.F.B. juega un papel fundamental, con los medios que cuenta desarrollé técnicas y métodos diagnósticos que sean congruentes con nuestra idiosincrasia y que estén al alcance de mayor número de población, pudiéndose aplicar métodos preventivos en los descendientes de los pacientes afectados y que aun no presentan la instalación de un cuadro clínico bien definido, esto reduciría los altos costos que implican el tratamiento y la rehabilitación de los pacientes afectados por estas enfermedades.

Se necesita un número mayor de estudios que ayuden a conocer la prevalencia, patogenia y terapéutica eficaz en dichas alteraciones, pero será la genética y la biología molecular junto con las demás áreas biomédicas las que a futuro quizás proporcionen respuestas o detallen múltiples mecanismos etiopatogénicos y proporcionen variadas alternativas terapéuticas que prevengan la neurodegeneración.

Es importante que las personas que presentan alguna enfermedad degenerativa del Sistema Nervioso Central sean tratadas mediante opciones terapéuticas adecuadas, por esto el presente trabajo abarca información sobre el manejo terapéutico que este tipo de pacientes necesita, el cuál consiste un tratamiento farmacológico (administración de medicamentos) y no farmacológico (dieta, reposo, rehabilitación, etc) los cuales se van aplicar y a seguir por periodos de tiempos cortos o indefinidos, tomando en cuenta la respuesta del paciente para su mejoría, para lo cual se deben tomar en cuenta características particulares de la persona como

es el sexo, edad, nivel socioeconómico, estilo de vida, así como también características de los medicamentos.

Aunque los adelantos en el tratamiento sintomático de los trastornos neurodegenerativos, en particular la enfermedad de Parkinson, han mejorado la vida de muchos pacientes, la finalidad de la investigación actual es desarrollar tratamientos que permitan prevenir, retrasar o revertir la muerte de células neuronales, es más realista dejar a un lado el objetivo terapéutico ideal de la curación, y que se dirijan los ensayos clínicos a enlentecer o detener el curso progresivo de la enfermedad, ya que la muerte neuronal ya acaecida es un hecho irreversible. El objetivo del manejo terapéutico de estas enfermedades es mantener la autonomía física psíquica el mayor tiempo posible.

Desgraciadamente hasta el momento no existe tratamiento preventivo ni curativo para este tipo de enfermedades, se están realizando diversas investigaciones al respecto con resultados controversiales. En general se recomienda tener un estilo de vida saludable, llevando una alimentación balanceada, baja en grasas y rica en elementos antioxidantes como la vitamina E, evitando el sedentarismo y estrés, tener una vida activa tanto intelectualmente como física.

En el caso de la enfermedad de Alzheimer el tratamiento actual es sintomático, el donepecilo y rivastigmina son fármacos anticolinesterásicos que han demostrado ser eficaces en esta enfermedad aunque los beneficios de estos y otros medicamentos que protegen el sistema colinérgico están muy lejanos de ser notables, pero si mejoran levemente la función y capacidad mental, en particular la del habla y el reconocimiento de ideas.

Los medicamentos antiinflamatorios corticosteroides son los medicamentos mayormente prescritos mejoran las funciones cognoscitivas al incrementar el flujo sanguíneo cerebral, pero el uso a largo plazo no es recomendable porque pueden causar enfermedades malignas de útero y mama para prevenir estos efectos adversos en estos órganos se esta usando el sustituto equilina ya que tiene menor afinidad por sus receptores, están bajo investigación. Los estrógenos y otras hormonas, parece ser la terapia de reemplazo que desacelera la progresión e incluso según investigaciones la previene, creando así interés en otras posibles terapias hormonales, muchos otros síntomas pueden requerir de tratamiento farmacológico y no farmacológico.

El tratamiento para la enfermedad de Parkinson es exclusivamente sintomático, ya que se desconoce la forma de detener la degeneración nigroestriada, el objetivo terapéutico es mejorar la transmisión nerviosa dopaminérgica. La farmacoterapia incluye antihistmínicos, anticolinérgicos, amantadina, levodopa, inhibidores monoaminoxidasa (MAO), a este grupo de medicamentos se les conoce como antiparkinsonianos y se usan también antidepressivos, muchos tienen efectos psiquiátricos adversos en ancianos.

En etapas tempranas de la enfermedad se recomienda la administración de selegilina al parecer detiene un poco su evolución, en etapas tardías se utilizan dopaminérgicos y anticolinérgicos. El tratamiento de la EP debe ser por toda la vida. Cuando predominan la rigidez y la bradicinesia es mejor iniciar con levodopa y carbidopa, o levodopa y bencercada; si predomina el temblor son más útiles los anticolinérgicos.

La administración de levodopa con su correspondiente inhibidor de la descarboxilación se debe utilizar la menor dosis posible que sea capaz de controlar los síntomas, se aconseja dejar el empleo de levodopa para cuando el estado funcional malo lo requiera, y retrasar los efectos indeseables y la pérdida de su eficacia. Otros autores opinan lo contrario y que la aparición de fluctuaciones y discinesias no se relaciona principalmente con el tiempo de tratamiento de levodopa, sino con otros factores intrínsecos al paciente (menor edad) y a su enfermedad (EP generalizada, poco tremórica y de rápida evolución), según esto las discinesias aparecerán cuando el estado de inervación dopaminérgica estriatal y de los receptores sea el idóneo en la historia natural de la EP de cada paciente, pero esto aún motivo de controversia. No conviene suspender bruscamente la levodopa, sobre todo si se han utilizado dosis altas por tiempo prolongado, porque se puede desarrollar el llamado "síndrome neuroléptico maligno", que puede ser mortal .

En resumen se inicia un tratamiento a base de una combinación de fármacos a dosis bajas, aunque sin perder de vista los avances que puedan ocurrir en el campo quirúrgico.

El tratamiento de la Esclerosis Lateral Amiotrófica se basa tanto en medicamentos que tratan de detener el curso de la enfermedad como en otros que sirven para ayudar a sobrellevar algunos síntomas molestos, mejorando de manera muy importante la calidad de vida de los enfermos.

El único medicamento que muestra algún beneficio en el manejo de este padecimiento es el riluzole, el cual no cura o detiene totalmente el avance de la enfermedad, más bien prolonga unos meses la función respiratoria y deglutoria permitiendo al enfermo estar sin gastrostomía ni traqueostomía, también posee propiedades anticonvulsivantes, miorrelajantes y sedantes, es un fármaco que disminuye las concentraciones de glutamato en las neuronas motoras en especial en el bulbo raquídeo (sitio donde se controla la deglución y la voz).

Debido a la naturaleza compleja y heterogénea de la enfermedad de Huntington, la terapia medicamentosa debe individualizarse y adaptarse a las necesidades específicas de cada paciente. Los medicamentos están dirigidos para el control de los síntomas más severos.

Por sí solos, los trastornos motores propios de la enfermedad sólo en casos infrecuentes ameritan tratamiento farmacológico.

El tratamiento con bloqueadores de los receptores de dopamina, como fenotiacinas (flufenazina) o haloperidol (antipsicóticos), pueden controlar los movimientos coreicos y cualquier trastorno de la conducta, pero a costa, en general, de otros efectos indeseables como rigidez, sedación y apatía; de ahí la importancia de iniciar con dosis bajas.

Los neurolépticos son los medicamentos más efectivos en el tratamiento de la corea, como la clozapina, un medicamento antipsicótico atípico que no produce discinesia tardía, puede ser una alternativa útil de los neurolépticos típicos (cuando el paciente presenta rigidez), pero su costo es alto, tiene riesgo de agranulocitosis y otros efectos colaterales potenciales que limitan su uso.

En los últimos estadios de la enfermedad estos fármacos producen muy poco o ningún efecto sobre la corea.

Los medicamentos que agotan las monoaminas centrales ayudan a suprimir la corea como tetrabenacina y reserpina tienen la ventaja de no causar discinesias tardías, la tetrabenacina se utiliza ampliamente en Europa para tratar la discinesia, pero aún no se encuentra disponible y tiene mayor efecto sobre la corea.

Las acciones de reserpina son similares a las de la tetrabenacina y puede ser útil; ambos neurolépticos pueden causar o exacerbar la depresión, sedación, acatisia y parkinsonismo.

Es necesario vigilar a los pacientes en busca de hipotensión y depresión, pueden también utilizarse neurolépticos, no mejoran la función global ya que disminuyen la coordinación

motora fina e incrementan la rigidez. Muchos pacientes manifiestan empeoramiento de los movimientos voluntarios como resultado de la ansiedad o estrés, puede ser de utilidad el uso sensato de benzodiacepinas sedantes o ansiolíticas.

Uno de estos medicamentos riluzole, tiene un leve beneficio (10%) en aumentar la supervivencia de pacientes con esta enfermedad.

En general en estas enfermedades es útil el tratamiento sintomatológico de determinadas complicaciones teniendo en cuenta que los ancianos que son en su mayoría los más afectados por estos padecimientos, son más susceptibles a sufrir reacciones adversas medicamentosas.

Son campos promisorios para la creación de fármacos los mecanismos implicados en varios de los trastornos: excitotoxicosis, defectos en el metabolismo energético y estrés oxidativo.

Los antagonistas del glutamato tienen gran potencial, pero su uso queda limitado por la actividad relativamente no selectiva de los medicamentos disponibles. Los avances en los conocimientos sobre la estructura y función de los subtipos de receptores del glutamato deben permitir la síntesis de fármacos más selectivos y de mayor utilidad.

Es también posible la reducción farmacológica del estrés oxidativo, a pesar de los resultados desalentadores de las pruebas clínicas iniciales con tocoferol y selegilina.

Otro campo importante para el desarrollo de fármacos es el de los factores del crecimiento neural. Se han identificado diversos factores que promueven la diferenciación de las neuronas y el establecimiento de conexiones neurales durante el desarrollo, y es probable que éstos resulten finalmente útiles para retrasar o revertir la muerte neuronal.

Un criterio más directo y accesible en la actualidad para revertir la pérdida neuronal es el trasplante quirúrgico de neuronas; éste se ha logrado en caso de Parkinson con un grado moderado de buenos resultados, y se ha propuesto como tratamiento para otros trastornos como la enfermedad de Alzheimer.

Además de estos criterios generales ante la neurodegeneración, deben volverse posibles otras terapéuticas más específicas contra las diversas enfermedades, con los adelantos de los conocimientos sobre su causa. Como en el caso del descubrimiento de la función del β -amiloides en la enfermedad de Alzheimer ha facilitado el estudio de compuestos que alteran su síntesis, en tanto que el descubrimiento de la función del gen de la enfermedad de Huntington probablemente dará lugar a estrategias terapéuticas novedosas contra este trastorno.

Se debe tener en cuenta a la hora de indicar un medicamento que no es lo mismo "eficacia" que "utilidad" para el enfermo, la razón última de ser de cualquier medicación.

Es muy importante que los médicos eviten actitudes nihilistas quienes se han convencido que ante estas enfermedades "no hay nada que hacer" y por ello la mayoría de los pacientes no tienen acceso al tratamiento sintomático.

La rehabilitación de los pacientes con estos desordenes requieren un manejo interdisciplinario diagnóstico y terapéutico, incluyendo una guía competente para ayudar al paciente y su familia con el propósito de disminuir la mortalidad, mejorar la calidad de vida y tratar de disminuir al máximo los costos derivados del padecimiento.

Los programas de rehabilitación deben ser individualizados de acuerdo a las necesidades de cada paciente así como el acondicionamiento de su hogar.

Las terapias alternativas abarcan de todo tipo de sustancias, dietas, suplementos alimenticios, ejercicios mentales, físicos y cambios en la forma de vida, así como disciplinas y tradiciones como acupuntura, aromaterapia, homeopatía, medicina macrobiótica, reflexología, técnicas de relajación, yoga, medicina tradicional china, hipnosis, masajes, etc.

Estos tratamientos carecen en su mayoría de rigor científico, en muchas ocasiones se recurre a estos y se puede perder mucho si se toma el camino equivocado. La medicina alternativa puede mejorar su estado de salud general, incluso aliviar síntomas específicos de la enfermedad, otros pueden tener un efecto placebo beneficioso, aunque por un tiempo limitado, otros son ineficaces y por último otros pueden ser altamente peligrosos. Antes de considerar utilizarlos se deben hacer las siguientes preguntas:

¿Qué implica el tratamiento?, ¿Qué eficacia ha demostrado?, ¿Cuáles son los riesgos?, ¿Cuánto cuesta?

El paciente y los familiares deben ser conscientes que el mejorar la calidad de vida debe llevar implícita la mejoría en la calidad de muerte, lo que representa la recuperación de una actitud positiva que devolviera al hombre la capacidad de presidir dignamente la terminación de su propia vida.

Otro aspecto relevante es el tomar la determinación de participar en estudios de investigación, de realizar una autopsia o donar el cerebro del paciente, el cual es uno de los pasos más difíciles de dar para la familia, los familiares cada vez están más atentos al hecho de que el diagnóstico definitivo se logra de esta manera, y colaborar para que en un futuro se logre llegar a la cura de estas enfermedades.

De esta manera el tratamiento farmacológico y no farmacológico ayudará a que éstos pacientes mejoren su calidad de vida, permitiéndoles una vida menos dependiente de la familia y de las instituciones de salud, esto es importante pues la atención de estos pacientes causa gastos significativos en el sistema de salud de todos los países, debido a su curso progresivo crónico, prolongada duración, alta incidencia y un devastador pronóstico.

Es de suma importancia para el médico general, la familia, cuidadores y el paciente comprender la enfermedad y entender los conocimientos que a la fecha se tienen; así como el futuro encaminado a encontrar tratamientos más afortunados.

Es relevante informarlos de la existencia de grupos de apoyo que tienen como propósito prestar ayuda a los pacientes, familiares y cuidadores, resolviendo sus dudas y orientarlos para el mejor manejo de la enfermedad. Puesto que estas enfermedades son devastadoras, y el familiar debe resistir dos pérdidas diferentes, una la desaparición de la personalidad que ellos conocen y finalmente la muerte de la persona, además de la carga emocional devastadora, los costos financieros pueden ser abrumantes.

De acuerdo a lo anterior, el presente trabajo tiene como finalidad dar a conocer de forma general información sobre el manejo terapéutico en pacientes con alguna enfermedad degenerativa prototipo del Sistema Nervioso Central que pueda ser utilizada como fuente de consulta por lo profesionistas relacionados con el área de la salud, los cuales se encuentran involucrados en el tratamiento de estos pacientes. Así mismo, se pretende informar a la población en general, ya que solo con la educación sanitaria se podrá dar conocimiento de como adquirir y mantener la salud, el poder prevenir o retardar las enfermedades.

Se debe considerar al paciente como un ser humano completo, indagar sobre sus preferencias, pasatiempos, lo más destacado de su vida, sólo con el fin de comprenderlo, así tomar la mejor decisión.

Por lo que es responsabilidad de Farmacéutico aportar sus conocimientos sobre el manejo terapéutico, proporcionando la información necesaria sobre los medicamentos disponibles, indicando las reacciones adversas así como posibles interacciones farmacológicas que puedan presentarse al administrar un medicamento, con el fin de ayudar al médico a tomar una decisión correcta al momento de prescribir medicamentos al paciente, y determinar cuáles son los parámetros de seguimiento más útiles para establecer si éste va evolucionando satisfactoriamente con la terapia prescrita.

Finalmente el Manejo Terapéutico en pacientes con algún tipo de estas enfermedades se lleva acabo mediante un trabajo en equipo, dónde colaboran el Médico, la Enfermera y el Farmacéutico cada uno aportando sus conocimientos para el beneficio de los pacientes.

9. CONCLUSION

- 1) Se reviso información bibliográfica y hemerográfica sobre el manejo terapéutico de las enfermedades degenerativas del Sistema Nervioso Central y alternativas futuras, este consiste en un tratamiento farmacológico y no farmacológico, con el fin de aumentar la calidad de vida de los pacientes.
- 2) No existe tratamiento preventivo ni curativo para este tipo de enfermedades.
- 3) Se recomienda tener un estilo de vida saludable, llevando una alimentación balanceada, baja en grasas y rica en elementos antioxidantes como la vitamina E, evitando el sedentarismo y estrés, tener una vida activa intelectual y física.
- 4) La terapia farmacológica actual de estas enfermedades es sintomática, debe personalizarse y estratificarse de acuerdo al estadio clínico y su calidad de vida, determinando posibles riesgos y beneficios, así decidir la estrategia diagnóstica y terapéutica apropiada.
- 5) La enfermedad de Alzheimer puede ser tratada con Donepecilo y Rivastigmina.
- 6) La farmacoterapia para la enfermedad de Parkinson incluye antihistmínicos, anticolinérgicos, amantadina, levodopa, inhibidores monoaminoxidasa (MAO).
- 7) El único medicamento que muestra beneficio en el manejo de Esclerosis Lateral Amiotrófica es Riluzole.
- 8) Los medicamentos están dirigidos para el control de los síntomas más severos en la enfermedad de Huntington. Los neurolépticos son los medicamentos más efectivos en el tratamiento de la corea, como Tetrabenacina y Reserpina. Riluzole tiene un leve beneficio en aumentar la sobrevida de pacientes con esta enfermedad.

- 9) El **tratamiento no farmacológico** cuenta con una amplia gama de opciones, el cual junto con el tratamiento farmacológico mejorará los síntomas de la enfermedad.
- 10) El **Manejo Terapéutico** en pacientes con algún tipo de estas enfermedades se lleva a cabo mediante un trabajo en equipo en el cual el Químico Farmacéutico Biólogo es un elemento indispensable, en colaboración con el Médico y Enfermera, cada uno aportando sus conocimientos para el beneficio de los pacientes.
- 11) El **desarrollo** de presente trabajo permite resaltar la función del Q.F.B. al elaborar información útil y necesaria para que el personal del equipo de salud, pueda hacer uso de ella y mejorar las condiciones de salud de los pacientes y la población en general.

10. GLOSARIO

ACALCULIA: Imposibilidad neurológica de reconocer las cifras, utilizar los números y realizar operaciones aritméticas.

ACATISIA: Incapacidad del paciente para aguantarse en una postura por más de unos segundos, necesita imperiosamente el moverse.

ACINESIA: Carencia o falta de movimiento.

AFASIA: Trastorno, defecto o pérdida de la facultad de expresión hablada, escrita o mímica como consecuencia de una lesión cerebral.

ALEXIA: Imposibilidad de leer a causa de una lesión cerebral.

AMINIOCENTESIS: Punción de la cavidad amniótica de una mujer embarazada, a través de la pared abdominal, hecha con el fin de extraer líquido amniótico para su análisis.

ANAMNESIS: 1. Conjunto de informaciones sobre un enfermo, relativas a su historia personal y a su enfermedad. 2. Acto de recordar las ideas de los objetos olvidados.

APOPTOSIS: Muerte celular programada, es normal, pero en algunas enfermedades se activa inadecuadamente.

APRAXIA: Imposibilidad de realizar movimientos adaptados a un fin, a pesar de conservarse la integridad psíquica y motora.

ASTROCITO: Célula nerviosa, de aspecto estrellado, propia de la macrogliá.

ATROFIA: Adelgazamiento y pérdida del tamaño del músculo.

ATAXIA: Incapacidad de coordina los movimientos fundamentales que integran un acto.

AUTOINMUNIDAD: El sistema Inmune del cuerpo ataca por equivocación, a sus propios tejidos.

BRADICINESIA: Enlentecimiento de los movimientos.

BULBAR: Perteneciente o relativo al bulbo raquídeo.

CATECOLAMINAS: Grupo de hormonas antagonicas entre sí producidas por las glándulas suprarrenales. Controlan, entre otras, reacciones tales como la sudoración, la frecuencia del ritmo cardiaco y respiratorio, enrojecimiento o palidez del rostro, etc. Son la adrenalina o epinefrina y la noradrenalina o norepinefrina.

COREA: Significa “baile” en griego, y consiste en movimientos bruscos, irregulares, impredecibles que afectan los miembros, la lengua y la boca, o la musculatura axial del tronco, se asocia a impersistencia motora (imposibilidad de mantener un movimiento sostenido), se **exacerba** con la acción, emociones y concentración).

DISARTRIA: Trastorno en la articulación de los sonidos.

DISCINESIA: Término general con el que se designan los movimientos involuntarios en las enfermedades nerviosas.

DISFAGIA: Dificultad o imposibilidad de tragar

DISFUNCION: Alteración en la función de un órgano.

DISLEXIA: Dificultad para la comprensión del lenguaje escrito.

DISPEPSIA: Enfermedad crónica o aguda caracterizada por una digestión lenta y difícil.

DISTIMIA: Exageración morbosa del estado de afectivo, en sentido de exaltación o depresión.

DISTONIA: Alteración del tono o tensión de un órgano o estructura.

ENCEFALITIS: Inflamación del encéfalo.

ENCEFALO: Centro nervioso superior y principal que ocupa la cavidad craneana.

EPIFENOMENO: Síntoma o accidente accesorio que aparece en el curso de una enfermedad.

Lo que se añade aun un fenómeno, o viene detrás de él, sin actuar sobre ei mismo.

ESPASMO: Contracción involuntaria de los músculos.

ESPASTICIDAD: Incremento de la contracción del músculo.

ESTRIDOR: Ruido agudo semejante a un silbido, sintomático de varios procesos de las vías respiratorias superiores.

FARFULLAR: Hablar de modo confuso o atropellado.

FASCICULACIONES: Los movimientos involuntarios del músculo que siente el paciente pueden ser vistos por debajo de su piel (Hormiguelo o saltos de la carne).

HERENCIA AUTOSOMICA DOMINANTE: Los hijos de una persona afectada por alguna enfermedad con esta característica tienen 50% (1 de 2) de probabilidades de heredar la enfermedad, si el enfermo tiene descendencia con otro portador del enfermedad, tendrá hijos afectados.

HERENCIA AUTOSOMICA RECESIVA: Se caracterizan porque dos individuos aparentemente sanos pueden tener uno o más hijos afectados por una enfermedad hereditaria, en este caso los progenitores son "portadores asintomáticos" del padecimiento, aunque tengan el gen mutado, no tienen síntomas de la enfermedad, el riesgo de padecer la enfermedad para los hijos de una pareja portadora es del 25% (1 de 4), si por azar le transmitieran el gen mutado ambos.

INTRAGENERACIONAL: Dentro de la generación.

INVOLUCRACION BULBAR: Significa que la enfermedad afecta a los músculos de la cara, boca y garganta.

IDIOPATIA: Enfermedad de origen primitivo o desconocido.

LIVEDO VERMICULARIS: Reacción dermatológica.

LOGOTERAPIA: Terapéutica para la corrección del lenguaje.

MICROFONIA: Voz baja.

MONOTONIA: Uniformidad en el tono de voz, en la música etc.

MONOTONO, NA: Que adolece de monotonía.

MUTACION: Cambio de un carácter hereditario por alteración de los genes.

NEUROTOXICO: Sustancia neurovenenosa.

NOSOLOGIA: Parte de la medicina que describe, distingue y clasifica las enfermedades.

PANDEMIA: Enfermedad que acomete a la vez a muchos individuos de un lugar o a muchos pueblos.

PALILALIA: Repetición de las primeras sílabas o palabras de una frase.

PARAFILIA: Trastorno sexual como exhibicionismo, fetichismo, voyeurismo, pedofilia, zoofilia, etc.

PARALISIS BULBAR: Afecta a los núcleos motores bulbares, causando parálisis motora inferior de la mandíbula, lengua y músculos faríngeos.

POTENCIAL: Fuerza o poder de determinado orden.

PRIONES: Proteínas que pueden actuar como virus, cambian la forma de otras proteínas, convirtiéndolas de moléculas benéficas en moléculas altamente tóxicas.

PRODROMO: Fase inicial de una enfermedad.

RIGIDEZ: Es un estado continuo de tensión y firmeza muscular que dificulta el desplazamiento de las articulaciones, aumento de la resistencia al movimiento pasivo.

RIGIDEZ EN RUEDA DENTADA: Durante El movimiento pasivo se observa una serie de "topes".

RIGIDEZ DE PLOMO: Sensación de entumecimiento o resistencia plástica como si se doblara un tubo de plomo.

SEBORREA: Aumento patológico de la secreción sebácea producida por la piel.

SIALORREA: Producida por la acinesia de la deglución y la hiperproducción de saliva.

SINDROME: Conjunto de síntomas que caracterizan una afección o enfermedad.

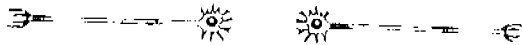
SIGNO DE BABINSKI: Flexión dorsal del dedo gordo del pie, como reflejo a la estimulación de la piel que cubre la planta; es decir, la inversión del reflejo cutáneo plantar (flexión plantar al deslizar un objeto agudo sobre la zona plantar externa del pie en dirección longitudinal de atrás hacia delante), revela una disfunción del Sistema Piramidal, excepto en los niños hasta los 14 ó 16 meses, en los que constituye la respuesta normal.

TAQUIFEMIA: Aceleración progresiva del habla.

TRASTORNO: Alteración de la salud de carácter leve.

YATROGENIA: Producción de efectos nocivos a causa de la actuación médica.

(75)



11. BIBLIOGRAFIA

1. Cacabelos Ramón, **Enfermedad de Alzheimer**, 1ª Ed., J.R. Prous Editores, Barcelona España, 1991., p.p. 1-4.
2. <http://www.Alzheimer.com.ar/verarticulo.asp?id=1>
Alzheimer Argentina, Asociación Alzheimer Argentina, 10/04/03, p.p. 1-2.
3. Hardman J., Limbird L., Molinof F., Ruddon R., Goodman A., Gilman, **Las bases Farmacológicas de la Terapéutica**, 9ª Ed., Vol. I, Edit. Mc Graw-Hill Interamericana, México, 1996, p.p. 283-307, 539-554.
4. S.C. Smeltzer, B.G. Bare, **Enfermería medicoquirúrgica**, 8ª Ed., Edit. Mc Graw-Hill Interamericana, México, 1998, Vol. I, p.p. 155-162.
Vol. II, p.p. 1686-1697, 1776, 1781-1786, 1791.
5. Remington, **Farmacía**, 19ª Ed., Editorial Médica Panamericana, 1999, p.p. 992-996.
6. <http://www.mdausa.org/espanol/esp.-fa-als.html>
Asociación para la distrofia muscular, 11/02, p.p. 1-14.
7. Uribe Esquivel Misael, **Tratado de Medicina Interna**, 2ª Ed., Editorial Médica Panamericana, México, 1995, p.p. 2100-2124.
8. Ganong William F., Mc Phee Stephen J., Lingappa V.R., Lange Jack D., **Fisiopatología Médica, una Introducción a la Médica Clínica**, 3ª Ed., Edit. El Manual Moderno, México, 2001, p.p. 143-189.
9. Litter Manuel, **Farmacología Experimental y Clínica**, 7ª Ed., Edit. "El Ateneo", Argentina, 1988, p.p. 179-184.
10. Ganong William F., **Fisiología Médica**, 18a. Ed., Edit. El Manual Moderno, México, 2002, p.p. 223-244, 291-302.
11. Juárez García Luz del Carmen, **La enfermedad de Alzheimer, Bases fisiopatológicas, diagnóstico y alternativas de tratamiento**, 1ª Ed., Edit. Trillas, Escuela de Medicina de la Universidad Anáhuac, México, 1997, p.p. 7-64.
12. Navarrete E., Prospéro O., Hudson R., Guevara R.,: **Enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia**, Gaceta Médica Mexicana, Vol. 136 No. 6, México, (Noviembre-Diciembre) 2000, p.p. 573-579.

13. Salamanca-Gómez Fabio, **Avances en el estudio de las enfermedades neurodegenerativas**, Gaceta Médica Mexicana, Vol. 136 No. 5, México, (Septiembre- Octubre) 2001, p.p. 487-488.
14. Greenberg, Flanders, Eley, Daniels, Boring, **Epidemiología médica**, 3a. Ed., Edit. El Manual Moderno, México D.F., 2002, p.p. 169-180.
15. Cacho J., Breñas T., González C., Arroyo T., Arcaya J., García R., Guerrero A.L., Navajo J.A., García C., González Buitrago J.M., **Genotipo y fenotipo de la apolipoproteína E en enfermos de Alzheimer en Castilla y León**, Revista de Neurología, Vol. 12 No. 9, Barcelona, España, (Noviembre) 1997, p.p. 223-229.
16. Coria Balanzat F., **Enfermedad de Alzheimer y membranas celulares**, Revista de Neurología, Vol. 13 No. 8, Barcelona, España, (Octubre) 1998, p.p. 395-398.
17. Krupp, Marcus A., **Diagnóstico clínico y tratamiento**, 1ª Ed., Edit. El Manual Moderno, México, 1993, p.p. 5-7, 28-33, 53-55, 238, 760-774, 840-843.
18. Martínez-Lage J.M., Martínez-Lage P., **Apolipoproteína E y enfermedad de Alzheimer**, Revista de Neurología, Vol. 9 No. 6, Barcelona, España, (junio-julio) 1994, p.p. 246-251.
19. <http://www.alzheimer.com.ar>
Perez Jorge, M.D., Ph. D., Tardito Daniela, Ph. D, **Trastornos neuropsiquiátricos en la vejez: Enfermedad de Alzheimer, depresión y su posible relación**, Asociación Alzheimer Argentina, 1º de septiembre del 2001, p.p. 1-9.
20. <http://www.alzheimer.com.ar/verarticulo.asp?id=14>
Liberczuk Cynthia, **Efectos de la enfermedad de Alzheimer sobre el estado de nutrición**, Asociación Alzheimer Argentina, 1º de septiembre del 2001, p.p. 1-3.
21. López-Pousa S., Lombardía Fernández C., **Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer: fármacos inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa**, Revista de Neurología, Vol. 14 No. 4, Barcelona, España, (abril) 1999, p.p. 68-77.
22. Perry G., Smith M.A., **¿Es la lesión producida por oxidación una parte central en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer?**, Revista de Neurología, Vol. 14 No.2, Barcelona, España, (febrero) 1999, p.p. 78-83.
23. Trujillo De Los Santos L. Zoila, **Las demencias**, Gerontología y Geriatria, Año 2 No. 5, México, (3er. Trimestre) 2000, p.p. 20-26.

24. Heres Pulido Julieta Cecilia, **Deterioro cognoscitivo y cuadros demenciales**, Gerontología y Geriatría, Año 2 No. 6, México, (4º trimestre) 2000, p.p. 32-37.
25. Manubens Bertrán José María, **Nuevos tratamientos en demencia**, Revista de Neurología, Vol. 14, Supl. 6, Barcelona, España, (Diciembre) 1999, p.p. 73-75.
26. Katzung B. G., Trevor A. J., **Farmacología: autoevaluación y repaso**, 2ª Ed., Edit. El Manual Moderno, México D.F., 2000, p.p. 257-61, 265-70, 315-20, 325-30, 347-53, 359-65.
27. Chandrasoma Parakrama, Taylor Clive R., **Patología General**, 3ª Ed., Edit. El Manual Moderno, México D.F., 1999, p.p. 939-978.
28. Jiménez-Roldán S., Dobato J.L., Mateo D., González Álvarez M., Novillo Infantes M.J., Jiménez-Zuccarelli M., **Depresión y enfermedad de Parkinson: bases Neurobiológicas y manejo terapéutico**, Revista de Neurología, Vol. 11 No. 9, Barcelona, España, (Noviembre) 1996, p.p. 332-338.
29. Benito-León J., Bermejo F., Molina J.A., **Criterios diagnósticos de la enfermedad de Parkinson y su influencia sobre la prevalencia de esta enfermedad en estudios poblacionales**, Revista de Neurología, Vol. 13 No. 1, Barcelona, España, (Enero) 1998, p.p. 33-38.
30. Benito-León J., Molina J.A., Bermejo F., **Vitamina E y enfermedad de Parkinson**, Revista de Neurología, Vol. 13 No. 6, Barcelona, España, (Junio-Julio) 1998, p.p. 292-295.
31. Linazasoro G., **Si me despertara torpe y con temblor...(o de cómo iniciar el tratamiento de la enfermedad de Parkinson)**, Revista de Neurología, Vol. 13 No. 6, Barc, España, (Junio-Julio) 1998, p.p.265-269.
32. García de Yébenes J., **Genética de la enfermedad de Parkinson**, Revista de Neurología, Vol. 16 No. 1, Barcelona, España, (Enero) 2001, p.p. 1-5.
33. **Motivos de consulta frecuentes en los pacientes de la tercera edad**, American Family Physician, Abril, Julio; British Medical Journal, Julio; Annals or Internal Medicine, Diciembre, 1999, Revista ILADIBA, Vol. 14 No. 1, Sta. Fé de Bogotá D.C., Colombia, (Marzo) 2004, p.p. 42-45.
34. **Tratamiento actual en la enfermedad de Alzheimer**, Neurology 54: 833-37, (Febrero 23), 2000; JAMA 283: 1007-15, (Febrero 23), 2000; American Journal of

- Psychiatry 157: 4-15 (Enero), 2000; New England Journal of Medicine 341: 1670-79, (Noviembre 25), 1999, Revista ILADIBA, Sta. Fé de Bogotá, Colombia D.C., (Marzo) 2000, p.p. 39-42.
35. Millán Mr, Alizadeh BZ, Njajou OT, Hofman A, Breteler MM, Van Duijn CM, **Mutaciones en el gen de la hemocromatosis (HFE), APOE y la enfermedad de Alzheimer. Un estudio basado en población**, Revista Mexicana de Neurociencia, Vol. 5 No. 1, México D.F., 2004, p.p. 14-23.
36. López-Pousa S., Garre-Olmo J., **Capacidad discriminante del rendimiento neuropsicológico en la enfermedad de Alzheimer**, Revista de Neurología, Vol. 31 No. 6, Barcelona, España, 2000, p.p. 534-535.
37. Cabrera-Gómez J.A., López-Saura P., **Interferón alfa y enfermedad de Alzheimer**, Revista de Neurología, Vol. 30 No. 1, Barcelona, España, 2000, p.p. 54-60.
38. Robinson-Agramonte M., Dorta-Contreras A.J., Lorigados-Pedre L., **Eventos inmunológicos en el sistema nervioso central de pacientes con enfermedad de Alzheimer temprana y tardía**, Revista de Neurología, Vol. 32 No. 10, Barcelona, España, 2001, p.p. 901-904.
39. Duque_Castaño A., Roldán M.I, Arango-Viana J.C., Arcos-Burgos M., Cubillo H., Lopera F., **Hallazgos neuropatológicos en la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (mutación E280A-PS1)**, Revista de Neurología, Vol. 29 No. 1, Barcelona, España, 1999, p.p. 1-6.
40. Lopera F., Tobón N., Arcos-Burgos M., Vargas S., Gutiérrez J.E., Rosselli, Ardila A., **Caracterización imagenológica de la enfermedad de Alzheimer asociada a la mutación E280a-PS1. Estudio caso-control: hallazgos en la resonancia magnética**, Revista de Neurología, Vol. 29 No. 1, Barcelona, España, 1999, p.p. 6-12.
41. Martínez RH, Saucedo O., González CH., Cantú-Martínez L., Montes de Oca R., Rangel-Guerra R., Sepúlveda J., Armendáriz I., **Detección de polimorfismos en el Gen Parkin como biomarcadores predictivos de la enfermedad de Parkinson**, Revista Mexicana de Neurociencia, Vol. 5 No. 1, México D.F., 2004, p.p. 7- 12.
42. Tapia-Nuñez J., Chaná-Cuevas P., **Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson**,

- Revista de Neurología, Vol. 38 No. 1, Barcelona, España, 2004, p.p. 61-67.
43. **Nuevos blancos moleculares identificados en enfermedad de Parkinson**, *Neurology*, Vol. 58, Enero 2002, p.p. 179-185.
 44. Alvarez González Lazaro, Sánchez Catusus Carlos, Alvarez González Eduardo, **SPECT en la enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento**, *Neurociencia, Rev Mex*, Vol. 2 No. 3, México D.F. 2001, p.p. 169-175.
 45. Barcia-González C., Herrero-Ezquerro M.T., **Inflamación y enfermedad de Parkinson**, *Revista de Neurología*, Vol. 38 No. 6, Barcelona, España, 2004, p.p. 545-553.
 46. Molina-Arjona J.A., De Bustos F., Benito-León J., Jiménez-Jiménez F.J., Rodríguez J., Trincado R., Porta-Etessan J., Vega S., Bermejo F., **Factores prooxidantes y antioxidantes séricos y riesgo para enfermedad de Parkinson: estudio poblacional**, *Revista de Neurología*, Vol. 29 No. 1, Barcelona, España, 1999, p.p. 12-15.
 47. Zarranz, J.J., *Neurología*, 3ª Ed., Edit. Elsevier Science, Madrid, España, 2003, p.p. 501-541, 685-695.
 48. Allan M.F., Del Castillo A.S., Navajas R.F.-C., **Factores de riesgo de la enfermedad de Parkinson**, *Revista de Neurología*, Vol. 36 No. 8, Barcelona, España, 2003, p.p. 749-755.
 49. Escobar A., **Fisiopatología y neuropatología de la enfermedad de Parkinson**, *Revista Mexicana de Neurociencia*, Vol. 4 No.5, México D.F., 2003, p.p. 295-302.
 50. Serrano-Dueñas M., **Dosis bajas de amitriptilina frente a dosis bajas de fluoxetina en el tratamiento de la depresión de enfermos con Parkinson**, *Revista de Neurología*, Vol.35 No. 11, Barcelona, España, 2002, p.p. 1010-1014.
 51. Torres Carro O., Alvarez L., Maragoto C., Alvarez E., **Nueva estrategia de rehabilitación del lenguaje en la enfermedad de Parkinson**, *Revista Mexicana de Neurociencia*, Vol. 4 No. 5, México D.F., 2003, p.p. 313-317.
 52. Burguera J.A., García Reboll L., Martínez Agulló E., **Disfunción sexual en la enfermedad de Parkinson**, *Revista de Neurología*, Vol. 9 No. 5, Barcelona, España, (Mayo) 1994, p.p. 16-21.
 53. Giménez-Roldán S., Dobato J.L., Mateo D., González Álvarez M., Novillo Infantes

- M.J., Giménez-Zuccarelli M., **Depresión y enfermedad de Parkinson: bases neurobiológicas y manejo terapéutico**, Revista de Neurología, Vol. 11 No. 9, Barcelona, España, (Noviembre) 1996, p.p. 28-35.
54. Singer Karl, Kelley Roger E., **La consulta de 15 minutos: Un paciente con temblor**, Revista Atención Médica, México, (Marzo) 2003, p.p. 12-13.
55. <http://www.zonamedica.com.ar/categorias/medicallustrada/parquinson/definición.htm>
56. Benito-León J., Bermejo F., Molina J.A., **Criterios diagnósticos de la enfermedad de Parkinson y su influencia sobre la prevalencia de esta enfermedad en estudios poblacionales**, Revista de Neurología, Vol. 13 No. 1, Barcelona, España, (Enero) 1998, p.p. 33-38.
57. García de Yébenes J., **Genética de la enfermedad de Parkinson**, Revista de Neurología, Vol. 16 No. 1, Barcelona, España, (Enero) 2001, p.p. 1-6.
58. Corona Teresa, Arriada Nicasio, **Manual de Esclerosis Lateral Amiotrófica**, 1ª Ed., Edit. Departamento de Publicaciones Científicas, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, México, 2001, p.p. 1-72.
59. Rodríguez G.E., Califano I.M., Alurralde A.M., Ercolano M., Silva M.C., Sica R.E.P., **Esclerosis Lateral Amiotrófica. Evaluación de función tiroidea y del metabolismo fosfocálcico**, Revista de Neurología, Vol. 36 No. 2, Barcelona, España, 2003, p.p. 104-108.
60. <http://www.mdaua.org/espanol/esp-fa-als.html>
Los Hechos Sobre la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS), Asociación para la Distrofia Muscular E.U., 10 de Abril del 2003, p.p. 1-14.
61. Martí-Fàbregas J., Pradas J., **Diagnóstico y tratamiento: Esclerosis Lateral Amiotrófica**, Revista de Neurología, Vol. 11 No.3, Barcelona, España, (marzo) 1996, p.p. 99-108.
62. Martí-Fabregas J., Pradas J., Illa I., **Factores clínicos pronósticos en la esclerosis Lateral Amiotrófica**, Revista de Neurología, Vol.11 No. 5, Barcelona, España, (Mayo) 1996, p.p. 174-81.
63. Alvarado Calderón M., Alvarado Calderón F, Alvarado Acosta F., **Esclerosis Lateral Amiotrófica, Estudio clinicopatológico de un caso con herencia**

- Familiar**, Revista Neuroeje, Vol. 15 No. 1, Costa Rica, 2001, p.p.10-12.
64. Duque P., Páramo D., Borges G., Peral E., García-Moreno J.M., Balarezo L., Izquierdo G., Sánchez-López F., Patrignani-Ochoa J., **Alteraciones Neuropsicológicas en la esclerosis lateral amiotrófica. ¿No existen o no se detectan?**, Revista de Neurología, Vol. 36 No. 1, Barcelona, España, 2003, p.p. 3-8.
65. Alonso Vilatela Ma. Elisa, **Enfermedad de Huntington**, 1ª Ed., Edit. Departamento de Publicaciones Científicas, Series del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, México, 2000, p.p. 1-136.
66. Sánchez Aurora, **Genética molecular en la enfermedad de Huntington y su aplicación al diagnóstico clínico**, Revista de Neurología, Vol. 12 No. 6, Barcelona, España, (Junio-Julio) 1997, p.p. 223-225.
67. Benítez J., **Bases genéticas de la enfermedad de Huntington**, Revista de Neurología, Vol. 14 No. 4, Barcelona, España, (Abril) 1999, p.p. 58-67.
68. Martín-Aparicio E., Lucas J.J., **Bases moleculares de la enfermedad de Huntington y posibles mecanismos patogénicos**, Revistas de Neurología, Vol. 35 No. 3, Barcelona, España, 2002, p.p. 212-220.
69. Gómez-Tortosa E., Del barrio Alba A., Sánchez pernaute R., Benítez J., Barroso A., García Yébenes J., **Estudio cognitivo de portadores asintomáticos de la enfermedad de Huntington**, Revista de Neurología, Vol. 12 No. 6, Barcelona, España, (Junio-Julio) 1997, p.p. 226-230.
70. Kulisevsky Jaime, **Nuevos tratamientos en trastornos del movimiento**, Revista de Neurología, Vol. 14 Supl. 6, Barcelona, España, (Diciembre) 1999, p.p. 46-60.
71. Hernando I., Álvarez V., García Martínez A., Salas Puig J., Fernández Uría D., Martínez C., Vidal Sánchez J.A., Lahoz C., Coto E., **Corea de Huntington: Análisis clínico y molecular en pacientes asturianos**, Revista de Neurología, Vol. 14 No. 1, Barcelona, España, (Enero)1999, p.p. 11-14.
72. Arango-Lasprilla J.C., Iglesias-Dorado J., Lopera F., **Características clínicas y neuropsicológicas de la enfermedad de Huntington: una revisión**, Vol. 37 No. 8, Barcelona, España, 2003, p.p. 758-763.
73. Pedraza Ma., **Tesis: Manejo Terapéutico y Elaboración de un folleto**

- de Alzheimer, *archives of Neurology*, 57:94-99 (Enero), 2000, Revista ILADIBA, Sta. Fé de Bogotá D.C., Colombia, (Marzo), 2004, p.p. 32.
86. Cacho Gutiérrez J., **La memoria implícita en la enfermedad de Alzheimer**, Revista de Neurología, Barcelona, España, Vol.11 No.9, (Noviembre) 1996, p.p. 341-343.
 87. Salamanca-Gómez Fabio, **Nuevas estrategias terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer**, Gaceta Médico Mexicana, Vol.138 No.5, México, (Septiembre- Octubre) 2002, p.p. 493-494.
 88. **Recientes descubrimientos permitirán desarrollar medicamentos contra la enfermedad de Alzheimer**, Nature, 402:588-589,615-622, (Diciembre 2), 615-621 (Diciembre 9), 1999, Revista ILADIBA, Vol. XIV No.1, Sta. Fé de Bogotá D.C., Colombia, 2004, p.p. 29-30.
 89. Medrano V., Ferrándiz-López A., Girbes-Borrás J., Mallada-Frachín J., Fernández-Izquierdo S., Piqueras-Rodríguez L., **Relevancia del tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa en las fases graves de la enfermedad de Alzheimer**, Revista de Neurología, Vol.36 No.12, Barcelona, España, 2003, p.p. 1101-1104.
 90. Alonso Vilatela Alicia, **Huntington, enfermedad incapacitante**, Comunicado de prensa No. 090, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", México, 26/Febrero/2005.
 91. Alberca Serrano Román, **Demencias: Diagnóstico y Tratamiento**, 1ª Ed., Edit. MASSON, España, 1998.
 92. Fortmayr-Schuh Annelies, **"La enfermedad de Alzheimer, saber, tratar, vivir con la enfermedad"**, 1ª. Ed., Edit. Herder, Barcelona, España, 1995.
 93. Kolb L.C., **Psiquiatría Clínica**, 6ª Ed., Edit. Interamericana, México, 1995, p.p. 235-240.
 94. Carvajal García Rosa, **Cuando la realidad de aleja del anciano, El enfermo demenciado y sus principales cuidados**, 1ª Ed., Edit. Trillas, México, 1997.
 95. Bermejo F., **Demencias, conceptos actuales**, 1ª Ed., Edit. Díaz de Santos Madrid, España, 1993.
 96. Alayon Fumers Antonio, **Enfermedad de Alzheimer, Un reto en atención primaria**, 6ª. Ed., Edit. Aula Médica S.A., Madrid, España, 1997.
 97. Hernández-Franco Jorge, Álvarez-Beatriz, García Oscar M., **Rehabilitación del**

- paciente con enfermedad de Parkinson**, Revista Arch Neurocién (Mex), INNN, Vol. 7 No. 4, México, 2002, p.p. 213-224.
98. Rivero Serrano Octavio, Tanimoto Weki Miguel, **Uso de los medicamentos en la clínica I^o**. Ed., Edit. McGraw-Hill Interamericana, México, 1999, p.p. 15-29, 303-321, 421-443.
99. Chacón J.R., Durán E., Durán J.A., Álvarez M., **Utilidad de la olanzapina en psicosis inducida por levodopa en pacientes parkinsonianos**, Revista de Neurología, Vol. 17 No.1, Barcelona, España, 2002, p.p. 7-11.
100. Granadas F., Gallano M.L., **Pramipexol: un nuevo agonista dopaminérgico para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson**, Revista de Neurología, Vol. 14 No.5, Barcelona, España, (Mayo) 1999, p.p.224-227.
101. Martínez-Martin P., **Calidad de vida y enfermedad de Parkinson**, Revista de Neurología, Vol. 14 No.4, Barcelona, España, (Abril) 1999, p.p. 164-70.
102. Jiménez- Roldán S., **Ropinirol: un agonista dopaminérgico novedoso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson**, Revista de Neurología, Vol.12 No.8, Barcelona, España, (octubre) 1997, p.p. 354-359.
103. Kulisevsky J., **Tolcapone: una estrategia diferente y eficaz para mejorar el tratamiento dopaminérgico en la enfermedad de Parkinson**, Revista de Neurología, Vol.13 No.2, Barcelona, España, (Febrero) 1998, p.p. 74-81.
104. Jiménez- Roldán S., **Acción de quetiapina en dosis bajas sobre las manifestaciones psicóticas, incapacidad motora y estrés del cuidador en pacientes con enfermedad de Parkinson**, Revista de Neurología, Vol.36 No.5, Barcelona, España, 2003, p.p. 401-404.
105. **Evidencia indica beneficio sustancial con selegina como medicamento inicial para Enfermedad de Parkinson de reciente diagnóstico**, Neurology, 58:11-17, (Enero 1); 2002, Revista ILADIBA, Vol.XIV No.1, Sta. Fé de Bogotá, Colombia, 2004, p.p. 66.
106. Linazasoro G., Guridi J., Vela L., Gorospe A., Rodríguez M.C., Aguilar M., Ramos E., Tolosa E., Obeso J.A., **Cirugía estereotáctica en la enfermedad de Parkinson**, Revista de Neurología, Vol.12 No.8, Barcelona, España, (Octubre) 1997, p.p. 343-52.
107. Ávila A., Sastre F., Cardona X., Maho P., Bello J., Sancho I., **Terapia**

- electroconvulsiva en la enfermedad de Parkinson. Descripción de 3 casos**, Revista de Neurología, Vol.12 No.7, Barcelona España, (Agosto-Septiembre) 1997, p.p. 313-16.
108. Pascual-Leone A., Valls-Solé J., Hernández S., Hallett M., **La acinesia en la enfermedad de Parkinson: patofisiología e implicaciones terapéuticas**, Revista de Neurología, Vol.9 No.7, Barcelona, España, (Agosto-Septiembre) 1994, p.p.287-293.
109. Torres Carro O., Alvarez L., Maragoto C., Alvarez E., Salazar S., **Nueva estrategia de rehabilitación para pacientes con la enfermedad de Parkinson**, Revista Mexicana de Neurociencia, Vol. 4 No. 5, México D.F., 2003, p.p. 306-309.
110. Linazasoro G., Van Blercom N., Ramos E., **¿Nuevos vientos en el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson?**, Revista de Neurología, Vol.17 No.1, Barcelona, España, 2002, p.p. 1-6.
111. García-Minié R., Alberti-Amador E., Castellano-Ortega M.R., **Terapia génica ex vivo en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson**, Revista de Neurología, Vol.36 No.11, Barcelona, España, 2003, p.p. 1073-1077.
112. www.ninds.nih.gov/disorders/spanish/parkinson_disease_spanish.htm
Enfermedad de Parkinson, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 26 de Julio del 2005, p.p. 1-18.
113. www.canalsalud.info/información/2109/enfermedad_de_lou_gehrig_esclerosis_lateral_amiotrófica_ela.html
Enfermedad de Lou Gehrig (ELA), 03 de Agosto del 2005.
114. <http://salud.discanet.es/.../discapacidades+neurologicas/esclerosis+lateral+amiotrofica+181>
Esclerosis Lateral Amiotrófica, medicina alternativa, 03 de Agosto del 2005.
115. Mateo D., Jiménez-Roldán S., **Efecto del piracetam sobre los movimientos de la enfermedad de Huntington. Un estudio a doble ciego controlado con placebo**, Revista de Neurología, Vol.11 No.1, Barcelona, España, (Enero) 1996, p.p. 28-30.