



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ENFERMEDAD DE PARKINSON PRESENTACIÓN DE
UN CASO CLÍNICO.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

MONTSERRAT ARREOLA VELEZ

TUTORA: Esp. ROSA ISELA LUPERCIO LUNA

ASESOR: M.C. C.D AFRANIO SERAFÍN SALAZAR ROSALES

MÉXICO, D.F.

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
1. GENERALIDADES DEL SISTEMA NERVIOSO	6
1.1 Embriología	6
1.2 Anatomía	9
1.3 Fisiología	26
2. ENFERMEDAD DE PARKINSON	38
2.1 Definición	38
2.2 Etiopatogenia	39
2.3 Epidemiología	41
2.4 Criterios de diagnóstico	42
2.5 Clasificación	43
3. CUADRO CLÍNICO	45
3.1 Manifestaciones motoras y no motoras	46
4. MÉTODOS DE DIANÓSTICO	51
5. ESTADIFICACIÓN DE HOEHN Y YAHR	55
6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	56
7. TRATAMIENTO	58
8. CASO CLÍNICO	68
9. MANEJO ODONTOLÓGICO	71
10. PRONÓSTICO	72
GLOSARIO	73
CONCLUSIONES	78
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80

Gracias a la vida que me ha permitido llegar hasta este momento, por colocar a las personas correctas que me impulsaron a lograr mi sueño, por cada lección aunque duras fueron siempre alimentaron mi espíritu.

A mis padres que siempre me han procurado del todo, que siempre vieron en mí el reflejo de sus propios sueños, gracias por todo en realidad esta es la mejor herencia.

A mi madre (Bibi) por compartir mis noches de desvelos por escucharme, aconsejarme, por aprender conmigo en esta carrera, por ser mi guía, por darme todos los ánimos y no dejarme caer, te amo con todo mi corazón.

A mi padre (Ferdí) quien a pesar de las dificultades que se presentaron siempre busco la manera de que nada me faltara y tenías razón Dios aprieta pero no ahorca, te agradezco infinitamente todos tus regaños y consejos por que mírame ahora. Estoy orgullosa de ustedes, gracias por su confianza y por no dejar de creer en mí.

A mis hermanos por ser mis compañeros de vida, cómplices de travesuras, pilares de mis sueños, esto también es parte de los cuatro, y recuerden que todo sueño siempre se puede lograr, cuesta pero siempre se logra.

A mis queridos sobrinos Valeria y Diego, quienes fueron mis primeros pacientes y también fueron pilar de este sueño, quiero verlos llegar más lejos que yo.

A toda mi familia que siempre me apoyó tanto física como moralmente, por ser mis pacientes, saben que los quiero mucho. A mi abuelita Aurora por compartirme su amor y ser mi caso clínico para este trabajo.

Para la persona que me enseñó a ser quien soy, quien a pesar de que nunca pudo físicamente estar en los momentos de mis logros, ahora está en mi corazón en mi esencia, sus últimos gestos fueron "estudia" y aquí estoy estudiando no para saber más, ni para ser mejor que otros, para superarme a mí misma, para ayudar a los otros, grandioso regalo que me ha dado la vida, mis palabras de comienzo y cierre también van para ti... Abuelo Elías (q.e.p.d) donde quiera que estés.

A mis amigos y compañeros de la carrera que siempre buscábamos maneras de hacer más amena la carga, los aprecio y siempre los recordaré.

Milton y Agustín (q.e.p.d) a ustedes dos les debo mucho, gracias por demostrarme lo que en realidad es un amigo y aunque la vida nos separó siempre van conmigo en mis pensamientos y en mi corazón.

A Daniel y sus padres gracias por permitirme ser parte de sus vidas, por sus atenciones y siempre sus buenos deseos, a ti Daniel por ser gran parte de esto, mi paciente favorito, apoyarme y alimentar mis sueños. ¡Te amo!

A esos maestros que te da la vida sin buscarlos de quienes aprendes y creces gracias a Carlos Bravo Andrade con quien compartí mi niñez y mi adolescencia quien fue de las primeras personas en creer y confiar en mí, a la Dra. Diana Granados Rangel por compartirme sus conocimientos, tenerme la confianza y verme crecer.

A mí amada UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, por darme parte de las herramientas y cumplir mi sueño de ser egresada de ella, a la FACULTAD DE ODONTOLOGÍA y sus profesores por todo lo vivido y aprendido en este tiempo.

A mi Tutora. ESP. Rosa Isela Lupercio Luna por volvernos a encontrar y aceptar ser parte de esto, por sus atenciones y conocimientos compartidos, no hay palabras para agradecerle.

A mi Asesor MC y CD Afranio Serafín Salazar Rosales por ser uno de mis primeros profesores, por todo lo aprendido y sus conocimientos, infinitas gracias.

A la Esp. Luz del Carmen González por compartir el sueño de todos sus alumnos, por esa paciencia y delicadeza de enseñar, muchísimas gracias.

- **El niño que eras, ¿Estaría orgulloso de lo que eres hoy?**

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa que afecta a la población de adultos mayores, se presenta en 1 a 2% de personas mayores de 65 años, esta enfermedad puede ser hereditaria o bien desarrollada sin ninguna causa aparente (Idiopática).

Sus primeras manifestaciones no suelen ser las motoras es por ello que su diagnóstico casi siempre es tardío o bien dicho ya una vez que presenta el característico temblor. También suele confundirse con otras enfermedades que presentan este temblor.

En México no se cuenta con un estudio actualizado de cuantas personas mayores presentan esta enfermedad solo se cuenta con un estimado realizado por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) en el año 2005 donde se comenta que el 8.1% de la población en México se encuentra en el rango de edad donde esta enfermedad afecta más comúnmente.

Los métodos de diagnóstico suele ser solamente el clínico ya que la disponibilidad de biomarcadores hace costoso su diagnóstico y muchas veces inaccesible para el paciente.

De ahí mi interés por hacer una revisión bibliográfica para titularme con este tema, ya que en México la mayoría de los habitantes son adultos mayores.

Además de que es mal diagnosticada a tiempo favoreciendo que evolucione y sea diagnosticada cuando las características clínicas ya son evidentes y existe una progresión en la enfermedad.

Cabe mencionar que en el área de la Odontología, existe la especialidad en Gerontología dedicados al diagnóstico, manejo y tratamiento de los adultos mayores, especialistas en tratar y atender a esta población.

1. GENERALIDADES DEL SISTEMA NERVIOSO

El sistema nervioso se encarga de regir el funcionamiento de los sistemas del cuerpo humano, cuenta con una unidad funcional llamado neurona, las hay de tipo aferente, eferente e integradoras éstas captan y transmiten la información a un órgano efector donde se responderá con una acción específica.

Al inicio de la tercera semana del desarrollo, la capa germinal ectodérmica tiene forma de disco, siendo más ancho en la región cefálica que en la región caudal. La aparición de la notocorda y el mesodermo precordial induce el ectodermo adyacente a engrosarse y formar la placa neural. Las células de esta placa forman el neuroectodermo, la inducción del cual representa el primer acontecimiento de la neurulación.¹

1.1 Embriología

La neurulación es el proceso mediante el cual la placa neural forma el tubo neural. Al final de la tercera semana, los bordes laterales de la placa neural se elevan para formar los pliegues neurales y la región central deprimida forma el surco neural.

De forma gradual los pliegues neurales se acercan entre ellos por encima de la línea media donde se fusionan. La fusión empieza por la región cervical (quinto somita) y avanza craneal y caudalmente. Así se forma el tubo neural, hasta que la fusión no se completa los extremos cefálico y caudal se comunican con la cavidad amniótica a través de los neuroporos anterior (craneal) y posterior (caudal).²

El neuroporo craneal se cierra, aproximadamente hacia el día 25 (fase de 18 a 20 somitas), mientras que el neuroporo posterior se cierra el día 28 (fase de 25 somitas). En este momento se ha completado la neurulación y el sistema nervioso está representado por una estructura tubular cerrada con una parte caudal estrecha, la médula espinal, y una parte cefálica mucho más ancha que se caracteriza por diversas dilataciones, las vesículas cefálicas. ²

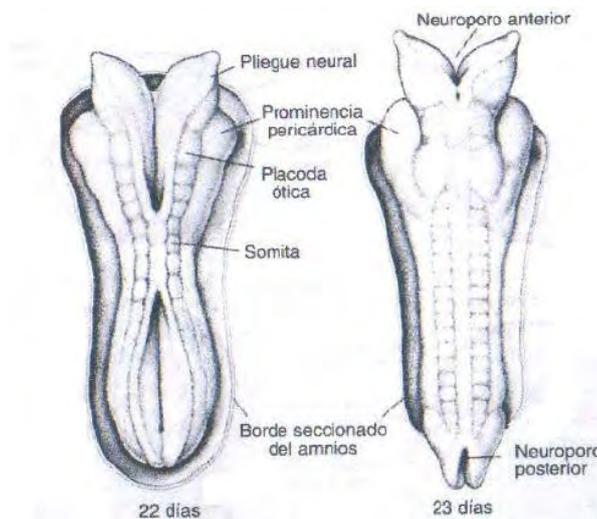


Figura 1. Vista dorsal de un embrión humano alrededor de 22 días después de la fertilización, en una etapa en que el tubo neural se está cerrando. ²

El extremo cefálico del tubo neural muestra tres dilataciones, las vesículas cerebrales primarias: 1) prosencéfalo o cerebro anterior; 2) el mesencéfalo o cerebro medio y 3) el rombencéfalo o cerebro posterior. Al mismo tiempo este forma dos pliegues: 1) pliegue cervical en la unión del cerebro posterior y la médula espinal y 2) el pliegue cefálico en la región del cerebro medio. ²

Cuando el embrión tiene 5 semanas, el prosencefalo consta de dos partes 1) el telencéfalo, formado por una parte central y dos prominencias laterales, los hemisferios laterales primitivos y 2) el diencefalo caracterizado por la excrecencia de las vesículas ópticas. Un surco profundo el istmo rombencefálico separa al mesencéfalo del rombencéfalo, el diencefalo da origen al epitélamo, tálamo, hipotálamo e Infundíbulo.

El rombencéfalo consta de dos partes 1) el metencéfalo que más tarde forma el puente y el cerebelo y 2) el mielencéfalo, que formara lo que es el bulbo raquídeo, el límite de estas dos partes viene marcado por el pliegue pontino.

Cuando el tubo neuronal se cierra las células neuroepiteliales empiezan a originar otro tipo de células que se caracterizan por tener núcleo más grande y redondo con un nucléoplasma pálido y un nucléolo de coloración oscura, se trata de las células nerviosas primitivas llamadas neuroblastos. Forman la capa de manto, una zona alrededor de la capa neuroepitelial, la capa de manto forma más tarde la sustancia gris de la médula espinal.

La capa más extrema de la médula espinal la capa marginal contiene fibras nerviosas que emergen de neuroblastos de la capa de manto, como resultado de la mielinización de las fibras nerviosas, esta capa adopta una coloración blanca.²

Las principales divisiones del sistema nervioso central están presentes a partir de la cuarta semana después de la fecundación, éstas son la médula espinal, la medula oblongada, el puente, el mesencéfalo, el diencefalo y los hemisferios cerebrales. El cerebelo aparece después como una evaginación del tallo cerebral.

1.2 Anatomía

El sistema nervioso central lo compone el encéfalo y la médula espinal los cuales están protegidos por las meninges duramadre (membrana externa) aracnoides (intermedia), piamadre (membrana interna) y las estructuras óseas como el cráneo.²

ENCÉFALO

Los hemisferios cerebrales tienen varias subdivisiones entre ellas la corteza cerebral, la sustancia blanca subyacente y los núcleos basales. Los hemisferios cerebrales se dividen en hemisferio izquierdo y hemisferio derecho están conectados por el cuerpo calloso. La corteza cerebral tiene funciones de alto nivel, incluidas la percepción sensitiva, ordenar y planificar funciones motoras, funciones cognitivas, el razonamiento abstracto y el lenguaje. Desde el punto de vista anatómico y funcional se divide en lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital. Las subregiones de la corteza tienen funciones específicas como la estimulación de parte de la circunvolución precentral, que queda en la corteza frontal, induce las funciones motoras periféricas (movimiento).

La sustancia blanca cerebral que incluye al cuerpo calloso transmite las señales entre la corteza y otras zonas del sistema nervioso central y de una corteza a otra. La sustancia blanca consta principalmente de axones mielinizados que al igual que en otras zonas del cerebro tienen una red vascular.

Los núcleos basales constan de tres núcleos profundos de sustancia gris incluidos el caudal y el putamen (en conjunto se les denomina neostriado) y el globo pálido. En términos generales, estos núcleos ayudan a iniciar y controlar las actuaciones corticales. Entre estas actuaciones no solo se encuentran los movimientos voluntarios, sino el comportamiento y ciertos aspectos rudimentarios de la cognición. Las regiones de los núcleos basales que se ocupan del movimiento garantizan que tengan lugar las actuaciones previstas y que se inhiban movimientos irrelevantes.

En torno a la corteza hay un borde o limbo con funciones más básicas que en términos generales se le llama sistema límbico. Este sistema consta de la circunvolución del cíngulo, la formación del hipocampo y la amígdala. En estas estructuras se dan las emociones, el comportamiento social, el control autónomo, la percepción del dolor y la memoria.³

TRONCO DEL ENCÉFALO

El cerebro medio (mesencéfalo), el tallo cerebral (troncoencefálico) y bulbo (médula oblongada) reciben el nombre de tronco del encéfalo. Conecta la médula espinal con el tálamo y la corteza cerebral. El mesencéfalo en posición superior, bulbo (médula oblongada) en inferior y la protuberancia (puente troncoencefálico) entre el mesencéfalo y la médula.

Las vías de sustancia blanca que interconectan la médula espinal, el cerebelo, el tálamo, los núcleos basales y la corteza cerebral, pasan por esta pequeña región del cerebro. Además del tronco del encéfalo salen menos de diez de los nervios craneales. Algunos de estos nervios sirven de conductos para la sensibilidad de la cabeza y el rostro, incluidos la audición (VIII), el equilibrio (VIII) y el gusto (VII).

Los pares craneales también controlan las señales motoras que van a los músculos esqueléticos de la masticación de la expresión facial (VII), la deglución y movimientos oculares. Recibe información de la mayor parte de los sistemas sensitivos y de la corteza cerebral, tiene influencia sobre las neuronas motoras que inervan la musculatura esquelética.

Las funciones del cerebelo consisten en producir cambios en el tono muscular en relación con el equilibrio, la locomoción y la postura y coordinar la secuencia, la fuerza y la amplitud de la contracción de los músculos que se utilizan en los movimientos voluntarios.

Origen y función de los nervios craneales

I. Nervio Olfatorio	Sensitivo	Telencéfalo	Núcleo olfatorio anterior	Transmite los impulsos olfatorios se localiza en el foramen olfatorio en la lámina cribosa del etmoides.
II. Nervio Óptico	Sensitivo	Diencéfalo	Células ganglionares de la retina	Transmite información visual al cerebro; se localiza en el agujero óptico.
III. Nervio Oculomotor	Motor	Fosa interpeduncular del mesencéfalo	Núcleo oculomotor	Inerva los músculos: elevador del párpado superior, recto superior, recto medial, recto inferior y oblicuo inferior, también inerva el esfínter de la pupila, se ubica en la hendidura esfenoidal
IV. Nervio Troclear o Patético	Motor	Mesencéfalo	Núcleo troclear	Inerva al músculo oblicuo superior, se localiza en la hendidura esfenoidal

Tabla 1. Origen y función de los nervios craneales continuación.

V. Nervio Trigémico	Mixto	Puente	Núcleo principal sensorial del trigémico, núcleo espinal del trigémico, Núcleo mesencefálico del trigémico, núcleo motor del trigémico	Percibe información sensitiva de la cara e inerva a los músculos de la masticación (masetero y temporal), se ubica en la fisura orbital superior (nervio oftálmico- v1) agujero redondo (nervio maxilar- v2)y agujero.
VI. Nervio Abducens Motor ocular externo	Motor	Margen posterior del puente	Núcleo Abducens	Inerva el músculo recto lateral, el cual abduce el globo ocular ubicado en la hendidura esfenoidal.

Tabla 1. Origen y función de los nervios craneales continuación.

VII.Nervio Facial	Mixto	Puente, ángulo pontocerebeloso sobre la oliva.	Núcleo Facial, Núcleo solitario, Núcleo salivar superior	nervación motora a los músculos de la expresión facial, vientre posterior del músculo digástrico y estapedio, impulsos gustativos de los dos tercios anteriores de la lengua y da inervación secreto-motora a las glándulas , recorre el canal auditivo interno hasta el canal del facial y sale por el agujero estilomastoideo.
VIII. Nervio Vestíbulo-coclear o auditivo	Sensitivo	Lateral al VII ángulo pontocerebeloso	Núcleo vestibular, núcleo coclear	Percepción de sonidos, rotación y gravedad, la rama vestibular lleva impulsos para coordinar el equilibrio y el brazo coclear lleva impulsos auditivos, se localiza en el canal auditivo interno

Tabla 1. Origen y función de los nervios craneales continuación.

IX Nervio Glosofaríngeo	Mixto	Surco retroolivario del bulbo raquídeo	Núcleo ambiguus, Núcleo salivar inferior, Núcleo solitario	Recibe los impulsos gustativos del tercio posterior de la lengua da inervación secreto- motora a la parótida e inervación motora al músculo estilofaríngeo y al músculo estilogloso. Ubicado en el agujero yugular.
X. Nervio Vago	Mixto	Surco retroolivario del bulbo raquídeo	Núcleo ambiguus, Núcleo dorsal vagal motor, Núcleo solitario	Da inervación a la mayoría de los músculos laríngeos y a todos los músculos faríngeos, excepto al estilofaríngeo (inervado por el IX), recibe el entido del gusto proveniente de la epiglotis, controla los músculos que articulan los sonidos en el paladar blando, se localiza en el agujero yugular.
XI Nervio Accesorio	Motor	Raíces craneales y espinales	Núcleo ambiguus, Núcleo espinal accesorio	Controla los músculos esternocleidomastoideo y el trapecio, se superpone con funciones del vago, ubicado en el agujero yugular.
XII Nervio Hipogloso	Motor	Bulbo raquídeo	Núcleo hipogloso	Inervación motora a los músculos de la lengua importante en la deglución y articulación de sonidos, se localiza en el canal del hipogloso.

Tabla 1. Origen y función de los nervios craneales. ^{4, 5, 6}

TALLO CEREBRAL (MÉDULA OBLONGADA, PUENTE MESENCÉFALO).

El tallo cerebral consta del bulbo raquídeo (médula oblongada), el puente y el mesencéfalo. Aunque cada región posee características especiales.

La base de la protuberancia (puente troncoencefálico) contiene vías de sustancia blanca que conectan la corteza cerebral y el cerebelo. Las neuronas de la sustancia gris periacueductal sobre todo sobre el mesencéfalo envían proyecciones descendentes a la médula espinal modulan la percepción del dolor.

Hay varias aglomeraciones de neuronas de proyección difusa por todo el tronco del encéfalo, el hipotálamo y la base circundante del cerebro. Estos núcleos, entre los que se encuentran el locus coeruleus, el núcleo de rafé y otros conforman el sistema reticular activador, responsable de la consciencia y la regulación del sueño. ³

BULBO RAQUÍDEO (MÉDULA OBLONGADA)

Los fascículos de fibras de la médula espinal se continúan en la médula oblongada que también alberga conjuntos de neuronas llamados núcleos, los más prominentes de éstos, los núcleos olivares inferiores envían fibras al cerebelo a través de los pedúnculos cerebelosos inferiores que unen al cerebelo con el bulbo raquídeo (médula oblongada), algunos de los núcleos más pequeños son componentes de los nervios craneales.

El bulbo (médula oblongada) contiene varios centros de control fundamentales para la vida, entre ellos varios centros que dirigen las señales que van a los núcleos autónomos, marcapasos que regulan la frecuencia cardiaca, respiración y el vómito.

PROTUBERANCIA (PUENTE)

Está formado por dos partes distintas, la porción dorsal o tegumento comparte características con el resto del tallo cerebral, por tanto incluye fascículos ascendentes y descendentes junto con algunos núcleos de nervios craneales. La porción ventral o base del puente es específica de esta parte del tallo cerebral, su función consiste en proveer conexiones extensas entre la corteza de un hemisferio cerebral y la del hemisferio cerebelo contralateral. Estas conexiones contribuyen a la máxima eficacia de las actividades motoras. Un par de pedúnculos cerebelosos medios une el cerebelo con la protuberancia.

MESENCÉFALO

Contiene vías ascendentes y descendentes, junto con núcleos de los nervios craneales, una región dorsal, el techo o tectum se relaciona con el sistema visual y auditivo, el mesencéfalo también comprende dos núcleos prominentes, el núcleo rojo y la sustancia negra que intervienen en el control motor. El cerebelo se une con el mesencéfalo por medio de los pedúnculos cerebelosos superiores.

SUSTANCIA NEGRA

La sustancia negra se conecta con el cuerpo estriado, existe una gran masa de sustancia gris en el prosencéfalo y está forma parte del sistema funcional conocido como núcleos basales. ³

DIENCÉFALO

El diencefalo se divide en el tálamo y el hipotálamo. El tálamo que tiene diferentes núcleos diferenciados, se encuentra en posición media en el encéfalo y en posición inferior respecto a la corteza cerebral.

El tálamo filtra y modula información sensitiva y establece en parte que señales alcanzan la percepción consiente. El hipotálamo en posición ventral con respecto al tálamo, controla el sistema nervioso autónomo, la hipófisis y funciones básicas como la sensación de hambre o la termorregulación. Las vías descendentes del hipotálamo regulan las neuronas preganglionares de la médula oblongada y de la médula espinal.^{2, 3}

TÁLAMO

El tálamo actúa como relevo de la corteza cerebral, los núcleos basales que son el que se relaciona con las emociones y la memoria, la corteza cerebral es de color gris cubre al cerebro y es la encargada de la resolución de problemas.^{2, 3}

MÉDULA ESPINAL

La médula espinal es la parte más caudal del sistema nervioso central (SNC), discurre desde la base del tronco del encéfalo (médula oblongada), a la altura de la primera vértebra cervical hasta la primera vértebra lumbar. Se divide en vías de sustancia blanca y regiones de sustancia gris, en los adultos va de la L1 – L2.

Las vías de sustancia blanca conectan la periferia y a la médula espinal con divisiones más rostrales del SNC, mientras que la sustancia gris forma cordones nucleares que están distribuidos en un patrón con forma de H en el centro de la médula espinal. Las neuronas de la médula espinal pueden definirse por su situación espacial respecto a "H" de sustancia gris.²

Entre estas neuronas se encuentran neuronas sensitivas situadas en las astas dorsales de la H, neuronas motoras situadas en las astas ventrales de la H e interneuronas espinales. Las neuronas sensitivas transmiten información de la periferia a las divisiones más rostrales del SNC a través de los cordones dorsales o los haces espinotalámicos.

Las neuronas motoras transmiten órdenes procedentes de las zonas motoras centrales y descienden por la vía corticoespinal hasta los órganos efectores. Las interneuronas conectan neuronas sensitivas y motoras y se ocupan de mediar los reflejos.²

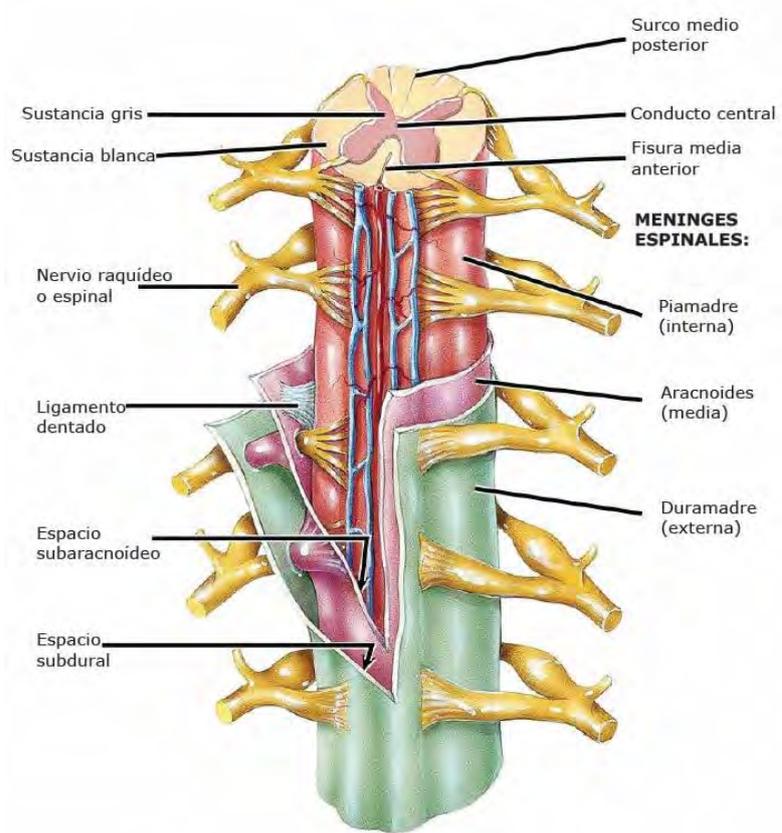


Figura 2. Aspectos estructurales de la médula espinal ⁷

SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Se compone del sistema nervioso central y de una porción dispersa periférica compuesta de múltiples pequeños acúmulos neuronales llamados ganglios (que entrelazados de forma compleja forman plexos) estos comunican con los diversos centros del sistema nervioso central con las estructuras periféricas del organismo, ya sean éstas de tipo receptores exteroceptores sensoriales o eferentes propioceptores músculos de contracción voluntaria e involuntaria. Este conjunto de ganglios, receptores y vías nerviosas de conducción de estímulos se denomina sistema nervioso periférico.³

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Es aquella parte del sistema periférico que asume las funciones involuntarias del organismo. Se divide en dos partes: el sistema nervioso simpático (T1 a L2) y el sistema nervioso parasimpático (regiones craneal y sacra), tanto el sistema simpático como el parasimpático esta formado por ganglios y dos tipos neuronas, las preganglionares y posganglionares.

SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

También llamado dorsolumbar, debido a que sus fibras preganglionares salen desde el primer segmento torácico al segundo o tercer segmento lumbar de la médula espinal. Concretamente los somas de las neuronas preganglionares salen de las columnas intermedio lateral de la médula espinal. Los nervios preganglionares salen de la médula espinal por las raíces ventrales de cada nivel vertebral y forman sinapsis con las neuronas posganglionares de los ganglios simpáticos. La mayor parte de los ganglios simpáticos se encuentran en la cadena simpática, que consta de 25 pares de ganglios interconectados situados a cada lado de la columna vertebral, los tres primeros ganglios denominados ganglios

cervical superior, medio e inferior envían sus fibras posganglionares por los nervios craneales y raquídeos cervicales. El ganglio cervical superior inerva la pupila, las glándulas salivales y las glándulas lagrimales así como los vasos sanguíneos y glándulas sudoríparas de la cabeza y rostro.³

Las neuronas posganglionares que salen de los ganglios cervicales intermedio e inferior, así como también los ganglios torácicos, inervan el corazón y los pulmones. Las fibras que salen de los ganglios paravertebrales restantes inervan las glándulas sudoríparas, los músculos pilomotores y los vasos sanguíneos del músculo esquelético y la piel de todo el cuerpo.

Las neuronas posganglionares que inervan el tubo digestivo hasta el colon sigmoide, incluidos el hígado y el páncreas, salen de los ganglios que están situados delante de la aorta, en los orígenes de los vasos sanguíneos celíacos, mesentéricos superiores y mesentéricos inferiores.

Por tanto estos ganglios los que en conjunto se les llama ganglios prevertebrales, se conocen como ganglio celíaco, ganglio mesentérico superior y ganglio mesentérico inferior. Al contrario que los ganglios paravertebrales, los ganglios prevertebrales tienen fibras preganglionares largas y fibras posganglionares cortas.³

SISTEMA NERVIOSO PARASIMPÁTICO

Casi todos los ganglios parasimpáticos están en los órganos que inervan o están cercanos a ellos. Las fibras preganglionares del sistema nervioso parasimpático salen del tronco del encéfalo o los segmentos sacros de la médula espinal; por este motivo, al sistema parasimpático se le denomina también sistema craneosacro. Las fibras nerviosas preganglionares del par craneal III, el nervio oculomotor, salen de una región del mesencéfalo denominada núcleo de Edinger-Westphal e inervan la pupila estimulando su contracción. La médula oblongada contienen núcleos de las fibras de los nervios parasimpáticos de los pares craneales VII, IX y X. las fibras parasimpáticas del nervio facial (VII) estimulan la secreción de saliva en las glándulas submaxilar y sublingual, así como la producción de lágrimas en la glándula lagrimal. Las fibras parasimpáticas del IX par craneal, el nervio glosofaríngeo estimulan la glándula parótida. El par craneal X (nervio vago) aporta inervación parasimpática a los principales órganos del tórax y el abdomen, incluidos el corazón, el árbol traqueobronquial, los riñones y el sistema gastrointestinal hasta el colon proximal.^{2,3}

Los nervios parasimpáticos que se originan en la región sacra de la médula espinal inervan el resto del colon, la vejiga urinaria y los genitales.

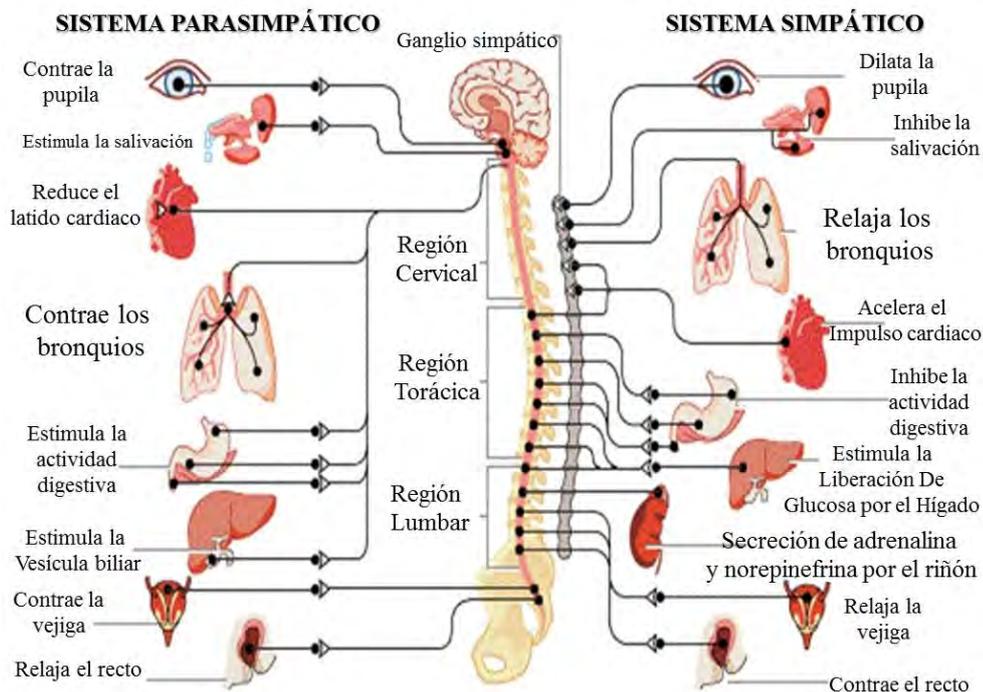


Figura3. Sistema Parasimpático y Simpático. ⁸

SISTEMA MOTOR Y SENSITIVOS PERIFÉRICOS

Las señales de los exteroceptores y los propioceptores se conducen en dirección central por las neuronas sensitivas primarias cuyos cuerpos celulares se encuentran en los ganglios de la raíz dorsal (o en un ganglio equivalente de los nervios craneales). Al entrar a la médula espinal, las fibras de la raíz dorsal se dividen en ramas ascendentes y descendentes, éstas se distribuyen según sea necesario para las respuestas reflejadas y para la transmisión de información sensorial al cerebro. Una tercera clase de terminaciones sensitivas los interoreceptores se encuentran en las vísceras.

Hay dos grandes categorías de terminaciones sensitivas y neuronas aferentes: aferentes somáticas en la piel, los huesos, músculos y tejido conjuntivo que constituye la mayor parte de la masa corporal y aferentes viscerales para los órganos internos del sistema circulatorio, respiratorio, digestivo, excretorio y reproductor. ¹

Los cuerpos celulares de las neuronas eferentes somáticas también llamados motoneuronas se hallan en las astas grises ventrales de la médula espinal y los núcleos motores de los nervios craneales. Los axones de las células del asta ventral atraviesan las raíces ventrales y los nervios raquídeos y terminan en las placas motoras terminales de las fibras musculares esqueléticas. El eferente visceral o sistema autónomo tiene una característica especial al menos dos neuronas participan en la transmisión desde el sistema nervioso central hacia el músculo liso o las células secretorias.¹

Las fibras del sistema nervioso somático inervan directamente sus músculos estriados diana. Las neuronas de primer orden de la corteza motora tienen proyecciones que atraviesan la parte inferior de la médula oblongada y descienden por la médula espinal en la vía corticoespinal lateral antes de formar sinapsis en las neuronas de segunda orden de las astas ventrales de la médula espinal. Las proyecciones de las neuronas de segunda orden salen por las raíces ventrales y se unen a las raíces dorsales que tienen fibras nerviosas sensitivas, para formar los nervios espinales. Éstos salen de la columna vertebral por los agujeros intervertebrales y después se separan en nervios periféricos. Los componentes somáticos de los nervios periféricos inervan los músculos directamente. Los músculos se inervan en una distribución miótica: es decir las neuronas que empiezan en un nivel específico de raíz ventral de la médula espinal inervan músculos concretos.^{2,3}

Las neuronas sensitivas tienen sus somas en los ganglios de las raíces dorsales, las terminaciones de los nervios sensitivos están en la piel y las articulaciones y entran en la médula espinal por las raíces dorsales. Las neuronas de sensación de vibraciones y la posición (propiocepción) ascienden por los cordones dorsales ipsolaterales de la médula espinal y forman sinapsis con neuronas secundarias de la cara inferior contralateral de la médula oblongada.

Las neuronas sensitivas que transmiten las sensaciones de dolor y temperatura forman sinapsis con las neuronas secundarias del asta posterior de la médula espinal y después cruzan por dentro de la médula espinal y ascienden por el haz espinotalámicos contralateral. Tanto el haz espinotalámicos como las vías de los cordones dorsales se conectan con neuronas de tercer orden en el tálamo que forma parte del diencefalo.

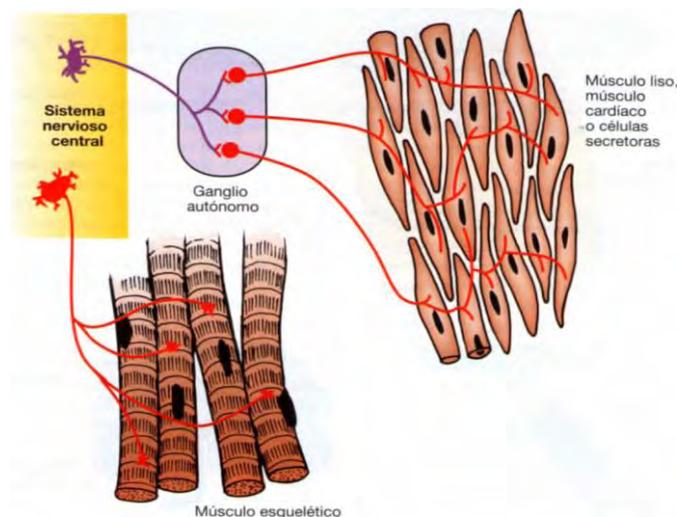


Figura 4.comparación entre inervación somática y autónoma.¹

1.3 Fisiología

ORGANIZACIÓN NEURONAL DE VÍAS LARGAS

En el sistema nervioso periférico, las señales se transmiten con pocas modificaciones. Las neuronas sensitivas responden a estímulos y si la despolarización inicial de la membrana es bastante potente, transmiten un potencial de acción directamente a la médula espinal. Ahí las neuronas sensitivas forman sinapsis con las neuronas motoras somáticas, formando arcos reflejos y con neuronas espinales ascendentes que transmiten la información a niveles superiores.

Las neuronas motoras transmiten la información directamente de la médula espinal saliendo por las raíces ventrales y proyectándose directamente sobre las placas terminales motoras de los músculos que inervan. Las vías de axones largas de las neuronas sensitivas y motoras periféricas se unen y discurren en forma de nervios periféricos. Las neuronas preganglionares del sistema nervioso autónomo forman conexiones sinápticas con las neuronas posganglionares en los ganglios que hay en posición prevertebral, paravertebral o próxima a las vísceras inervadas.³

ORGANIZACIÓN NEURONAL EN CIRCUITOS LOCALES

Las neuronas de circuitos locales mantienen la conectividad principalmente dentro de la zona inmediata. Estas neuronas se ocupan por lo general, de modular la transmisión de señales. Las conexiones sinápticas locales pueden ser tanto excitadoras como inhibitoras lo que garantiza que solo se transmitan determinados patrones de información.³

ORGANIZACIÓN NEURONAL DIVERGENTE DE UNA SOLA FUENTE.

Los núcleos del tronco del encéfalo, el hipotálamo y el prosencéfalo basal siguen una organización de circuito divergente de una sola fuente, en las que las neuronas que empiezan en un núcleo inervan muchas células diana. Como la organización neuronal divergente de una sola fuente implica la acción de señales en una gran variedad de neuronas, también suele denominarse sistema de organización difuso. En vez de estimular sus dianas directamente, las neuronas divergentes suelen ejercer efectos moduladores mediante neurotransmisores (generalmente aminas biógenas) que actúan sobre receptores acoplados a proteínas G.

Estos receptores alteran el potencial de reposo y la conductancia de los canales iónicos de las membranas neuronales en las que están incrustados, lo que altera la facilidad de despolarización de estas neuronas. Las neuronas que forman parte de circuitos divergentes de una sola fuente no tienen por lo general vainas de mielina, ya que sus influencias moduladoras varían en el transcurso de unos minutos a varias horas en vez de fracciones de segundo. Además sus axones tienen muchas ramas con lo que pueden establecer sinapsis con gran cantidad de neuronas diana.

Entre los principales sistemas neuronales divergentes de una sola fuente entre ellos hay neuronas dopaminérgicas que tienen su origen en la sustancia negra que inervan ampliamente el neocórtex y se ocupan de la regulación de la actividad de neuronas que controlan actos voluntarios. En concreto las neuronas de la vía nigroestriatal excitan vías descendentes que inician los movimientos e inhiben las vías que los suprimen.^{2, 3}

El núcleo noradrenérgico del puente del tronco del encéfalo denominado locus coeruleus, las neuronas que tienen su origen en el núcleo inervan ampliamente la corteza cerebral y el cerebelo y mantienen el estado de vigilancia y la capacidad de respuesta a estímulos inesperados.

Las neuronas que empiezan en los núcleos del rafe del tronco del encéfalo caudal emplean el neurotransmisor serotonina y se ocupan de modular las señales de dolor en la médula espinal y en el locus coeruleus. Otras neuronas que surgen en el núcleo de rafe inervan ampliamente al prosencefalo con lo que modulan la capacidad de respuesta de las neuronas de la corteza. Las neuronas serotoninérgicas regulan la vigilia y el sueño existe una teoría que una disfunción en el sistema serotoninérgico sea la causa de depresión.

Otros tres núcleos importantes que inervan gran cantidad de la corteza son el núcleo basal de Meynert, el núcleo pedunculo pontino y el núcleo tuberomamilar. El núcleo basal y el núcleo pedunculo pontino emplean la acetilcolina como neurotransmisor, el núcleo basal de Meynert se proyecta a la corteza y regula el estado de alerta, mientras que el núcleo pedunculo pontino controla los ciclos de sueño-vigilia y la excitación. El núcleo tuberomamilar emplea histamina como neurotransmisor y puede ayudar a mantener la excitación mediante sus acciones en el prosencefalo.³

NEUROTRANSMISORES.

El sistema nervioso periférico solo emplea dos neurotransmisores, acetilcolina y noradrenalina, por el contrario el sistema nervioso central utiliza no solo una gran variedad de neurotransmisores de pequeño tamaño molecular, entre ellos la acetilcolina y la noradrenalina, sino también muchos péptidos neuroactivos. Estos péptidos pueden transmitirse a la vez con los neurotransmisores de pequeño tamaño molecular y generalmente tiene una función neuromoduladora.

Los neurotransmisores de pequeño tamaño molecular pueden clasificarse en varias categorías grandes, basadas en su estructura como en su función. En la primera categoría están la de los aminoácidos neurotransmisores está el glutamato, el aspartato, el GABA y la glicina. Entre las aminas biógenas neurotransmisoras que proceden de aminoácidos descarboxilados está la dopamina, la noraadrenalina, la adrenalina, la serotonina, y la histamina. La acetilcolina que no es ni un aminoácido, ni una amina biógenas, actúa como neurotransmisor tanto en el SNC como en el sistema nervioso periférico.

Las purinas adenosina y trifosfato de adenosina (ATP) también se utilizan en la neurotransmisión central, si bien no se han estudiado sus funciones con tanto detalle como las de los otros neurotransmisores. Las señales de los exteroceptores y los propioceptores se conducen en dirección central por las neuronas sensitivas primarias cuyos cuerpos celulares se encuentran en los ganglios de la raíz dorsal (o en un ganglio equivalente de los nervios craneales). Al entrar a la médula espinal, las fibras de la raíz dorsal se dividen en ramas ascendentes y descendentes, éstas se distribuyen según sea necesario para las respuestas reflejadas y para la transmisión de información sensorial al cerebro. Una tercera clase de terminaciones sensitivas los interoreceptores se encuentran en las vísceras.^{3, 10}

La siguiente tabla nos menciona el origen de ciertos neurotransmisores y la función, llamado sistemas neuronales divergentes de una sola fuente.

Origen	Neurotransmisor	Funciones
Sustancia negra (mesencéfalo)	Dopamina	Movimientos voluntarios, emociones, pensamiento, conservación de la memoria
Locus coeruleus (puente troncoencefálico)	Noradrenalina	Vigilancia, capacidad de respuesta a estímulos inesperados.
Núcleos del rafé (médula oblongada, puente troncoencefálico y	Serotonina	Percepción del dolor, capacidad de respuesta de las neuronas corticales,

mesencéfalo)		estado de animo.
Núcleo basal de Meynert	Acetilcolina	Estado de alerta
Núcleo pedunculopontino	Acetilcolina	Ciclos de sueño – vigilia
Núcleo tuberomamilar	Histamina	Excitación del prosencefalo

Tabla 2. Sistemas neuronales divergentes de una sola fuente. ³

Tabla de Clasificación de los transmisores de acción rápida y molécula pequeña.

Transmisores de acción rápida y molécula pequeña
Clase I: Acetilcolina.
Clase II Aminas: Noradrenalina, Adrenalina, Dopamina, Serotonina, Histamina.
Clase III Aminoácidos: Ácidos γ -aminobutírico (GABA), Glicina, Glutamato, Aspartato.
Clase IV: Óxido nítrico (NO)

Neuropéptidos transmisores de acción lenta o factores de crecimiento.
Hormonas liberadoras hpotálicas
Hormona liberadora de tiotropina
Hormona liberadora de hormona luteinizante
Somatostatina (factor inhibidor de la hormona del crecimiento)

Péptidos hipofisarios
Hormona adrenocorticotropa (ACTH)
Hormona estimuladora de melanocitos α
B- endorfina
Prolactina
Hormona luteinizante
Tirotropina
Hormona del crecimiento
Vasopresina
Oxitocina

Péptidos que actúan sobre el intestino y el encéfalo
Leucina- encefalina
Metionina – encefalina
Sustancia P
Gastrina
Colecistocinina
Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP)
Factor de crecimiento nervioso
Neurotensina
Insulina
Glucagón
<u>Procedentes de otros tejidos</u>
Angiotensina
Bradicinina
Carnosina
Péptidos del sueño
Calcitonina

Tabla 3. Transmisores de acción rápida y molécula pequeña¹⁰

1.3 Fisiología

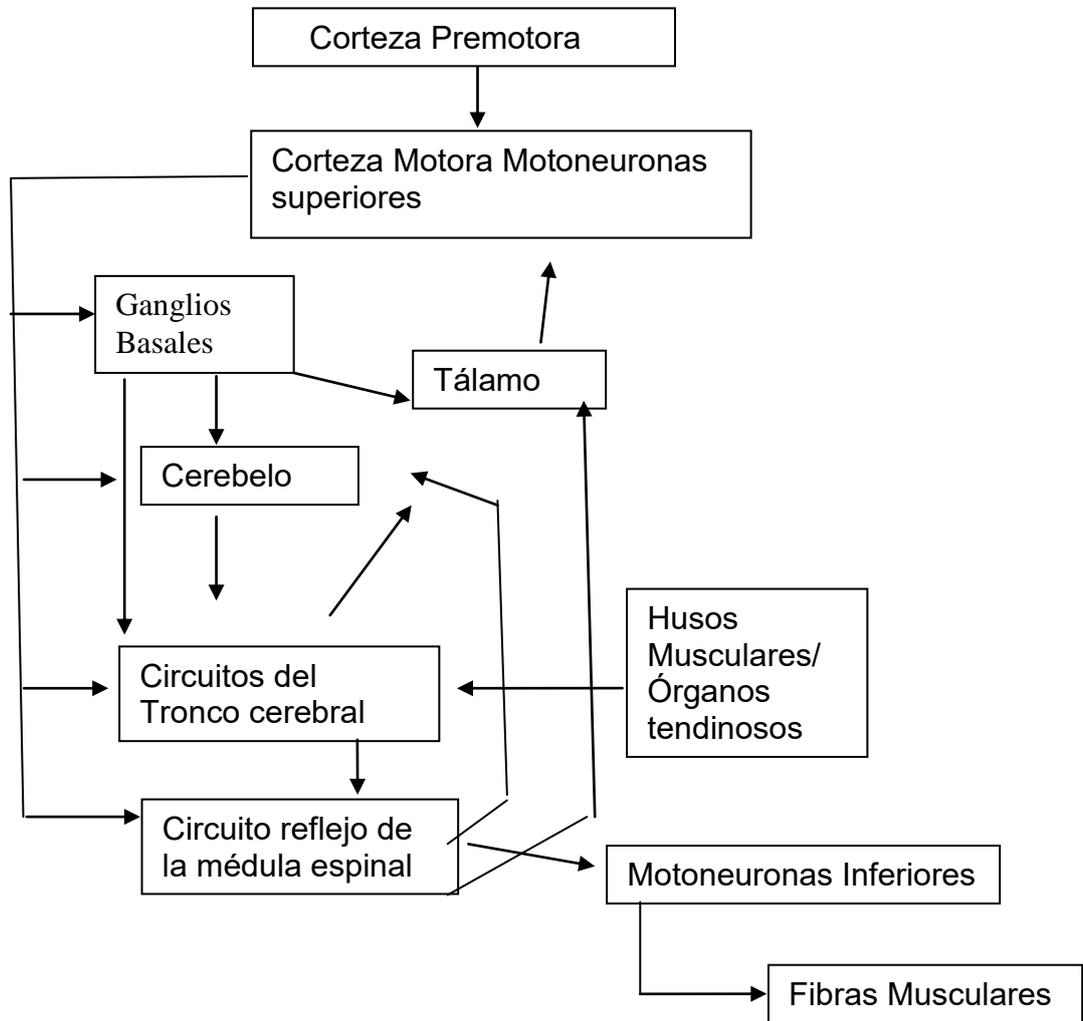
CORTEZA MOTORA Y FASCÍCULO CORTICOESPINAL

La corteza motora se divide en tres subáreas: corteza motora primaria, área premotora, área motora suplementaria.

Las señales motoras se transmiten directamente desde la corteza hasta la médula espinal a través del fascículo corticoespinal e indirectamente por múltiples vías accesorias en las que intervienen los ganglios basales, el cerebelo y diversos núcleos del tronco del encéfalo. En general, las vías directas están más dedicadas a los movimientos detallados y bien diferenciados, especialmente en los segmentos distales de las extremidades, sobre todo en las manos y los dedos.

CORTEZA MOTORA PRIMARIA

Ocupa la primera circunvolución de los lóbulos frontales por delante del surco central o cisura de Rolando, comienza desde su zona más lateral situada en el surco lateral o cisura de Silvio, contiene células piramidales gigantes o células de Betz, se extiende hasta la porción más superior del cerebro y desciende por la profundidad de la cisura longitudinal. Se encarga de los músculos correspondientes a las piernas, pies, tronco, brazos, manos, cara y boca.¹¹



Mapa conceptual 1. Funcionamiento de la corteza motora ¹¹

ÁREA PREMOTORA

Queda por delante de la corteza motora primaria limita con el área motora suplementaria que cumple funciones análogas a las del área premotora. Las señales nerviosas generadas en el área premotora dan lugar a patrones de movimiento mucho más complejos que los patrones puntuales originados en la corteza motora primaria. La parte más anterior del área premotora crea antes una imagen motora del movimiento muscular total que vaya a efectuarse, en la corteza premotora posterior, dicha imagen excita cada patrón sucesivo de actividad muscular necesario para su realización. Esta porción envía sus impulsos directamente a la corteza motora primaria para activar músculos específicos o lo más frecuente a través de los ganglios basales y el tálamo hasta regresar a la corteza motora primaria.

Los ganglios basales, tálamo y la corteza motora primaria constituyen un sistema general encargado de controlar los patrones complejos de la actividad muscular. ¹¹

ÁREA MOTORA SUPLEMENTARIA

Posee otra organización para controlar la función motora, ocupa la cisura longitudinal se extiende por la corteza frontal superior. Las contracciones suscitadas al estimular esta zona suelen ser bilaterales o unilaterales, funciona en consonancia con el área premotora para aportar los movimientos posturales de todo el cuerpo, los movimientos de fijación de los diversos segmentos corporales, los movimientos posturales de la cabeza y los ojos, como base para el control motor más fino de los brazos y de las manos a cargo del área premotora y de la corteza motora primaria.

ÁREA DE BROCA Y EL LENGUAJE

Muestra un área premotora designada con la expresión "formación de las palabras" que se halla justo delante de la corteza motora primaria.¹¹

FASCÍCULO CORTICOESPINAL (VÍA PIRAMIDAL)

La vía de salida más importante de la corteza motora es el fascículo corticoespinal también llamado vía piramidal, el 30% más o menos nace en la corteza motora primaria otro 30% lo hace en las áreas motoras premotora y motora suplementaria y el 40% en las áreas somatosensitivas por detrás del surco central.

Tras salir de la corteza, atraviesa el brazo posterior de la cápsula interna (entre el núcleo caudo y el putamen dos componentes de los ganglios basales) y después desciende por el tronco del encéfalo, formando las pirámides del bulbo raquídeo. La mayoría de las fibras piramidales cruzan a continuación hacia el lado opuesto en la parte inferior del bulbo y descienden por los fascículos corticoespinales laterales de la médula para acabar finalizando sobre todo en las interneuronas de las regiones intermedias de la sustancia gris medular, unas cuantas fibras terminan en neuronas sensitivas de relevo en el asta posterior y muy pocas en las motoneuronas anteriores que dan lugar a la contracción.

Algunas fibras no cruzan hacia el lado opuesto en el bulbo raquídeo, sino descienden por el mismo lado de la médula constituyendo los fascículos corticoespinales ventrales, y terminan cruzando algunas en la región torácica superior, estas fibras pueden estar dedicadas al control de los movimientos posturales bilaterales por parte de la corteza motora suplementaria.¹¹

OTRAS VIAS NERVIOSAS DESDE LA CORTEZA MOTORA

-Los axones procedentes de las células de Betz devuelven unas colaterales cortas hacia la propia corteza.

- Un gran número de fibras van desde la corteza motora hasta el núcleo caudo y el putamen. Desde estas estructuras, otras vías nuevas se extienden hacia el tronco del encéfalo y la médula espinal, especialmente para controlar las contracciones de la musculatura postural del organismo.

-Una cantidad moderada de fibras motoras llega al núcleo rojo del mesencéfalo desde aquí las siguientes fibras descienden por la médula a través del fascículo rubroespinal.

-Un porcentaje de fibras motoras se desvían hacia la formación reticular y los núcleos vestibulares del tronco del encéfalo, la información viaja a través de los fascículos reticulocerebeloso y vestibulocerebeloso.

-Fibras motoras hacen sinapsis en los núcleos de la protuberancia donde surgen las fibras pontocerebelosas. ¹¹

2. ENFERMEDAD DE PARKINSON

Los primeros bosquejos de su descripción los hizo el célebre médico y escritor griego Galeno, en el siglo II Dc; Sylvius de le Boe en el siglo XVII realizó varios estudios de los diferentes temblores y distinguió dos tipos: uno que aparecía en reposo (**tremor coactus**) y otro cuando el paciente realizaba movimientos voluntarios (**motus tremulous**). Francois Boissier de Sauvages, un siglo después, añadió que los temblores de reposo, a los que llamó palpitaciones, desaparecían cuando el paciente intentaba hacer algún movimiento.

La primera descripción formal de esta enfermedad la realizó el médico londinense James Parkinson en 1817, cuando no representaba mayor problema epidemiológico, quien la detalló y denominó Parálisis agitante. Jean Martin Charcot padre de la neurología clínica a finales del siglo XIX denominó a la "parálisis agitante" enfermedad de Parkinson, en honor de quien primero la describió. En 1919 Tretiakoff descubrió la asociación entre la enfermedad y anomalías en la **sustancia nigra**. Carlsson y Hornykewicz a finales de 1950, descubrieron que en el cerebro de los enfermos con este padecimiento había poca dopamina, lo que dio el sustento para la búsqueda de un tratamiento farmacológico, que fue realidad en 1961. Es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente en la población superada únicamente por la enfermedad de Alzheimer.^{12, 13, 57} La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno caracterizado por síntomas motores como temblor en reposo, bradicinesia, rigidez y alteraciones en la marcha. También se conocen síntomas no motores son frecuentes en el 90% de los casos en particular hiposmia, trastornos del sueño, trastornos neuropsiquiátricos y síntomas gastrointestinales disautonómicos que pueden preceder a las manifestaciones motoras .⁶⁰ Estos síntomas son consecuencia de la

pérdida de neuronas dopaminérgicas, principalmente de la vía nigroestriatal.¹⁴

2.2 Etiopatogenia

Enfermedad degenerativa progresiva multifactorial. Los datos que se conocen en la actualidad apoyan a una etiología multifactorial, aproximadamente el 90% de los casos son esporádicos o idiopáticos, mientras que el resto tiene un origen genético. Entre los factores multifactoriales podemos mencionar los siguientes.^{21, 62}

Envejecimiento: Es el factor de riesgo más importante para su desarrollo. El envejecimiento produce alteraciones en la homeostasis del hierro, da lugar a una disminución de energía y a un aumento de las concentraciones de las especies reactivas de oxígeno, causa alteraciones del citoesqueleto e induce a cambios en la cromatina.^{18, 19, 20, 21} Pérdida continúa de neuronas dopaminérgicas y receptores para la dopamina en los ganglios basales de personas normales y al parecer la aceleración de este proceso es lo que causa parkinsonismo.¹⁵

Susceptibilidad genética: la existencia de antecedentes familiares sugiere la presencia de un factor hereditario. Los estudios de genética molecular permiten la identificación de genes cuyas mutaciones son responsables de la enfermedad en familias concretas con patrones de herencia dominante o recesiva.^{22, 23} Una mutación en el gen alfa-sinucleína causa una forma temprana y hereditaria de la enfermedad; mientras que los cuerpos de lewy se presentan en casos esporádicos. Otros genes ligados a la enfermedad de Parkinson relacionados con el inicio temprano son la parkina, normalmente ayuda a las células a descomponer y reciclar las proteínas, la DJ-1 ayuda a proteger a las células del estrés oxidativo, el PINK 1 codifica a una proteína activa en las mitocondrias, aumenta la susceptibilidad al estrés celular.

Se han identificado mutaciones y polimorfismos en más de 10 genes relacionados con la enfermedad de Parkinson ya sea como causales o genes de susceptibilidad para la enfermedad.²⁰ Como por ejemplo, la presencia del alelo ε4 de ApoE, al igual que en la enfermedad de Alzheimer, ha sido asociado como un factor de susceptibilidad para desarrollar enfermedad de Parkinson.²⁶

Seis de estos genes (PARK 1, PARK 2, PARK5, PARK6, PARK7, PARK8) han sido fuertemente implicados como causales o factores de susceptibilidad.

Factores ambientales: se sugiere la posibilidad de una relación etiológica entre infecciones virales y enfermedad de Parkinson, basándose en el hecho de que la encefalitis letárgica y algunas encefalitis virales pueden inducir parkinsonismo. Por otro lado, varios estudios plantean la asociación entre el riesgo de padecer enfermedad de Parkinson y algunos de los siguientes factores: residencia en medio rural, exposición a aguas residuales, pesticidas o tóxicos industriales y lesiones craneales. Otros factores vinculados con menor frecuencia a enfermedad de Parkinson el consumo de café, tabaquismo, ingesta de alcohol, ingesta baja de antioxidantes, dieta rica en lípidos, uso de antiinflamatorios no esteroideos y reposición de estrógeno en mujeres posmenopáusicas.^{18, 26, 22}

Estrés oxidativo mitocondrial: Existen varias líneas de investigación que sugieren que las mitocondrias, los componentes productores de energía de la célula, pueden jugar un papel en el desarrollo de la enfermedad de Parkinson. Las mitocondrias son fuentes importantes de radicales libres, las moléculas que dañan las membranas, las proteínas, el ADN y otras partes de la célula. Este daño a menudo se conoce como estrés oxidativo. Se han detectado cambios relacionados con el estrés oxidativo, incluyendo el daño de radicales libres al ADN, las proteínas y

las grasas en los cerebros con enfermedad de Parkinson se han encontrado mutaciones que afectan la función mitocondrial como causa de la enfermedad.^{27, 28}

2.3 Epidemiología

Las fibras del putamen son las que sufren mayor daño. Hoy en día, el parkinsonismo ocurre de forma esporádica e idopática en muchas personas de edad madura y ancianos, y es una de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes; se estima que ocurre en 1 a 2% de las personas mayores de 65 años. También se dan casos familiares, pero son pocos frecuentes. Con el envejecimiento se observa una pérdida continua de neuronas dopaminérgicas y receptores para la dopamina en los ganglios basales de personas normales y al parecer la aceleración de este proceso es lo que causa parkinsonismo.¹⁵

Con respecto a la distribución mundial se reporta que afecta a más del 1% de la población por encima de los 65 años y es ligeramente más frecuente en el varón que en la mujer (55 %- 60%). Su prevalencia aumenta con la edad y el 3.1% es en sujetos entre 75 y 84 años. La incidencia anual oscila entre 4,5-2 casos por cada 100 000 habitantes. La incidencia es menor entre individuos de raza negra de Asia y África, en comparación con los de raza blanca, donde su frecuencia es mayor. Si se compara a la raza negra que residen en África y las de América es menor en las primeras.^{16, 57, 58}

En el 2005, 3.1% en la población mexicana de acuerdo al conteo de población y vivienda por parte del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) el 8.1 % de la población en México se encuentra en este grupo de edad, con lo que se estima que 83,000 y 166,600 personas con enfermedad de Parkinson en México.¹⁷

2.4 Criterios de diagnóstico

De acuerdo a los criterios diagnósticos del banco de cerebros de la sociedad de la enfermedad de Parkinson del Reino Unido creados en el año de nos basamos para el diagnóstico de la enfermedad.

2.3 Criterios Clínicos específicos de la Enfermedad de Parkinson del United Kingdom PD Society Brain Bank Criteria

Paso 1. Diagnóstico del síndrome parkinsoniano: se requiere la presencia de todos para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson definida

Bradicinesia (lentitud al inicio de los movimientos voluntarios con reducción progresiva de la velocidad y amplitud de acciones repetidas).

Y al menos uno de los siguientes síntomas clínicos cardinales: rigidez muscular, temblor en reposo de 4-6 Hz, inestabilidad postural no causada por disfunción visual, vestibular, cerebelosa o propioceptiva.

Paso 2. Criterios de exclusión: se requiere la ausencia de todos para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson definida.

Evolución no progresiva, infartos cerebrales de repetición con progresión brusca de los rasgos parkinsonianos, lesiones encefálicas por traumatismos, encefalitis, regresión de los síntomas, toma de neurolepticos u otros fármacos similares, crisis oculogiras, parálisis supranucleares, estrictamente unilateral, signos cerebelosos, más de un familiar afectado, exposición de MPTP, ausencia de la respuesta a grandes dosis de levodopa, signo de babinski, síntomas estrictamente

unilaterales después de tres años de evolución, demencia severa precoz con trastorno del lenguaje, memoria y apraxias.

Paso 3. Criterios predictivos positivos de la enfermedad de Parkinson: Al menos tres de los siguientes criterios para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson definida.

Inicio unilateral, asimetría persistente afectando más el lado inicial, enfermedad progresiva, excelente respuesta a la levodopa (70-100%), Corea severa inducida por levodopa, respuesta a la levodopa mantenida durante más de cinco años, cuadro clínico de por lo menos 10 años de evolución, temblor de reposo presente, trastorno progresivo.⁵⁹

2.5 Clasificación

De acuerdo a la literatura se sugiere la división de los parkinsonismos dependiendo su origen ya sea el idiopático, el hereditario, el relacionado a algunas otras enfermedades y el sintomático.

Clasificación de Parkinson

Idiopático Primario
Enfermedad de Parkinson (asociada a cuerpos de Lewy)

Parkinsonismo Hereditario
Autosómico dominante (gen α – sinucleína)
Autosómico recesivo (gen PARKIN y gen DJ-1)

Parkinsonismos plus (asociado a otras enfermedades neurodegenerativas)
Parálisis supranuclear progresiva.
Atrofia multisistémica.
Degeneración corticobasal.

Complejo parkinsonismo-demencia-esclerosis lateral amiotrófica de Guam.
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.
Enfermedad de Alzheimer.
Enfermedad de Pick
Enfermedad de Huntington (variable rígida).
Enfermedad de Hallervorden- Spatz.
Neuroacantocitosis.

Sintomático (secundario)
Infeccioso y postinfeccioso.
Toxinas (manganeso, MPTP, cianuro, monóxido de carbono).
Inducido por fármacos (neurolépticos)
Tumores cerebrales
Traumatismo craneal repetido.
Vascular (infartos subcorticales).
Metabólicos (Enfermedad de Wilson).
Hipoparatiroidismo y calcificación de ganglios basales.
Degeneración hepatocraneal crónica.
Hidrocefalia normotensiva.

Tabla 4. Clasificación de enfermedad de Parkinson ¹⁶

3. CUADRO CLÍNICO

Los síntomas cardinales de la enfermedad de Parkinson son el temblor de reposo, la rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural. La mayoría de los casos comienzan a los 50-70 años de edad. El síntoma inicial más frecuente es el temblor de reposo unilateral, aunque a menudo suele haber también torpeza motora manual o tendencia a arrastrar una pierna durante la marcha.

El término enfermedad de Parkinson premotora es usado para definir sujetos con rasgos clínicos como hiposmia, constipación intestinal o trastornos de la conducta durante el sueño REM, quienes tienen alteraciones y eventualmente desarrollan los rasgos motores clásicos de la enfermedad, que permiten realizar el diagnóstico utilizando los criterios establecidos.^{27, 28, 29}

Se establecen las siguientes fases para el diagnóstico y evaluación de la enfermedad de Parkinson.

-Fase prefisiológica: los pacientes no presentan evidencias sugestivas de enfermedad de Parkinson, pero presentan rasgos como por ejemplo: una mutación genética que le confiere al individuo un alto riesgo a desarrollar la enfermedad en un futuro.

-Fase preclínica: se refiere a cambios fisiológicos que se detectan con el uso de biomarcadores en ausencia de rasgos clínicos. Cambios en estudios de neuroimagen funcional como 123I-FP-CIT (marcador de la proteína transportadora de dopamina) y 123I-IBZM (marcador de los receptores de D2) son ejemplos de marcadores clínicos.^{28, 31}

-Fase premotora: los pacientes presentan síntomas que incluyen la disfunción autonómica, pérdida de olfato, constipación, trastornos neuropsiquiátricos como depresión, así como trastornos de sueño.²⁸

-Fase prediagnóstica: presentan síntomas clásicos de la enfermedad de Parkinson, pero técnicamente no cumplen los criterios requeridos para el diagnóstico de la enfermedad.³²

Se puede establecer el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson con cierta confianza en pacientes que presentan por lo menos dos de los tres signos cardinales: temblor en reposo, rigidez y bradicinesia. El temblor es muy importante, ya que se presenta en 85% de los pacientes con enfermedad de Parkinson.

El inicio es unilateral y gradual de los síntomas apoya además al diagnóstico, la facies de máscara, la disminución del parpadeo, la postura encorvada y una menor oscilación del brazo completan la sintomatología. El inicio también va precedido e sensaciones vagas de debilidad, fatiga, falta de coordinación, dolor y malestar.

3.1 Manifestaciones no motoras

Se desconoce con certeza cuanto tiempo se encuentra presente la enfermedad antes de que los síntomas cardinales aparezcan, la disfunción neuronal comienza mucho antes de la aparición de los rasgos motores.^{27, 28}

Manifestaciones no motoras

Alteraciones neuropsiquiátricas	Deterioro cognitivo, trastornos afectivos (ansiedad y depresión) y psicosis.
Disfunción autonómica	Estreñimiento, hipotensión ortostática, trastornos de la sudoración, seborrea, disfunción esfinteriana (urgencia o incontinencia urinaria), disfunción sexual (impotencia, disminución del libido) y alteraciones de la termorregulación.
Alteraciones sensoriales	Sensación de entumecimiento, tirantez y rigidez.
Trastornos del sueño	Insomnio, fragmentación del sueño, hipersomnolencia y trastornos de conducta del sueño REM.
Alteraciones de los nervios craneales	Visión borrosa, dificultad para la convergencia y la mirada vertical hacia arriba, disartria, disfagia y disfunción olfatoria.
Otras alteraciones	Alteraciones respiratorias sobre todo patrón restrictivo por espirometría y alteraciones de la vía aérea superior y pérdida de la masa ósea.

Tabla 5. Manifestaciones no motoras^{27,28}

Manifestaciones orales

Las manifestaciones orales son originadas de igual manera por la afectación que existe en el sistema nervioso central y de igual manera con la terapia farmacológica empleada en el tratamiento de la enfermedad.

Rigidez muscular y restricción al movimiento, problemas de mantenimiento de la higiene bucal.
Disartria, hipofonía.
Dificultad para la deglución, aumenta el riesgo de aspiración por vía aérea
Sialorrea de mayor prevalencia por las noches
Prevalencia del síndrome de boca ardorosa (24%),
Edentulismo, enfermedad periodontal avanzada

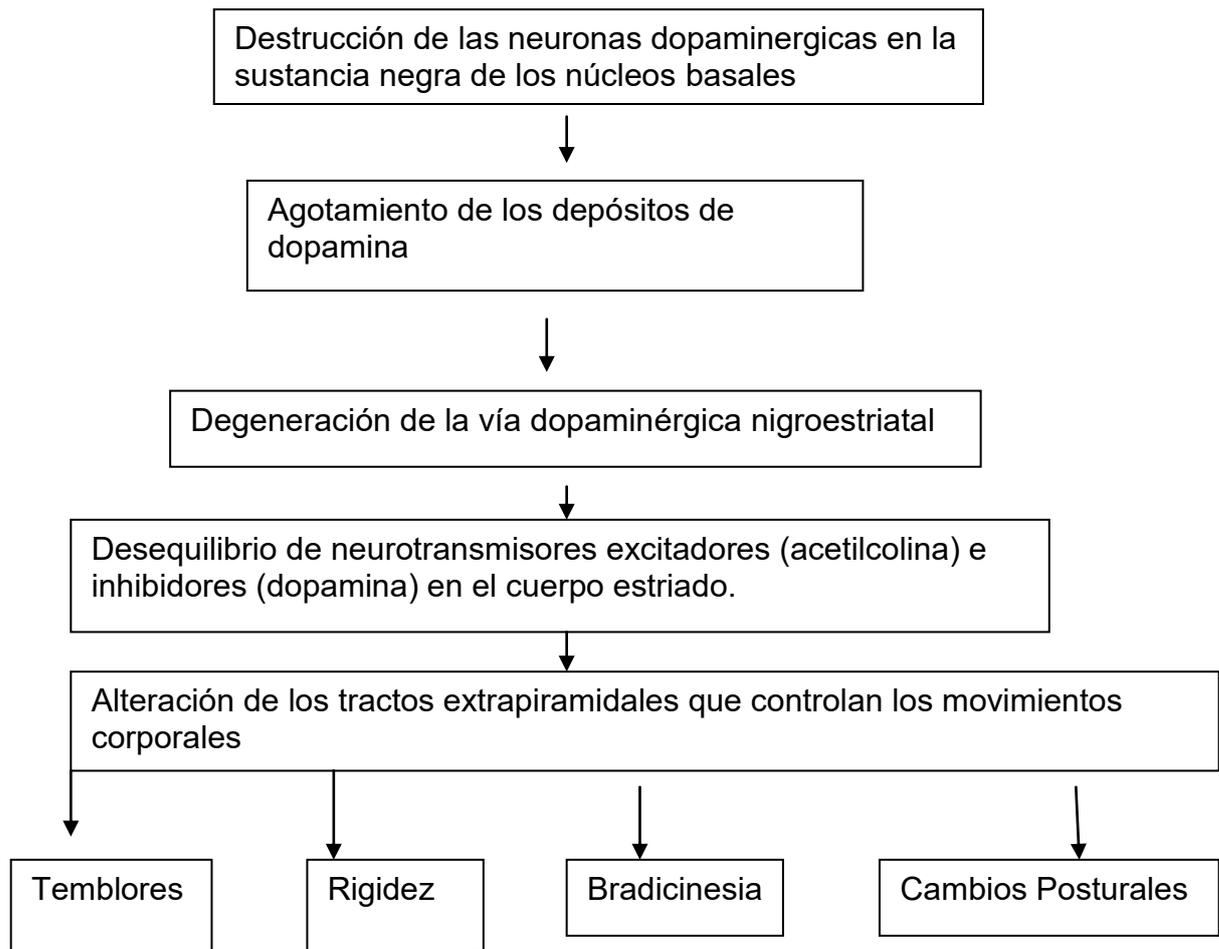
Atrición severa, dificultad para retener prótesis
Alteraciones temporomandibulares

Tabla 6. Manifestaciones bucales.^{33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42}

MANIFESTACIONES MOTORAS

Bradicinesia, dificultad para caminar, levantarse de la silla, girar en la cama y vestirse.	Marcha festinante, postura encorvada, pérdida de los reflejos posturales flexión de la cabeza, inclinación de la parte superior del tronco, brazo en postura inflexionada mientras camina.
Disminución de la destreza manual micrografía , resistencia uniforme al movimiento pasivo tendencia a girar todo el cuerpo en bloque.	Facie de máscara disminución del parpadeo, inestabilidad postural.

Tabla 7. Manifestaciones Motoras ⁹



Mapa conceptual 2. Fisiopatología de la enfermedad de Parkinson ¹¹

4. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Los casos nuevos de enfermedad de Parkinson en una población determinada pueden subestimarse por falta de pericia diagnóstica de los profesionales de la salud.⁵⁰

El diagnóstico definitivo del padecimiento se establece mediante estudio histopatológico y como no se cuenta con un marcador bioquímico accesible ni un cambio estructural o funcional que pueda advertirse de manera inequívoca con los diferentes métodos hoy disponibles (un patrón de referencia), por el momento esta responsabilidad le corresponde al cuadro clínico.⁵¹

Estudios de otros síntomas clínicos

Más del 90% de los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan hiposmia en algún momento de la evolución de la enfermedad. Con el test de olfacción de la Universidad de Pensilvania se obtiene menor puntuación en enfermedad de Parkinson y enfermedad de cuerpos de Lewy, que en controles sanos u otros síndromes parkinsonianos.⁴⁸

Técnica	Comentarios
Métodos que usan rayos X	Tejido nervioso es invisible, puede inferirse lesión o enfermedad con base en anomalías óseas. El desplazamiento de la línea media puede indicar una lesión expansiva unilateral intracraneal.
Angiografía	Proyecciones bidimensionales detalladas de los vasos sanguíneos. El desplazamiento de los vasos puede indicar anomalía del encéfalo.
Neumoencefalografía y ventriculografía (el aire o un medio de contraste radiopaco hacen visibles el espacio subaracnoideo y los ventrículos en imágenes radiográficas)	.La neumoencefalografía es dolorosa, la ventriculografía invasiva en exceso.
Mielografía (el medio de contraste radiopaco se introduce en el espacio subaracnoideo espinal)	Se utiliza para delinear la médula espinal y las raíces nerviosas, en especial cuando no se dispone de IRM.
Tomografía por computadora (TC)	Proporciona perfiles de imágenes en cortes con resolución de 2mm, con suficiente contraste para reconocer tejido cerebral, LCE,

	sangre y hueso. Únicamente será útil en aquellos pacientes con parkinsonismo de la mitad inferior del cuerpo para descartar hidrocefalia normotensa
--	---

Tabla 8. Métodos de neuroimagen ^{1, 45, 46, 47, 48}

Métodos de neuroimagen continuación

Métodos que recurren al ultrasonido	Estas técnicas se emplean sobre todo para detectar flujo anormal en arterias, en particular la carótida interna.
Métodos que usan resonancia magnética nuclear	
Imagen de resonancia magnética (IRM)	las imágenes se deterioran con los movimientos. No dispone de marcadores específicos de enfermedad de Parkinson Idiopática, aunque en algunos casos, en IRM de campo alto es posible demostrar la pars compacta y pars reticular de la sustancia nigra con secuencias de T2, FLAIR y ecogradiante rápido (GRASS), además se logran observar depósito de hierro en estas estructuras.

Tabla 9. Métodos de neuroimagen ^{1, 45, 46, 47, 48}

Métodos de neuroimagen continuación

Métodos que recurren a isótopos radiactivos	
Estudios de permeabilidad vascular	Un compuesto que escapa de los vasos sanguíneos con permeabilidad anormal de los tumores se marca con un isótopo emisor gamma. El análisis de rayos gamma permite determinar la localización aproximada del tumor.
Tomografía por emisión de positrones (PET)	Las imágenes en cortes indican sitios de concentración de isótopos emisores de positrones de vida corta y muestran sitios de concentración con una resolución. El PET utilizando fludopa se puede detectar la captación de la fludopa en los ganglios basales. Esta captación se va perdiendo en el curso de la evolución, a pesar de lo anterior, aun no se considera útil en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson Idiopática

Métodos de neuroimagen

Sonografía transcraneal	Más del 90% de los pacientes con el diagnóstico clínico de la enfermedad de Parkinson muestran hiperecogenicidad en la sustancia negra en relación con los controles. Se ha sugerido incluso como marcador de diagnóstico diferencial
Gammagrafía cardiaca con 123I – MIBG	Aporta datos sobre el estadio de la inervación posganglionar cardíaca, evaluando la integridad y distribución de las células noradrenérgicas del sistema simpático posganglionar, el cual se ve afectado en fases iniciales de la enfermedad de Parkinson
Estudios genéticos	<p>Los avances en el campo de la genética han llevado al descubrimiento de varios genes (con transmisión tanto autosómica dominante como autosómica recesiva) causantes de la enfermedad de Parkinson y parkinsonismo.</p> <p>En la actualidad, solo un 20% de los casos de parkinsonismo de inicio precoz y no más del 3% de todos los casos de la enfermedad de Parkinson se deben a mutaciones reconocibles en genes específicos</p>
Prueba aguda de levodopa	La prueba aguda de levodopa es de utilidad como apoyo en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson.

Tabla 10. Métodos de neuroimagen. 1,45, 46, 47, 48,49

5. ESTATIFICACIÓN DE HOEHN YAHR.

La enfermedad es progresiva pero de forma lenta. Con anterioridad al advenimiento del tratamiento farmacológico se definieron estadios de la enfermedad, los llamados estadios de Hoehn y Yahr que muestran con actual vigencia los rasgos clínicos más relevantes en la evolución de la enfermedad. La enfermedad de Parkinson no es causa directa de la muerte, aunque si es una causa subyacente o contribuyente.⁴⁴

Estadio 0	Ausencia de signos de la enfermedad.
Estadio 1	Enfermedad solo unilateral.
Estadio 1.5	Enfermedad unilateral y axial.
Estadio 2	Enfermedad bilateral con sintomatología leve sin trastornos de los reflejos posturales.
Estadio 2.5	Enfermedad bilateral con sintomatología leve con recuperación en el test del empujón.
Estadio 3	Enfermedad bilateral con sintomatología leve moderada y trastorno de los reflejos posturales, físicamente el paciente es independiente.
Estadio 4	Incapacidad importante derivada de la enfermedad pero aún es capaz de caminar sin ayuda.
Estadio 5	Sin ayuda el paciente está en la silla de ruedas o en la cama.

Tabla 11. Estadios de HOEHN YAHR⁴⁴

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial del parkinsonismo hay que incluir causas primarias y secundarias. A veces se confunde el temblor esencial con el temblor en reposo de la enfermedad de Parkinson, pero la ausencia de otros signos de parkinsonismo, la bilateralidad, la mayor frecuencia (8 a 10 Hz) y la dependencia postural permiten diferenciarlo del temblor de reposo propio. En personas menores de 40 años es importante descartar **enfermedad de Wilson**, en sujetos más jóvenes la **enfermedad de Huntington** comienza su evolución con notables signos parkinsonianos.

En la **enfermedad de Alzheimer** suele haber signos parkinsonianos, pero aparecen en fecha tardía de la evolución y por lo general son opacados por perturbaciones cognitivas y conductuales. En la **demencia con cuerpos de Lewy** los signos parkinsonianos son alterados por la aparición temprana de alucinaciones y perturbaciones del estado de alerta y la conducta.

El parkinsonismo también aparece a veces después de la **exposición a algunas neurotóxicas como el monóxido de carbono, el manganeso**, la resonancia magnética es útil para descartar trastornos como la **hidrocefalia normotensa, vasculopatías y lesiones expansivas**. La tomografía por emisión de positrones es útil para confirmar el diagnóstico, pero por medio de ella es imposible diferenciar con certeza la enfermedad de Parkinson de las formas atípicas más comunes. El tamizaje genético tiene poca utilidad en la práctica general.

Al valorar a personas con enfermedad de Parkinson es importante descartar enfermedades tratables que pudieran contribuir a la discapacidad, como **deficiencia de B₁₂, hipotiroidismo, deficiencia de testosterona, y de la vitamina D**.

La frecuencia del diagnóstico equivocado sigue siendo del 10 a 25% incluso con los mejores especialistas. Es difícil diferenciar la enfermedad de Parkinson esporádica (idiopática), del parkinsonismo atípico, porque al inicio de su evolución, estas formas atípicas pueden tener criterios diagnósticos de enfermedad de Parkinson. Sobre esta base, es importante detectar la aparición de desequilibrio temprano, caídas y anomalías características de la visión vertical que sugieren **parálisis supranuclear** progresiva así como incontinencia urinaria precoz, hipotensión ortostática y disartria que sugieren atrofia de múltiples aparatos y sistemas. La aparición temprana de alucinaciones inducidas por fármacos orienta hacia el diagnóstico de demencia por cuerpos de Lewy. Por norma, en los tres o cuatro años de la enfermedad es imposible diferenciar con certeza las formas de enfermedad de Parkinson atípica de la enfermedad de Parkinson esporádico.⁹

7. TRATAMIENTO

Desde un punto de vista práctico, se iniciará el tratamiento dopaminomimético tan pronto como los síntomas del paciente comiencen a interferir en su calidad de vida. El fármaco ideal para el inicio del tratamiento sintomático depende de la edad y del estado cognitivo del enfermo y en menor grado, de su tipo clínico y estado económico.

TRATAMIENTO NEUROPROTECTOR

No se ha podido afirmar con certeza que se disponga de una terapia neuroprotectora en la enfermedad de Parkinson. Sin embargo algunos estudios sugieren el potencial neuroprotector de fármacos como los inhibidores de la monoaminoxidasa – B (MAO-B) y los agonistas dopaminérgicos.⁵²

LEVODOPA

Precursor natural de la dopamina, su transformación tienen lugar en el sistema nervioso central por medio del enzima dopadecarboxilasa. Es el fármaco antiparkinsoniano por vía oral más potente. La asociación de levodopa a un inhibidor de la dopadecarboxilasa periférica (carbidopa o benserazida) aumenta la biodisponibilidad de dopamina cerebral y mejora sustancialmente la tolerancia de los pacientes al tratamiento con este fármaco. Nombre comercial: Sinemet, Lebocar, Carbodine, Nulipar. Dosis inicial 50- 100 mg/día e incrementar 50-100 mg cada 4 – 6 días hasta una dosis media de 300-600 mg. Dosis máxima: 2000 mg/ día. Suele emplearse en pacientes iniciales mayores de 65 años y en aquellos que por una u otra razón se debe conseguir la mejoría sintomática en un breve tiempo o que esta mejoría sea rápida, reacciones adversas suele causar mareo, vértigo, náuseas, desmayos, contraindicado en pacientes con glaucoma o alguna lesión cutánea sospechosa o con antecedente de melanoma, pacientes con descompensación endocrina, renal o hepática, desórdenes cardiacos. ^{14, 53, 54, 62, 63}

En la práctica casi siempre se administra levodopa en combinación con un inhibidor de acción periférica de la descarboxilasa del L-aminoácido aromático como carbidopa o benserazida que penetran en el sistema nervioso central.^{62,63}



Figura 5. Imagen de la presentación de la Levodopa. ⁶⁴

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Los agonistas dopaminérgicos (AD) se pueden clasificar en ergóticos y no ergóticos. Los derivados ergóticos (bromocriptina, cabergolina, pergolida y lisurida) están actualmente en desuso en España y otros países por el riesgo de fibrosis pleuropulmonal y valvulopatía cardíaca. Los agonistas no ergóticos incluyen la apomorfina, pramipexol, ropinirol, rotigotina y piribedilo.

Bromocriptina: la dosis inicial es de 1.25 mg en la noche, la que se aumenta de 1.25mg hasta 7.5 mg diarios; según la respuesta se incrementa gradualmente cada 15 o 20 días hasta llegar a 30 mg diarios. Cabergolina: se recomienda una dosis de 2-6 mg/día. Pergolida se comienza con 0.05mg que se aumentan lentamente hasta 1 a 3mg diarios en tres tomas. Lisurida se comienza con 0.1mg dos veces al día, que se aumentan lentamente hasta alcanzar 2 a 4mg/día en cuatro tomas. Ropinirol se recomienda iniciar con 0.25mg/8hr hasta alcanzar 1.5-3mg/8hr.

Pramipexol: la dosis media recomendada es de 0.7mg/8hr. Rotigotina. Se inicia con parches de 2mg/24hrs durante una semana e ir aumentando cada semana 2mg hasta el control sintomático o hasta la aparición de efectos adversos. La apomorfina es un AD que administrado en inyección subcutánea se usa para tratar de manera puntal los episodios off, dado que mejora rápidamente los síntomas por sus propiedades farmacocinéticas. La limitación en si consiste en la duración corta de su efecto, alrededor de 1 hora, se utiliza en dosis de 2-9mg/dosis. Particularmente si son pacientes menores de 65 años y con poca discapacidad (estadios I y II de Hoehn y Yahr), se puede iniciar un periodo en monoterapia con agonistas dopaminérgicos. ^{14, 50, 55}



Figura 6. Presentación de Pramipexol ⁶⁵

ANTAGONISTAS NO COMPETITIVO DE LA N-METIL- D- ASPARTATO

La amantadina: fármaco útil en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y bien tolerado, pero menos eficaz que la levodopa, puede utilizarse como monoterapia al inicio, cuando los síntomas son leves, pero su eficacia disminuye después de algunos meses de tratamiento. El mecanismo de producción que se ha sugerido es que se trata de un antagonista de los receptores de la N-metil-D-aspartato (NMDA). En general se administran 200-300mg diarios divididos en 2 o 3 tomas. ^{53,54}



FIGURA 7. Presentación de Amantadina.⁶⁶

INHIBIDORES DE LA COMT (CATECOL-O-METIL TRANSFERASA)

La COMT constituye la segunda vía metabólica de la dopamina y con el uso de Inhibidores de esta enzima se inhibe la degradación de la dopamina y aumenta su biodisponibilidad. Estos preparados (tolcapone, entacapone y nitecapone) cuyos resultados son alentadores, disminuyen el tiempo **off** de las fluctuaciones motoras.

En pacientes que inician con fluctuaciones motoras se debe ajustar la frecuencia de las dosis de levodopa, los inhibidores de la COMT pueden conseguir una reducción efectiva y duradera (6 meses) de la cantidad diaria de levodopa que recibe un paciente con aumento simultáneo del tiempo **on** por su efecto de prolongación de la vida media de la levodopa. Entacapone: dosis media de 200mg con cada dosis de levodopa y tolcapone: dosis media de 100-200mg/8hrs.^{53, 54}

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA B (MAO B)

La MAO-B es una de las dos vías del catabolismo de la dopamina, al disminuir el catabolismo y la recaptación de dopamina, se incrementan los niveles de ésta en el espacio sináptico. Cuando se administra es necesario reducir la cantidad de levodopa para que así no aumenten o aparezcan las discinesias. Dentro de este grupo farmacológico se encuentra la seleginina (dosis media de 5-10mg/día) y rasagilina (dosis media de 1mg/día).^{52, 56}

En pacientes con deterioro de la fin de dosis, el agregar un inhibidor de la MAO, aumenta el tiempo con de 1 a 1.5 horas. Reacciones adversas sueño, dolor de estómago, dolor de cabeza, debilidad corporal e hiperactividad al mismo tiempo.¹⁴

ANTICOLINÉRGICOS

El mecanismo de acción parece relacionado con el bloqueo muscarínico de las neuronas colinérgicas del cuerpo estriado y son más eficaces en la mejoría del temblor y la rigidez.

La efectividad de estos medicamentos no es superior a la de la levodopa, los fármacos de uso más comunes son trihexifenidilo (dosis media de 6-10mg/día en 3-4 tomas), biperideno (dosis media de 6-10mg/día) y prociclina (dosis media de 7.5mg/6hrs).^{53,54}

TRATAMIENTO A SÍNTOMAS NO MOTORES

Se ha constatado la eficacia de los neurolépticos atípicos como clozapina o quetiapina en el control de los síntomas psicóticos. También se ha demostrado una mejoría en la cognición de los pacientes con enfermedad de Parkinson mediante el tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa con la rivastigmina. Los trastornos del sueño son otras alteraciones que precisan intervención médica, así como los síntomas disautonómicos, muy frecuentes en enfermedad de Parkinson avanzada.⁵⁴

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El avance científico ha hecho posible un mejor conocimiento de la enfermedad, lo que ha llevado a la búsqueda de nuevas alternativas de tratamiento. Además existe la necesidad urgente de resolver las complicaciones que aparecen por el uso de Levodopa de forma crónica (discinecias).⁵⁴

El éxito del tratamiento quirúrgico depende de los criterios de operabilidad. Debe destacarse que solo del 5 al 10 % de los pacientes con el diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopática cumplen con los criterios que determinaran una buena respuesta al tratamiento. La cirugía funcional incluye un conjunto de procedimientos quirúrgicos, ablativos y de estimulación cerebral que intenta compensar el funcionamiento normal producido por la falta crónica de dopamina en los ganglios basales de la base, mejorando por tanto, los síntomas de la enfermedad. La cirugía funcional trata de normalizar la actividad alterada de estos núcleos, que muestran un funcionamiento alterado, como el globo pálido interno (Gpi) o el núcleo subtalámico (NST), con técnicas ablativas como la palidotomía y la subtalamotomía o por medio de la

neuroinhibición de los mismos núcleos con una estimulación neuronal de alta frecuencia (estimulación cerebral profunda).^{67, 14, 16}

La experiencia ha demostrado que los beneficios clínicos obtenidos se mantienen estables a los 5 años de la intervención, pues el estado motor muestra una mejoría de más del 50% a los 5 años.

En la actualidad, la estimulación cerebral profunda ofrece ventajas sobre los procesos ablativos, especialmente por su reversibilidad, al existir la posibilidad de ser aplicada simultáneamente en ambos hemisferios cerebrales con un menor número de complicaciones. En cuanto a la estimulación bilateral no está plenamente establecido cual debería ser el núcleo de elección (Gpi o NST). Sin embargo, el NST parece mejorar todos los síntomas cardinales de la enfermedad de Parkinson.^{67, 14, 16}

En la consulta odontológica debemos tomar en cuenta el uso de los medicamentos con que se está tratando al paciente, para no ocasionar una reacción adversa indeseable con la administración por ejemplo de anestésicos locales donde se tiene comprobado la interacción de la levodopa / entacapona donde al administrar más de dos cartuchos de lidocaína 1:100,000 con epinefrina como vaso constrictor al 2% podemos ocasionar en el paciente taquicardia e hipertensión. Y de manera contraria si el paciente está utilizando rasagilina no podemos utilizar anestésicos simpaticomiméticos vaso constrictores como sería el uso de la epinefrina se les administraría un anestésico sin vasoconstrictor podría ser la mepivacaína simple.^{64,65}

En la administración de cualquier antihipertensivo tiene reacción con cualquier AINE lo que ocasiona una disminución del efecto hipotensor. Entre los antihipertensivos como los antagonistas del calcio existe una interacción con los siguientes medicamentos carbamazepina, fenitoína lo

que su reacción sería la disminución del efecto del verapamilo y nifedipino por inducción enzimática.^{63, 67}

Antihipertensivos IECAs tienen interacción con diuréticos ahorradores de calcio su efecto es un aumento de riesgo de hiperpotasemia sobretodo en pacientes con insuficiencia renal.

Beta bloqueadores tienen interacción con los siguientes medicamentos diltiazem, verapamilo y su reacción adversa es la disminución de la contractibilidad cardiaca y de la velocidad de la conducción del nodo AV. Con la cimetidina y fluoxetina su reacción adversa es aumenta la concentración sérica y los efectos de alprenolol, metoprolol, propranolol.
67, 68

Antimicrobianos de uso más común en la odontología y la interacción con medicamentos de uso podemos mencionar: Ampicilina y amoxicilina su interacción con el alopurinol que aumenta la incidencia de erupción cutánea, cefalosporinas y el etanol ocasiona una reacción tipo disulfiram.
59, 60

Antiarrítmicos en su interacción con medicamentos amiodarona con beta bloqueadores, produce bradicardia, paro cardiaco, fibrilación ventricular. Y de igual manera la amiodarona y Diltiazem y verapamilo produce bradicardia y disminución del gasto cardiaco. Digoxina con Diuréticos perdedores de K⁺ reacción es la hipotasemia y la hipomagnesemia que aumentan el riesgo de toxicidad digitálica.

Digoxina con amiodarona, verapamilo, diltiazem, macrólidos su reacción es aumentan la digoxinemia por disminución del aclaramiento y en algunos casos por aumento de la biodisponibilidad.^{59,60}

Antidepresivos como la Carbamazepina tiene interacción con Fenitoína y fenobarbital y su reacción es se reducen la concentración de carbamazepina libre y por tanto su efecto, pero aumentan la de los metabolitos responsables de toxicidad. Con el ácido valproico y lamotrigina su reacción es aumentan la concentración de los metabolitos responsables de toxicidad. ^{59,60}

ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS

Las benzodiazepinas en general tiene reacción con antihistamínicos, antidepresivos, antipsicóticos, Etanol su reacción es depresión del SNC, por suma de efectos a nivel central o en general antidepresivos, inhibición del metabolismo. ^{59,60}

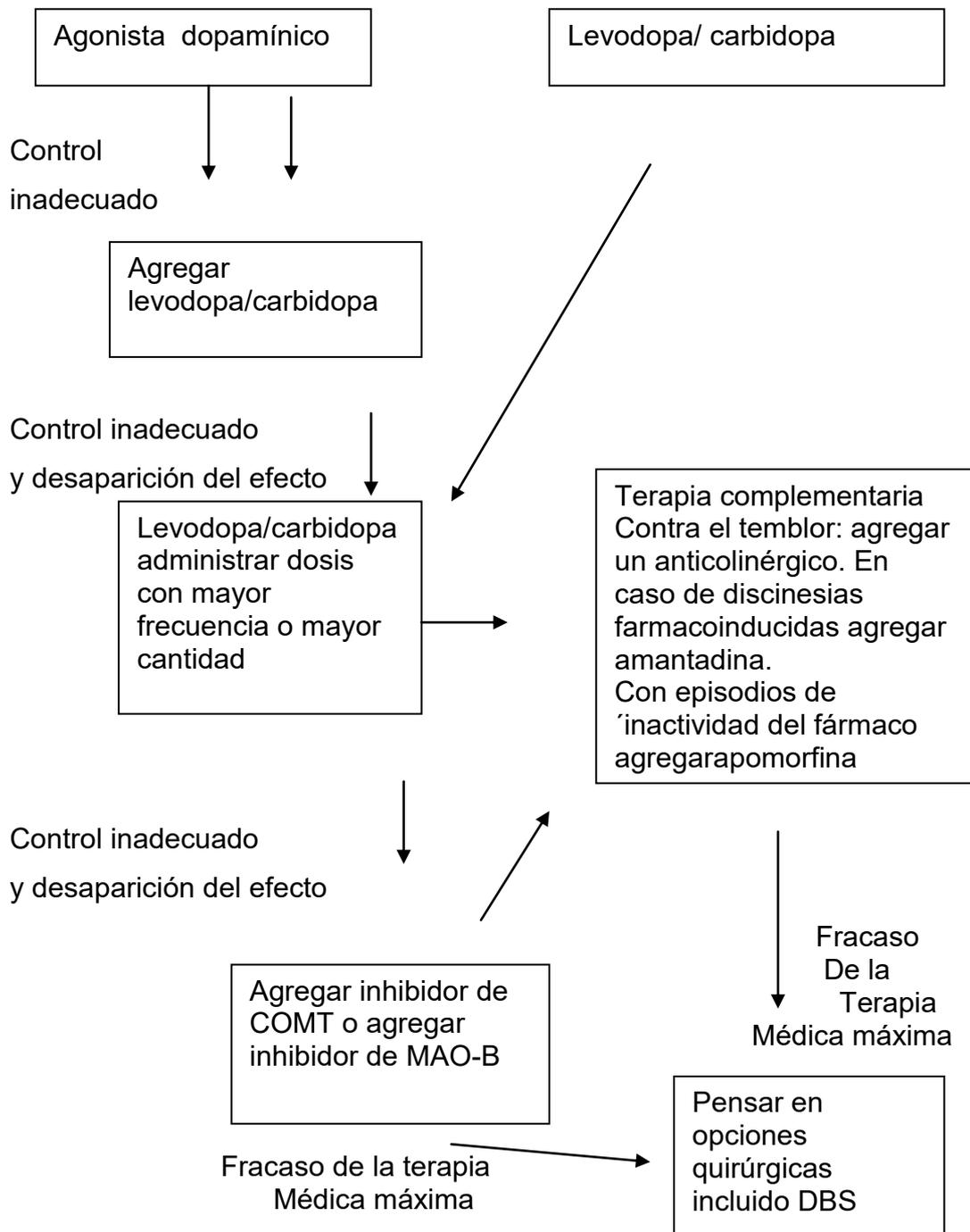


Diagrama de flujo de la terapia farmacológica en enfermedad de Parkinson.³

8. CASO CLÍNICO

A continuación se presenta femenino de 74 años los datos obtenidos fue a través de interrogatorio directo

Nombre: CIMAS
Estado Civil: Viuda
Reside y vive: Distrito Federal.
Factor de riesgo: Tabaquismo activo (8 años) y pasivo.

Antecedentes Personales No Patológicos
Alérgica a la penicilina, sulfas y colorante amarillo.



Imagen 1 Vista frontal ^{F.D}

Antecedentes Hereditarios Patológicos: Madre diabética (finada), Hermanas (Diabetes Mellitus, cáncer de mamá y cardiopatía congénita).

Antecedentes Personales Patológicos: Diabetes Mellitus con 20 años de evolución bajo tratamiento médico, Arritmia Cardíaca con 15 años de evolución, Enfermedad de Parkinson con 5 años de evolución, Hipertensión con 4 años de evolución.

Interrogatorio por aparatos y sistemas.

Auditivo: Hipoacusia y tinnitus.

Cardiovascular: Hipertensa y arritmia cardíaca bajo tratamiento médico.

Digestivo: Estreñimiento.

Endocrino: Pérdida de vello.

Genitourinario: Urgencia Urinaria e Incontinencia.

Hemolinfático: Gingivorragias esporádicas.

Músculo Esquelético: Artralgia, mialgia, chasquido en rodillas.

Nervioso: Temblor.

Ocular: Miopía y astigmatismo uso de lentes desde hace 34 años.

Respiratorio: Hiposmia.

Tegumentario: Presencia de máculas rojas y varices.

Embarazos: 8 Abortos: 2

Fotos a la exploración clínica.



Imagen 2. Boca y bermellón con xerosis, vista dorsal de la lengua con atrofia de las papilas gustativas e hiposalivación, vista anterior con boca cerrada, vista frontal de la paciente. ^{F.D}



Video 1. Marcha festinante en la paciente. ^{F.D}

TRATAMIENTO

Diabetes Mellitus: Insulina LISPRO- INSULINA LISPRO PROTAMINA (25/75) 20 Unidades por la mañana y 15 Unidades en la noche.

Arritmia Cardíaca: Digoxina 0.25 mg 1 capsula diaria de lunes a viernes.

Enfermedad de Parkinson: Levodopa y Carbidopa 250 mg/ 25mg, 1 cápsula por la mañana y media cápsula en la tarde y media cápsula por la noche.

Hipertensión: Metoprolol 100mg $\frac{1}{4}$ de tableta una vez al día, Losartan 50 mg $\frac{1}{2}$ tableta en la mañana y $\frac{1}{2}$ tableta por la noche.

Ácido acetilsalicílico: $\frac{1}{2}$ tableta diaria.

9. MANEJO ODONTOLÓGICO

La atención odontológica integral es parte del tratamiento interdisciplinario, los odontólogos deben estar atentos del desarrollo de las manifestaciones en la cavidad oral para implementar un buen tratamiento o control de las mismas, es primordial antes de instaurar alguna terapéutica, consultar con el médico tratante para conocer en qué etapa de la patología se encuentra y si presenta otras enfermedades que puedan modificar el tratamiento odontológico.

Los temblores y la rigidez muscular pueden generar dificultad para realizar el examen intraoral es importante que las citas sean cortas por las mañanas, noventa minutos después de la administración del fármaco antiparkinsoniano, ya que se reportan buena colaboración del paciente. La utilización de los bloques de mordida es esencial para mantener la boca abierta y un succionador de alta potencia para proteger las vías aéreas.

La dificultad para la retención y posición correcta de la prótesis dental es común. Packer et al. Investigaron el impacto de los implantes dentales en los de la calidad de vida en personas con enfermedad de Parkinson, de acuerdo con los resultados destacaron mejora significativa en los ámbitos de la alimentación y satisfacción con la prótesis implantosoportada, afirmando que esta superaba algunas dificultades, ya que son más estables en comparación con las convencionales.

Los pacientes con enfermedad de Parkinson que reciban levodopa y entacapona se les debe limitar la administración de lidocaína 1:100.000 con epinefrina al dos por ciento a un número de tres carpules para evitar taquicardia y la hipertensión. Bajo tratamiento con rasagilina (inhibidor de la monoamina oxidasa) no se les debe administrar anestésicos locales que contengan fármacos simpaticomiméticos vasoconstrictores como la epinefrina o levonordefrina ya que pueden provocar una crisis hipertensiva, hiperpirexia, diaforesis y hemorragia subaracnoide; la rasagilina debe suspenderse dos semanas antes de cualquier cirugía que requiera anestesia general y en caso de procedimiento de emergencia, se pueden emplear benzodiacepinas, mivacurium, fentanilo, morfina o codeína con cautela.

Existe un mayor riesgo de presentar caries en las personas con Parkinson debido a la disminución del control de la capacidad motriz es por ello que es recomendable el uso del cepillo eléctrico, por la ingesta de alimentos blandos que tienen buena adherencia a las estructuras dentales, la baja ingesta de líquidos y en algunos casos disminución del flujo salival. Así de esta manera con citas cada tres meses ayudamos a mantener en buenas condiciones de salud bucal.^{62, 63, 64,65, 66}

10. PRONÓSTICO

Habitualmente comienza con temblor episódico unilateral en la mano, que tiende a ser constante en pocos meses; luego se agrega lentitud y rigidez del lado afectado, fallas para escribir (micrografía), no se pueden realizar tareas motoras cotidianas de manera eficaz, arrastra ligeramente el pie del lado afectado.

En un lapso que varía de unos meses a pocos años, las fallas se perciben del lado opuesto del cuerpo, casi siempre con menor gravedad que en el lado inicial, condición que suele conservarse.

En tres años se advierten alteraciones de la marcha, los pasos se vuelven cortos y los miembros inferiores pueden congelarse; poco después la voz disminuye de volumen (hipofonía) y se torna algo áspera, en este periodo los pacientes experimentan dificultad para transitar a través de puertas, lugares angostos y espacios pequeños.

A los cinco años, en promedio, hay caídas y la marcha es típicamente propulsiva; alrededor de los siete años las caídas son frecuentes y presentan un grave problema por sus lesiones potenciales derivadas.

En 10 a 15 años de evolución el enfermo de Parkinson suele requerir asistencia para la mayoría de sus actividades diarias, de tal manera que al final de la enfermedad el paciente es totalmente dependiente y en 30% hay demencia.

La mortalidad no es causa a fin de la enfermedad de Parkinson pero suele sobrevenir por complicaciones de la inmovilidad, entre ellas la neumonía por bronco aspiración o embolia pulmonar.^{57,67}

GLOSARIO

Anamnesis: Del griego ἀνάμνησις, 'recuerdo', significa 'recolección', 'reminiscencia', 'rememoración'. La anamnesis en general apunta a traer al presente los recuerdos del pasado, recuperar la información registrada en épocas pretéritas.

Apraxia: Trastorno neurológico caracterizado por la pérdida de la capacidad de llevar a cabo movimientos de propósito, aprendidos y familiares, a pesar de tener la capacidad física (tono muscular y coordinación) y el deseo de realizarlos. Es decir, existe una disociación entre la idea (el paciente sabe lo que quiere hacer) y la ejecución motora (carece del control de acción).

Artralgia: Del griego αρθρω- *arthro-*, articulación + -αλγος *-algos*, dolor) significa literalmente *dolor de articulaciones*; es un síntoma de lesión, infección, enfermedades como las reumáticas (particularmente artritis y artrosis) o reacción alérgica a medicamentos.

Arritmia: Es una alteración del ritmo cardíaco. Los latidos del corazón ocurren como consecuencia de unos impulsos eléctricos que hacen que las aurículas y los ventrículos se contraigan de forma adecuada, sincrónica y rítmica. La frecuencia cardíaca normalmente oscila entre 60 y 100 latidos por minuto (lpm).

Astigmatismo: Anomalía o defecto del ojo que consiste en una curvatura irregular de la córnea, lo que provoca que se vean algo deformadas las imágenes y poco claro el contorno de las cosas.

Atrición: Es un desgaste lento gradual y fisiológico del esmalte y en algunos casos de la dentina al contacto de diente con diente durante la masticación. Principalmente se afectan las superficies oclusal e incisal.

Bradíinesia: Lentitud de los movimientos voluntarios asociada a disminución de los movimientos automáticos (como el braceo al caminar).

Diaforesis: Sudoración abundante.

Disautonómicos: La disautonomía se refiere al grupo de trastornos provocados por un mal funcionamiento del sistema nervioso autónomo. No es contagioso.

Disastria: Dificultad para articular sonidos y palabras causada por una parálisis o una ataxia de los centros nerviosos que rigen los órganos fonatorios.

Disfagia: Dificultad o imposibilidad de tragar.

Encefalitis: Inflamación del encéfalo, generalmente epidémica, cuyo síntoma más apreciable es una gran somnolencia.

Hiperpirexia: Fiebre extremadamente elevada.

Hipoacusia: Disminución de la capacidad auditiva.

Hiposmia: La Hiposmia es un trastorno del sentido del olfato que resulta en la reducción parcial de la capacidad de percibir olores.

Implantosoportada: Son prótesis *implantosoportadas*, es decir, se sujetan en implantes dentales, por lo que el paciente debe someterse previamente a una operación quirúrgica. Estas prótesis pueden ser fijas (*implantosoportadas*) o removibles (*implantomucosoportadas*).

Máculas: Una mácula es una mancha de la piel causada por una alteración de la pigmentación, del riego sanguíneo o por salida de sangre. Estos cambios no van acompañados de un aumento de consistencia o un cambio de nivel.

Mialgias: Las mialgias consisten en dolores musculares que pueden afectar a uno o varios músculos del cuerpo y pueden estar producidos por causas muy diversas. Estos dolores musculares pueden acompañarse en ocasiones de debilidad o pérdida de la fuerza y dolor a la palpación.

Micrografía: Es la disminución del tamaño de la letra.

Miopía: Anomalía o defecto del ojo que produce una visión borrosa o poco clara de los objetos lejanos; se debe a una curvatura excesiva del cristalino que hace que las imágenes de los objetos se formen un poco antes de llegar a la retina.

Neuroectodermo: Tejido de origen ectodérmico situado sobre el tejido mesodérmico cordado, y el dorsal somítico. Este tejido participa en el proceso de formación de la placa neural, los pliegues neuronales y el desarrollo del tubo neural, denominado neurulación.

Notocorda: Estructura embrionaria común a todos los miembros del phylum Chordata. En los vertebrados superiores la notocorda existe transitoriamente y tiene al menos dos funciones importantes. Primero, la notocorda está posicionada centralmente en el embrión con respecto al eje dorso-ventral y el eje izquierda-derecha. Aquí, produce factores secretados que señalizan los tejidos circundantes, proveyendo información de posición y destino. Segundo, la notocorda juega un papel estructural importante. Como tejido, se encuentra más cercano al cartílago y es probable que represente una forma primitiva de cartílago. De acuerdo a esto, la notocorda sirve como esqueleto axial

del embrión hasta que otros elementos como las vértebras se formen. Las células de la notocorda producen una vaina gruesa basal de membrana, y retienen materiales hidratados en grandes vacuolas. Estas vacuolas le permiten a la célula ejercer presión en contra de las paredes de la vaina, lo que le confiere a la notocorda sus propiedades estructurales. En algunos de los vertebrados, como los agnatos y peces primitivos, la notocorda persiste toda la vida. En vertebrados superiores, la notocorda contribuye a la formación del núcleo pulposo de los discos intervertebrales.

Oculógiras: Forma de distonía (trastorno del movimiento) que se caracteriza por la desviación involuntaria de la mirada hacia arriba. Algunos de los síntomas iniciales son agitación, malestar general y mirada fija. Durante la crisis puede observarse mutismo, parpadeos, dilatación de la pupila, flexión del cuello, así como alucinaciones visuales y auditivas, entre otros. Es el resultado de distintas enfermedades, como mal de Parkinson, o diferentes medicamentos, como los neurolépticos, que causan modificaciones en el cerebro.

Sialorrea: Es la excesiva producción de saliva. Se sugiere definirlo como una exacerbación del reflejo esófago-salivar.

Seborrea: Es la excesiva producción de saliva. Se sugiere definirlo como una exacerbación del reflejo esófago-salivar.

Signo de Babinski: El signo de Babinski es la extensión dorsal del dedo gordo del pie y generalmente acompañado de la apertura en abanico de los demás dedos en respuesta a la estimulación plantar del pie, signo característico de lesión del tracto piramidal o fascículo corticoespinal llamado síndrome de neurona.

Tinitus: Los tinnitus o acúfenos son un fenómeno perceptivo que consiste en notar golpes o sonidos en el oído, que no proceden de ninguna fuente externa.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Parkinson es una de las enfermedades neurodegenerativas que su diagnóstico se realiza de manera tardía o equivocada, en México no se cuentan con las herramientas necesarias para su tratamiento, nuestra población en unos años será en su mayoría de adultos mayores, siendo este grupo el más afectado.

El odontólogo no está preparado para el manejo del paciente geriátrico y mucho menos con alguna enfermedad neurodegenerativa, hemos perdido la humanización y solo vemos al paciente como una persona más, estos pacientes como cualquier otro con una enfermedad discapacitante, requiere de un manejo multidisciplinario, hay que tener muy en cuenta en nuestro campo el uso de la prevención para así evitarle complicaciones orales a nuestros pacientes.

Mantener la integridad de la salud bucal es el reflejo de su bienestar social y físico, ya que el aspecto psicológico evidentemente va a continuar con el deterioro neurodegenerativo.

Promover medidas preventivas en la persona geriátrica como:

- Higiene bucal asistida o con ayuda del cepillo eléctrico.**

- Lubricación constante o sustituta de ella como lubricantes artificiales, por la xerostomía.**

- Ajuste de prótesis para evitar lesiones en tejidos blandos.**

- Preservar los órganos dentales para evitar el uso de prótesis.

-Capacitar a familiares y personales de la salud para resolver cualquier emergencia en este tipo de pacientes donde las mas usuales son las caídas y la bronco aspiración.

Hacer mención a los familiares de cual y que tan importante es conocer esta enfermedad desde su sintomatología no motora además de que no es diagnosticada a tiempo así es que esta enfermedad va afectando los demás sistemas, recordarle al paciente y familia que esta enfermedad no tiene cura y con la terapia farmacológica solo se busca mantener distantes los episodios de temblor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kiernan J.A, MB, ChB, PhD, DSc. Barr El sistema nervioso humano un punto de vista anatómico, Editorial Mc Graw Hill, Octava Edición, 2006 México, pp. 3 -12, 14-36, 53- 63, 65-77,86 – 122.
2. Sadler T.W, PhD, Langman Embriología Médica, Editorial Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, 12ª Edición, 2012, pp: 63- 85, 287- 320.
3. Golan D.E, Tashjian A.H, Armstrong E.J, Armstrong A.W, Principios de farmacología Bases fisiopatologías del tratamiento farmacológico, Tercera Edición, Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins, España,2012, pp: 93- 108.
4. Fuller GN, Burger PC (1990). «Nervus terminalis (cranial nerve zero) in the adult human». *Clin. Neuropathol.* **9** (6): 279–83.
5. Meredith M (mayo de 2001). «Human vomeronasal organ function: a critical review of best and worst cases». *Chem. Senses* **26**(4): 433–45.
6. Fields, R. Douglas (febrero de 2007). «Sex and the Secret Nerve». *Scientific American Mind*.
7. <http://www.blogdebiologia.com/medula-espinal.html>
8. http://agrega.educacion.es/repositorio/14062013/46/es_2013061412_9103939/SistemaNervioso/sistema_nervioso_autnomo.html
9. Fauci A.S, MD, Braunwald E, MD, Kasper D.L, MD, Longo D.L, MD, Hauser S.L, MD, Jameson J.L, MD, PhD, Loscalzo J, MD, PhD. Harrison Principios de Medicina Interna, Editorial Mc Graw Hill, 17a Edición, México 2008, Vol I y II, Vol. II, pp: 2545-2559.
10. Hall J.E, PhD, Guyton A.C, Tratado de fisiología médica , Editorial Elsevier, duodécima edición, España, pp: 691, 693,694, 727
11. Grossman S, Mattsoon P, Fisiopatología de Porth, 9na Edición, Editorial W&W, España,2014, pp: 452-460.
12. Dirks SJ, Paunovich ED, Terezhalmay GT, Chiodo LK. The patient with Parkinson´s disease. *Quintessence Int* 2003 May; 34 (5): 379-93.
13. Raudino F, The Parkinson disease before James Parkinson. *Neuro Sci* 2011 Oct 8 (Epub ahead of print).

14. Guía de práctica clínica GPC, Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Parkinson Inicial y avanzada en el tercer nivel de atención, Gobierno Federal, Consejo de Salubridad General. CIE-10:G00-G99, Enfermedades del sistema nervioso central G20 Enfermedad de Parkinson GPC Diagnóstico y Tratamiento de la enfermedad de Parkinson inicial y avanzada en el tercer nivel de atención ISBN en trámite.
15. Ganong W.F, MD, Fisiología médica, Editorial Manual moderno México 2006, pp: 193- 211, 213-242.
16. Farreras P, Rozman C, Cardellach, L.F, Medicina Interna Trastornos, Editorial Elsevier, Tomo I y II, Decimaséptima Edición, Tomo II, 2012, pp: 1362- 1369.
17. Rodríguez M, Villar A, Valencia C, Cervantes A, Características epidemiológicas de pacientes con enfermedad de Parkinson de un hospital de referencia de México, Arch Neurocienc (MEX) Vol.16, No. 2:64- 68; 2011.
18. Rojo A. Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson, En: Rey Pérez A. Enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010, pp 1-18.
19. Jankovic J. Progression of Parkinson's disease. Are we making progress in charting the course, Arch Neurol, 2005; 62: 351- 352.
20. Luquin Puido MR, Sánchez Pernaute R. Investigación básica en la enfermedad de Parkinson ¿Por dónde y hacia dónde vamos? En Mateos V, Luquin MR, Fronteras actuales en enfermedad de Parkinson. Madrid: Editorial Luzans, 2010, pp: 7-24.
21. Tan EK, Reichmann H, Causas de la enfermedad de Parkinson: genética ambiente y patogenia, En: La enfermedad de Parkinson. New York: Editorial Oxford University Press; 2011, pp: 272-282.
22. Dickson DW, Neuropathology of Parkinsonian Disorders, En: Jankovic J, Tolosa E, Parkinson's disease & movement disorders, 5th ed, Texas: Editorial Lippincott Williams & Wilkins; 2007, pp: 272-282.
23. Goldwurm S, Zini M, Mariani L, Tesei S, Miceli R, Sironi F, et al Evaluation of LRRK2 G2019S penetrance: relevance for genetic counseling in Parkinson disease. Neurol, 2007; 68:1141- 3.
24. Moore O, Shifrin C, Levin S, Knaanin J, Gliadi N, Do Ashkenazi Jew patients with Parkinson's disease want to be acquainted about their G2019S mutation status in the LRRK2 gene? Mov Disord, 2007: Suppl 16:131.
25. Vidrio Morgado H, Alonso Vilatela ME, López López M, Factores genéticos involucrados en la susceptibilidad para desarrollar enfermedad de Parkinson, Salud mental, 2007; 30:16-24.

26. López M, Guerrero J, Yescas P, et al. Epolipoprotein E epsilon 4 allele is associated with Parkinson disease risk, Lang A, Poewe W, Toward a redefinition of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2012;27:54-64.
27. Stern MB, Lang A, Poewe W. toward a redefinition of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012; 27: 54-64.
28. Siderowf A, Lang AE. Premotor Parkinson's disease: Concepts and definitions, *Mov Disord* 2012;27 (5): 608- 24. Gaig C, Tolosa E, When does Parkinson's disease begin? *Mov Disord* , 2009;24 (Suppl2):S656-S664.
29. Desplats P, Lee HJ, Bae EJ. Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of aphasynuclein. *Proc Natl Acad Sci*, 2010; 106: 13010-13015.
30. Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, Phenotype, genotype and worldwide genetic penetrance of LRRK2- associated Parkinson disease: a case-control study. *Lancet Neurol*, 2008; 7: 583- 590.
31. Savica R, Rocca WA, Ahlskog JE, When does Parkinson disease start?, *Arch Neurol*, 2010;67:798-801.
32. Nakayama Y, Washio M, Mori M, Oral health conditions in patients with Parkinson's disease. *J Epidemiol*, 2004; 14 (5): 572-80.
33. Alexander RE, Gage TW, Parkinson's disease: an update for dentists, *Gen Dent*, 2000; Sep-Oct;48(5):572-80.
34. Fiske J, Hyland K, Parkinson's disease and oral care, *Dent Update* 2000; Mar;27(2):58-65.
35. Werink CD, Bots-van't Spijker PC, de Baat C, Specialties in dentistry, Salivary flow and swallowing in Parkinson's disease, *Ned Tijdschr Tandheelkd* , 2006; Dec;113(12):502-5.
36. Bakke M, Larsen SL, Lautrup C, Karlsborg M, Orofacial function and oral health in patients with Parkinson's disease , *Eur J Oral Si* 2011;Feb : 119(1):27-3.
37. Kalf JG, De Swart BJ, Borm GF, Bloem BR, Munneke M, Prevalence and definition of drooling in Parkinson's disease: a systematic review, *J Neurol* 2009, Sep; 256 (9):1391-6.
38. Van Lieshout PH, Steele CM, Lang AE, Tongue control for swallowing in Parkinson's disease: effects of age, rate, and stimulus consistency. *Mov Disord*, 2011, Aug 1; 26 (9): 1725-9, Clifford et al.
39. Clifford TJ, Warsi MJ, Burnett CA, Lamey PJ, Burning mouth in Parkinson's disease sufferers , *Gerodontology*, 1998;15(2):73-8.
40. Einarisdóttir ER, Gunnsteinsdóttir H, Hallsdóttir MH, Sveinsson S, Jónsdóttir SR, Olafsson VG Schwaz et al.
41. Schwarz J, Heimhiler E, Storch A, Increased periodontal pathology in Parkinson's disease *J. Neurol* , 2006; May;253(5): 608-11.

42. Makzoume JE, Complete denture prosthodontics for a patient with Parkinson's disease using the neural zone concept clinical report, *Gen Dent*, 2008; May-Jun; 56(4):12-6.
43. Rodriguez Pupo J.M, Diaz Rojas Y.V, Diaz Rojas V, Rojas Rodriguez Y, Rodriguez Y, Aguilera R, Articulo de revisión actualización en enfermedad de Parkinson idiopática; hospital docente Universitario Vladimir Ilich Lenin Holguin Cuba, 08042013, pp 163-177.
44. Friedlander AH, Mahler M, Norman KM, Ettinger RL, Parkinson disease: systemic and orofacial manifestations, medical and dental management, *H Am Dent Assoc* 2009; Jun; 140 (6):658-69.
45. Proulx M, De Courval F, Wiseman M, Panisset M, Salivary production in Parkinson's disease, *Mov Disorders*, 2005 Feb; 20 (2): 204-7
46. Van Lieshout PH, Steele CM, Lang AE, Tongue control for swallowing in Parkinson's disease: effects of age, rate, and stimulus consistency, *Mov Disord*, 2011 Aug 1; 26 (9):1725-9.
47. Boczarska – Jedynek M, Opala G, Sleep disturbances in Parkinson's disease, *Neurol Neurochir Pol* 2005; Sep-Oct; 39(5):380-8.
48. Martin HL, Teismann P, Glutathione – a review on its role and significance in Parkinson's disease, *FASEB J* 2009; Oct; 23(10):3263- 72
49. Derkinderen P, Rouaud T, Lebouvier T, Bruley des Varannes S, Neunlist M, De Giorgio R, Parkinson disease : the enteric nervous system spills its guts, *Neurology* 2011; Nov 8:77.
50. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al, Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030, *Neurology* 2007; Jan 30:68 (5):384-6.
51. Buamann CR, Epidemiology, diagnosis and differential diagnosis in Parkinson's disease tremor, *Parkinsonism Relat Disord* 2012; Jan:18 Suppl 1:S90-2.
52. Hobson De Clinical manifestations of Parkinson's disease and parkinsonism, *Can J Neurol Sci* 2003 Mar; 30 Suppl 1:S2-9.
53. Tison F, Diagnostic criteria of Parkinsonian syndromes, *Rev Neurol (Paris)* 2003; May: 159 (5 Pt2):3S19-.23.
54. Mehndiratta M, Garg RK, Pandey S, Nonmotor symptom complex of Parkinson's disease an under recognized entity, *J Assoc Physicians India* 2011; May:59:302-8.
55. Gasser T, Update on the genetics of Parkinson's disease, *Mov Disord* 2007; Sep 22 Suppl 17:S343-50.

56. Van deerendse H, Berg WD, Heep DH, Dijkstr AA, Rozemuller JA, Foncke E, Patterns of alphasynuclein pathology in incidental cases and clinical subtypes of Parkinson's disease, *Parkinsonism Relat Disord* 2012; Jan:18 Suppl 1:S28-30.
57. Parkinson J, *An Essay on the shaking Palsy* (2002), J. *Neuropsychiatry Clin Neuro Sci*, 14:223-236.
58. Pannkrats N, Foround T, Genetics of Parkinson disease, *Genet Med*, 2007;9:801- 811.
59. Rascol O, Neuroprotección y modificación de la enfermedad de Parkinson, En: *la enfermedad de Parkinson*, New York: Editorial Oxford University Press; 2011, pp. 113-124.
60. Aspira AHV, Schrag A, El tratamiento en la enfermedad de Parkinson temprana. En: *la enfermedad de Parkinson*, New York; Ed Oxford University Press; 2011, pp.55-69.
61. Hauser Ra, Lew MF, Hurtig HI, Ondo WG, Wojcieszek J, Fitzer-Attas CJ, Longterm outcome of early versus delayed rasagiline treatment in early Parkinson's disease, *Mov Disord*, 2009;24 (4):564-73.
62. Martinez Torres I, Limounsín P, Cirugía en la enfermedad de Parkinson, En: *la enfermedad de Parkinson*, New York: editorial Oxford University Press; 2011, pp 99-111.
63. Meta SH, Seit KD, Tratamiento de los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson: genética, ambiente y patogenia, En: *la enfermedad de Parkinson*, New York: Editorial Oxford University Press; 2011, pp 83-97.
64. <https://www.adlershop.ch/p8311/carbidopa-levodopa-sandoz-cr-tabl-25-100mg-100-stk>
65. <http://grupocmc.mx/producto/pramipexol-tab-0-50-mg-c30-ultra/>
66. <http://drgarcia-tornel.blogspot.com/2011/01/la-amantadina-un-medicamento.html>.
67. Lavero – Ibarra P, Gil- Alzueta MC, Abordaje práctico de las discinesias en la enfermedad de Parkinson, *Rev Neurol*, 2012;54 (Supl 5): S33-40.
68. Díaz – Maroto I, Fernández- Díaz E, Palazón – García E, Perona- Moratalla AB, García- Muñozguren S, Estimulación cerebral profunda en la enfermedad de parkinson, *Rev Neurol*, 2012; 54 (Supl 5):S1-8.
69. Noble C, Modes of drug delivery used to manage Parkinson's disease, *Nurs Times* 2006; Aug 8-14; 102(32):30-2.
70. Siderowf A, Parkinson's disease: clinical features epidemiology and genetics, *Neurol Clin* 2001;19 (3):565-78.

71. Gibb WR, Less AJ, The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:745-52.
72. Ondo WG, Hunter C, Moore W. A double-blind placebo-controlled trial of botulinum toxic B for sialorrhea in Parkinson's disease, *Neurology* 2004; Jan 13; 62(1):37-40.
73. Ishhara A, Miyachi T, Nakamura T, Ohtsuki T, Kimura Y, Kihira K, Yamawaki T, Matsumoto M, Relationship between 3-O-methyldopa and clinical effects of entacapone in advanced Parkinson's disease, *Hiroshima JmED Sci* 2011; Sep;60 (3):57-62.
74. Kalenka A, Hinkelbein J, Anaesthesia in patients with Parkinson's disease, *Anaesthesist* 2005; Apr; 54 (4):401-9..
75. Müller F, O'Rahilly R (2004). «Olfactory structures in staged human embryos». *Cells Tissues Organs (Print)* **178** (2): 93–116)