

11233

2  
24



**Universidad Nacional Autónoma de México**

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

**SINTOMATOLOGIA SENSITIVA EN  
LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

**FALLA DE ORIGEN**

**Tesis de Posgrado**

Que para obtener el título de:  
**ESPECIALISTA EN NEUROLOGIA CLINICA**

**P r e s e n t a :**

**Dr. Hugo Castrejón Román**

*V.Bo.*  
*Madrazo*

México, D. F.

1991



## **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 está 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.

## I N D I C E

<b>Introducción</b>	<b>1</b>
<b>Objetivo</b>	<b>2</b>
<b>Pacientes y métodos</b>	<b>3</b>
<b>Resultados</b>	<b>4</b>
<b>Comentario</b>	<b>6</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>11</b>
<b>Tablas</b>	<b>12</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>15</b>

## **INTRODUCCION.**

Se considera que el temblor, la acinesia, la rigidez y las alteraciones posturales son las manifestaciones clínicas cardinales de la Enfermedad de Parkinson (EP) (1). Lógicamente, la investigación básica y clínica han concentrado su atención en el estudio de estos signos. Sin embargo, existen otros signos y síntomas igualmente importantes que los mencionados (Cuadro 1). Algunos son manifestación de los signos cardinales como la facies en máscara lo es de la acinesia, pero otros parecen ser independientes de ellos como la depresión, la hipotensión ortostática y la demencia. (1,2,3,4).

A pesar de su importancia, no es raro que las alteraciones sensitivas en la EP pasen desapercibidas por los médicos tratantes como manifestación de la enfermedad. Estas pueden presentarse como parestesias, dolor secundario a la acinesia y rigidez o incluso dolor severo e incapacitante que llega a dominar el cuadro clínico ocasionando la solicitud de estudios innecesarios e incluso tratamiento inadecuados del paciente. En la mayoría de los casos las alteraciones sensitivas fluctúan en forma paralela a los cambios motores asociados al tratamiento con levodopa y se ha sugerido que ésta es una clave diagnóstica para determinar su etiología. En otras ocasiones el dolor intenso puede ser la primera manifestación de la enfermedad. Se ha establecido también una analogía entre estas alteraciones sensitivas y la distonía y, en base a esto, se ha propuesto una

clasificación de los fenómenos dolorosos en la EP. (Cuadro 2)  
(5).

**OBJETIVO.**

En este estudio describimos la frecuencia y algunas características de las alteraciones sensitivas en un grupo de pacientes con Enfermedad de Parkinson idiopática.

## **PACIENTES Y METODOS.**

Se estudiaron 44 pacientes sucesivos con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson idiopática vistos en la consulta externa de la Unidad de Investigación Clínica de Neurología y Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante los primeros seis meses del presente año. Se les interrogó acerca de la presencia de alteraciones sensitivas (parestias y dolor), la relación de las mismas con la ingesta de levodopa y con el inicio de las manifestaciones motoras de la enfermedad. Se interrogó además acerca de la presencia de respuestas fluctuantes al tratamiento (fenómenos de "on-off" y "Wearing-off"). En todos los pacientes con alteraciones sensitivas se descartaron enfermedades sistémicas como neuropatías, miopatías y artritis por clínica y exámenes paraclínicos apropiados. En todos los pacientes se evaluaron los signos motores con la UPRS y con la escala de Hoehn y Yahr.

## RESULTADOS.

Treinta y cuatro de los 44 (75%) pacientes (con una edad media de 50.12 +- 7.5; 29 hombres y 5 mujeres) presentaron sintomatología sensitiva. Sólo tres de éstos presentaban respuesta estable a la L-dopa y uno no tomaba medicamentos. Los demás (29 pacientes) presentaron fenómenos de "on-off" y de "wearing-off". Los síntomas sensitivos consistieron en dolor (67%), parestesias (12%) o una combinación de ambos (21%).

El dolor se refirió generalmente como de tipo muscular y los sitios más frecuentemente afectados fueron las extremidades, el cuello y las regiones lumbares. En sólo un paciente el dolor fué de tipo urente. En seis pacientes el dolor se refirió como intenso, mientras que fué de leve a moderado en 24. En sólo un caso el dolor precedió a la sintomatología motora y simulaba una compresión radicular lumbar. En dos pacientes el dolor se presentaba en el antebrazo con irradiación al hombro y se acompañaba de parestesias en la mano lo que sugería un síndrome de túnel del carpo. En estos últimos tres casos se descartó la lesión de nervio periférico con estudios electrofisiológicos. En el primer paciente el dolor desapareció al iniciarse el tratamiento dopaminérgico. Cuatro pacientes presentaron parestesias como único síntoma sensitivo, y en siete pacientes se presentaron acompañando al dolor. Las parestesias en todos los casos abarcaban las porciones distales de las extremidades y en sólo un paciente se detectó hipoestesia de hipoalgesia en

el dorso del pie.

En la gran mayoría de los pacientes el dolor se presentó con relación a la toma de L-Dopa. Un paciente lo presentaba durante el pico de la dosis, mientras que en veinticuatro estaba relacionado con el periodo "off". Siete de los pacientes presentaban sintomatología sensitiva sin ninguna relación a la toma de L-Dopa (Cuadro 3).

## COMENTARIO.

En 1817 James Parkinson describió la enfermedad que hoy lleva su nombre. En su monografía escribe: "En dos de los casos mencionados existían previamente síntomas de reumatismo, y en el caso IV, el brazo derecho, en el que se inició la palpitación, había sido afectado muy violentamente por dolor reumático hasta las partes distales de los dedos...la palpitación había sido precedida por un considerable periodo de tiempo, por esta afección dolorosa del brazo..." (6).

Como menciona Snider (7), los síntomas sensitivos en los pacientes con Enfermedad de Parkinson son de interés práctico para el clínico ya que crean un problema diagnóstico y en ocasiones un problema de manejo.

El diagnóstico diferencial de los síntomas sensitivos de la Enfermedad de Parkinson puede incluir artritis, cardiopatía isquémica, trauma musculoesquelético o faringitis. Consideramos que para hacer el diagnóstico de la sintomatología sensitiva como secundaria a la Enfermedad de Parkinson es necesario tener en cuenta las siguientes características: en los pacientes con respuesta fluctuantes a la L-Dopa la sintomatología desaparece durante los periodos "on", se presenta inicialmente o es más severa en el lado de inicio de la enfermedad y la exploración neurológica, aparte de los signos típicos de parkinsonismo, es negativa. Se debe recordar, sin embargo, que los pacientes con

esta enfermedad no son inmunes a otras causas potenciales de dolor y parestesias (5).

En nuestro estudio un porcentaje elevado de los pacientes presentaron síntomas sensitivos, en comparación con otros estudios (7,8,9), la mayoría de los cuales tenía una respuesta fluctuante a la L-Dopa. Ya que el nuestro es un hospital de tercer nivel esto puede deberse a atracciones iátricas (10). Parece estar bien establecido que estos síntomas sensitivos se deben a una disfunción en el sistema nervioso central. Koller ha descartado que se deban a una alteración del sistema nervioso periférico o a una disfunción autonómica. El sistema lemniscal en esta enfermedad parece estar preservado (8).

Se han encontrado cantidades significativas de dopamina en la médula espinal tanto en la rata como en el humano. Las fibras dopaminérgicas representan sólo una proporción menor de las catecolaminas totales de la médula espinal. Se calcula que la inervación por norepinefrina es diez veces mayor a la dopaminérgica mientras que la epinefrina representa entre una quinta y una décima parte de esta última. (11,12).

Las terminales axónicas dopaminérgicas se encuentran en el cuerno dorsal en todos los niveles de la médula espinal. Sus células de origen están situadas en el diencéfalo caudal en el grupo celular A11. En la médula espinal los axones descienden en parte dentro de la lámina I del cuerno dorsal en el funículo

dorsolateral. Se ha sugerido que esta vía tiene una función moduladora en el procesamiento de la información sensitiva. Se ha encontrado que la administración de agonistas y antagonistas dopaminérgicos alteran la respuesta a los estímulos nociceptivos. Además, la inhibición de la respuesta a estímulos nociceptivos provocada por agonistas dopaminérgicos desaparece cuando se utilizan bloqueadores de receptores dopaminérgicos lo que sugiere un efecto inhibitor de la dopamina en la transmisión del dolor (12).

En la Enfermedad de Parkinson los niveles de dopamina en la médula espinal se han encontrado disminuídos, aunque la diferencia con los sujetos control no fué estadísticamente significativa (5). En el hipotálamo las neuronas dopaminérgicas se encuentran preservadas en los núcleos arcuato y periventricular (13).

A pesar de encontrarse respetada esta vía dopaminérgica en la EP la sintomatología sensitiva puede ser provocada por la levodopa o sus metabolitos. Esto se sustenta en los siguientes hallazgos: la interrupción o el incremento de la dosis de L-Dopa disminuyen o anulan estos síntomas. Lo anterior puede deberse a un umbral de estimulación dopaminérgica (5). También se ha observado que en los pacientes parkinsónicos con fenómenos de "on-off" la administración de L-Dopa a dosis subumbrales produce un deterioro motor comparado con la administración del placebo, en tanto que las dosis

# ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

supraumbrales se asocian con una mejoría motora seguida de un empeoramiento por abajo del estaba basal y posteriormente un retorno espontáneo a la línea basal (14). Esto sugiere que la L-Dopa tiene un efecto inhibitor que se puede explicar por un modelo de respuesta bifásica. En las ratas los agentes dopaminérgicos tienen un efecto bifásico sobre el dolor (15).

Los neurotransmisores que se encuentran más implicados en la transmisión del dolor son la norepinefrina y la serotonina. Ambas tienen un efecto inhibitor sobre las neuronas del cuerno dorsal (16). En la Enfermedad de Parkinson existe una pérdida de ambos tipos de neuronas en el tallo cerebral (17,18,19), y se ha encontrado que al aumentar la liberación de estos neurotransmisores con metilfenidato la sintomatología dolorosa desaparece (20). Estos mismos autores encontraron una ausencia de efecto placebo en sus pacientes y sugieren que puede existir también una disminución de las endorfinas.

Por lo tanto, la fisiopatología de las alteraciones sensitivas en la Enfermedad de Parkinson parece ser un fenómeno complejo en el que coexisten alteraciones en estos tres sistemas descendentes además de la participación de otros moduladores, especialmente peptidérgicos (5,20).

En cuanto al tratamiento de estas manifestaciones se recomienda aplicar las medidas para aumentar la duración del periodo "on". Es decir, las dosis de L-Dopa en cantidad y frecuencia o

agregar o sustituirla por un agonista dopaminérgico de mayor duración como la bromocriptina. Se ha sugerido también agregar antidepresivos tricíclicos o relajantes musculares (5,20,21).

## CONCLUSIONES.

1. Los síntomas sensitivos en la Enfermedad de Parkinson tienen una alta prevalencia en los pacientes con respuestas fluctuantes a la L-dopa.
2. Se puede sospechar que estos síntomas son secundarios a esta enfermedad cuando guardan una relación clara con la ingesta de L-dopa.
3. El mecanismo fisiopatológico de su producción no es claro pero parece haber una inhibición de la vía dopaminérgica diencefaloespinal por la L-dopa o sus metabolitos.
4. También están relacionados con una pérdida de neuronas del tallo cerebral que dan origen a vías inhibitoras catecolaminérgicas de las neuronas del asta posterior.
5. Otros sistemas de neurotransmisores como las endorfinas y neuropéptidos también están implicados en su aparición.
6. Su tratamiento consiste en la modificación de dosis de la L-dopa y la adición de medicamentos dopaminérgicos con el fin de aumentar la duración de los periodos "on".

**Cuadro 1. MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA ENFERMEDAD DE  
PARKINSON**

Temblor  
Rigidez  
Acinesia  
Alteraciones posturales  
Alteraciones de la marcha  
Fatiga  
Sialorrea  
Seborrea  
Micrografia  
Alteraciones oculomotoras  
Hipofonia  
Lenguaje monótono  
Demencia  
Depresión  
Alteraciones del lóbulo frontal  
Alteración en la atención y concentración  
Hipotensión postural  
Alteraciones esfinterianas  
Dolor  
Parestesias

Tonado de referencias 1-4

**Cuadro 2. CLASIFICACION DEL DOLOR ASOCIADO A LA ENFERMEDAD DE  
PARKINSON\***

- A. Dolor antes del diagnóstico de la Enfermedad.**
- B. Dolor en el periodo "off" (sin distonía) en los pacientes con respuesta fluctuante a la L-Dopa.**
  - 1. Dolor matutino
  - 2. Dolor durante "off" máximo
  - 3. Dolor del inicio de la dosis.
  - 4. Dolor del final de la dosis.
- C. Dolor durante el pico de la dosis.**

\* Modificado de referencia 5

**Cuadro 3. SINTOMATOLOGIA SENSITIVA EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON RELACIONADA A LA INGESTA DE L-DOPA Y MANIFESTACIONES MOTORAS.**

<b>A. Con síntomas sensitivos antes del diagnóstico</b>	<b>1</b>
<b>B. Con síntomas sensitivos durante el periodo "off"</b>	<b>24</b>
1. Matutinos	3
2. Durante "off" máximo	15
3. Al inicio de la dosis	4
4. Al final de la dosis	2
<b>C. Con síntomas sensitivos en pico de dosis.</b>	<b>1</b>
<b>D. Con síntomas sensitivos sin relación a toma de L-Dopa</b>	<b>7</b>
<b>Total</b>	<b>33</b>

UNIDAD DE INVESTIGACION CLINICA EN NEUROLOGIA Y NEUROCIROLOGIA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, C.M.N. 1991.

**BIBLIOGRAFIA.**

1. Delwaide PJ, Gonce M: Pathophysiology of Parkinson's signs. En: Jancovic J, Tolosa E, Ed. Parkinson's Disease and Movement Disorders. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1988:59-73.
2. McDowell F, Lee J: Extrapyrarnidal disease. En Baker AB, Baker LH (Editores): Clinical Neurology, Nueva York, Harper & Row, Publishers, 1974, cap. 26.
3. Mayeux R, Stern Y, Rosen J, Leventhal J: Depression, intellectual impairment and Parkinson's disease. Neurol 1981;31:645-650.
4. Gibb WRG. Dementia and Parkinson's Disease. Br J Psych 1989;154:596-614.
5. Quinn NP, Koller WC, Lang AE, Marsden CD. Painful Parkinson's disease. Lancet 1986;1:1366-1369.
6. Parkinson J. An essay on the shaking Palsy. London, Sherwood, Neely and Jones, 1817,p 147-148
7. Snider SR, Fahn S, Isgreen WP, Cote LJ. Primary sensory symptoms in parkinsonism. Neurol 1976;26:423-429

8. Koller WC. Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Neurol* 1984;34:957-958.
9. Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron DG: Pain in idiopathic Parkinson's disease. *Neurol* 1985 (Suppl 1) 35:200.
10. Feinstein AR. Clinical Epidemiology. The architecture of clinical research. Philadelphia: Saunders. 1985:278.
11. Commissiong JW, Sedgwick EM. Dopamine and noradrenaline in human spinal cord. *Lancet* 1975;1:347.
12. Lindvall O, Björklund A, Skagerberg G. Dopamine Containing Neurons in the Spinal Cord: Anatomy and some functional aspects. *Ann Neurol* 1983;14:225-260
13. Matzuk MM, Saper CB, Preservation of hypothalamic dopaminergic neurons in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1985;18:552-555
14. Nutt JG, Gancher ST, Woodward WR. Does an inhibitory action of levodopa contribute to motor fluctuations? *Neurol* 1988; 38:1553-1557.
15. Paalzow GHM, Paalzow LK. Opposing effects of apomorphine on pain in rats: evaluation of the dose-response curve. *Eur J Pharmacol* 1983;88:27-35.

16. Fields HL, Basbaum AI: Brainstem control of spinal pain transmission neurons. *Ann Rev Physiol* 1978;40:193-221.
17. Marsden CD. Neurotransmitters and CNS disease: Basal ganglia disease. *Lancet* 1982;1141-1146.
18. Halliday GM, Li YW, Blumbergs PC y cols. Neuropathology of immunohistochemically identified brainstem neurons in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990;27:373-385.
19. Saper CB, Sorrentino DM, German DC, de Lacalle S. Medullary catecholaminergic neurons in the normal human brain and in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1991;29:577-584.
20. Cantello R, Aguggia M, Gilli M, y cols. Analgesic action of Methylphenidate on parkinsonian sensory symptoms. Mechanisms and pathophysiological implications. *Arch Neurol* 1988;45:973-976.
21. Jankovic J, Marsden CD. Therapeutic Strategies in Parkinson's disease. En: Jankovic J, Tolosa E, ed. *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore: Urban & Schwarzenberg 1988:95-119.