



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---



## **FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON Y  
SUS CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS.

**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:

DANIELA ZAMORA ZAVALA

TUTOR: C.D. RICARDO MICHIGAN ITO MEDINA

Cd. Mx.

2021



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.

A mi madre, Sofía Zavala Ayala quien a lo largo de toda mi vida ha sido el pilar que me sostiene. A ella le debo lo que soy y lo que tengo. Sus regaños, su apoyo absoluto, sus consejos, desvelos junto conmigo han brindado resultados y hoy estoy a un paso de cosechar lo que juntas hemos sembrado. Gracias por confiar y creer siempre en mí, porque si no fuera por ti y a tu lado no habría podido llegar tan lejos.

Agradezco a Dios porque me dio la vida, la oportunidad de ser y existir en este maravilloso mundo. Por darme salud y fuerzas para convertirme en quién soy ahora, por permitirme caminar al lado de mi mamá y alcanzar mis metas.

A mis tías Rosario, Olga y mis primas Diana y Mariana por estar conmigo siendo parte de la realización de éste proyecto, agradezco enormemente su ayuda. Al resto de mi familia, tanto a mi abuela, tíos y primos que siempre han tenido palabras de aliento para mí.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por abrirme sus puertas y permitirme ser parte de su comunidad, porque es y será siempre una casa a la que regresar y sentirme cobijado y feliz en sus puertas.

A mis maestros y asesor que generosamente transmitieron sus conocimientos para mi formación profesional, a todos aquellos que fueron más que maestros unos excelentes amigos por compartir estos años de estudios y prácticas, gracias.

A mis compañeros y amigos, de manera muy especial a Ana Itzel Ruiz Moreno, con la que he podido compartir risas, éxitos, pero también llantos, decepciones y por su ayuda incondicional.

A Stephanie Daniela Araujo Salgado por su amistad, consejos, apoyo y aliento para avanzar en el inicio de muchos otros sueños por cumplir.

A Ricardo Jaziel Gómez Torres (QEPD) por haberme permitido conocerte, recorrer contigo un pedacito de camino, por abrirme tu corazón; hoy sé que desde donde te encuentres estarás orgulloso de mí y disfrutarás conmigo este logro.

Y por último, pero no menos importante a mi compañero y cómplice Alejandro Vázquez Galván, que me ha brindado su apoyo en diferentes momentos, ha estado a mi lado para animarme y alegrarme cuando las cosas se ponen difíciles, ha compartido conmigo lo que soy y en lo que me he convertido ¡gracias por estar presente siempre!

## **“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”**

*Daniela Zamora*

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>6</b>
<b>ANTECEDENTES Y PREVALENCIA .....</b>	<b>7</b>
<b>CAPITULO I. ENFERMEDAD DE PARKINSON.....</b>	<b>10</b>
<b>1.1 ETIOLOGÍA.....</b>	<b>11</b>
<b>1.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS .....</b>	<b>12</b>
1.2.1 Bradicinesia	
1.2.2 Temblor en reposo	
1.2.3 Rigidez	
1.2.4 Inestabilidad postural	
<b>1.3 DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y DIFERENCIAL .....</b>	<b>16</b>
1.3.1 Parkinsonismo atípico	
1.3.1.1 Atrofia multisistémica	
1.3.1.2 Parálisis supranuclear progresiva	
1.3.1.3 Síndrome cortico basal	
<b>1.4 FACTORES AMBIENTALES.....</b>	<b>25</b>
<b>1.5 GENÉTICA.....</b>	<b>27</b>
<b>CAPÍTULO II. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO .....</b>	<b>31</b>
<b>2.1 LEVODOPA .....</b>	<b>32</b>
<b>2.2 AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS .....</b>	<b>35</b>
<b>2.3 INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA TIPO B (iMAO-B).....</b>	<b>37</b>
<b>2.4 AMANTADINA.....</b>	<b>39</b>
<b>2.5 ANTICOLINÉRGICOS .....</b>	<b>40</b>
<b>2.6 INHIBIDORES DE LA CATECOL- O – METILTRANSFERASA (i-COMT)..</b>	<b>41</b>
<b>2.7. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>43</b>

<b>2.8 TRATAMIENTO DE SIGNOS NO MOTORES.....</b>	<b>48</b>
2.8.1 Síntomas autonómicos	
2.8.2 Síntomas mentales	
<b>CAPITULO III. OTROS TRATAMIENTOS MÉDICOS.....</b>	<b>55</b>
<b>3.1 ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA (ECP) .....</b>	<b>55</b>
<b>3.2 IMPLANTE NEURONAL.....</b>	<b>61</b>
<b>3.3 TERAPIA GÉNICA.....</b>	<b>62</b>
<b>3.4 FACTORES DE PREVENCIÓN.....</b>	<b>63</b>
<b>CAPITULO IV. MANEJO ODONTOLÓGICO .....</b>	<b>64</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>70</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>72</b>



---

## INTRODUCCIÓN

Clasificada como la segunda enfermedad neurodegenerativa más común, la EP se manifiesta con síntomas motores y no motores; la incidencia aumenta notablemente con la edad sumando cada año casos nuevos, provocando, entre otras afecciones, dificultad en la masticación y el habla, dolor orofacial, síntomas de la articulación temporomandibular y fractura, alteraciones que debe atender el Cirujano Dentista.

En México se ha reportado una tasa creciente de 6.7 casos por 100,000 habitantes en 2014 a 9.5 en 2015 y hasta 10.3 en 2016. De acuerdo con el conteo de población y vivienda del INEGI realizado en 2010. Se ha estimado una prevalencia entre 40 a 50 casos por cada 100,000 habitantes/año. En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía es la cuarta causa de consulta. Afecta actualmente de 4.1 a 4.6 millones de personas mayores de 50 años calculándose que para el año 2030 esta cifra será duplicada convirtiéndose en un problema de salud pública.<sup>8,43</sup>

El objetivo de este trabajo es conocer las repercusiones del tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson en el campo odontológico, ya que conlleva diversas manifestaciones en la cavidad bucal, las cuales se deben atender a tiempo a fin de contribuir a que los pacientes con EP mejoren su calidad de vida.



---

## ANTECEDENTES Y PREVALENCIA

La enfermedad de Parkinson (EP) fue descrita por James Parkinson en su publicación de 1817, "Ensayo sobre la parálisis temblorosa". Parkinson era un boticario cirujano con amplios intereses fuera de la medicina, incluidas la geología y la paleontología. También fue un fuerte activista por el cambio social y un panfletista político, escribiendo bajo el seudónimo de "Viejo Hubert".<sup>1,17,36</sup>

Uno de los datos más antiguos acerca de la Enfermedad de Parkinson se encuentra en papiros egipcios correspondientes a la Dinastía XIX (1500-1200a.C), donde se evoca la sialorrea de los pacientes con esta enfermedad al detallar a un rey al cual "la edad había aflojado su boca" y "escupía continuamente".

La Ayurveda o antiguo sistema de medicina tradicional de la India, fue publicada alrededor de 1000a.C y en ella se menciona a la *kampvata* (temblor), enfermedad que se caracteriza por el escaso movimiento, exceso de saliva, somnolencia y mirada "reptiliana". Se conoce también que en el *Tratado de medicina tradicional china*, que data alrededor de 800 a.C, se describen personas con temblor cefálico y de manos cuya explicación era atribuida a la edad.

Durante siglos desapareció la información relativa a la EP, quizá debido a las numerosas batallas territoriales, que disminuyó la esperanza de vida de los pobladores de esos tiempos.

Las posteriores descripciones que parecen relacionarse con la EP vuelven a emerger a partir del siglo XVII: en 1641, el famoso doctor Nicolaes Tulp retomó el término "temblor".





---

Silvo de La Boe habló de las características del temblor de acción y en reposo, descripción por la que fue señalado por Parkinson en su ensayo.<sup>21</sup>

Más de medio siglo después del ensayo de Parkinson, Charcot, jefe del Servicio de Neurología del hospital Salpêtrière de París, Francia, y el neurólogo más célebre del siglo XIX, sugirió el término epónimo "la maladie de parkinson". A Charcot no le gustó el término parálisis temblorosa porque había demostrado en sus conferencias que los pacientes con la enfermedad tenían una fuerza normal, y llamó la atención sobre el hecho de que había algunos casos en los que el temblor de reposo estaba ausente. Charcot también es quien relacionó por primera vez la rigidez con la enfermedad y señaló que es el signo cardinal de la misma, logrando diferenciarla de la espasticidad, y destacó la expresión facial congelada y el incremento de saliva.<sup>20,21</sup>

En 1913, el patólogo Friederich Lewy describió las inclusiones citoplasmáticas de alfa-sinucleína localizadas en neuronas del núcleo motor dorsal del nervio vago y del núcleo basal de Meynert. Estas inclusiones recibieron posteriormente la denominación de cuerpos de Lewy. En 1919, Konstantine Trétiakoff dio nombre a la sustancia negra, detalló su localización y asoció la pérdida de neuronas en ésta zona como parte de los hallazgos de la EP.<sup>21</sup>

Arvid Carlsson en 1957 descubrió que el agotamiento de la dopamina del cerebro de los conejos mediante el uso de reserpina, hacía que se volvieran lentos y rígidos, similar a los síntomas de la EP. También descubrió que inyectar a los conejos con L-dopa revirtió estos síntomas.

Hablando estadísticamente, predomina más en hombres que en mujeres, la EP es poco común en personas menores de 40 años, perjudica a entre 100 y 200 personas mayores de 40 años por cada 100.000 y del 1-3% de la población mayor de 65 años, aproximadamente de siete a diez millones de



---

personas en todo el mundo, la incidencia aumenta de 5 a 10 veces desde la sexta a la novena década de la vida, éste censo aumentará considerablemente en el futuro.

Las estimaciones de número de casos nuevos por año de la EP oscilan entre 8 y 18, por 100.000 personas-año.<sup>17,19,22</sup>

La mortalidad no se incrementa, en comparación con los individuos no afectados, en la primera década después del diagnóstico de EP, pero crece a partir de entonces. A medida que la población mundial envejece, se espera que la prevalencia de la EP se agrande drásticamente, duplicándose en las próximas dos décadas. Acompañando este aumento, la carga social y económica de la EP se intensificará, a menos que se identifiquen tratamientos, curas o medios de prevención más efectivos.<sup>17,23</sup>



## CAPITULO I. ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo complejo que cursa con una combinación de síntomas motores, autonómicos y mentales, desde el punto de vista patológico, se trata de la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la parte compacta de la sustancia negra (SNc).Fig.1<sup>1,26,45</sup>

La edad media de inicio de esta enfermedad, es cercana a los 60 años y el riesgo de por vida es de -2% para los varones y 1-3% para las mujeres.<sup>1, 22,23</sup>

Los pacientes carecen de un conocimiento de cómo progresará su enfermedad en el futuro y la capacidad de integrar los cambios de síntomas a largo plazo con los efectos de los medicamentos en curso.<sup>14</sup>

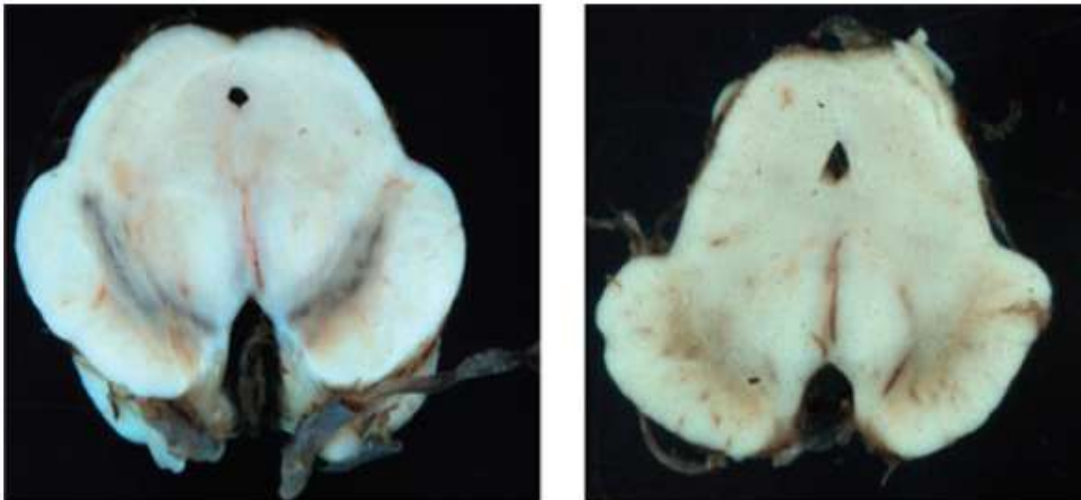


Fig. 1 Piezas patológicas de un paciente con enfermedad de Parkinson (EP) en comparación con un testigo sano que demuestran disminución del pigmento SNc en EP (derecha) en comparación con el testigo (izquierda).<sup>1</sup>



## 1.1 ETIOLOGÍA

Los síntomas de la enfermedad de Parkinson pueden ser explicados por la prominente pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (SN). Esta pérdida es causada, probablemente, por la sobreexpresión de proteínas tales como la  $\alpha$ -sinucleína y por su mal plegamiento, lo que genera una malformación estructural.

Esta anomalía lleva a la disfunción de la cadena respiratoria neuronal y a la formación de cuerpos de Lewy que son inclusiones citoplasmáticas que incluyen agregados insolubles de alfa-sinucleína.<sup>3,13,17</sup>

La mayoría de los casos de EP probablemente tienen una etiología multifactorial, como resultado de los efectos combinados de factores ambientales y genéticos. La exposición a sustancias químicas tóxicas y las lesiones en la cabeza pueden aumentar el riesgo de enfermedad de Parkinson, mientras que ciertos factores del estilo de vida logran reducir el riesgo. Los factores de susceptibilidad genética consiguen modificar los efectos de la exposición ambiental. Aunque las mutaciones identificables en ciertos genes causan la EP en alrededor del 5% al 10% de los casos, estas mutaciones están ausentes en la mayoría de las personas con EP.<sup>17,19,29</sup>



## 1.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Desde el punto de vista clínico, la EP se caracteriza por temblor en reposo, rigidez, bradicinesia (lentitud) y trastorno de la marcha con inestabilidad postural, rasgos conocidos como los “signos cardinales” de la enfermedad. Las manifestaciones adicionales incluyen congelación de la marcha, dificultad para hablar, deglución alterada, trastornos autonómicos y una serie de manifestaciones no motoras que incluyen alteraciones sensitivas, trastornos del estado de ánimo, disfunción del sueño, deterioro cognitivo y demencia.<sup>1,7,18</sup>

Tabla. 1

MANIFESTACIONES CARDINALES	OTRAS MANIFESTACIONES MOTORAS	MANIFESTACIONES NO MOTORAS
<b>Bradicinesia</b>	Micrografía	Anosmia
<b>Temblor en el reposo</b>	Facies de máscara (hipomimia)	Alteraciones sensitivas (como dolor)
<b>Rigidez</b>	Disminución de parpadeo	Trastornos del ánimo (como depresión)
<b>Inestabilidad postural</b>	Sialorrea	Alteraciones del sueño
	Voz apagada (hipofonía)	Alteraciones del sistema autónomo
	Disfagia	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipotensión ortostática</li><li>• Alteraciones del tubo digestivo</li><li>• Alteraciones de las vías genitourinarias</li><li>• Disfunción sexual</li></ul>
	Bloqueo motor (“freezing”)	Deterioro cognitivo/demencia

Tabla. 1 Cuadro clínico de la enfermedad de Parkinson.<sup>1</sup>



### 1.2.1 Bradicinesia

Se refiere a la lentificación progresiva de los movimientos y abarca las dificultades en la planeación, iniciación y ejecución de tareas que requieran movimientos secuenciales y simultáneos. Inicialmente el paciente percibe mayor lentitud en sus reacciones o al realizar tareas de la vida diaria, en especial aquellas en las que se ve involucrada la motricidad fina.

Es posible distinguirla de otras, realizando pruebas que impliquen algún movimiento repetitivo que se haga lo más rápido y amplio que el paciente sea capaz (abrir y cerrar la mano, golpear el índice con el pulgar o marcar el paso con el pie en el piso).

La bradicinesia también se manifiesta en disartria con monofonía e hipofonía, hipomimia (poca expresión facial, conocida como facies de jugador de poker), sialorrea, dificultad para deglutir, disminución del parpadeo y del braceo durante la marcha. <sup>1,2,31.</sup>

### 1.2.2 Temblor en reposo

Suele ser inicialmente unilateral, con una frecuencia de 3-6 Hz, amplitud variable, cesa al realizar movimientos voluntarios o durante el sueño, y afecta generalmente la parte distal de la extremidad (signo del contador de monedas, movimiento repetitivo de frotamiento del pulgar sobre el índice), aunque otras partes del cuerpo como los labios, la barbilla, la mandíbula y las piernas también pueden afectarse, sin llegar a comprometer el cuello, la cabeza o la voz. <sup>1,2,46</sup>



### 1.2.3 Rigidez

Se evidencia en el aumento de la resistencia durante los diferentes movimientos pasivos de la extremidad (flexión, extensión o rotación alrededor de una articulación), conocida como signo de la rueda dentada y puede ser reforzada mediante la maniobra de Froment (movimiento de la extremidad contralateral a la examinada). La rigidez puede aparecer tanto proximal como distal y está asociada con dolor, especialmente de hombro. La rigidez de cuello y tronco lleva a una posición flexionada que cuando es extrema se conoce como camptocormia.<sup>1,2,35</sup>

### 1.2.4 Inestabilidad postural

Aparece tardíamente en la EP, es causada por la pérdida de los reflejos posturales y contribuye en gran parte al riesgo de caídas en los pacientes con esta enfermedad.<sup>1,39</sup>

Ésta se evalúa con una prueba en la cual el paciente con EP realiza más de dos pasos hacia atrás o adelante, o no responde adecuadamente con el tono postural después de hacerle una tracción rápida de los hombros hacia atrás o adelante.<sup>1,2,36</sup>

### Fase prodrómica

La fase prodrómica es cuando las manifestaciones de neurodegeneración de la enfermedad de Parkinson están presentes, pero el diagnóstico clínico clásico no es posible.<sup>6,35</sup> Fig. 2

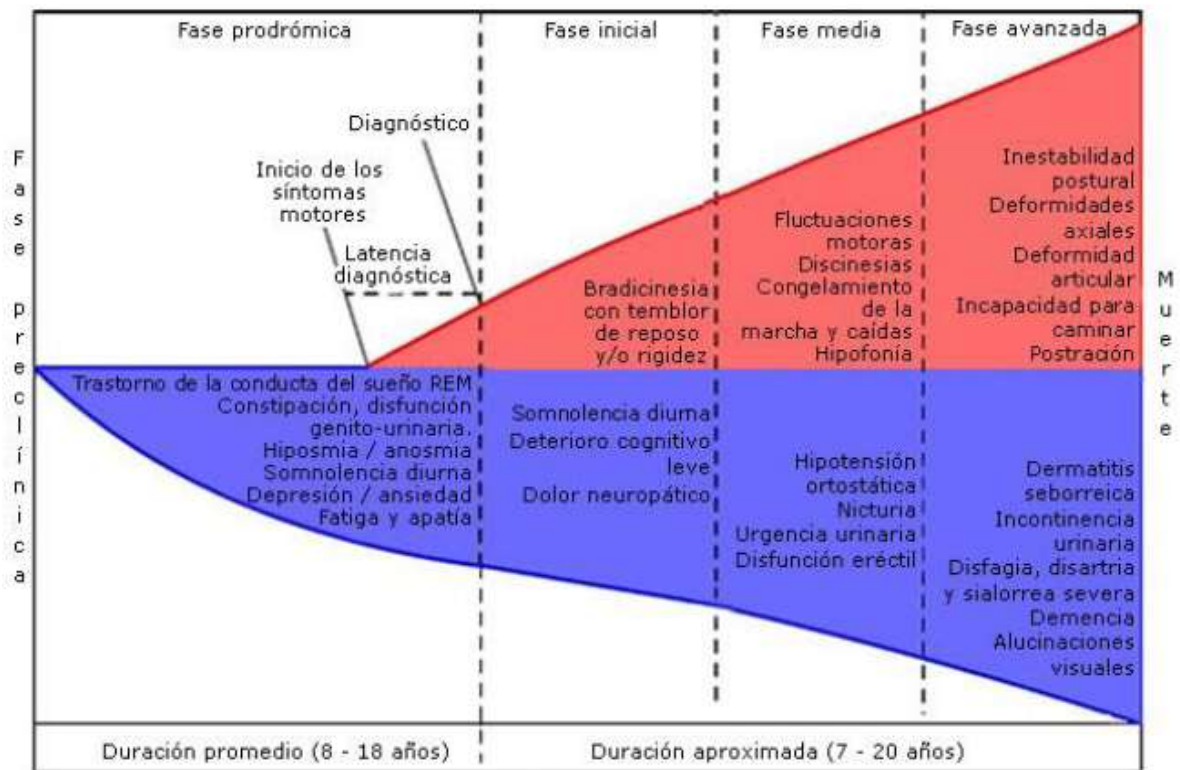


Fig. 2 Representación esquemática de las fases y manifestaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson.<sup>6</sup>





---

### 1.3 DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y DIFERENCIAL

El diagnóstico de la EP es eminentemente clínico. Los criterios más ampliamente aceptados fueron introducidos por la Sociedad Internacional de de Parkinson y Trastornos del Movimiento y del Banco de Cerebros del Reino Unido, los cuales incluyen cuatro signos cardinales: bradicinesia-acinesia, temblor en reposo, rigidez e inestabilidad postural.<sup>2,12,49</sup>

En caso de incertidumbre diagnóstica, especialmente en las primeras etapas de la enfermedad se pueden utilizar neuroimágenes como la tomografía computarizada por emisión de fotón único con transportador de dopamina o la tomografía por emisión de positrones con fluorodopa para hacer un diagnóstico más definitivo dopaminérgico.<sup>4,13,35</sup> Tabla.2



---

### **Paso 1. Diagnóstico de parkinsonismo**

Bradicinesia y, al menos, uno de los siguientes:

- Rigidez
- Temblor en reposo de 4-6 Hz
- Inestabilidad postural\*

### **Paso 2. Excluir otras causas de parkinsonismo**

### **Paso 3. Criterios que apoyan el diagnóstico de EP**

Al menos tres de los siguientes:

- Inicio unilateral
- Temblor de reposo
- Trastorno progresivo
- Afectación asimétrica con mayor afectación unilateral desde el inicio
- Excelente respuesta a la levodopa
- Corea inducida por levodopa
- Respuesta a la levodopa durante 5 años
- Curso clínico superior a 10 años

---

\*No causada por alteración visual, vestibular, cerebelosa o disfunción propioceptiva

Tabla. 2 Criterios clínicos para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson.<sup>2</sup>

La tomografía computarizada por emisión de fotón único con transportador de dopamina se utiliza con mayor frecuencia para distinguir la enfermedad de Parkinson del temblor esencial.<sup>4,32,44</sup>



Los estudios de imágenes son útiles en personas en que no hay certeza del diagnóstico, o en investigaciones, pero rara vez se necesita en la práctica diaria, porque es posible definir y confirmar el diagnóstico sólo con los criterios clínicos. Las pruebas genéticas pueden ayudar a establecer el diagnóstico, pero no son habituales, ya que las formas monogénicas son raras y es probable que no expliquen más del 5% de los casos.<sup>1,44</sup>

Se deben buscar otras causas diferentes a la EP cuando hay historia de accidente cerebrovascular, daño cerebral, uso de drogas antipsicóticas o antidopaminérgicas, encefalitis o crisis oculógiras no tratadas, tumor cerebral o hidrocefalia demostradas por neuroimagen, exposición a una neurotoxina conocida, cuando hay más de un miembro de la familia afectado, respuesta negativa a dosis elevada de levodopa, afectación estrictamente unilateral después de tres años del comienzo de la clínica u otros síntomas neurológicos como: parálisis supranuclear de la mirada, signos cerebelosos, deterioro autonómico severo en fases tempranas, signo de Babinski, demencia o trastornos del lenguaje y memoria severos en fases tempranas.<sup>2,43</sup> Fig. 3

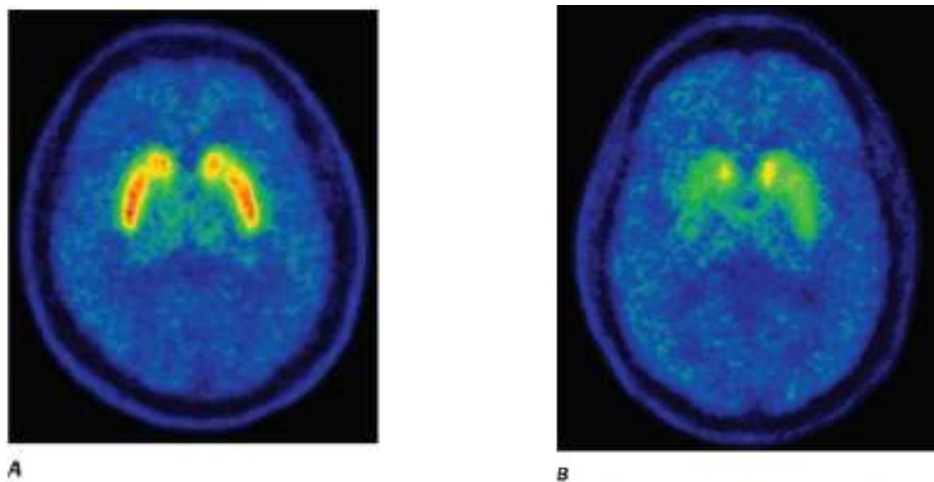


Fig. 3 CT por emisión de positrones con un testigo sano (A) y en una persona con enfermedad de Parkinson (B). Se observa la disminución de la captación del marcador por parte del cuerpo estriado.<sup>1</sup>



Las denominaciones parkinsonismo o síndrome parkinsoniano son de índole general y se han acuñado para definir un síndrome manifestado por bradicinesia con rigidez y/o temblor pero incorpora una larga lista de enfermedades en el diagnóstico diferencial.

La Sociedad Internacional de Enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento sugirió en fecha reciente criterios clínicos revisados para la EP que están en proceso de validación internacional. Aunque el parkinsonismo motor se ha mantenido como la manifestación central de la enfermedad, el diagnóstico de EP como la causa del parkinsonismo se basa en tres categorías adicionales de rasgos diagnósticos: criterios de apoyo (manifestaciones que aumentan la confianza en el diagnóstico de EP), criterios de exclusión absoluta y signos de alarma (que deben contrarrestarse con criterios de apoyo para permitir el diagnóstico de EP). Con base en estos criterios se delinearon dos niveles de certeza: la EP clínica establecida y la EP probable.<sup>1</sup>

### 1.3.1 Parkinsonismo atípico

Se refiere a un grupo de trastornos neurodegenerativos que casi siempre se relacionan con una patología más diseminada que la observada en la EP (quizá con degeneración del estriado, globo pálido, cerebelo y tronco del encéfalo, además de la SNc). Éstos incluyen la atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva y síndrome corticobasal. Como grupo, su manifestación inicial es el parkinsonismo (rigidez y bradicinesia), pero presentan diferencias clínicas con respecto a la EP, reflejando diversas alteraciones patológicas subyacentes. En comparación con la EP, los parkinsonismos atípicos suelen caracterizarse por alteración precoz del habla y la marcha, ausencia de temblor de reposo, no hay asimetría motora, la



---

respuesta a la levodopa es deficiente o no surge y un curso clínico más agresivo. En las etapas iniciales pueden mostrar un beneficio modesto con la levodopa y puede ser difícil de distinguir de la EP, pero el diagnóstico se aclara con la evolución de la enfermedad.<sup>1,35,40</sup>

#### 1.3.1.1 Atrofia multisistémica

Se manifiesta con una combinación de signos parkinsonianos, cerebelosos y del sistema autónomo, y se divide en variante parkinsoniana o cerebelosa.

Desde el punto de vista clínico, cabe sospechar atrofia multisistémica cuando el cuadro inicial incluye parkinsonismo atípico junto con signos cerebelosos o disfunción notable del sistema autónomo (por lo común hipotensión ortostática) o ambos tipos de manifestaciones.<sup>1,32,46</sup>

#### 1.3.1.2 Parálisis supranuclear progresiva

Es una forma de parkinsonismo atípico que se caracteriza por movimientos sacádicos lentos, apraxia palpebral y restricción de los movimientos oculares verticales con especial limitación para la mirada hacia abajo. Las personas suelen presentar hiperextensión del cuello con alteración temprana de la marcha y caídas. En fases posteriores se manifiesta la dificultad del habla y la deglución, además de deterioro cognitivo. Por lo general hay poca o ninguna respuesta a la levodopa. Se han identificado dos formas clínicas de parálisis supranuclear progresiva: una forma tipo “Parkinson” que se parece mucho a la EP en las etapas iniciales, incluyendo una respuesta positiva a la levodopa, y la forma clásica tipo “Richardson” que se caracteriza por las manifestaciones descritas antes.<sup>1,32,39</sup>



---

### 1.3.1.3 Síndrome cortico basal

Es el menos frecuente de los tres parkinsonismos atípicos y por lo general se presenta con contracciones distónicas asimétricas y torpeza de una mano, junto con trastornos sensitivos corticales que se manifiestan con apraxia, agnosia, mioclono focal en una extremidad o fenómeno de extremidad ajena (en el que la extremidad asume una posición en el espacio sin que el sujeto esté consciente de la postura ni reconozca que la extremidad le pertenece). La demencia puede desarrollarse en cualquier fase de la enfermedad.<sup>1,32,40</sup>

Para hacer el diagnóstico, se deben presentar síntomas atribuibles a ambos, la corteza y los ganglios basales.

Los parkinsonismos atípicos son resultado de diversos trastornos primarios, como fármacos, accidente vascular cerebral, tumores, infecciones o exposición a toxinas como el monóxido de carbono o el manganeso, que pueden dañar regiones específicas de los ganglios basales.<sup>1,46</sup> Tabla. 3



SÍNTOMAS/ SIGNOS	OTRO DIAGNÓSTICO POR CONSIDERAR
Anamnesis	
Deterioro precoz del habla y la marcha (no hay temblor ni asimetría motora)	Parkinsonismo atípico
Exposición a neurolépticos	Parkinsonismo inducido farmacológicamente
Comienzo antes de los 40 años	Forma genética de EP
Hepatopatía	Enfermedad de Wilson, degeneración hepatolenticular no wilsoniana
Alucinaciones precoces y demencia con desarrollo posterior de signos de EP	Demencia con cuerpos de Lewy
Diplopía, dificultad de la mirada hacia abajo	PSP
Respuesta deficiente o nula a una prueba adecuada con levodopa	Parkinsonismo atípico o secundario
Exploración física	
Denuncia como primer signo o manifestación precoz	Demencia con cuerpos de Lewy
Hipotensión ortostática sobresaliente	MSA-p
Signos cerebrales notables	MSA-C
Movimientos sacádicos lentos, con limitación de la mirada hacia abajo	PSP
Temblor postural simétrico de alta frecuencia (6-10 Hz) con un notable componente cinético	Temblor esencial

MSA-c, atrofia de tipo cerebelar de múltiples sistemas; MSA.p, atrofia de tipo parkinsoniano de múltiples sistemas; PSP, parálisis supranuclear progresiva.

Tabla. 3 Manifestaciones que sugieren una causa atípica o secundaria de parkinsonismo.<sup>1</sup>



Luego de diagnosticar la EP el siguiente paso es clasificar a los pacientes según la escala de Hoehn and Yahr, la cual valora la progresión, gravedad de la enfermedad y puede ser usada para evaluar la mejoría del tratamiento, aunque solo tiene en cuenta los síntomas motores.<sup>2, 22,37.</sup> Tabla 4

<b>Estadio 1</b>	Síntomas unilaterales solamente
<b>Estadio 1.5</b>	Síntomas unilaterales y axiales
<b>Estadio 2</b>	Síntomas bilaterales, sin alteraciones de equilibrio
<b>Estadio 2.5</b>	Síntomas bilaterales leves, con mejoría en pull test*
<b>Estadio 3</b>	Enfermedad bilateral leve a moderada con estabilidad postural; físicamente independiente
<b>Estadio 4</b>	Incapacidad grave, aún capaz de caminar o permanecer de pie sin ayuda
<b>Estadio 5</b>	Permanece en silla de ruedas o cama si no tiene ayuda

Tabla. 4 Escala de Hoehn y Yarth. <sup>2</sup>





La clasificación de HY se orienta hacia los dominios motores más evidentes. La clasificación original incluye varios hallazgos compatibles con la diseminación de las lesiones a través del tronco cerebral y las capas corticales.<sup>6</sup> Tabla 5

<b>Fenotipo (% de casos)</b>	<b>Presentación</b>	<b>Evolución</b>
<b>Ligera-motor predominante (49-53)</b>	Inicio en edades jóvenes, síntomas motores y no motores leves	Buena respuesta a la medicación y progresión lenta (Discapacidad en 14 años y supervivencia de 20 años) *
<b>Intermedia (35-39)</b>	Edad de inicio y síntomas intermedios	Respuesta a la medicación de moderada a buena y progresión intermedia (Discapacidad en 8 años y supervivencia de 13 años)
<b>Maligna difusa (9-16)</b>	Edad variable de inicio, trastorno de conducta del sueño de movimientos oculares rápidos, deterioro cognitivo leve, hipotensión ortostática, síntomas motores severos, trastornos precoces de marcha	Pobre respuesta a la L-dopa y rápida progresión (Discapacidad en 3 años y supervivencia de 8 años)

\*Tiempo medio desde el diagnóstico hasta la discapacidad (caídas regulares, dependencia de sillas de ruedas demencia o ingreso en residencia de ancianos) y de supervivencia media después del diagnóstico

Tabla. 5 Clasificación clínica de los subtipos o grupos de enfermedad de Parkinson.<sup>6</sup>



---

## 1.4 FACTORES AMBIENTALES

Casi todos los casos de EP son de tipo esporádico (alrededor del 85 a 90%) y se desconoce su origen.<sup>1</sup>

Por lo general esta neurodegeneración inicia varios años antes de ser sintomática, siendo entonces muy difícil determinar con exactitud las causas. Se ha reportado una alta prevalencia de casos en países industrializados entre sujetos que trabajan o han trabajado en cultivo de vegetales con pesticidas e industrias metaleras con alta exposición a cobre y a plomo.<sup>1, 13</sup>

El primer incidente que permitió correlacionar claramente la exposición a factores exógenos con neurotoxicidad en el sistema nigroestriatal, sucedió a comienzos de los años 80 cuando un grupo de jóvenes se inyectaron intravenosamente 1-metil-4-fenil,6-tetrahidropiridina (MPTP) análogo a la meperidina y con efectos parecidos a la heroína. Los sujetos desarrollaron alteraciones motrices de tipo parkinsoniano.<sup>1,19,35</sup>

Hoy en día MPTP, 6-hidroxidopamina (6-OHDA), rotenona y paraquat son algunas de las sustancias usadas en laboratorios para modelar la enfermedad de Parkinson.

Existen reportes que señalan la exposición a metales como un factor generador de estados de inflamación que, en coexistencia o sinérgica con herbicidas y/o pesticidas, incrementan abruptamente el riesgo de desarrollar la enfermedad.<sup>1,19</sup>

Se sabe también, que la pérdida dopaminérgica asociada a estas sustancias no se da necesariamente tras una única exposición, sino que, por el contrario, es necesaria la constante exposición a estos agentes.



---

Por ejemplo, Bretaud y colaboradores encontraron que a diferencia de los efectos neurotóxicos inducidos por MPTP – que pueden ser alcanzados tras una única exposición, dependiendo de la especie, edad y vía de administración de la misma– los efectos de paraquat y rotenona son alcanzados sólo tras altas dosis y largas exposiciones a las dos sustancias, pues la exposición a sólo una, no parece inducir EP. Sin embargo, estos efectos dependen también de la especie.<sup>1,13,17</sup>

Los efectos de la exposición a pesticidas o metales pesados pueden variar de acuerdo a las diferencias genéticas de cada individuo, por lo cual el análisis genético en estudios epidemiológicos y de correlación podría ayudar a esclarecer mucho mejor la verdadera etiología de la enfermedad.<sup>3</sup> Hasta ahora no se ha confirmado que un factor ambiental sea la causa o que contribuya a causar la EP.<sup>1,13,17</sup>



## 1.5 GENÉTICA

La enfermedad de Parkinson es el resultado de una interacción compleja de factores genéticos y no genéticos. Sin embargo, los factores genéticos se reconocen cada vez más como causantes. Por lo general, la enfermedad de Parkinson se presenta en un solo miembro de la familia (es decir, un caso simple); con menos frecuencia ocurre en varios miembros (es decir, enfermedad de Parkinson familiar).<sup>4,17,43</sup>

Se sabe que cerca del 5 al 15% de los casos tiene origen familiar y se han identificado múltiples mutaciones en genes de EP. Aunque está demostrado que las mutaciones monogénicas son causantes de EP, también se identificaron factores genéticos que elevan el riesgo de desarrollar EP. Grandes estudios de asociación de genoma completo identificaron 26 variantes génicas independientes (polimorfismos de nucleótido único) como factores de riesgo de EP.<sup>6,19,32</sup>

Se propuso que muchos casos de EP podrían deberse a un “doble golpe” involucrando la interacción entre uno o más factores de riesgo genéticos que causan susceptibilidad, junto con exposición a un factor ambiental tóxico que puede inducir alteraciones epigenéticas o en el ADN somático, o que tiene capacidad para dañar en forma directa el sistema dopaminérgico. En tal situación, se necesita que participen los dos factores para que surja EP, en tanto con la presencia de uno u otra solo no basta para que se produzca la enfermedad.

La EP es bastante común en la población general y el riesgo acumulado de por vida (es decir, hasta los 85 años) de desarrollar EP se acerca al 4%. Teniendo en cuenta los antecedentes familiares, el riesgo acumulado de por vida para los parientes de primer grado (padres, hermanos e hijos) de un



individuo con enfermedad de Parkinson típica de inicio tardío de causa desconocida que representa un caso simple (es decir, el único miembro de la familia afectado), se estima que sea aproximadamente dos veces mayor (es decir, el 8%).<sup>1,13</sup>

Se necesitan estudios adicionales para confirmar y aclarar el papel de las variantes en estos genes en la causa de la enfermedad de Parkinson. Si bien estos genes pueden aparecer en los paneles de pruebas multigénicas de la enfermedad de Parkinson, se sugiere que no se incluyan en las pruebas de diagnóstico debido a su utilidad clínica limitada.<sup>4,44</sup>

Aunque las mutaciones génicas sólo causen una minoría de todos los casos de EP, pueden ser útiles para señalar las vías y mecanismos patógenos y moleculares específicos que son fundamentales en el proceso de neurodegeneración y que podrían ser importantes en todas las formas de la enfermedad.

Cabe prever que los mejores conocimientos de las vías que participan en la muerte celular causada por dichas mutaciones permitirán la creación de modelos animales más relevantes de EP y blancos para el desarrollo de fármacos neuroprotectores gen-específicos.<sup>1,17,41</sup> Tabla.6



DESIGNACIÓN Y REFERENCIA	REFERENCIA DE GENEREVIEW Y OMIM	INDICIOS CLÍNICOS	HERENCIA	SÍMBOLO PREVIO DEL LOCUS
1. EP típica				
PARK-SNCA	GeneReviews <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/168601">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/168601</a>	Mutaciones de cambio de aminoácido causan parkinsonismo típico. Las mutaciones por duplicación o triplicación en este gen causan parkinsonismo de inicio temprano con demencia prominente	AD	PARK1
PARK-LRRK2	GeneReviews <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/607060">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/607060</a>	EP con cuadro clínico típico	AD	PARK8
PARK-VPS35	GeneReviews <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/614203">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/614203</a>	EP con cuadro clínico típico	AD	PARK17
2. EP de inicio temprano				
PARK-Parkin	GeneReviews <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/600116">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/600116</a>	A menudo se presenta con distonía, casi siempre en una pierna	AR	PARK2
PARK-PINK1	GeneReviews <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/605909">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/605909</a>	A menudo se presenta con manifestaciones psiquiátricas	AR	PARK6



PARK-DJ1	GeneReviews <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov.pbidi.unam.mx:8080/books/NBK1223">http://www.ncbi.nlm.nih.gov.pbidi.unam.mx:8080/books/NBK1223</a> / OMIM 606324		AR	PARK7
3. Parkinsonismo				
PARK-ATP13A2	GeneReviews <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov.pbidi.unam.mx:8080/books/NBK1223">http://www.ncbi.nlm.nih.gov.pbidi.unam.mx:8080/books/NBK1223</a> / OMIM 606693	Síndrome de Kufor-Rakeb con parkinsonismo y distonía; manifestaciones adicionales: parálisis supranuclear de la mirada, espasticidad/signos piramidales, demencia, minimioclono facial-de fauces-digital, disfagia, disartria, disfunción olfatoria	AR	PARK9
PARK-FBXO7	GeneReviews <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov.pbidi.unam.mx:8080/books/NBK1223">http://www.ncbi.nlm.nih.gov.pbidi.unam.mx:8080/books/NBK1223</a> / OMIM 260300	Parkinsonismo de inicio temprano con signos piramidales	AR	PARK15
PARK-DNAJC6	GeneReviews: n/a OMIM 615528	Puede presentarse con retraso mental y convulsiones	AR	PARK19
PARK-SYNJ1	GeneReviews: n/a OMIM 615530	Puede haber convulsiones, deterioro cognitivo, movimientos oculares anormales y distonía	AR	PARK20

Tabla. 6 Causas genéticas confirmadas de la enfermedad de Parkinson.<sup>1</sup>



## CAPÍTULO II. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Para que nuestro sistema motor funcione correctamente es necesario un equilibrio entre la acción de la dopamina, que nos ayuda a inhibir y la acción acetilcolina que nos ayuda a excitar. La enfermedad de Parkinson produce un desequilibrio entre estas dos sustancias neurotransmisoras, haciendo que cada vez haya menos dopamina y que el sistema motor se encuentre sobreexcitado. La mayoría de los tratamientos farmacológicos de la enfermedad de Parkinson tratan de reestablecer este equilibrio.<sup>9,41,43.</sup> Fig.4

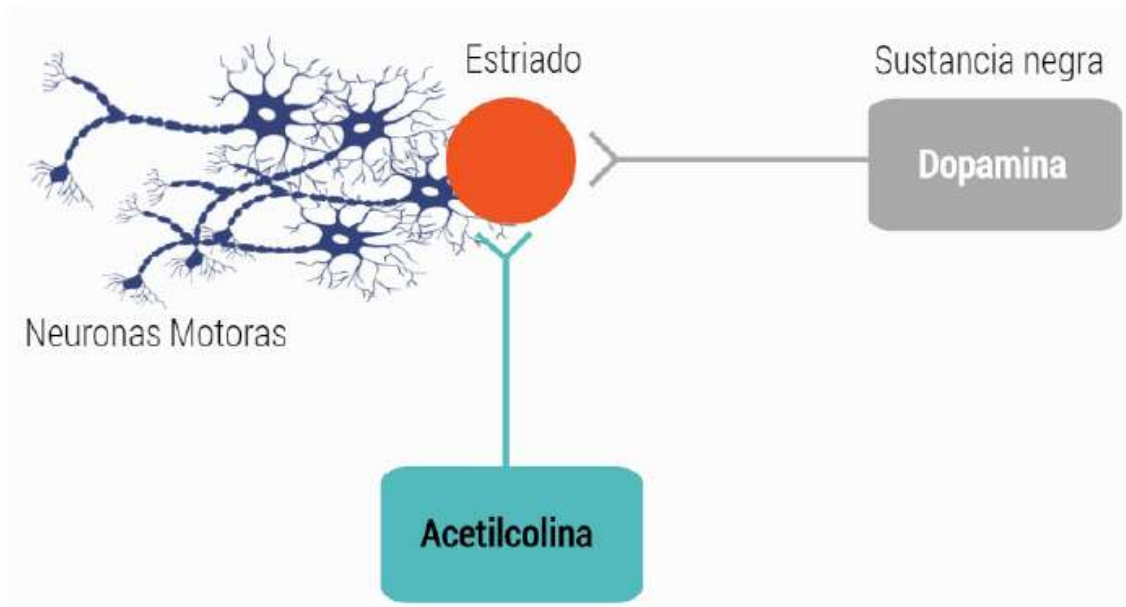


Fig. 4 La principal función de la dopamina en el estriado es la modulación del sistema motor junto con la acetilcolina.<sup>9</sup>





## 2.1 LEVODOPA

La levodopa es un precursor de la dopamina que, a diferencia de la dopamina, atraviesa la barrera hematoencefálica y se convierte enzimáticamente en dopamina dentro del cerebro, no sufre la rápida degradación de ésta en el tracto gastrointestinal pero sí se degrada en la circulación sistémica. Este reemplazo de dopamina ofrece un alivio sintomático significativo en comparación con los pacientes con EP no tratados. Cotzias fue el primero en utilizar la levodopa con éxito en la práctica clínica.<sup>13,23,41</sup>

Desde que se introdujo a finales de 1960 ha sido la base del tratamiento de EP. Es el fármaco más importante utilizado en el tratamiento de la EP.<sup>1,13,28.</sup>

- Dosis e indicaciones: Una gran parte de los pacientes mostrarán una buena respuesta con una dosis diaria de 300-600mg dividida tres o cuatro veces al día.

Su acción comienza en el transcurso de 30 min de su administración; no resuelve todos los signos y síntomas (en particular, la inestabilidad postural). El inicio del fármaco en fase temprana de la enfermedad no disminuye su eficacia a largo plazo. Iniciar con 25/100mg c/8h. Ajustar agregando 1 tableta c/24h o en días alternos hasta alcanzar el efecto clínico deseado. Debe incrementarse de forma escalonada hasta por lo menos 1g/día y mantener el tratamiento 3 meses, si no hay mejoría, considerar EP atípica u otro trastorno.



Para retirarlo, disminuir con lentitud.

En Estados Unidos, la levodopa se combina con la carbidopa (Sinemet), mientras que en otros países se combina con benserazida (Madopar).

Carbidopa: disminuye los efectos colaterales periféricos de L-dopa (náusea/hipotensión). Se requiere una dosis diaria de 75mg; puede incrementarse según sea necesario.<sup>1,46</sup>

- Efectos secundarios: Las complicaciones motoras inducidas por la levodopa consisten en fluctuaciones de la respuesta motora (episodios “activo” cuando el fármaco ejerce su acción terapéutica y episodios “inactivo” cuando las características del parkinsonismo vuelven) y presencia de movimientos involuntarios conocidos como discinesias.<sup>1,28,33</sup>

Cuando los pacientes comienzan a recibir levodopa los beneficios duran muchas horas a pesar de que el fármaco tiene una semivida relativamente corta (60 a 90 min). Sin embargo, al continuar el tratamiento, se tornan cada vez más breves los lapsos de beneficio después de recibir dosis individuales, hasta que se acerca a la semivida del fármaco; esta desaparición del beneficio se conoce como efecto “reducción-inactividad” o deterioro de fin de dosis.<sup>1,36,37</sup>

Al progresar la enfermedad, se pierde la respuesta de larga duración a la medicación dopaminérgica, y se disminuye la respuesta de corta duración por la progresión de los cambios en el cerebro. El cerebro pierde la capacidad de almacenar dopamina, ya sea producida internamente o proporcionada a través de medicamentos.<sup>6,36,41</sup> Fig.5

La suspensión abrupta puede inducir hiperreflexia/rigidez o síndrome neuroléptico maligno.



---

Los más comunes son náuseas, vómitos, cefalea y en pacientes de mayor edad puede aparecer delirio, agitación, alucinaciones o psicosis.<sup>2,12,39</sup>. Se ha descrito un síndrome de desregulación dopaminérgica en individuos que necesitan ávidamente levodopa y que reciben dosis frecuentes e innecesarias del fármaco, casi como una adicción. Los enfermos de EP que reciben dosis altas de levodopa también pueden mostrar comportamientos ausentes de propósito e involuntarios como ensamblar y desensamblar objetos o acumularlos y repartirlos.<sup>1,18,33</sup>

Lo anterior se conoce como actos compulsivos, término tomado de la descripción sueca para los comportamientos incoherentes de los consumidores de anfetaminas por tiempo prolongado. Con la levodopa a veces surge hipersexualidad y otros trastornos del control de impulsos, aunque más bien se observan con los agonistas dopaminérgicos.<sup>1,36,41</sup>

Más de la mitad de los pacientes desarrollan complicaciones luego de 5-10 años de iniciado el tratamiento. Estas complicaciones incluyen: fluctuaciones motoras (fenómeno de desgaste), discinesias y otras complicaciones motoras, las cuales pueden ser causadas por la alteración de las variaciones fisiológicas de los niveles plasmáticos de dopamina ocasionada por la EP.<sup>2,32,36</sup>



Fig. 5 Presentación médica, tabletas de fármaco Levodopa con Carbidopa.<sup>9</sup>

## 2.2 AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

A diferencia de la levodopa, no necesitan metabolizarse hasta obtener un producto activo y tampoco son objeto de metabolismo oxidativo.

Los agonistas dopaminérgicos no tienen una eficacia similar a la de levodopa. Se introdujeron de forma inicial en la práctica clínica como complementos de la levodopa para mejorar la función motora y acortar el tiempo de “inactividad” del fármaco en situaciones de fluctuación de las dosis.<sup>2,38,41</sup>

Genera una estimulación directa sobre los receptores de dopamina, ropinirol, pramipexol y rotigotina. Tienen una eficacia comparable a levodopa, pero en las fases más avanzadas esta eficacia disminuye.



- Dosis e Indicaciones: Las dosis iniciales deben ser bajas y aumentarse progresivamente, pramipexole se inicia con 0,125mg tres veces al día hasta llegar a 1,5-4,5mg/día; la rotigotina se inicia en parches de 2mg para 24 horas y hasta 16mg en 24 horas; el ropinirol se empieza con 0,25mg tres veces al día hasta llegar a 3mg.<sup>2,35,43</sup>

Solo se usan en monoterapia en los pacientes más jóvenes que no tienen compromiso cognitivo.<sup>2,17,38,</sup>

- Efectos secundarios: Están asociados a menos fluctuaciones motoras y discinesias. Emplearlos en los pacientes con deterioro cognitivo son más propensos a las alucinaciones, somnolencia excesiva, hipotensión ortostática, edema y trastornos del control de los impulsos. Los agonistas dopaminérgicos se acompañan de trastornos de control de impulsos como el juego patológico, la hipersexualidad y el consumo de alimentos y la compra de objetos, ambos de tipo compulsivo. Debe advertirse a los pacientes sobre estos riesgos y preguntar al respecto en las evaluaciones de seguimiento. En términos generales, los efectos secundarios crónicos dependen de la dosis y es posible evitarlos o reducirlos al mínimo con dosis menores.<sup>1,17,32</sup> Fig. 6



Fig. 6 Presentación médica, agonistas dopaminérgicos.<sup>9</sup>

### 2.3 INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA TIPO B (iMAO-B)

Los compuestos de esta categoría inhiben la degradación de la dopamina a nivel central, provocando que aumenten las concentraciones sinápticas de dicho neurotransmisor. La selegilina y la rasagilina constituyen inhibidores relativamente selectivos de la enzima MAO-B. En la esfera clínica, dichos inhibidores generan beneficios antiparkinsonianos insignificantes cuando se utilizan solos en las etapas iniciales de la enfermedad, pero acortan el tiempo de “inactividad” de la levodopa cuando se usan como complementos de ésta en sujetos con fluctuaciones motoras.<sup>1,44,46</sup>



- Dosis e indicaciones: Las dosis recomendadas son: selegilina 5mg/día en terapia asociada a levodopa, rasagilina 1mg/día en monoterapia o 0,5-1mg/día en terapia con levodopa y safinamida 50-100 mg asociada a levodopa, zonisamida 25-200mg/día  
Son usados en el tratamiento sintomático inicial de la EP, termina siendo necesario asociarlos a otros medicamentos.
- Efectos secundarios: Los inhibidores de MAO-B por lo común son seguros y bien tolerados, pueden intensificar la discinesia en sujetos que reciben levodopa, situación que puede controlarse al ir disminuyendo la dosis de levodopa.  
Generan pocos efectos adversos, retrasan la necesidad de levodopa, en el caso de la rasagilina, podrían estar asociados a un efecto neuroprotector. Los efectos adversos incluyen náuseas, cefalea, mareo, hipotensión ortostática, confusión y alucinaciones.<sup>2,13,32</sup> Fig.7



Fig. 7 Presentación médica, inhibidor de la monoaminoxidasa de tipo B Selegil. <sup>9</sup>



## 2.4 AMANTADINA

Este medicamento con propiedades antivirales bloquea los receptores N-metil D-aspartato (NMDA) de glutamato, tiene acción anticolinérgica y aumenta las concentraciones de dopamina.<sup>2,32, 46</sup>

- Dosis e indicaciones: La dosis diaria es de 300 mg/día dividida en tres dosis.

La safinamida (50-100mg una vez al día) es un IMAO y modulador de la liberación de glutamato que, añadida a la L-dopa, puede reducir el período “inactivo”, sin empeorar las discinesias en la fase media y tardía de la enfermedad.<sup>6,18,</sup>

Logra efectos leves y transitorios.<sup>35</sup>

- Efectos secundarios: cefalea, náuseas, insomnio, edema de tobillos, confusión y alucinaciones. El deterioro cognitivo es una preocupación principal. Su interrupción ha de ser de forma gradual, porque los pacientes pueden presentar manifestaciones de abstinencia.<sup>1,38,41</sup>



Fig. 8 Presentación médica Amantadina. <sup>9</sup>



## 2.5 ANTICOLINÉRGICOS

- Dosis e Indicaciones: están indicados en los pacientes con temblor que no responden a levodopa o agonistas dopaminérgicos, y en pacientes jóvenes sin compromiso cognitivo. La dosis inicial de trihexifenidilo es de 1mg/día hasta alcanzar 6mg/día dividido en tres dosis; la benzotropina se inicia con 0,5-1mg/día hasta 3-6 mg/día dividido en tres dosis; y el biperideno se inicia con 2mg dos o tres veces al día hasta 16mg/día.<sup>2,35,44</sup>
- Efectos secundarios: Su uso debe ser limitado particularmente en el anciano, pues estos fármacos muestran propensión a inducir disfunción de vías urinarias, glaucoma y en particular deterioro de las funciones cognitivas.<sup>1,43,46</sup>



Fig. 9 Presentación médica Anticolinérgicos. <sup>9</sup>



---

## 2.6 INHIBIDORES DE LA CATECOL-O-METILTRANSFERASA (i-COMT)

La combinación de levodopa con un inhibidor de COMT acorta el tiempo de “inactividad” y prolonga el de “actividad” en sujetos con cuadros fluctuantes, mientras que mejora las puntuaciones motoras. En Estados Unidos se ha aprobado la distribución de dos inhibidores de COMT, tolcapona y entacapona. En fecha más reciente, la opicapona (un inhibidor de la COMT de acción prolongada administrado una vez al día) se aprobó en Europa. También se cuenta con un comprimido que combina levodopa, carbidopa y entacapona.<sup>1,38,46</sup>

- Dosis e Indicaciones: Se usan principalmente en el tratamiento de las fluctuaciones motoras asociadas al tratamiento con levodopa, no retrasa la aparición o disminuye la frecuencia de discinesias. La dosis inicial de tolcapona es de 100 mg tres veces al día; la dosis de entacapona es de 200 mg con cada tableta de levodopa, hasta un máximo de ocho dosis por día.
- Efectos secundarios: los más frecuentes son las discinesias, alucinaciones, confusión, náuseas y coloración de la orina. Es necesaria la vigilancia periódica de la función hepática. Este problema no se ha observado con la entacapona.<sup>1,2,41</sup>



Fig. 10 Presentación médica Inhibidores de la Catecol- O – metiltransferasa (i-COMT) <sup>9</sup>



---

## 2.7. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN

El anticonvulsivo zonisamida también tiene efectos antiparkinsonianos y su uso está aprobado en Japón. Se desconoce su mecanismo de acción.

Están en fase de investigación clases nuevas de fármacos en un intento de mejorar los efectos antiparkinsonianos, disminuir el tiempo en “inactividad”, y tratar o impedir la discinesia. Éstos incluyen antagonistas de la adenosina A2A, agonistas nicotínicos, antagonistas de glutamato y agonistas de 5-HT1A. El antagonista de A2A istradefilina está aprobado en Japón.<sup>1,32</sup> Tabla.7,8 Fig.10,11



<b>FÁRMACO</b>	<b>DOSIS (PRESENTACIONES)</b>	<b>DOSIFICACIÓN TÍPICA</b>
<b>Levodopa<sup>1</sup></b>		
Carbidopa/levodopa	10/100, 25/100, 25/250mg	200-1000 mg de levodopa/día
Banserazida/levodopa	25/100, 50/200 mg	
Carbidopa/levodopa CR	25/100, 50/200 mg	
Banserazida/levodopa MDS	25/200, 25/250 mg	
Parcopa	10/100, 25/100, 25/250	
Rytary <sup>TM</sup> (carbidopa/levodopa)	23.75/95, 36.25/145, 48.75/195, 61.25/245 mg	Véanse tablas de conversión
Carbidopa/levodopa/ entacapona	12.5/50/200, 18.75/75/200, 25/100/200, 31.25/125/200, 37.5/150/200, 50/200/200 mg	
<b>Agonistas dopaminérgicos</b>		
Pramipexol	0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5 mg	0.25-1.0 mg tres veces al día
Pramipexol ER	0.375, 0.75, 1.5, 3.0, 4.5 mg	1-3 mg/día
Ropinirol	0.25, 0.5, 1.0, 3.5 mg	6-24 mg/día
Ropinirol XL	2, 4, 6, 8mg	6-24 mg/día
Rotigotina (parche)	Parches de 2-, 4-, 6-, 8-mg	4-24 mg/día
Apomorfina SC	2-8 mg	2-8 mg
<b>Inhibidores de COMT</b>		
Entacapona	200 mg	200 mg con cada dosis de levodopa
Tolcapona	100, 200 mg	100-200 mg c/8 h
Opicapona	50 mg	50 mg HS
<b>Inhibidores de MAO-B</b>		
Selegilina	5 mg	5 mg c/12 h
Rasagilina	0.5, 1.0 mg	mg QAM
Safinamida	100 mg	100 mg QAM

<sup>1</sup> El tratamiento debe adaptarse a cada paciente. En términos generales, la administración de los fármacos comenzará con dosis pequeñas que se ajustarán hasta llegar a la dosis óptima.

Nota: Es importante no interrumpir de forma repentina el uso de los fármacos, sino que se disminuirá poco a poco su dosis o se eliminará según convenga.

COMT, Catecol-O-metiltransferasa; MAO-B, monoaminoxidasa de tipo B; QAM, por la mañana; ER y XL, liberación retardada; HS, al acostarse.

Tabla. 7 Principales fármacos y las potencias de dosis con que se cuenta.<sup>1</sup>



<b>Medicamento (dosis inicial y máxima)</b>	<b>Principales beneficios</b>	<b>Efectos adversos comunes</b>
<b>Combinaciones de L-dopa</b>		
L-dopa con carbidopa de liberación inmediata (100/25 mg TID hasta 250/50 mg cada 3 horas o 200 mg/día en hasta 6 dosis durante la vigilia)	Reducción del temblor y bradicinesia; la forma de liberación extendida es más útil para las fluctuaciones motoras; la entacapona refuerza y prolonga los efectos de la L-dopa	Náuseas, mareos, discinesia, hipotensión ortostática, alucinaciones, confusión; la entacapona puede producir orina de color naranja, aumentar la discinesia, náusea y otros efectos dopaminérgicos
L-dopa con carbidopa de liberación extendida (200/50 mg en la hora del sueño; se puede indicar de 850-2450 mg de L-dopa)		
L-dopa con carbidopa y entacapona (200 mg de entacapona con cada dosis de L-dopa hasta 1600 mg/día)		
<b>Agonistas de la dopamina no ergóticos</b>		
Pramipexol (liberación inmediata 0.125 mg TID hasta 0.25-1.5 mg TID; liberación extendida 0.375 mg una vez al día)	Reducción moderada del temblor y bradicinesia; reducción de las fluctuaciones motoras	Náuseas, hipotensión ortostática, constipación, somnolencia, discinesia, trastorno del control de impulso, confusión, alucinaciones
Ropinirol (liberación inmediata 0.25 mg TID hasta 3-8 mg TID; liberación extendida 2 mg una vez al día)		
<b>Bloqueador de receptor de glutamato</b>		
Amantadina (liberación inmediata 100 mg/día hasta 100 mg BID o TID)	Reducción de las fluctuaciones motoras y discinesia; puede aliviar el temblor; se debe usar con precaución en ancianos	Edema en las piernas, insuficiencia cardiaca congestiva, livedo reticular, obstrucción prostática, confusión, alucinaciones, insomnio
<b>Anticolinérgicos</b>		
Biperideno (4 mg 1-3 veces al día; en liberación retardada no más de 8 mg por dosis y 12 mg/día)	Reducción del temblor resistente y rigidez, especialmente en <60 años; uso limitado en >70 años	Boca seca, ojo seco, retención de orina, constipación, confusión, deterioro de memoria, psicosis
Benzotropina (0.5 a 6 mg/día en 2-3 dosis divididas)		



Trihexifenidilo (0.5 mg BID a 4 mg TID)	o con deterioro cognitivo	
<b>IMAO</b>		
Rasagilina (0.5 mg/día a 2 mg/día)	Disminuye el lapso de ausencia de respuesta funcional; posible neuroprotección	Crisis hipertensiva con alimentos ricos en tiramina y sustancias simpaticomiméticas, náusea, insomnio
Selegilina (5 mg/día a 5 mg BID en la mañana y noche)	Sintomático leve y posible neuroprotección	

Nota: BID: dos veces al día. TID; tres veces al día. IMAO: inhibidores de monoaminooxidasa.

Tabla. 8 Fármacos orales para el tratamiento sintomático motor de la enfermedad de Parkinson.<sup>6</sup>

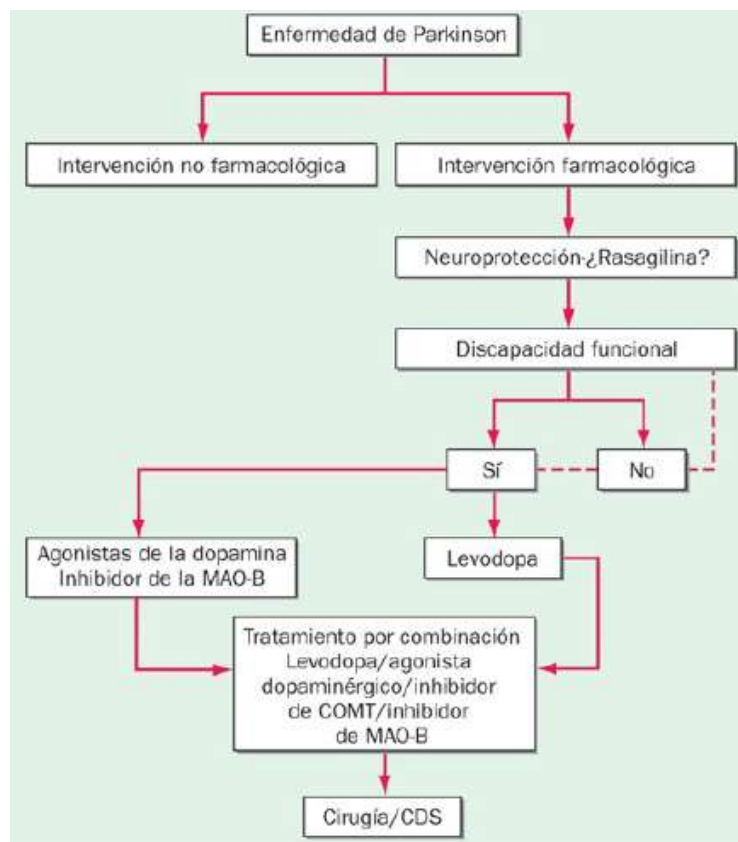


Fig 10 Algoritmo para el tratamiento de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson.<sup>6</sup>

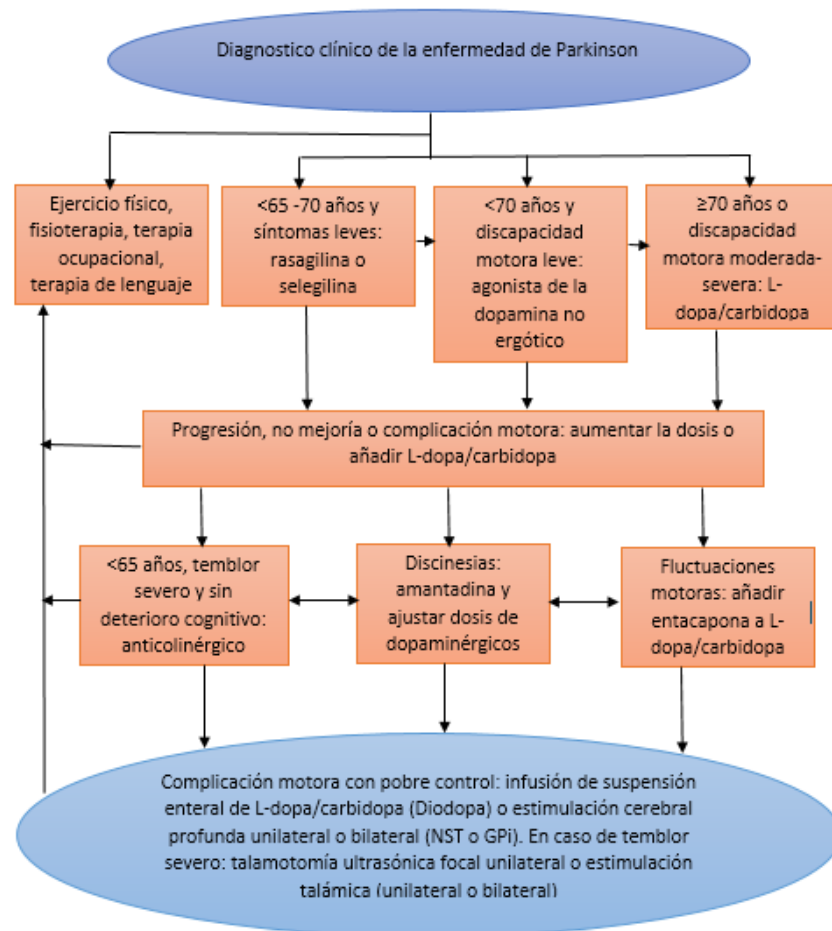


Fig. 11 Algoritmo para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.<sup>1</sup>





---

## 2.8 TRATAMIENTO DE SIGNOS NO MOTORES

Dependen de las comorbilidades del paciente, la gravedad de los síntomas, los medicamentos usados para tratar los síntomas no motores y la aparición de complicaciones o efectos adversos derivados de éstos.<sup>2</sup>

Los analgésicos opioides son el pilar del tratamiento para pacientes con dolor moderado a intenso; en pacientes al final de la vida los analgésicos no opioides como el acetaminofén (conocido como paracetamol fuera de los Estados Unidos) y los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se pueden usar para el dolor leve o moderado y pueden proporcionar analgesia que se suma a la producida por los opioides.

Para el pequeño porcentaje de pacientes con enfermedad avanzada al final de la vida que tienen dolor refractario, la sedación paliativa es una opción.

### 2.8.1 Síntomas autonómicos

- **Hipotensión ortostática.** Puede generar problemas y contribuir a las caídas.<sup>39</sup>

El tratamiento inicial debe incluir sal de mesa en la alimentación y elevar la cabecera de la cama para impedir la natriuresis nocturna. Se indican medias de compresión alta (40-50mm Hg), tazas de café después de las comidas. Varios fármacos son útiles: fludrocortisona (0,1-0,3mg/día), midodrina (2,5-10mg tres veces al día) y droxidopa (100-600mg tres veces al día con la última dosis, al menos tres horas antes de dormir).<sup>6, 40</sup> El precursor de la noradrenalina, 3-0-metil-IDOPS produce beneficios leves y transitorios en pacientes con hipotensión ortostática y la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos la aprobó recientemente. La vasopresina y la eritropoyetina pueden usarse en los casos más graves o refractarios.<sup>1,13,34</sup>



- **Disfagia.** Se indica una dieta blanda, con espesantes de líquidos. Se debe comer en los períodos “activos” cuando hay fluctuaciones motoras. La dieta debe incluir suficiente fibra e hidratación para prevenir la constipación. Factor de riesgo de neumonía por aspiración, causa común de mortalidad en la EP.<sup>1,23,27</sup>
- **Náuseas, la gastroparesia y la constipación.** La domperidona (10-30mg/día) puede aliviar estos síntomas.<sup>1,40</sup> La camicinal (50 mg/día) es un agonista de motilina. También se indica para el tratamiento de la gastroparesia y así favorece la absorción más rápida de la L-dopa en el intestino delgado con reducción del período “inactivo”.<sup>1,34</sup>
- **Osteoporosis.** Se indica vitamina D y calcio para prevenirla, se ha demostrado que el ejercicio conserva e incluso mejora la función de pacientes con EP, y los ejercicios activos y pasivos en todo el arco de movimiento aminoran el peligro de artritis y articulaciones bloqueadas.<sup>1</sup>
- **Sialorrea.** En este caso los agentes con propiedades anticolinérgicas pueden mejorarla pero contribuyen a la confusión y alucinaciones, especialmente cuando existe deterioro cognitivo. Las inyecciones de toxina botulínica (A o B) en las glándulas parótidas son efectivas para el tratamiento de la sialorrea. También, el glicopirrolato (0,4mg sublingual por una semana) y la atropina 1 % (1-2 gotas sublingual) se pueden prescribir 1 hora antes o 2 horas después de la comida.<sup>6,15,27</sup>



- **Disfunción urinaria.** Urgencia, nicturia, incontinencia urinaria <sup>39,40</sup>, se puede indicar la oxibutinina (5mg una a tres veces al día, preferible en la noche) o la solifenacina (5-10mg/día). Ambos pueden empeorar la constipación. Otras valoraciones incluyen la consulta con el urólogo, estudios urodinámicos y la inyección por citoscopia de toxina botulínica en el músculo detrusor de la vejiga.<sup>6,34,44</sup>
- **Disfunción sexual.** Realizar una evaluación de las enfermedades tratables concomitantes como la depresión y la ansiedad. Puede utilizarse un inhibidor de la 5-fosfodiesterasa (sildenafil 25-100mg, tadalafilo 20mg, o vardenafilo 10-20mg) o la apomorfina 2-3mg por vía sublingual 20 minutos antes de la actividad sexual.<sup>1,13,44</sup>
- **Estreñimiento.** Constituye un problema muy grave en personas con EP; en este sentido son útiles los laxantes de acción leve o los enemas, pero los médicos en primer lugar deben asegurar que las personas beban volúmenes adecuados de líquidos y consuman alimentos con abundante fibra. También son útiles algunos fármacos que estimulan la motilidad del tubo digestivo.<sup>1,15,34</sup>

Los laxantes como el polietilenglicol (macrogol 4-8g en la mañana) o la lactulosa (15-30ml en el desayuno), han sido efectivos como terapia de segunda línea, la lubiprostona (24mg dos veces al día) con las comidas es otro laxante con buenos resultados.<sup>6,39,44</sup>



- **Trastorno de la marcha.** Una causa importante de discapacidad en sujetos con EP son las caídas. La administración de dopaminérgicos es útil en sujetos cuya marcha empeora en los periodos “inactividad”, pero en la actualidad no se dispone de medios específicos para corregir el problema. Se necesitan al final bastones y andadores para mejorar la estabilidad y aminorar el riesgo de caídas. Una necesidad importante no cubierta en la EP es un tratamiento efectivo para el trastorno de la marcha.<sup>1,36,44</sup>

## 2.8.2 Síntomas mentales

- **Alteraciones del sueño.** Son frecuentes en sujetos con EP y muchos muestran fragmentación del sueño con excesiva somnolencia diurna.<sup>6,13,19</sup> Para controlar el problema anterior por lo general son eficaces dosis pequeñas de clonazepam (0.5 a 1mg a la hora)<sup>1</sup>, con melatonina (3-15mg/día) como agente de primera línea.<sup>6,34,44</sup>
- **Ansiedad.** Es el siguiente trastorno psiquiátrico más frecuente en la EP y se estima que ocurre en aproximadamente el 30 al 40% de los pacientes.<sup>13, 34,36</sup> Las benzodiazepinas pueden aliviar estos problemas, pero empeoran la función cognitiva. Aunque tienen evidencia limitada de beneficio, puede considerarse: zolpidem (5-10mg/día), eszopiclona (1-3mg/día), trazodona (50-150mg/día) y doxepina (10-50mg/día). Estos medicamentos se ingieren antes de dormir.<sup>6,34,42</sup>
- **Depresión.** En promedio, la mitad de los sujetos con EP la presentan en la evolución de su enfermedad, que a menudo no es diagnosticada ni tratada con la aptitud debida.<sup>1,36,40</sup>



Los antidepresivos no deben omitirse, sobre todo en pacientes con depresión mayor.<sup>1,43</sup> Puede tratarse con pramipexol, antidepresivos tricíclicos (amitriptilina 12,5-75mg/día o nortriptilina 5-50mg/día en tres dosis al día), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (paroxetina 20-40mg/día, mirtazapina 15-30mg/día, sertralina 50-100mg/día), o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (venlafaxina de liberación extendida 37,5-150mg/día, desvenlafaxina 50-200mg/día o duloxetina 30-90mg/día). La terapia cognitivo-conductual y la estimulación magnética transcraneal repetitiva pueden ser útiles.<sup>6,39,43</sup>

- **Psicosis.** En la EP a menudo responde a dosis bajas de neurolépticos atípicos que pueden permitir la tolerancia a dosis más altas de levodopa. La clozapina es eficaz, pero puede generar agranulocitosis y por ello es indispensable la medición sérica del número de leucocitos<sup>1</sup>. El tratamiento de la psicosis se inicia con la retirada de los medicamentos que potencialmente la agravan (anticolinérgicos, amantadina, agonistas de la dopamina, iMAO-B). A veces, la suspensión se limita por la reaparición de los síntomas motores.<sup>6,13</sup>. Cuando la psicosis persiste y requiere tratamiento, se prefiere una de las tres opciones siguientes: 1) pimavanserina (antipsicótico atípico de tercera generación en dosis de 40mg una vez al día), 2) clozapina (12,5-50mg/día; con control regular cardiológico y hematológico por el riesgo de neutropenia), o quetiapina (25-200mg/día), es el fármaco antipsicótico más conveniente para prescribir, pero sin beneficio observado en los ensayos clínicos.<sup>6,13,34,40</sup>



- **Demencia.** En la enfermedad de Parkinson es frecuente y afecta incluso a 80% de los pacientes. Por lo común, se interrumpe el uso de fármacos en la secuencia siguiente: anticolinérgicos, amantadina, agonistas dopaminérgicos, inhibidores de COMT e inhibidores de MAO-B. Al final, los sujetos con deterioro cognitivo deben recibir la dosis mínima de la levodopa con que se logren efectos antiparkinsonianos significativos y que no agraven la disfunción mental. Los antagonistas colinérgicos como la memantina, la rivastigmina y el donepezilo disminuyen la tasa de deterioro de las medidas de la función cognitiva, y pueden mejorar la atención. Los tratamientos más efectivos que corrijan o prevengan la demencia son una necesidad crítica no cubierta en el tratamiento de la EP.<sup>13,19,36</sup> La rivastigmina (3-12 mg/día) se califica clínicamente útil. El donepezilo y galantamina es posible que sean beneficiosos.<sup>6,39,44</sup>
  - **Alteración del habla.** Es otra fuente de discapacidad para muchos pacientes con EP avanzada. Se espera que las alteraciones del habla y la deglución ocurran a tasas tan altas como el 95% en personas con enfermedad de Parkinson. Los programas de terapia del habla y lenguaje para minimizar los problemas sociales y el riesgo de aspiración pueden ser útiles, pero los beneficios suelen ser transitorios.<sup>1,23,5</sup>
- Tabla.11



Demencia	Rivastigmina, donepezil, galantamina, memantina (153-157)
Ansiedad	Tratar los periodos con benzodiazepinas, Modificar AD (117, 158)
Depresión	Pramipexole, ATC (159,160)
Apatía	Metilfenidato, levodopa, AD (117,161)
Alucinaciones y psicosis	Modificar: iMAO-B, anticolinérgicos, anantadine, AD Clozapina, quetiapina (118)
Hipotensión ortostática	Métodos no farmacológicos* Midrodine, fludrocortisona (162)
Insomnio	Higiene del sueño Levodopa, zolpidem, trazodona (117,163)
Sialorrea	Anticolinérgicos (160)
Disfunción vesical	Ejercicios de piso pélvico Anticolinérgicos (164)
Somnolencia diurna excesiva	Modafinilo Modificar o ajustar AD (117,163)
TCSR	Clonazepam (117,163)
Disfunción eréctil	Sildenafil Apomorfina (117)
Dolor	Ajustar terapia, AINES, antidepresivos (117,165)

\*Medias de comprensión, ingesta de agua, evitar el alcohol y fragmentar las comidas (166). AD: agonista dopaminérgico; ATC: antidepresivo tricíclico; iMAO-B: inhibidor de la monoaminoxidasa tipo B; AINES: antiinflamatorios no esteroides; TCSR: trastorno de conducta del sueño REM.

Tabla. 11 Manejo de los síntomas no motores.<sup>2</sup>



## CAPITULO III. OTROS TRATAMIENTOS MÉDICOS

### 3.1 ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA (ECP)

Es la opción de tratamiento quirúrgico más común<sup>12</sup>.

Es una técnica en la que se implantan electrodos en regiones específicas del cerebro. Las dianas más utilizadas son el núcleo subtalámico (NST) y la parte interna del globo pálido (GPI).<sup>8,12,44</sup>

Los electrodos se conectan por un cable de extensión a un generador de impulsos implantable que proporciona el estímulo eléctrico con parámetros modificables en el núcleo deseado. El mecanismo exacto de cómo la ECP alivia los síntomas de la EP aún no se conoce por completo.<sup>8,12,44</sup> Fig.11, 12

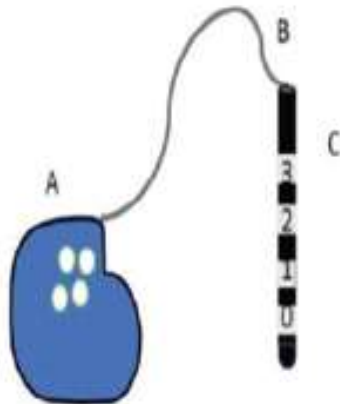


Fig. 12 Elementos y parámetros básicos de la ECP. A=generador de impulsos implantable, B=cable de extensión, C=electrodo multicontacto.<sup>8</sup>



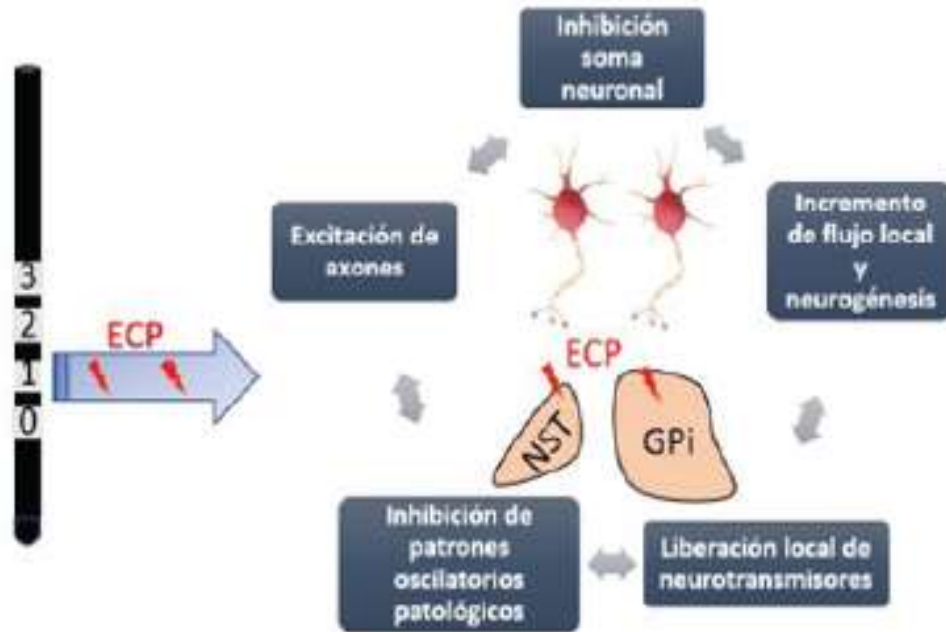


Fig. 13 Mecanismos de acción de la estimulación cerebral profunda (ECP). 8

El neurólogo debe confirmar el diagnóstico de la EP utilizando criterios validados como los del Banco de Cerebros del Reino Unido o los de la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento.<sup>8, 43</sup> Está contraindicada en personas con disfunción cognitiva severa, trastornos psiquiátricos no provocados por fármacos y riesgo alto de tener complicaciones por la cirugía por comorbilidad.

La respuesta clínica a la levodopa es uno de los mejores factores predictivos del beneficio de la ECP. Se considera buena respuesta cuando existe mejoría  $\geq 30\%$ .



---

La ECP está aprobada para reducir algunos de los síntomas de EP avanzada en pacientes que responden a levodopa y que no se controlan con medicamentos. Típicamente, los pacientes están en etapas relativamente avanzadas con complicaciones motoras (fluctuaciones y/o discinesias) y duración promedio de la enfermedad de 12-15 años (18). El temblor severo que no responde a levodopa y otros medicamentos es otra indicación ya que mejora con ECP del NST y del núcleo intermedio ventral del tálamo.

Aunque no hay límite de edad, los menores de 70 años toleran mejor el procedimiento y tienen mejores resultados. La hipertensión arterial y la diabetes, así como cualquier otra, deben controlarse antes de considerar la ECP. La psicosis y la demencia asociada a EP son contraindicaciones para cirugía.<sup>8,35,47</sup>

La ECP logra resultados impresionantes en particular con respecto al temblor y en la reducción del periodo “inactivo” y las discinesias, pero no supera la mejoría ni controla las manifestaciones que no responden a la levodopa tales como el “congelamiento”, caídas y demencia.

En los pacientes de ese tipo, se ha demostrado que la ECP mejora la calidad de vida, en comparación con el mejor tratamiento médico. Hay efectos secundarios del método quirúrgico (hemorragia, infarto, infección), del sistema de ECP (infección, rotura o desplazamiento de un electrodo, úlceras de la piel) o de la estimulación (alteraciones oculares y del habla, calambres musculares, parestesias, depresión y, en raras ocasiones, suicidio).<sup>13,23,47</sup> Tabla. 12



<b>Relacionados con la cirugía</b>	<b>Relacionados con el hardware</b>	<b>Relacionados con la estimulación</b>
Hemorragia intracerebral	Mala función del aparato	Parestesias
Infección	Fractura del electrodo	Contracciones musculares (efecto piramidal)
Convulsiones	Migración del electrodo	Disartria
Mal posicionamiento del electrodo	Erosión del electrodo	Diplopía
Embolismo pulmonar	Infección	Inestabilidad de la marcha y postura
Neumonía	Erosión de la piel	Discinesias
Seroma	Migración del neuroestimulador Dolor en la región del neuroestimulador	Fenómenos visuales Trastornos neuropsiquiátricos: manía, confusión, psicosis, depresión

Tabla. 12 Efectos secundarios posibles de la EPC en la EP.<sup>8</sup>

Las variables de estimulación pueden ajustarse en aspectos como la configuración de electrodos, voltaje, frecuencia y la anchura de pulso para llevar al máximo los beneficios y al mínimo los efectos secundarios. En caso de que éstos sean intolerables, se puede interrumpir la estimulación y extraer el sistema.

Datos de estudios recientes indican que los beneficios después de ECP en NST y GPi son similares, pero la estimulación de GPi se asocia con una menor frecuencia de depresión. Estudios a largo plazo demostraron beneficios continuos en relación con las características motoras clásicas de EP, pero con ECP no evitó que surgieran las alteraciones no dopaminérgicas que siguen siendo una causa de discapacidad. Los estudios han seguido valorando la forma óptima de utilizar ECP (en comparación de la estimulación con baja frecuencia y la que se hace con alta frecuencia). Estudios de ECP en pacientes con EP temprana muestran beneficios en comparación con el tratamiento médico, pero esto debe sopesarse contra el costo del procedimiento y el riesgo de efectos colaterales en pacientes que de otra manera podrían controlarse



bien con medicamentos. No existen estudios con grupo testigo que comparen ECP con otros tratamientos orientados a mejorar la función motora sin ocasionar discinesia. A pesar de que ECP ha mostrado efectividad en el tratamiento de síntomas motores no se sabe si las células eléctricamente estimuladas son de actividad aferente, eferente o una combinación de ambas.<sup>1,44,47</sup>

Las siguientes visitas se programan mensualmente y en ellas se aumenta el voltaje de acuerdo con las necesidades de cada paciente, habitualmente no mayores a 0.4V por lado. En la mayoría de los pacientes se alcanza la estimulación óptima en 4-6 meses.

Dependiendo del éxito alcanzado con la estimulación monopolar, la ECP puede programarse en otras modalidades para optimización de la terapia, incluyendo la estimulación bipolar, la doble monopolar, la tripolar, la direccional y la entrelazada. De igual manera, se ha reportado una increíble eficacia de ECP tras 4, 5 y 10 años post-operación, sin embargo, su efectividad tras 5 y 10 años de estimulación no es tan acentuada como durante los primeros años luego del implante.<sup>3,43,47</sup>

La utilidad de la ECP también puede reducirse en los años futuros si se desarrollan nuevos tratamientos médicos que produzcan los beneficios de la levodopa sin las complicaciones motoras. Hay una exploración activa de nuevos objetivos para la ECP que podrían beneficiar la disfunción de la marcha, depresión y el deterioro cognitivo.<sup>1,44</sup>

La decisión entre ECP-NST o ECP-GPi ha de ser tomada de acuerdo a la sintomatología más clara presentada por el paciente. Si la prioridad es reducir la medicación dopaminérgica entonces ECP-NST es preferible, debido a que



la intervención en este núcleo disminuye la dosis diaria necesaria de L-Dopa hasta en un 50%. Si se desea subir o mantener estable la dosis diaria de L-Dopa, ECP-GPi es una mejor opción. Por otro lado, ECP-NST parece tener mayor efectividad en el control de síntomas motores en Parkinson mientras ECP-GPi tiene mayor efectividad en la reducción de disquinesia; sin embargo, efectos secundarios, tales como déficits cognoscitivos, dificultades de habla, desequilibrio y depresión, se presentan en mayor proporción en ECP-NST comparado con ECP-GPi.

Si bien la ECP superior a 100Hz es efectiva para aliviar temblores, rigidez y bradiquinesia, su uso crónico hace que algunas funciones tales como el habla y la marcha tiendan a empeorar.

Algunos avances tecnológicos recientes han dado paso a la estimulación cerebral profunda adaptable (ECPa), la cual usa retroalimentación de las señales del cerebro para guiar la estimulación.<sup>3,47</sup>

De forma paralela al ajuste del neuroestimulador, se va aumentando el estímulo eléctrico y reduciendo los fármacos. Sin embargo, el objetivo de la ECP de la EP no es el retiro de fármacos.<sup>8,47</sup>



---

## 3.2 IMPLANTE NEURONAL

Ha surgido enorme interés de científicos hacia nuevos tratamientos como posibles medios de aliviar EP. Incluyen terapia celular (como el trasplante de células dopaminérgicas de la nigra fetal o neuronas dopaminérgicas derivadas de células madre), terapia génica, factores tróficos y tratamientos dirigidos contra blancos génicos específicas. Las estrategias de trasplante se basan en el implante de células dopaminérgicas en el cuerpo estriado para sustituir las neuronas dopaminérgicas de la SNc en fase de degeneración.

Se ha demostrado que las células mesencefálicas de la sustancia negra fetal sobreviven al implante, reinervan el cuerpo estriado en forma organotípica y restauran la función motora en modelos de EP.<sup>1</sup>

Debido a las restricciones éticas y prácticas para la obtención de determinados tipos de células madre, gran parte de la investigación actual se ha centrado en desarrollar nuevas formas de obtención de líneas celulares. De esa forma, varias técnicas diferentes han sido empleadas para EP. Se han empleado células madre progenitoras de neuronas o células madre neuronales derivadas de células madre obtenidas de tejido embrionario.<sup>3</sup> Hasta ahora, las células madre no se han probado de forma adecuada en pacientes con EP y conllevan la preocupación adicional de tumores y otros efectos colaterales inesperados. Aunque persiste la necesidad de estudios científicos que intenten evaluar el papel potencial de los tratamientos celulares en la EP, no hay base científica que justifique el tratamiento habitual de los pacientes con EP con células madre, tal como se comercializan en algunos países.<sup>1</sup>



---

### 3.3 TERAPIA GÉNICA

Conlleva la posibilidad de la expresión a largo plazo de una proteína terapéutica con un solo procedimiento; entraña la colocación de ADN de una proteína terapéutica en un vector viral que pueda llegar e incorporarse en el genoma de las células huésped sintetizando y liberando posteriormente de forma continua la proteína terapéutica. El suministro de genes también se explora como un medio para llevar la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos, con o sin tirosina hidroxilasa, al estriado para facilitar la conversión de la levodopa oral en dopamina.

Los estudios en animales sugieren que esta técnica puede tener beneficios antiparkinsonianos con menos complicaciones motoras, y los estudios en pacientes con EP están en curso. Aunque la tecnología de suministro de genes tiene gran potencial y es probable que se use para administrar nuevos tratamientos en el futuro, las técnicas actuales conllevan el riesgo de efectos colaterales no anticipados y no corrigen las manifestaciones no dopaminérgicas de la enfermedad.<sup>1,35</sup>



### 3.4 FACTORES DE PREVENCIÓN

Se han identificado algunos posibles factores protectores en estudios epidemiológicos, como la cafeína, tabaquismo, uso de antiinflamatorios no esteroideos y bloqueadores de los canales del calcio.<sup>1,17,41</sup>

Algunos otros autores, han encontrado menor incidencia de EP en fumadores pasivos que en no fumadores o no expuestos al humo de tabaco. El objetivo más importante en esta línea de investigación es identificar el agente o los agentes del tabaco que proporcionan neuroprotección. Algunos estudios han mostrado mejorías en los síntomas motores, otros estudios no reportan ninguna mejoría e incluso algunos otros han reportado empeoramiento en los síntomas.<sup>19, 23,41</sup>

Parte de las discrepancias encontradas en los resultados de estudios sobre el efecto neuroprotector de la nicotina para EP, tanto en modelos animales como en humanos, podría ser explicada por las metodologías usadas en cada estudio o por la velocidad con que la nicotina es metabolizada en diferentes especies. En cualquier caso, se requieren mayores estudios experimentales.<sup>3</sup>

La cafeína hace parte del grupo de metilxantinas, siendo por tanto un estimulante del sistema nervioso central. Las investigaciones sobre el papel de la cafeína sobre el curso de EP han centrado su atención en el estudio del receptor de adenosina subtipo A2A. Existe evidencia que sugiere que la cafeína altera la farmacodinámica y la farmacocinética del L-Dopa.<sup>3,17,41</sup>

La estructura química, los mecanismos de acción y las propiedades de las tetraciclinas pueden resultar en neuroprotección. Tampoco se ha confirmado la validez de estos hallazgos ni del mecanismo que los explica.<sup>1,</sup>





---

## CAPITULO IV. MANEJO ODONTOLÓGICO

Existen cuatro vías de la dopamina que conectan diferentes regiones del cerebro y afectan la función del cuerpo provocando síntomas por pérdida de la función y a su vez éstos tienen una significativa relevancia para la atención y el tratamiento de la salud bucal. Tabla. 13.<sup>22, 30,45</sup>

Los pacientes con EP experimentan, depresión, trastornos cognitivos, problemas endócrinos, rigidez y lentitud de movimiento en los músculos orofaciales, movimientos faciales involuntarios y movimientos reducidos de la lengua, que pueden causar problemas con la higiene, masticación, el habla y la movilidad de la mandíbula, dolor orofacial, síntomas de la articulación temporomandibular y fractura, atrición y dientes infringidos.<sup>22,24,30</sup>

- Dificultad en la deglución (disfagia) ya que la musculatura involucrada podría funcionar con menor eficiencia, permitir retención de alimentos en la orofaringe y aumentar el riesgo de aspiración por la vía aérea.<sup>11,26,30</sup>
- Sialorrea (saliva excesiva) es un síntoma autonómico que puede causar una vergüenza significativa y una disminución de la calidad de vida en pacientes con enfermedad de Parkinson. Se deben revisar los medicamentos para detectar posibles causas de sialorrea. Las toxinas botulínicas tipo A y B administradas por personas capacitadas, son eficaces para el tratamiento de la sialorrea en pacientes con enfermedad de Parkinson. Las inyecciones se pueden realizar cada 3 meses. El aumento de flujo salival excesivo puede causar irritación de la piel, dermatitis perioral y olor y, en casos graves, puede provocar neumonía por aspiración, infecciones pulmonares y asfixia.<sup>22,26,27</sup>



De febrero de 2018 hasta noviembre de 2019, se realizó un estudio en el Departamento de Neurología del Hospital Universitario Bispebjerg (Copenhague, Dinamarca), sobre las intervenciones fisioterapéuticas e higiénicas orofaciales. Se llegó a la conclusión de que se disminuyó el flujo salival secundario y, por lo tanto, la puntuación de sialorrea. Además, los ejercicios pueden haber entrenado los músculos orofaríngeos, mejorando así la disfagia.<sup>22</sup>

- Disminución del flujo salival (xerostomía) relacionada ampliamente con la terapia farmacológica, aumentando el riesgo de presentar caries y la aparición de infecciones como la candidiasis, el sabor amargo o alteración en la percepción del gusto, siendo un efecto secundario de la medicación especialmente la levodopa. La lengua puede irritarse y aparecer ulceraciones.<sup>27,28,29</sup>

Los aerosoles lubricantes que contienen ácido málico, gel de fisostigmina y sustitutos de la saliva que contienen ácido cítrico parecen ser los más eficaces. Existe alguna evidencia de que los productos herbales que contienen manzanilla y linaza son efectivos, así como el spray de triéster de glicerol oxigenado (OGT) y el uso de goma de mascar sin azúcar. Los productos que incluyen pasta de dientes, enjuagues bucales sin alcohol (Xeros), geles, pastillas y aerosoles que contienen xilitol parecen ser efectivos y seguros para el tratamiento de la xerostomía.<sup>11,27</sup>



- La enfermedad periodontal y edentulismo es significativamente mayor debido a la falta de control en los movimientos musculares, el cual dificulta una buena higiene. También pueden producirse patologías en la articulación temporomandibular, atrición severa y en pacientes con prótesis dental se presenta dificultad para retenerlas en la posición correcta.<sup>11,28,30</sup> La dificultad en la retención y posición correcta de la prótesis dental es común, Packer y otros, investigaron el impacto de los implantes dentales en la calidad de vida en personas con EP, de acuerdo con los resultados destacaron mejora significativa en los ámbitos de la alimentación y satisfacción con la prótesis implantosoportadas, afirmando que esta superaba algunas de las dificultades, ya que son más estables en comparación con las convencionales.<sup>11,23,24.</sup> Una combinación de métodos mecánicos y químicos (solución higienizadora para dentadura) parece ser una buena opción para usuarios de prótesis geriátricas o discapacitadas, ya que se ha informado que proporciona la mejor limpieza de prótesis.<sup>30</sup>
- Manejo en el consultorio: Los temblores y la rigidez muscular pueden generar dificultad en el examen clínico intrabucal, es importante que las citas sean cortas, monitorear los signos vitales antes, durante y después de la consulta las cuales no deben durar más de 45 min si es posible y de preferencia programarlas en la mañana, noventa minutos después de la administración del fármaco antiparkinsoniano, ya que existen reportes que afirman buena colaboración por parte del paciente en este periodo; para evitar riesgo de aspiración 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, cantidades más pequeñas de agua, manteniendo el sillón a 30-45 grados o más (posición Semi-Fowler).



---

La presencia del cuidador o familiar es obligatoria, la odontología a cuatro manos puede ser necesaria.<sup>11,27</sup>

A los pacientes con EP que reciben 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 la taquicardia y la hipertensión; a los enfermos que estén bajo tratamiento con rasagilina (inhibidor de 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 procedimientos de emergencia, pueden emplearse benzodiazepinas, mivacurium, fentanilo, morfina o codeína, con cautela.<sup>11</sup>

Los productos de clorhexidina no deben ser utilizados de forma rutinaria por pacientes con prácticas adecuadas de higiene y salud bucal. Sin embargo, pueden ser útiles como tratamiento a corto plazo para controlar el sangrado en aquellos que tienen una higiene bucal muy deficiente. Los pacientes y los cuidadores necesitan instrucciones sobre el uso apropiado de la pasta de dientes con alto contenido de flúor (más de 1000 ppm), que incluye cepillarse los dientes durante 2 minutos, escupir la pasta de dientes sin enjuagar y evitar alimentos y bebidas durante 30 minutos después de su uso.<sup>27</sup>

Se deben tener visitas frecuentes con un intervalo de cada 3-4 meses con un odontólogo para evaluar la salud bucal y reforzar los hábitos positivos de higiene, realizar un tratamiento profiláctico (cada 6 meses) e identificar los



---

problemas dentales de manera temprana. Una vez que la enfermedad de Parkinson progresa, puede ser útil aumentar la frecuencia de las citas a tratamientos mensuales más cortos para eliminar los restos y el cálculo de los dientes y las encías.

El barniz de flúor aplicado profesionalmente después de un tratamiento profiláctico profesional también puede ser útil para prevenir la caries

La instrucción por parte del profesional en el área de la salud bucal, en cuanto a una buena higiene oral es fundamental para la prevención de patologías orales y es recomendable la utilización del cepillo eléctrico reemplazando la cabeza cada 3 meses, irrigador e hilo dental.<sup>11, 22,25</sup>



	<b>Función</b>	<b>Síntomas por pérdida de función</b>	<b>Relevancia para la atención y el tratamiento de la salud bucal</b>
<b>Camino 1</b>			
<b>Vía nigroestriada</b>	Control del movimiento muscular suave	Movimientos retrasados y descoordinados. Específicamente: bradicinesia (movimiento lento); rigidez muscular; inestabilidad postural; temblor de reposo	La bradicinesia puede afectar la cara y la laringe / faringe, lo que resulta en una reducción de la expresión facial, alteraciones de la masticación y la deglución y dificultades para hablar. Los temblores comúnmente comienzan en las manos /dedos, afectan la destreza manual y puede extenderse para afectar los labios, el mentón, la lengua y la mandíbula. El dolor muscular a menudo acompaña a la rigidez muscular y los músculos de la masticación y la apertura de la boca suelen verse afectados.
<b>Camino 2</b>			
<b>Vía mesolímbica</b>	Sentimientos de placer, satisfacción, motivación, deseo y emoción general	Depresión Apatía Trastornos relacionados a la ansiedad	Puede afectar la motivación (para la higiene bucal diaria y la asistencia a las citas), puede afectar la capacidad para tolerar el cuidado dental
<b>Si bien la dopamina baja puede influir directamente en el estado de ánimo y el bienestar emocional, los problemas físicos y funcionales que experimentan los pacientes y el estrés psicológico de vivir con una enfermedad crónica pueden contribuir a los picos de los síntomas depresivos al inicio y deterioro de la enfermedad.</b>			
<b>Camino 3</b>			
<b>Vía mesocortical</b>	Cognición, memoria, atención / enfoque mental y aprendizaje, comportamiento emocional	Trastornos cognitivos y emocionales. Que van desde una leve pérdida de concentración a demencia severa	Puede afectar la capacidad funcional, la capacidad para tomar decisiones sobre el tratamiento dental, la capacidad para tolerar el tratamiento dental
<b>Aproximadamente el 40% de los pacientes desarrollan demencia asociada a la EP de 10 a 15 años después del diagnóstico. Otros pueden desarrollar problemas antes que otros síntomas de Parkinson. Si bien esto se denomina “demencia con cuerpos de Lewy”, los dos trastornos generalmente se consideran parte integrante del mismo espectro de enfermedades.</b>			
<b>Camino 4</b>			
<b>Tuberoinfundibular ruta</b>	Control del sistema endocrino hipofisario hipotalámico	Problemas endocrinos	Puede afectar significativamente el ASA y el estado de dependencia. Puede requerir equipo / acceso especializado para la atención. Mayor riesgo de sequedad en la boca.
<b>Si bien la pérdida de neuronas dopaminérgicas es el problema fundamental en la EP, también se observa una disminución de la noradrenalina y la 5-hidroxitriptamina. Esto contribuye a alteraciones autonómicas, incluidas variaciones de la presión arterial, disritmias cardíacas, sudoración excesiva, sequedad de la boca, problemas de digestión, disfunción de la vejiga, intestino y sexual, y alteraciones del sueño.</b>			

Tabla. 13 Vías de la dopamina y signos / síntomas de la EP <sup>2</sup>



---

## CONCLUSIONES

Las vías dopaminérgicas son una ruta de neuronas que transmiten la dopamina de una zona a otra y ésta es fundamental para el bienestar en general. En el caso de la EP la reducción de los niveles de dopamina en la vía nigroestriada provoca el descontrol de los movimientos motores.

En lo referente a la atención odontológica, es primordial conocer la etapa de la patología en que se encuentra el paciente y a partir de ahí adecuar la terapia odontológica que se va a brindar, ya que dependiendo de la gravedad de los signos y síntomas la apertura de la boca suele verse afectada y es más complicado efectuar el mantenimiento de la higiene bucal y la realización de tratamientos debido al dolor muscular y la rigidez.

Las deficiencias motoras, intelectuales y conductuales y los problemas de salivación perjudican la salud bucal; en tanto que, la depresión, apatía y trastornos relacionados a la ansiedad aumentan el riesgo periodontal, ya que el individuo pierde la motivación para la higiene bucal diaria y la asistencia a las citas como efecto de los fármacos, de igual manera puede afectar la capacidad para tolerar el cuidado dental.

El incremento en el riesgo de caries y pérdida de dientes se asocia con la masticación, la deglución reducida y la retención de alimentos.

La ruta clínica abarca la comunicación, la cooperación, la educación, la prevención, el acceso y el consentimiento del paciente. Por ello, resulta necesario que a partir de la detección temprana de la EP, se lleve a cabo un diagnóstico odontológico integral con revisiones periódicas como parte del tratamiento interdisciplinario, a fin de estar atentos al desarrollo de problemas en la cavidad oral y en caso de requerirse implementar procedimientos y control de las mismas.



---

Para planificar el tratamiento de personas con EP, es necesario también un enfoque multidisciplinario y personalizado. Cabe señalar que en el trabajo odontológico general muchos pacientes con EP pueden tratarse de manera segura, no obstante en ocasiones es necesario canalizarlos a servicios especializados cuando se encuentran en etapas más avanzadas de la enfermedad.

Hay que destacar que las personas con EP a menudo dependerán del apoyo de familiares o cuidadores profesionales, por lo que es fundamental que el cirujano dentista mantenga un estrecho contacto con el paciente y el cuidador, con el fin de que reciban instrucciones sobre las estrategias y la necesidad de efectuar una higiene bucal adecuada a través del cepillado asistido y de técnicas que se irán ajustando según la evolución de la enfermedad.

Como odontólogos es necesario que nos encontremos a la vanguardia de los avances en los tratamientos médicos y odontológicos que puedan aplicarse para mejorar la calidad y aumento de la esperanza de vida de las personas con EP; sin embargo, esto aún requiere más investigación.

Deseando que en un futuro la atención bucal para pacientes con enfermedad de Parkinson sea más eficiente y se implementen nuevas técnicas derivando con ello un menor costo y un mayor alcance a la población.





---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fauci, Wilson, Harrison TR. Principios de Medicina Interna. 20a ed. Nueva York, NY, Estados Unidos de América: McGraw-Hill Professional Publishing; 2018. Capítulo 427: Enfermedad de Parkinson.
2. Marín DS, Universidad Tecnológica de Pereira, Carmona H, Ibarra M, Gámez M, Universidad Tecnológica de Pereira, et al. Enfermedad de Parkinson: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Rev Univ Ind Santander Salud. 2018; 50 (1): 79–92.
3. Hurtado F, Cardenas MAN, Cardenas F, León LA. La Enfermedad de Parkinson: Etiología, Tratamientos y Factores Preventivos. Univ Psychol [Internet]. 2017; 15 (5).
4. Cook Shukla Lola, Schulzs Jeanine, Farlow Janice, Pankratz Nathan D., Wojcieszek Joanne, Foroud Tatiana. Parkinson Disease Overview. Gene Reviews. 2019 :1-12
5. Dumican M, Watts C. Self-perceptions of speech, voice, and swallowing in motor phenotypes of Parkinson's disease. Clin Park Relat Disord. 2020; 3 (100074): 100074.
6. Rodríguez García Pedro Luis. Diagnóstico y tratamiento médico de la enfermedad de Parkinson. Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía. 2020. 10 (1)
7. Moreno López CL, Bernal-Pacheco Ó, Barrios Vincos G, Cerquera Cleves SC. Enfermedad de Parkinson y covid-19: una pandemia en medio de otra. Acta neurol colomb. 2020; 36 (2 Supl. 1):39–46.
8. Leal Ortega Roberto. Estimulación cerebral profunda para la enfermedad de Parkinson: criterios de selección, abordaje quirúrgico, efectos secundarios y controversias. Revista Biomédica. 2021. 32(2):



9. Galicia P. Parkinson Galicia [Internet]. Parkinsongaliciacoruna.org. [citado el 20 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://parkinsongaliciacoruna.org/>
10. Alvarado M. Neuropatía Periférica en la enfermedad de Parkinson. Rev Neuropsiquiatr. 2021; 83(4):269–77.
11. Harris Ricardo J, Fortich Mesa N, Díaz Caballero A. Fisiopatología y manifestaciones bucales de la enfermedad de Parkinson: Una revisión actualizada. Av Odontoestomatol. 2013; 29(3):151–7.
12. Keenan M. Parkinsonism. Salem Press Encyclopedia of Health,; 2020
13. Thomas M, editor. Inflammation in Parkinson’s disease: Scientific and clinical aspects. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2016.
14. Mestre TA, Macklin EA, Ascherio A, Ferreira JJ, Lang AE, Schwarzschild MA, et al. Expectations of benefit in a trial of a candidate disease-modifying treatment for Parkinson disease. Mov Disord. 2021; 36(8):1964–7.
15. Camacho Martha, Groenlandia Julia C., Williams-Gray Caroline H. La escala de disfunción gastrointestinal para la enfermedad de Parkinson. International Parkinson and Movement Disorder Society. 2021; 36(10): 2358-2366
16. Galicia P. Tratamiento Farmacológico [Internet]. Parkinsongaliciacoruna.org. [citado el 20 de octubre de 2021]. Disponible en: [https://parkinsongaliciacoruna.org/tratamiento\\_farmacologico\\_parkinson.html](https://parkinsongaliciacoruna.org/tratamiento_farmacologico_parkinson.html)
17. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. Clin Geriatr Med. 2020; 36(1):1–12.



18. Zhang J-F, Wang X-X, Feng Y, Fekete R, Jankovic J, Wu Y-C. Impulse control disorders in Parkinson's disease: Epidemiology, pathogenesis and therapeutic strategies. *Front Psychiatry*. 2021; 12:635494.
19. Gonzalez-Latapi P, Bayram E, Litvan I, Marras C. Cognitive impairment in Parkinson's Disease: Epidemiology, clinical profile, protective and risk factors. *Behav Sci (Basel)*. 2021; 11(5):74.
20. Teive HAG, Munhoz RP, Lees AJ. Parkinson's disease - 200 years: the outstanding contribution of "Old Hubert". *Arq Neuropsiquiatr*. 2017; 75(3):192–4.
21. Arredondo-Blanco K, Zerón-Martínez R, Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A. Breve recorrido histórico de la enfermedad de Parkinson a 200 años de su descripción. *Gac Med Mex*. 2018; 154(6):719–26.
22. Baram S, Karlsborg M, Øzhayat EB, Bakke M. Effect of orofacial physiotherapeutic and hygiene interventions on oral health-related quality of life in patients with Parkinson's disease: A randomised controlled trial. *J Oral Rehabil*. 2021; 48(9):1035–43.
23. Kaka S, Lane H, Sherwin E. Dentistry and Parkinson's disease: learnings from two case reports. *Br Dent J*. 2019; 227(1):30–6.
24. Ribeiro GR, Campos CH, Rodrigues Garcia RCM. Parkinson's disease impairs masticatory function. *Clin Oral Investig*. 2017; 21(4):1149–56.
25. Baram S, Karlsborg M, Bakke M. Improvement of oral function and hygiene in Parkinson's disease: A randomised controlled clinical trial. *J Oral Rehabil*. 2020; 47(3):370–6.
26. Ruiz-Roca JA, Martínez-Izquierdo A, Mengual-Pujante D, López EP-F, López-Jornet P. Is YouTube a useful tool for oral care in patients with Parkinson's disease? *Spec Care Dentist*. 2020; 40(5):464–9.



27. Gosnell R, Lazear J, Hemphill JC, Dotson D. Development of guidelines for improving oral health in individuals with Parkinson's disease. *Gerodontology*. 2019; 36(3):229–35.
28. Rodrigues Ribeiro G, Heitor Campos C, Barbosa Câmara-Souza M, Fraga do Amaral C, Rodrigues Garcia RCM. Masticatory function and oral sensorimotor ability in Parkinson's disease: Levodopa on versus off periods. *Spec Care Dentist*. 2019; 39(2):77–83.
29. Kaur T, Uppoor A, Naik D. Parkinson's disease and periodontitis - the missing link? A review. *Gerodontology*. 2016; 33(4):434–8.
30. Ribeiro GR, Campos CH, Garcia RCMR. Removable prosthesis hygiene in elders with Parkinson's disease. *Spec Care Dentist*. 2017; 37(6):277–81.
31. In-home falls risk assessment in Parkinson disease: A guide for clinicians. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021; 102(10):2051–4.
32. Goldman L, Ausiello DA, Schafer AI, editores. *Goldman-Cecil. Tratado de Medicina Interna*. 26a ed. Elsevier; 2021.
33. Brown L. ClinicalKey. *J Med Libr Assoc*. 2013; 101(4):342–3.
34. Brown L. ClinicalKey. *J Med Libr Assoc*. 2018; 101(4):342–3. *Fisterra. Manejo de las complicaciones no motoras de la enfermedad de Parkinson*.
35. Roa ES, Tolosa Sarró E. Trastornos del movimiento. Concepto, epidemiología y clasificación. *Medicine*. 2021; 8(94):5075–80. Capítulo 178 1408-1414
36. Chou L Kelvin. *Clinical manifestations of Parkinson disease*. UpToDate. 2021.
37. Perimutter Joel S. *Evaluación de las manifestaciones de la enfermedad de Parkinson. Protocolos actuales en neurociencia*. 2009; 49 (1)
38. Spindler Meredith A., Torsy Daniel. *Initial pharmacologic treatment of Parkinson disease*. UpToDate. 2021



39. Chou Kelvin L. Diagnosis and differential diagnosis of Parkinson disease. UpToDate. 2021
40. Oliver David, Veronese Simone. Palliative approach to Parkinson disease and parkinsonian disorders. UpToDate. 2021
41. Jankovic Joseph. Etiology and pathogenesis of Parkinson disease. UpToDate. 2021
42. Chahine Lana, Tarsy Daniel. Management of nonmotor symptoms in Parkinson disease. UpToDate. 2021
43. Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Parkinson. Inicial y avanzada en el tercer nivel de atención. Guía de Práctica Clínica, México, CENETEC; 2010
44. Recomendaciones de Práctica Clínica en la Enfermedad de Parkinson, GATM, SAN; 2017
45. Deyanira Cabrera Escobar, LGV. Atención estomatológica integral a los pacientes con enfermedad de Parkinson. 2018. 2018; 152–4.
46. Westover MB, Decroos E, Bianchi M. Neurología de Bolsillo. 2a ed. Baltimore, MD, Estados Unidos de América: Wolters Kluwer Health; 2017
47. Chou Kelvin L. Device-assisted and lesioning procedures for Parkinson disease. UpToDate. 2021
48. Enfermedad de Parkinson [Internet]. MayoClinic.org. [citado el 12 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/parkinsons-disease/diagnosis-treatment/drc-20376062>
49. Clarke CE, Patel S, Ives N, Rick CE, Woolley R, Wheatley K, et al. UK Parkinson's disease society brain bank diagnostic criteria. NIHR Journals Library; 2016.



- 
50. Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. y col. Enfermedad de Parkinson. Nat Rev Dis Primers (3), 17013; 2017
  51. R. Balestrino AS. Parkinson's disease. The official journal of the european academy of neurology.27 (1) 2019; 27–42.